

I. Reimann, G. Hollatz und Th. Eckert

Untersuchungen zur lichtinduzierten Autoxidation von Polyäthylenglykolen

2. Mitt.: Reduzierende Verbindungen (Glykolaldehyd) als Sekundärprodukte der Autoxidation

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Münster
(Eingegangen am 15. Juni 1973)

Die reduzierenden Eigenschaften von Polyäthylenglykolen gehen auf Sekundärprodukte der Autoxidation zurück. Als ein Sekundärprodukt wurde Glykolaldehyd nachgewiesen.

Investigations of the Light-induced Autoxidation of Polyethylene Glycols

The reducing properties of polyethylene glycols (PEG) are caused by secondary products of the autoxidation of PEG. It is shown that glycolaldehyde is one of these secondary products of autoxidation.

In Zusammenhang mit Untersuchungen von Polyäthylenglykolen (PÄG) als pharmazeutische Hilfsstoffe finden sich in der Literatur und in den Arzneibüchern Angaben über reduzierende Eigenschaften der PÄG, für die Spuren niederer Aldehyde (Acetaldehyd und Formaldehyd) verantwortlich gemacht werden^{1,2}, die in Nebenreaktionen bei der Fabrikation entstehen³. Einige Arzneibücher haben daher Prüfungen auf die reduzierenden Eigenschaften von PÄG aufgenommen..

Die in der ersten Mitteilung beschriebene Hydroperoxidbildung bei PÄG ließ die Frage interessant erscheinen, inwieweit die Reduktionseigenschaften der PÄG nicht nur auf Nebenreaktionen beim Herstellungsprozeß, sondern auch auf einen Abbau von Hydroperoxiden unter Bildung von reduzierenden Sekundärprodukten zurückzuführen sind. Vorausgesetzt die in PÄG gebildeten Hydroperoxide werden auf einem dem Diäthyläther-Hydroperoxid analogen Wege abgebaut⁴⁻⁶, so ist zu erwarten, daß neben einer Reihe von Polyglykolaldehyden jeweils am Ende der PÄG-Kette Glykolaldehyd entsteht.

1 W. Horsch, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 99, 99 (1960).

2 D.B. Meyers, M.V. Nadkarni und L.C. Zopf, J. Amer. pharmac. Assoc. (Pract. Ed.) 11, 32 (1950).

3 J. Büchi, H. Flück, A. Mirimanoff und L. Anker, Kommentar zur Pharm. Helv., Ed. quinta, Suppl. III, 1963, S. 90.

4 A. Rieche, Angew. Chem. 44, 896 (1931).

5 A. Rieche und R. Meister, Angew. Chem. 49, 101 (1936).

6 A. Rieche, Angew. Chem. 70, 251 (1958).

1. Nachweis von Glykolaldehyd

Eine für Glykolaldehyd spezifische Farbreaktion mit *Diphenylamin* wurde von Dische und Borenfreund⁷⁾ beschrieben. PÄG 400, das längere Zeit im Tageslichtschrank gelagert hatte, zeigte eine positive Reaktion. Das Absorptionsmaximum des Spektrums lag erwartungsgemäß bei 660 nm. Frisches PÄG 400 zeigte dagegen keine Farbreaktion.

Versuche mit *Chromotropsäure* ergaben, daß dieses vielfach für den Nachweis von Formaldehyd verwendete Reagens⁸⁻¹¹⁾ unter den gleichen Bedingungen auch mit Glykolaldehyd unter Bildung einer olivgrünen Färbung reagiert. Während das Reaktionsprodukt des Formaldehyd mit Chromotropsäure im langwelligen Bereich ein Maximum bei 575 nm aufweist, hat das Spektrum der Glykolaldehyd-Chromotropsäure-Reaktion ein Maximum bei 720 nm. Die Absorptionsbanden von Glykolaldehyd und Formaldehyd liegen somit weit genug auseinander, um eine Bestimmung beider Aldehyde nebeneinander zu ermöglichen.

