

# ÜBER DAS PAPIERCHROMATOGRAPHISCHE VERHALTEN DER ANTIHISTAMINICA, ATARACTICA UND GANGLIOPLEGICA IM ZUSAMMENHANG MIT DER KONSTITUTION\*

J. VEČERKOVÁ, M. ŠULCOVÁ UND K. KÁCL  
*Laboratorium für Toxikologie und gerichtliche Chemie  
der Karls Universität,  
Prag (Tschechoslowakei)*

(Eingegangen den 22. Juni 1961)

In einigen Mitteilungen<sup>1-3</sup> haben wir den Vorteil des Systems mit umgekehrten Phasen Petroleum/Äthanol-Wasser-Ammoniak für die papierchromatographische Bestimmung der Antihistaminica und Ataractica demonstriert. Während der Arbeit in diesem System wurde bemerkt, dass die  $R_F$ -Werte der angeführten Verbindungen durch den Äthanolgehalt in der mobilen Phase beeinflusst werden. Aus diesem Grunde haben wir die Frage dieses Zusammenhanges näher studiert. Zweck dieser Arbeit war, ein Verhältnis der Komponenten in der mobilen Phase festzustellen, in welchem gute Trenneffekte für die einzelnen Präparate erzielt werden können, und weiter eine Gesetzmässigkeit zwischen den  $R_F$ -Werten und der Zusammensetzung der mobilen Phase abzuleiten.

