

DIE ANWENDUNG PAPIERCHROMATOGRAPHISCHER METHODEN
ZUM TOXIKOLOGISCHEN NACHWEIS VON ARZNEIMITTELN
III. ÜBER DAS PAPIERCHROMATOGRAPHISCHE VERHALTEN EINIGER
BASISCHER ARZNEIMITTEL IM ZUSAMMENHANG
MIT IHRER KONSTITUTION

J. VEČERKOVÁ, J. ŠOLC UND K. KÁCL

*Laboratorium für Toxikologie und gerichtliche Chemie der Karls-Universität,
Prag* (Tschechoslowakei)*

(Eingegangen den 28. Juli 1962)

EINLEITUNG

Beim Studium einiger neuen Identifikationsmethoden für Antihistaminika und Ataraktika mit Hilfe der Papierchromatographie wurde im Umkehrphasensystem Petroleum/Äthanol-Wasser-Ammoniak gearbeitet. Es wurde festgestellt, dass die R_F -Werte dieser Arzneimittel im hohen Masse von der Zusammensetzung der durchfließenden Phase abhängig sind, wobei die R_F -Werte der Präparate mit tertiärem Stickstoff mit zunehmendem Äthanolgehalt in der mobilen Phase ansteigen, während bei quartären Basen unter gleichen Bedingungen ein R_F -Wert-Abstieg festgestellt wurde¹.

Es war nun interessant, inwieweit diese Gesetzmässigkeit auch für andere basische Verbindungen gültig ist, und ob dieses System allgemein für synthetische basische Arzneimittel verwendbar ist, denn viele von ihnen können nicht in sauren, für Alkaloide benutzten, alkoholischen Systemen wegen ihrer hohen R_F -Wert identifiziert oder aus Gemischen von einander getrennt werden.

Zu diesem Zwecke wurden 30 Arzneimittel aus der Gruppe der Spasmolytika, Analgetika, Antiparkinsonpräparate, Psychotherapeutika und anderer ausgesucht, die in der Therapie häufig verwendet werden und deren Identifikation für die Toxikologie von praktischer Bedeutung ist.

Von den angeführten Arzneimitteln besitzen 20 Verbindungen tertiären (oder sekundären) und 10 Präparate quartären Stickstoff im Molekül. In der ersten Spalte der Tabelle I sind die Namen derjenigen Präparate angeführt, die getestet wurden, und in der dritten Spalte ihre Synonyma. Die in Kursivdruck angeführten Namen wurden von der Weltgesundheitsorganisation als nicht wortgeschützte vorgeschlagen².


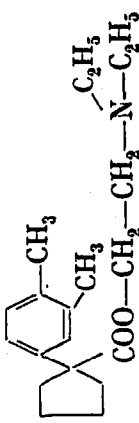
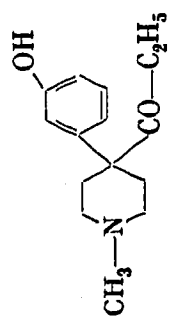
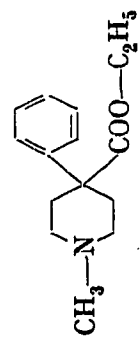
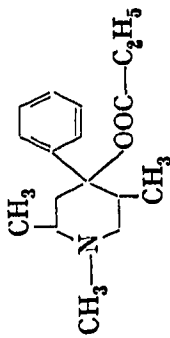
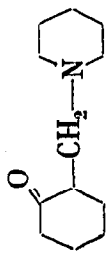
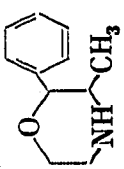
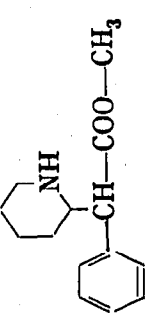
Mit Absicht wurden einige strukturell ähnliche Verbindungen ausgesucht, um die Trennmöglichkeit dieses Systems und die Bedingungen des besten Aufteilens für Stoffe ähnlicher Konstitution oder mit einem annähernd gleichen R_F -Wert feststellen zu können.

* Direktor: Prof. Dr. K. KÁCL.