Wird die Chromotropsäurereaktion mit am Licht gelagerten PÄG 400 durchgeführt, so tritt regelmäßig die für Glykolaldehyd kennzeichnende Absorptionsbande bei 720 nm auf, während ein frisches Handelsprodukt nur eine schwache Absorption zeigt.

In einem Gemisch von „Polyglykolaldehyden“, das als Produkt der Autoxidation zu erwarten ist, ergibt sich für die Identifizierung von Glykolaldehyd der analytisch günstige Sonderfall, daß Glykolaldehyd als α -Hydroxyaldehyd ein *Osazon* bildet, das sich infolge anderer Lösungs- und Kristallisationseigenschaften relativ gut von den übrigen, gegebenenfalls als Hydrazone vorliegenden „Polyglykolaldehyden“ abtrennen läßt.

Durch Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurde aus PÄG 400, das mehrere Monate am Licht gelagert worden war, Glykolaldehyd-2,4-dinitrophenylosazon erhalten.

2. Korrelation des Hydroperoxidabbaus mit den Reduktionseigenschaften

Die Vermutung, daß die Reduktionseigenschaften von PÄG mit einem Abbau der Hydroperoxide unter Bildung von Sekundärprodukten in Zusammenhang stehen, fände eine Bestätigung, wenn eine Abnahme der Hydroperoxide zeitlich mit der Zunahme der Reduktionseigenschaften zusammenfielen. Ein derartiger Zusammenhang kann jedoch nur dann sichtbar werden, wenn für den Autoxidationsprozeß nur eine begrenzte Sauerstoffmenge zur Verfügung steht (keine laufende Begasung!), so daß Hydroperoxide nicht laufend neu gebildet werden.

7 Z. Dische und E. Borenfreund, *J. biol. Chemistry* 180, 1297 (1949).

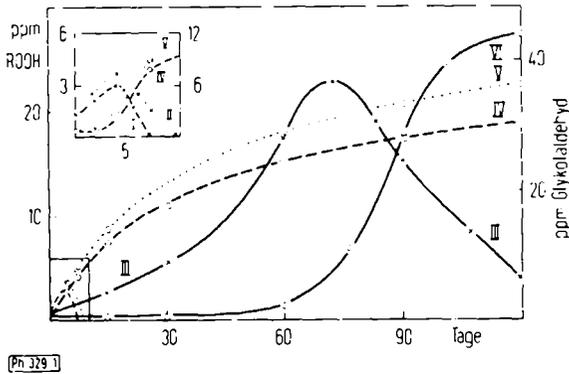
8 E. Eegriwe, *Z. analyt. Chem.* 110, 22 (1937).

9 E. Bremanis, *Z. analyt. Chem.* 130, 44 (1949).

10 E. Sawicki, *Microchem. J. Sympos.* 2, 59 (1962).

11 H. Auterhoff und K. Fuchs, *Dtsch. Apotheker-Ztg.*, 109, 537 (1969).

Zur Erfassung der Reduktionseigenschaften von PÄG wurde die Tetrazolblau-Reaktion¹²⁻¹⁴⁾ durchgeführt und die erhaltenen Werte auf Glykolaldehyd umgerechnet. In Abb. 1 sind die Konzentration der Hydroperoxide und die Zunahme der Reduktionseigenschaft synoptisch dargestellt.



[Ph 329]

Abb. 1: PÄG 400: Konzentration von Hydroperoxiden (I bis III) und Reduktionseigenschaft (berechnet als Glykolaldehyd; IV bis VI) in Weißglas (I u. IV) (· - - - -), Polyäthylen (II u. V) (· · · · ·) und Normalbraunglas (III u. VI) (—————).

Aus Abb. 1 geht hervor, daß der Peroxidabbau und das Anwachsen der Reduktionseigenschaften zeitlich zusammenfallen. Daraus läßt sich schließen, daß die Entwicklung des Reduktionsvermögens von PÄG 400 durch Sekundärprodukte (Glykolaldehyd u. a.) des Hydroperoxidabbaus bedingt ist.