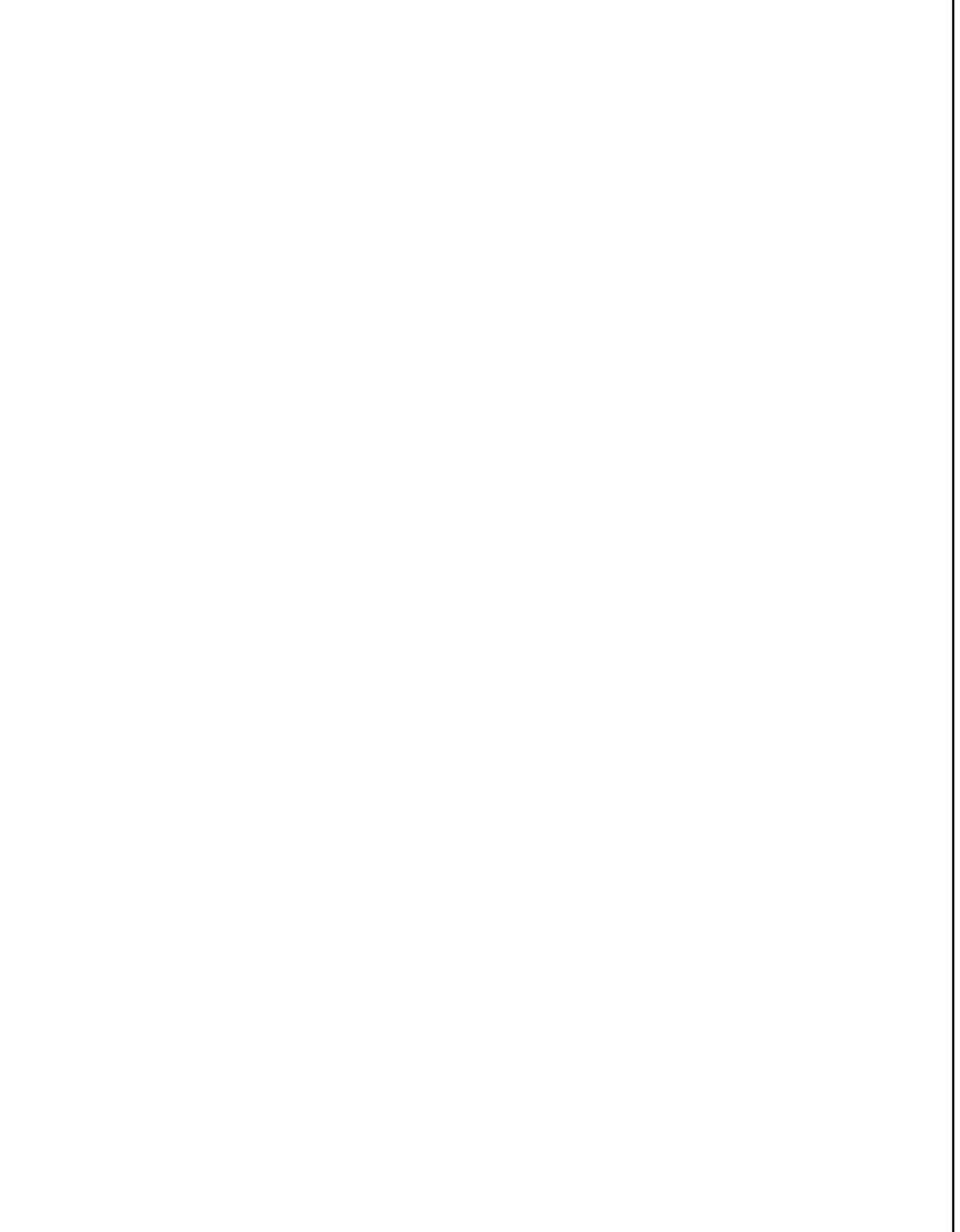
## EXPERIMENTELLER TEIL

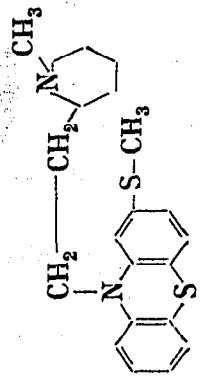
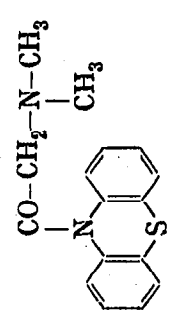
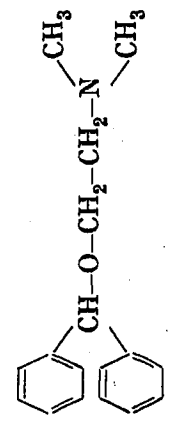
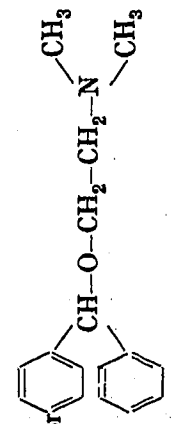
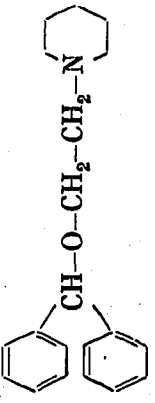
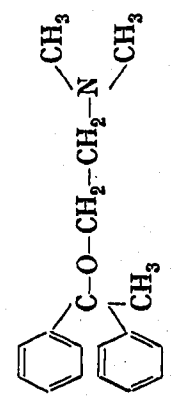
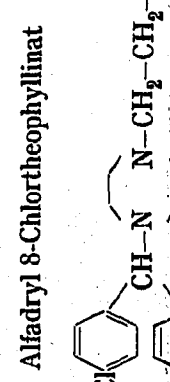
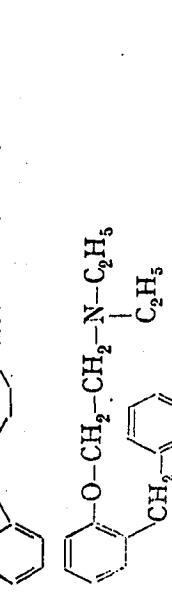
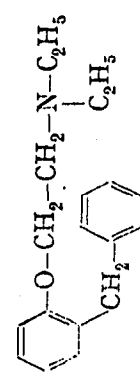
Es wurden 24 Präparate aus der Reihe der Antihistaminica, Ataractica und Ganglioplegica ausgewählt, von denen 20 Verbindungen tertiären Stickstoff in der Seitenkette oder im Ring besitzen und vier aliphatischen quartären Stickstoff haben (Tabelle I). Die Standardlösungen wurden in einer Konzentration von 2 mg/ml durch Lösen der Salze der angeführten Verbindungen in 96 %-igem Äthanol hergestellt und vor Licht geschützt aufbewahrt.