TABELLE I

R_F-WERTE VON 30 BASISCHEN ARZNEIMITTELEN

Bezeichnung	Strukturformel	Synonyma	R _F -Werte in den mobilen Phasen				
			B	A	I	2	3
Artan		<i>Trihexyphenidylhydrochlorid</i> , Paralest, Triisfenidile, Pargitan, Pipanol, Peragit, Parkopan, Win 511	0.05	0.09	0.16	0.29	0.47
Kemadrin		<i>Procyclidinehydrochlorid</i> , Metanin, Prociclidina, Lilly 14045	0.08	0.14	0.24	0.40	0.55
Trasentin		<i>Adipheuin</i> , Diphacil, Sentiv, Patrovina, Solvamin AB, Spasmolytin, Vagospasmyl	0.08	0.14	0.26	0.44	0.59
Disipal		<i>Oxphenadrine</i> , Mephenameine, Brocadisipal, B.S.5930	0.24	0.41	0.57	0.66	0.74
Antiparkin		Etanautine, Nautamine, Rigidyl, S-45, PKM- Tabletten	0.12	0.21	0.37	0.52	0.64
Prospasmin		Episton, Propivane, Tropiston	0.14	0.27	0.44	0.56	0.70
Avacan		Acamylophenin, Novospasmina	0.24	0.41	0.58	0.68	0.76

Parpanit		0.13	0.23	0.40	0.54	0.63
Netrin		0.09	0.16	0.28	0.45	0.59
Cliradon		0.88	0.88	0.88	0.86	0.84
Dolsin		0.23	0.40	0.61	0.75	0.81
Promedol		0.13	0.27	0.49	0.68	0.81
Spiractin		0.34	0.40	0.50	0.63	0.71
Fenmetrazin		0.82	0.82	0.82	0.82	0.82
Ritalin		0.33	0.48	0.64	0.75	0.80

Caramiphen, Panparnit, Pentaphen

Dimethylcaramiphen, Metcaraphen, 3012 G

Cetobemidon, Cymidon, K4710, Ketobemidon, Ketogan, Ciba 7115, Ketogin, Hoechst 10720, A21 Lundbeck, Win 1539

Pethidin, Adolan, Antidol, Demerol, Dolantin, Dolin, Meperidin, Narcofor, Lidol, Penthenal, Piperosal

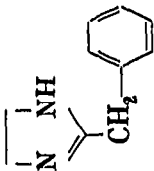
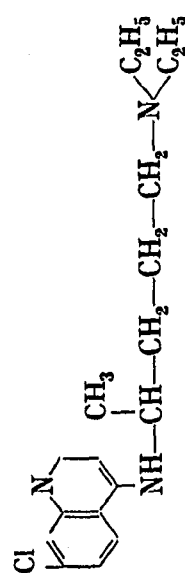
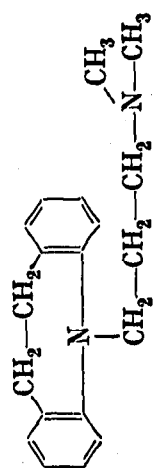
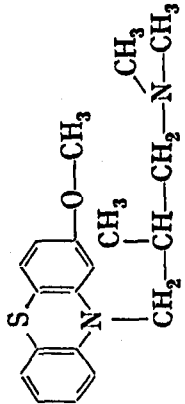
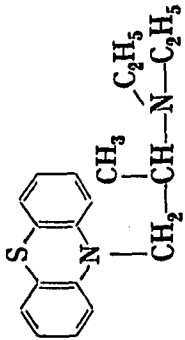
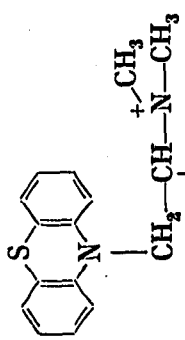
Trimeperidinehydrochlorid

Na 66

Phenmetrazine, Preludin, Oxazimédrine, Anorex, A 66, Fenmetrazina cloridrato, Delgacerol

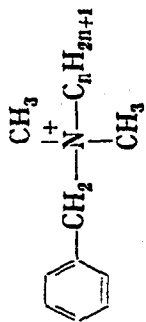
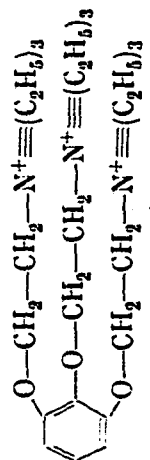
Methylphenidatetetrhydrochlorid, Centedrin, Rilatin, C 4311, Metilfenidato Cloruro