Der zeitliche Verlauf der Peroxidkonzentrationen und der Reduktionseigenschaften in PÄG ist weitgehend von der Lichtdurchlässigkeit der Aufbewahrungsgefäße abhängig. Braunes Glas schützt nicht vor Autoxidation, kann aber den Prozeß verzögern. Die Verhinderung der Bildung von Hydroperoxiden und reduzierenden Verbindungen konnte nur bei einem völlig dunkel und unter Luftabschluß gelagerten PÄG erreicht werden (Beobachtungszeitraum über 20 Monate).

Die Untersuchungen lassen weiter erkennen, daß eine Prüfung allein auf Hydroperoxide oder allein auf Reduktionseigenschaften noch nichts über den Grad der Autoxidation aussagen. Am Beispiel der hellen Gefäße wird deutlich, daß die Autoxidation schon weit fortgeschritten sein kann, ohne daß Peroxide nachgewiesen werden. Andererseits wächst der Peroxidgehalt in braunen Gefäßen viel stärker an,

12 U. S. P. XVIII, 1970.

13 H. Auerhoff, Dtsch. Apotheker-Ztg. 102, 765 (1962).

14 H. Möhrle und D. Schittenhelm, Pharmaz. Ztg. 112, 1400 (1967).

ohne daß zunächst reduzierende Eigenschaften auftreten. Aus diesem Sachverhalt ergibt sich, daß eine sinnvolle Prüfung der PÄG den Nachweis auf Peroxide und auf reduzierende Verbindungen enthalten muß. Beide Nachweise sind auch im Hinblick auf die vielfach beschriebenen Unverträglichkeiten von PÄG mit Arzneistoffen¹⁵⁻¹⁷⁾ wichtig, da diese auf Umsetzungen mit Peroxiden oder Aldehyden beruhen können.

Beschreibung der Versuche

Nachweis von Glykolaldehyd mit Diphenylamin

Reagenzlösung: 1 % Diphenylamin in Eisessig 99 %.

Trichloressigsäurelösung: 10,0 g CCl_3COOH / 10 ml H_2O

Probeflösung: 4,0 g PÄG 400 / 10 ml H_2O bzw. 2,5 mg Glykolaldehyd / 100 ml H_2O

Ansatz: 1,00 ml Probeflösung
0,20 ml Trichloressigsäurelösung
2,40 ml Diphenylamin-Lösung

Nach guter Durchmischung wurden die Ansätze 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt und die Spektren nach 10 Min. Abkühlzeit im Spektralphotometer (DMR 21) aufgenommen.

Nachweis von Glykolaldehyd mit Chromotropsäure

Reagenzien: 1,0 g Chromotropsäure / 100 ml H_2O

PÄG 400-Lösung: 1,0 g PÄG 400 / 10 ml H_2O

Glykolaldehyd-Standardlösung: 20,0 mg Glykolaldehyd p. a. Merck / 100 ml H_2O

Ansatz: PÄG-Probeflösung (bzw. Glykolaldehydlösung) 1,00 ml
Chromotropsäurelösung 0,50 ml
Schwefelsäure 96 % 5,00 ml

Die Probeflösung wurde mit der Reagenzlösung versetzt und unter Kühlen und Mischen die Schwefelsäure langsam hinzugegeben. Der Ansatz wurde 60 Min. bei 60° im Wasserbad erwärmt, anschließend 20 Min. im Dunkeln im kalten Wasser abgekühlt und die Spektren gegen einen entsprechenden Blindwert aufgenommen.

Nachweis als Glykolaldehyd-2,4-dinitrophenylosazon

Reagens: 15,0 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin (p. A. Merck) wurden in einem lauwarmen Gemisch von 180 ml konz. Schwefelsäure und 400 ml Wasser gelöst und mit Wasser auf 1000 ml aufgefüllt.