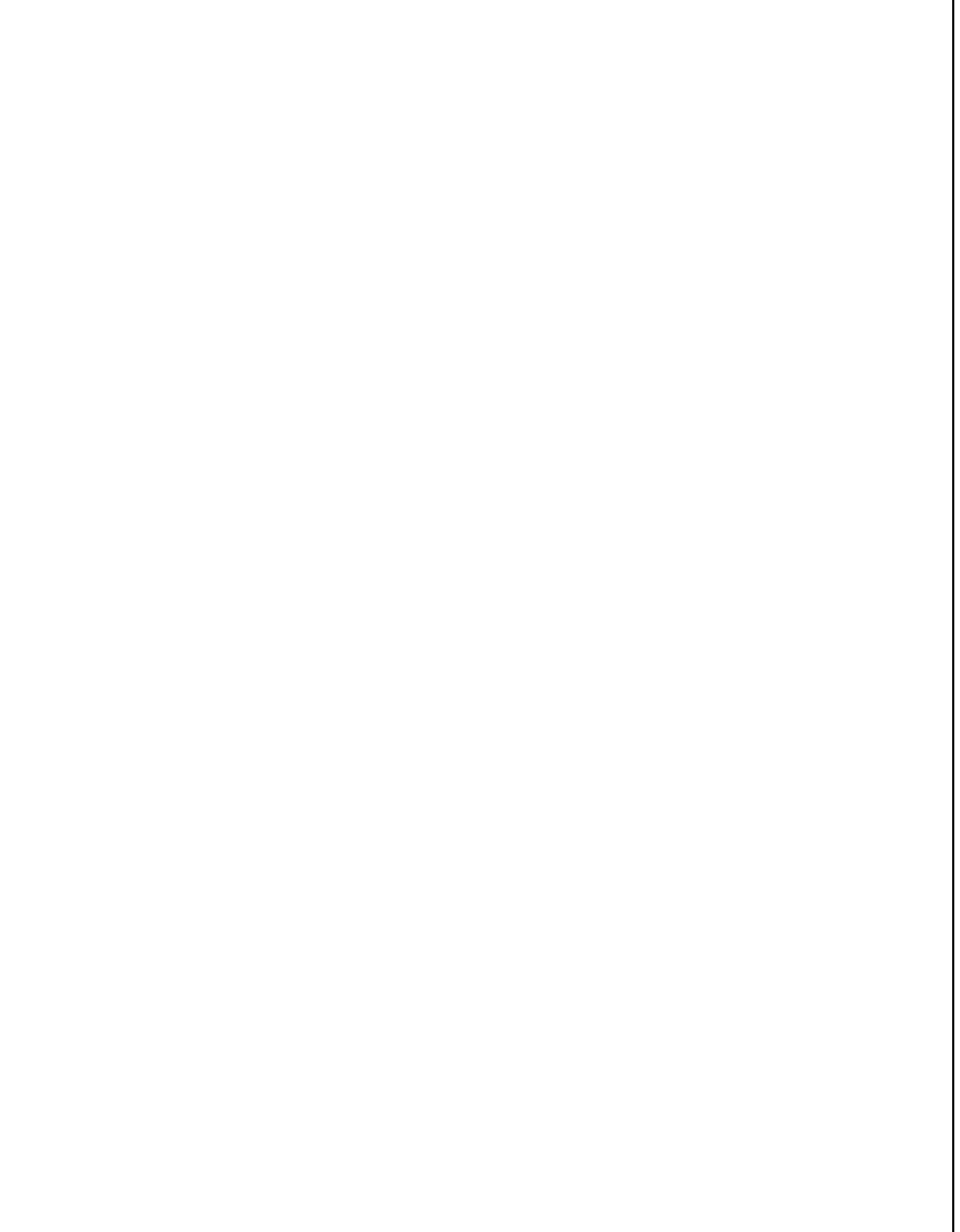
Für die Vorbereitung der mobilen Phasen diente annähernd absoluter Äthanol, aus dem fünf Lösungsmittelgemische mit verschiedenem Äthanolgehalt hergestellt wurden (Tabelle II).