TABELLE I (Fortsetzung)

Bezeichnung	Strukturformel	Synonyma	R _F -Werte in den mobilen Phasen						
			B	A	I	2	3	4	5
Divascol		Tolazolin, Artonil, Benzolin, Diladon, Pridazol, Priscol, Prodil, Tolpal, Vasodilatín, Vasimid, Benin, Cyclocol	0.80	0.80	0.80	0.80	0.78	0.77	0.72
Resochin		Chloroquine, Aralen, Imagon, Avlochlor, Gontochin, Tanakan, Tresochin, Trochin, Iroquine, Sanoquin, W 7618	0.36	0.60	0.79	0.87	0.88	0.89	0.89
Tofranil		Imipramine, Imidobenzyle, G 22355		0.13	0.23	0.40	0.54	0.67	
Nozinan		Leopromazine, Neozine, Methotrimeprazine, 7044 R.P.		0.11	0.18	0.34	0.49	0.60	
Rodipal		Profenaminehydrochlorid, Dibutil, Ethopropazin, Parcicol, Parfezin, Parsitan, Isothiazin, 3356 R.P.		0.05	0.09	0.16	0.28	0.43	
Padisal		Multergan, Multezin, Thiazinamium, Thiazinamon, Thiozinamin, 3554 R.P.		0.84	0.82	0.80	0.76	0.64	

<p>Eumydrin</p>	<p><i>Atropinmethylnitrat</i>, European, Harvtrate, Methylon, Metropine</p>	<p>0.80 0.77 0.75 0.66 0.44</p>
<p>Buscopan</p>	<p>Bulamin, Buscapina, Buscopin, SKF 1637, Verbindung 1637</p>	<p>0.84 0.81 0.80 0.75 0.63</p>
<p>Banthin</p>	<p><i>Methanthelin-Bromid</i>, Asabine, Avagal, Doladene, Metantyl, Pepulsan, Ulcuwas, Ulkophob, Vagamin, Vaganthin, Asatylon</p>	<p>0.84 0.83 0.82 0.77 0.68</p>
<p>Pro-Banthin</p>	<p><i>Propanthelinbromid</i>, Pervagal, Neo-Metantyl, SC 3171</p>	<p>0.85 0.84 0.83 0.79 0.73</p>
<p>Antrenyl</p>	<p><i>Oxyphenoniumbromid</i>, Ba- 5473, Oxyfenon</p>	<p>0.87 0.86 0.84 0.83 0.76</p>
<p>Syntostigmin</p>	<p><i>Neostigmin</i>, Eustigmin, Myastigmin, Neo-Eserin, Proserin, Prostigmin, Stiglin, Vasostigmine</p>	<p>0.81 0.77 0.74 0.66 0.45</p>
<p>Mestinon</p>	<p><i>Pyridostigmin</i>, Ro 1-5130</p>	<p>0.78 0.74 0.69 0.57 0.34</p>

TABELLE I (Fortsetzung)

Bezeichnung	Strukturformel	Synonyma	R _F -Werte in den mobilen Phasen					
			B	A	1	2	3	4
Zephirol			0.89	0.89	0.89	0.89	0.89	0.86
Flaxedil		Gallamin, Benzcurin, Tricurin, Parexyl, Relaxan, Remyolan, Syntubin, Refensin, Sincuratin, 3697 R.P.	0.77	0.71	0.64	(0.28)	(0.13)	

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Testlösungen wurden in Konzentrationen von 2 mg/ml durch Lösen der Salze der Verbindungen in Äthanol, bzw. in wässrigem Äthanol hergestellt.

Es wurden fünf Grundfliessmittelgemische (die mobilen Phasen 1-5) und zwei Ergänzungsfliessmittelgemische (die durchfliessenden Phasen A und B) aus Äthanol, Wasser und konz. Ammoniak in verschiedenen Verhältnissen vorbereitet (Tabelle II). Zur Herstellung wurde absolutes Äthanol benutzt.