1,5 kg PÄG 400, das mehrere Monate in einem hellen Polyäthylenkanister unter Licht- und Lufteinfluß gelagert worden war, wurde nach Verdünnen mit 500 ml Wasser auf dem siedenden Wasserbad mit 1000 ml 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens versetzt und 30 Min. weiter erhitzt. Der in der Hitze unlösliche Niederschlag wurde abgetrennt, mit Wasser bis zum Abfließen farbloser Waschwässer und anschließend mit heißem Äthanol gewaschen. Nach mehrfacher Umkristallisation aus Nitrobenzol wurden orangefarbene Kristallnadeln erhalten.

Schmp. 325 – 328° (Lit.¹⁸⁾: 330 – 333°)

15 W. Beuttner und K. Steiger-Trippi, Schweiz. Apotheker-Ztg. 96, 293, 313, 346 (1958).

16 K. Thoma, E. Ullmann und G. Zelfel, Arch. Pharmaz. 295, 670 (1962).

17 L.V. Coates, M.M. Pashley und K. Tattersall, J. Pharmacy Pharmacol. 13, 620 (1961).

18 W. Schulze und G. Letsch, Chem. Ber. 94, 2755 (1961).

$C_{14}H_{10}N_8O_8$ (418,3)

Ber.: C 40,20, H 2,41; N 26,79.

Gef.: C 40,20; H 2,91; N 26,53.

Ein mit authentischem Glykolaldehyd in gleicher Weise hergestelltes Glykolaldehyd-2,4-dinitrophenylosazon (Schmp. 325 – 328°) zeigte im Mischschmp. mit dem aus PÄG erhaltenen Produkt ebenfalls ein Schmelzintervall von 325 – 328°.

Die Identität der beiden Osazone ergibt sich weiterhin aus den IR-Spektren.

Erfassung der Reduktionseigenschaften mit Tetrazolblau

Tetrazolblaulösung: 0,5 g Tetrazolblau / 100 ml Methanol

10 % Tetramethylammoniumhydroxidlösung (TMAH): 10 ml/ 100 ml Methanol

Versuchsansatz:	Probe	5,00 g PÄG 400
	Methanol	5,00 ml
	Tetrazolblaulösung	1,00 ml
	TMAH 1 %	1,00 ml

Ansatz für Eichkurve:	Glykolaldehyd (1 – 50 ppm in Methanol)	5,00 ml
	PÄG 400, frisch	5,00 g
	Tetrazolblaulösung	1,00 ml
	TMAH 1 %	1,00 ml

Die Lösungen wurden in dieser Reihenfolge in 25 ml-Erlenmeyerkölbchen mit Schliffstopfen einpipettiert und nach kurzem Durchmischen 90 Min. im Dunkeln stehengelassen. Anschließend wurde 1 ml des Ansatzes in einem 10 ml Meßkölbchen mit Methanol verdünnt und die Absorption bei 525 nm gegen einen entsprechenden Blindwert (Ansatz mit 10,00 ml Methanol) bestimmt.

Anschrift: Prof. Dr. Th. Eckert, 44 Münster, Hittorfstr. 58 – 62

[Ph 329]

H. Auterhoff und A. Weinmann¹⁾

Zur Kenntnis der Reaktion von Pyridinderivaten mit Chlordinitrobenzol

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen
(Eingegangen am 18. Juni 1973)

Pyridin, Nicotinamid und Nicotin wurden mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol zu den entsprechenden Pyridiniumsalzen umgesetzt. Bei Behandlung dieser mit Alkali bildeten sich stets die alkalifreien Glutaconaldehyde. Beim Erhitzen der Glutaconaldehyde mit Methanol entstand aus Pyridin und Nicotin Dinitroanisol, das im Falle des Nicotinamids nicht gefunden wurde. Mit Salzsäure bildete sich aus den Glutaconaldehydderivaten Dinitroanilin.

Bei den substituierten Pyridinderivaten ist die Spaltung des Pyridinringes am C-2 und C-6 denkbar, gefunden wurde stets eine Spaltung am C-2

¹ Aus der Dissertation von Annemarie Weinmann, Tübingen 1973.