Die Testlösungen wurden dann auf Whatman-Papier Nr. 1 in Mengen von 20–40  $\mu\text{g}$  aufgetragen und die Chromatogramme mit Petroleum imprägniert (Kp. 180–215°). Zu diesem Zwecke wurde eine 50 %-ige Lösung von Petroleum im Petroläther verwendet; die Chromatogramme wurden durch diese Lösung ohne Rücksicht auf die Testsubstanzen am Startpunkte gezogen. Die Präparate in Form der Salze sind im Gemisch Petroleum–Petroläther unlöslich; das gilt für freie Basen nicht. Das überschüssige Petroleum wurde zwischen zwei Filterpapieren abgepresst. Die Chromato-

\* Vorgetragen auf der Konferenz über Papierchromatographie in Prag, 22. Juni 1961.



Melleril		Mellereten, Thioridazin, TP 21	0.09	0.23	0.35	0.46	0.59
Histantin		Abistan	0.68	0.79	0.79	0.79	0.79
Probedryl		Allergin, Benadrin, Dabylen, Dimedrol, Desentol, Amidryl, Benadryl, Drylistan, Difedryl	0.31	0.57	0.63	0.69	0.76
Ambodryl		Bromazine, Deserol, Histabromamine, Bromdiphenhydramine	0.16	0.42	0.51	0.64	0.66
Antihistamin		Benzperidinhydrochlorid, Spofa III/101	0.11	0.27	0.40	0.52	0.63
Alfadryl Spofa		Mefenhydraminhydrochlorid, Methyldiphenhydraminhydrochlorid	0.22	0.48	0.56	0.67	0.66
Theadryl		Atara, Aterax, Hydroxyzine	0.22	0.48	0.56	0.67	0.66
Atarax			0.75	0.83	0.84	0.84	0.84
AN 3			0.08	0.19	0.30	0.42	0.56



gramme wurden hiernach mit den angegebenen mobilen Phasen 1–5 bei einer Temperatur von 12° bis 15° absteigend entwickelt. Bei dieser optimalen Temperatur weisen die Basen ideal runde Fleckenform auf; bei einer höheren Temperatur läuft das Lösungsmittelgemisch zwar schneller, aber die Flecke sind länglich oval. Die Entwicklungsdauer ist von der Temperatur und vom Äthanolgehalt der mobilen Phase

TABELLE II  
DIE ZUSAMMENSETZUNG DER DURCHFLEISSENDEN  
PHASEN DES SYSTEMS PETROLEUM/ÄTHANOL-WASSER-AMMONIAK

Durchfließende Phase	Teile Äthanol	Teile Wasser	Teile Ammoniak
1	55	43	2
2	65	33	2
3	75	23	2
4	85	13	2
5	95	3	2

abhängig und schwankt zwischen 20 bis 24 Stunden. Die durch warmen Luftstrom getrockneten Chromatogramme wurden zur Sichtbarmachung der Basen mit Kaliumjodoplatinat-Reagens besprüht. Die in Tabelle I angegebenen  $R_F$ -Werte stellen Mittelwerte aus 5 bis 9 Messungen dar. Die auf diese Weise ermittelten  $R_F$ -Werte wurden in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der mobilen Phasen graphisch dargestellt.

#### ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Nach der Auswertung der Ergebnisse war offenbar, dass man die angeführten Präparate in zwei Hauptgruppen einteilen kann.

Die erste grössere Gruppe, die mit zunehmendem Äthanolgehalt einen ansteigenden Kurvenverlauf aufweist, umfasst die Verbindungen mit tertiärem Stickstoff im Molekül (Fig. 1a, b, c).

Die zweite Gruppe stellt die Verbindungen mit quartärem Stickstoff dar. Für sie ist die fallende Tendenz des Kurvenverlaufes charakteristisch (Fig. 1d).

Die Arzneimittel der ersten Gruppe lassen sich auf Grund des unterschiedlichen Kurvenverlaufes noch in drei Untergruppen einteilen.

Die erste Untergruppe, die Deparkin, Chlorpromazin, AH 3, Melleril und Antihistamin enthält, wird durch die fast lineare Abhängigkeit des  $R_F$ -Wertes von der Zusammensetzung der mobilen Phasen charakterisiert (Fig. 1a). Die  $R_F$ -Werte dieser Präparate sind in der mobilen Phase 1 und 2 niedrig und wenig unterschiedlich. Für eine gute Trennung eignen sich Fließmittelgemische 3, 4 oder 5. Die Fleckenform ist rund, in den mobilen Phasen 1 und 2 länglich oval.