TABELLE II
ZUSAMMENSETZUNG DER MOBILEN PHASEN

Mobile Phasen	Volumenteile		
	Äthanol	Wasser	Ammoniak
B	35	63	2
A	45	53	2
1	55	43	2
2	65	33	2
3	75	23	2
4	85	13	2
5	95	3	2

Die Testlösungen wurden auf das chromatographische Papier Whatman No. 1 in Mengen von 20-40 μg aufgetragen und die Papierbögen mit Petroleum (Fraktion 195-220°) imprägniert. Das Petroleum wurde mit Petroläther im Verhältnis 2:3 verdünnt. Die überschüssige Petroleumlösung wurde zwischen zwei Stücken Filterpapier abgepresst. Die auf diese Weise vorbereiteten Chromatogramme wurden in mit den zugehörigen durchfliessenden Phasen gesättigten Kammern absteigend auf einer Laufstrecke von 30 cm entwickelt. Die chromatographischen Gefässe wurden zum Schutz gegen Temperaturveränderungen mit Polystyrenplatten umhüllt. Es wurde bei einer konstanten Temperatur von $17 \pm 0.5^\circ$ gearbeitet. Die Stoffe, deren R_F -Wert von der Temperatur beeinflusst waren, wurden noch in einer weiteren Versuchserie bei einer Temperatur von $12-13^\circ$ getestet.

Die Entwicklungsdauer entspricht derjenigen der ersten Mitteilung. Die Chromatogramme wurden durch einen warmen Luftstrom getrocknet und die Flecke der Basen durch Besprühen mit Jodoplatinat sichtbar gemacht. Die angeführten R_F -Werte (Tabelle I) stellen Mittelwerte aus 9-20 Versuchen dar.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1. R_F -Werte

(a) Einfluss der Zusammensetzung der mobilen Phasen. Die durchschnittlichen R_F -Werte wurden in ein Diagramm in Abhängigkeit von den einzelnen mobilen Phasen eingetragen. Auf Grund des unterschiedlichen Verlaufes der auf diese Weise gewonnenen Kurven konnten die Verbindungen in zwei Hauptgruppen eingeteilt werden.

Die Verbindungen mit tertiärem Stickstoff im Molekül haben mit zunehmendem Äthanolgehalt in der durchfliessenden Phase ansteigende Kurven (Fig. 1 und Fig. 2).

Die Präparate mit quartärem Stickstoff sind durch einen absteigenden Kurvenverlauf charakterisiert; die R_F -Werte sinken also in diesem Falle mit zunehmendem Äthanolgehalt (Fig. 3).

Vergleicht man die R_F -Werte der tertiären Basen, so ist zu ersehen, dass sie zwei Untergruppen aufweisen. In die erste können die Verbindungen eingereiht werden, die in diesem System durch einen niedrigen R_F -Wert gekennzeichnet sind (in der