Die zweite Untergruppe umfasst neun Präparate: Pacatal, Promazin, Ambodryl, Phenergan, Sandosten, Alfadryl, Theadryl, Stemetil, Probedryl. Die Kurven zeigen im allgemeinen einen markanten Anstieg in der mobilen Phase 2 und einen relativ kleineren im Lösungsmittelgemisch 4 (Fig. 1b). Stemetil und Probedryl weisen auch in der mobilen Phase 5 einen erhöhten  $R_F$ -Wert auf. Auf Grund dieser Tatsache

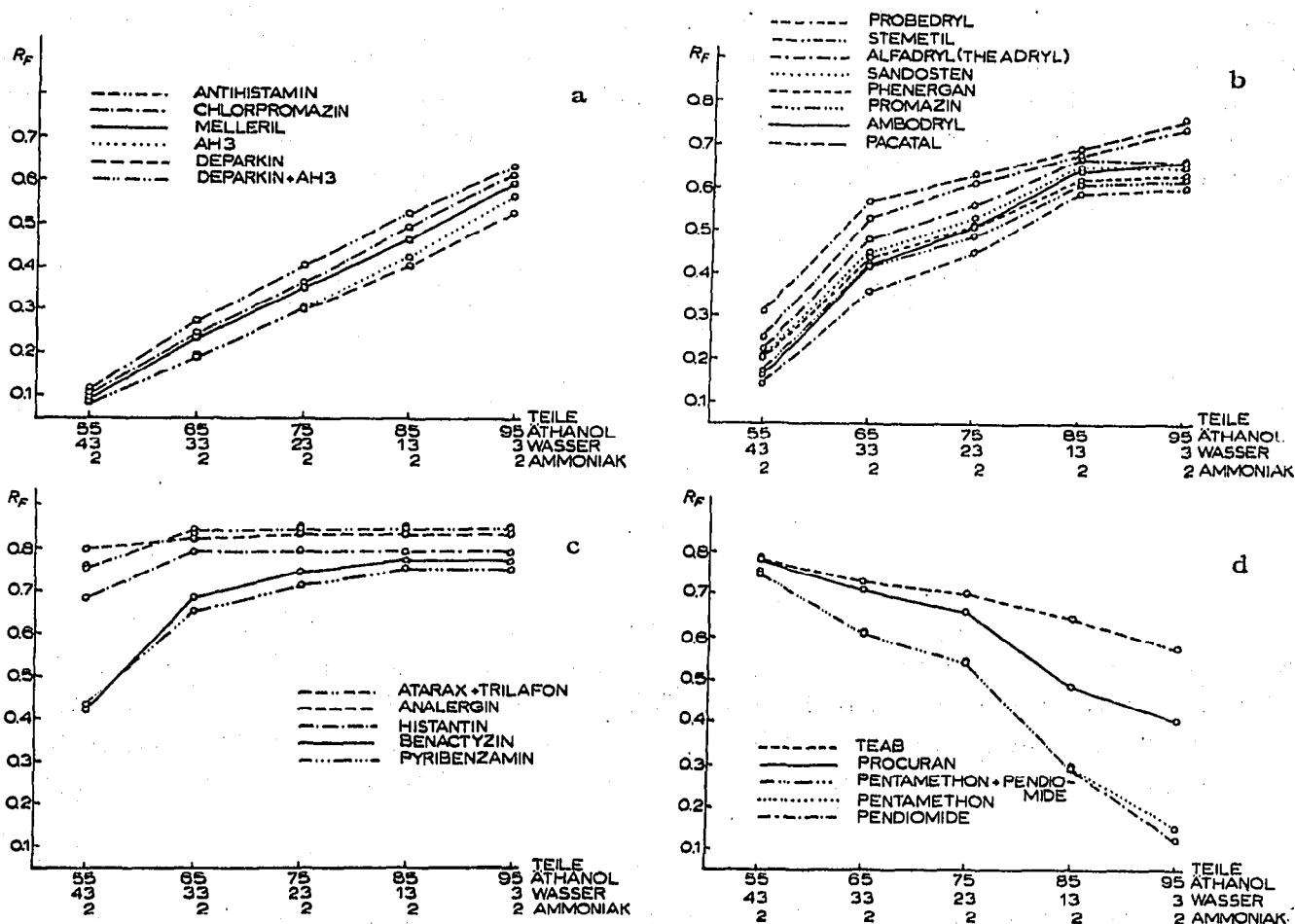


Fig. 1. Graphische Darstellungen der  $R_F$ -Wert-Verschiebung in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der mobilen Phasen.

können beide Präparate von den übrigen in der mobilen Phase 5 getrennt werden. Für eine gute Unterscheidung der Arzneimittel dieser Gruppe eignen sich die mobilen Phasen 2 und 3, in den Lösungsmittelgemischen 4 und 5 liegen die Flecke der Basen dicht nebeneinander. Die Flecke erscheinen vollkommen rund.

Die Präparate der dritten Untergruppe, Pyribenzamin, Benactyzin, Histantin, Atarax, Trilafon, Analergin, weisen wegen ihres polaren Charakters hohe  $R_F$ -Werte auf, welche relativ wenig durch die Zusammensetzung der mobilen Phase beeinflusst werden (Fig. 1c). Eine Ausnahme bilden Pyribenzamin und Benactyzin, die einen Übergang zwischen der zweiten und dritten Untergruppe darstellen, und bei denen ein steiler Kurvenanstieg bemerkt wurde. Erwähnenswert ist die Tatsache, dass im Fließmittelgemisch 1 Pyribenzamin über Benactyzin, im Gemisch 2 Benactyzin über Pyribenzamin liegt. Die vorteilhafteste mobile Phase für diese Arzneimittelgruppe scheint das Fließmittelgemisch 1 zu sein, wie man aus den anfangs steilen Kurven schließen kann. Praktisch ist dieses System für die Identifizierung der angeführten Stoffe der dritten Untergruppe wegen der hohen  $R_F$ -Werte wenig verwendbar (mit der Ausnahme für Pyribenzamin und Benactyzin in der mobilen Phase 1). Die Flecke der Basen sind rund bis horizontal oval.

Zur Frage der Auftrennung der Antihistaminica mit tertiärem Stickstoff in Gemischen kann man sagen, dass man gute Trenneffekte erzielen kann, wenn ein Gemisch der Antihistaminica ein Präparat von jeder Untergruppe enthält (Fig. 2C). Die Bedingung für die Gemischauftrennung der Verbindungen der einzelnen Untergruppen ist, dass ihre  $R_F$ -Wert-Differenz in der ausgewählten mobilen Phase min-

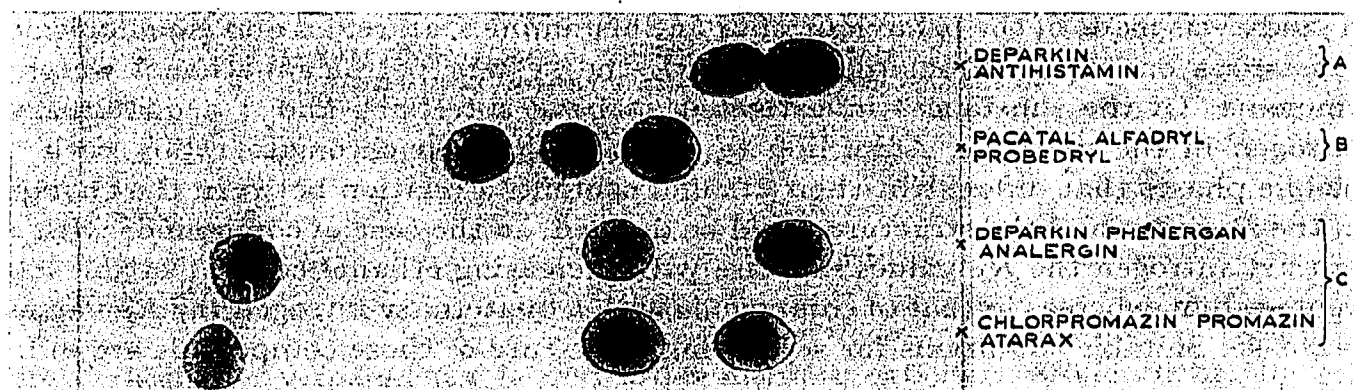


Fig. 2. Trennmöglichkeit der Antihistaminica und Ataractica in der mobilen Phase 2.