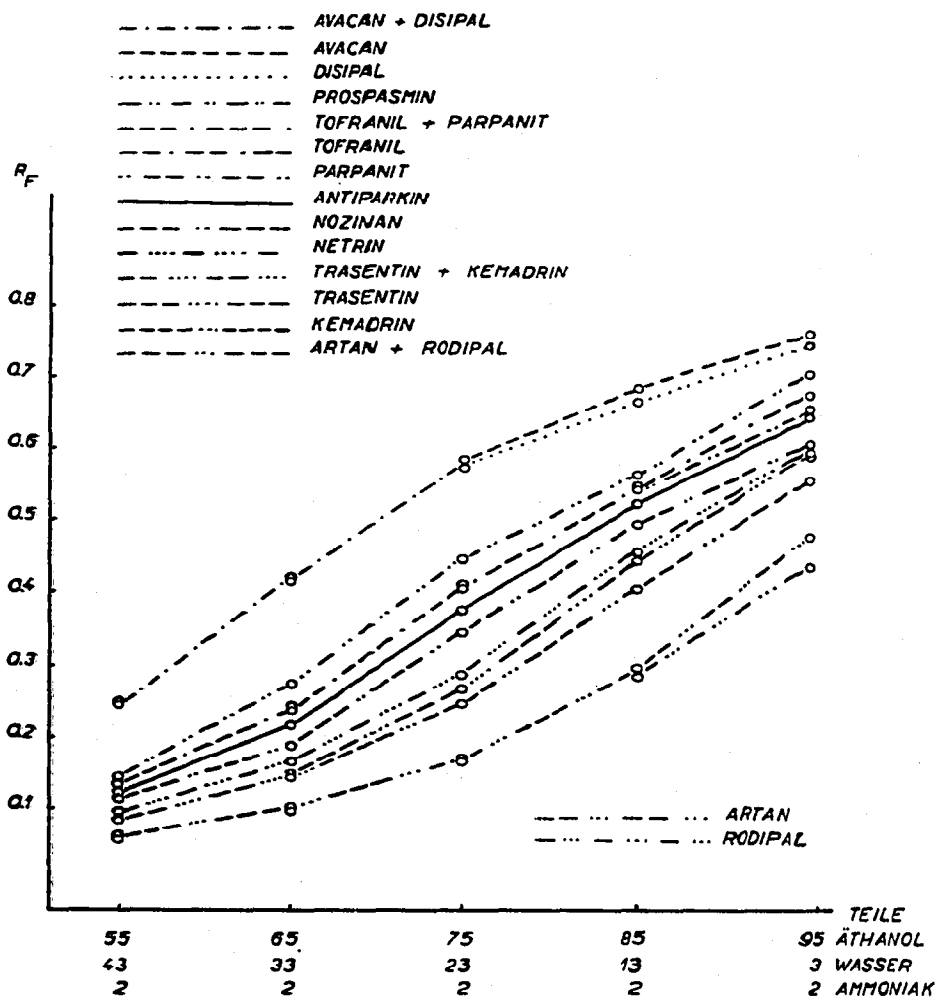


Fig. 1. Einfluss der Zusammensetzung der mobilen Phasen auf die R_F -Wert-Verschiebung von Arzneimitteln der ersten Untergruppe.

mobilen Phase 3 haben sie einen allgemein niedrigeren R_F -Wert als 0.60): Rodipal, Artan, Kemadrin, Trasentin, Netrin, Nozinan, Antiparkin, Parpanit, Tofranil, Prospasmin, Disipal und Avacan. Die Verbindungen dieser Untergruppe, die die niedrigsten R_F -Werte besitzen, wiesen einen konkaven Kurvenverlauf auf (Artan, Rodipal, Kemadrin). Für die Präparate mit dem höchsten R_F -Wert, welche einen Übergang zwischen der ersten und zweiten Untergruppen darstellen, ist ein konvexer Verlauf typisch (Disipal, Avacan). Bei den übrigen Präparaten, deren R_F -Werte zwischen diesen extremen Werten liegen, wurde eine annähernd lineare Abhängigkeit des R_F -Wertes von der Zusammensetzung der durchfließenden Phase gefunden (Fig. 1).

Optimale Trenneffekte kann man in der mobilen Phase 3 oder 4 erreichen, in der mobilen Phase 5 schieden sich die R_F -Werte bei den beiden Präparaten mit dem niedrigsten R_F -Wert (Rodipal, Artan). Im Fließmittelgemisch 5 und 2 stehen die R_F -Werte nah beieinander. Im letzteren und hauptsächlich in der Phase 1 (mit Ausnahme des Disipals und Avacans) sind die R_F -Werte der Verbindungen dieser Untergruppe sehr niedrig, so dass die Verwendung einer durchfließenden Phase mit