destens 0.1 beträgt. So kann man zum Beispiel zwei Präparate der ersten Untergruppe Deparkin und Antihistamin in der mobilen Phase 2, oder ein Gemisch von Stoffen Pacatal, Alfadryl und Probedryl aus der zweiten Untergruppe in demselben Lösungsmittelgemisch auftrennen (Fig. 2A, B).

Die Arzneimittel mit quartärem Stickstoff, die in der zweiten Gruppe erfasst werden, zeigen ein anderes Verhalten. Mit dem erhöhten Äthanolgehalt ist ein absteigender Kurvenverlauf für diese Präparate typisch, wobei die  $R_F$ -Werte unterschiedlich sinken (Fig. 1d). In keinem der Lösungsmittelgemische gelang es Pendiomide und Pentamethon aufzutrennen; eine Trennung der anderen Präparate ist möglich. Die Stoffe mit quartärem Stickstoff unterscheiden sich von denen mit tertiärem Stickstoff nicht nur durch ihren Kurvenverlauf, sondern auch durch die Fleckenform, welche in hohem Masse von der Zusammensetzung der mobilen Phase abhängig ist. TEAB erschien immer als runde Flecke; Procuran, Pendiomide und Pentamethon nur in Fließmittelgemischen mit niedrigerem Äthanolgehalt, in den übrigen mobilen Phasen wurde bei diesen Verbindungen eine Schwanzbildung bemerkt.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde das papierchromatographische Verhalten von 24 Antihistaminica, Ataractica und Ganglioplegica im System Petroleum/Äthanol-Wasser-Ammoniak studiert. Von den Testpräparaten besitzen 20 Verbindungen tertiären und 4 quartären Stickstoff im Molekül. Auf Grund des chromatographischen Verhaltens in fünf mobilen Phasen mit unterschiedlichem Äthanolgehalt dieses Systems kann ein Zusammenhang zwischen der  $R_F$ -Wert-Verschiebung und der Konstitution abgeleitet werden. Die Verbindungen mit tertiärem Stickstoff zeigen bei erhöhtem Äthanolgehalt des

Fliessmittelgemisches einen ansteigenden  $R_F$ -Wert-Verlauf, die Stoffe mit quartärem Stickstoff einen absteigenden. Die Bedingungen für eine Auftrennung eines Gemisches dieser Präparate sind angegeben.

#### SUMMARY

A study was made of the behaviour of 24 antihistaminics, ataraxics and ganglioplegic substances on paper chromatography with the system petroleum/ethanol-water-ammonia. Of the substances investigated 20 have a tertiary and 4 a quaternary nitrogen in the molecule. According to the behaviour on chromatography with 5 mobile phases that differed in their ethanol content, a relation between the change in the  $R_F$  value and the structure could be derived. In the case of compounds with a tertiary nitrogen the  $R_F$  values increase with increasing ethanol content of the solvent system, whereas in that of compounds with a quaternary nitrogen the  $R_F$  values decrease. Suitable conditions for separating a mixture of these compounds are indicated.

#### LITERATUR

- <sup>1</sup> J. VEČERKOVÁ UND K. KÁCL, Über die Analyse der basischen Stoffe in der gerichtlichen Chemie, *Vorgetragen auf der VI. wissenschaftlichen Konferenz der medizinischen Fakultät der KU, Prag*, 27. April 1960.
- <sup>2</sup> J. VEČERKOVÁ UND K. KÁCL, Über die Papierchromatographie der Antihistaminica in der Toxikologie. *Vorgetragen auf der II. Tagung der tschechoslowakischen Gesellschaft für Biochemie an der ČSAV, Prag*, 3. September 1960.
- <sup>3</sup> J. VEČERKOVÁ UND K. KÁCL, Über die Identifikation der Antihistaminica für pharmazeutische und toxikologische Zwecke, *Českoslov. farm.*, (im Druck).