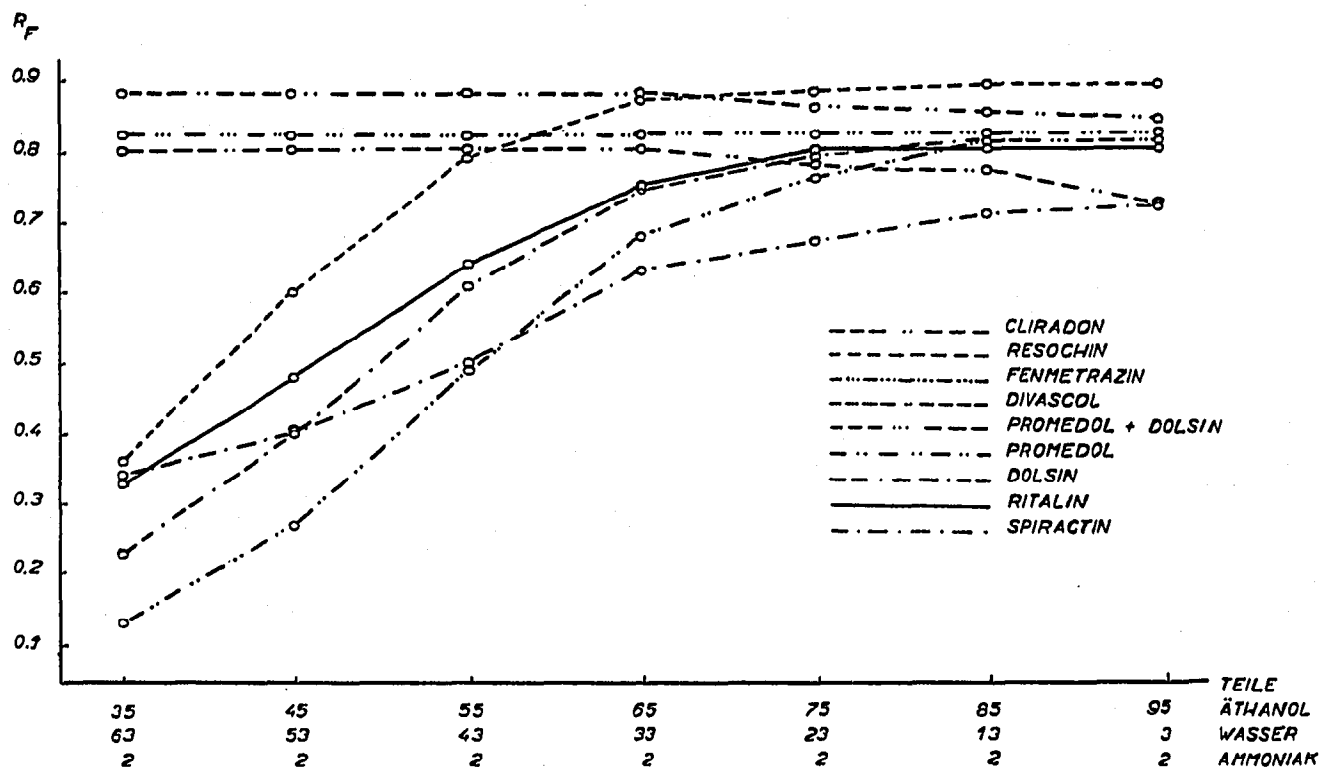


Fig. 2. Einfluss der Zusammensetzung der mobilen Phasen auf die R_F -Wert-Verschiebung von Arzneimitteln der zweiten Untergruppe.

noch niedrigerem Äthanolgehalt für die graphische Darstellung zwecklos ist.

Die zweite Untergruppe der Verbindungen mit tertiärem Stickstoff weist hohe R_F -Werte auf (in der mobilen Phase 3 höhere als 0.60): Ritalin, Spiractin, Promedol, Dolsin, Cliradon, Fenmetrazin und Divascol. Unterschiedliche R_F -Werte und dadurch optimale Trennmöglichkeiten wurden in der mobilen Phase 1 erzielt, während in den mobilen Phasen mit höherem Äthanolgehalt (3, 4, 5) alle R_F -Werte zu hoch gefunden wurden. Aus Kurvenextrapolationen konnte man auf eine weitere R_F -Wert-Abnahme und neue Trennmöglichkeiten von fünf angeführten Präparaten schließen (Resochin, Spiractin, Ritalin, Dolsin und Promedol). Auf diese Weise wurden auch die Kurven der Verbindungen mit hohen R_F -Werten durch passende Vorbereitung der mobilen Phasen dargestellt. Dieselben besaßen einen konvexen, die Stoffe der zweiten Untergruppe charakterisierenden Verlauf (Fig. 2).

Die R_F -Werte von drei Präparaten, Cliradon, Fenmetrazin und Divascol blieben durch weitere Abnahme des Äthanolgehaltes in der mobilen Phase unbeeinflusst. Diese drei Stoffe stellen eine Ausnahme unter den getesteten Verbindungen dar. Während die R_F -Werte des Fenmetrazins in allen durchfließenden Phasen die gleichen

blieben, wurde bei der Chromatographie des Cliradons und Divascols eine ähnliche Abnahme wie bei quartären Basen festgestellt. Im Falle des Cliradons war der Unterschied von beiden Grenzwerten so gering ($\Delta R_F = 0.04$), dass ein absteigender Kurvenverlauf nicht mit Sicherheit erkannt werden konnte. Bei der Chromatographie des Divascols wurde eine ziemlich auffallende R_F -Wert-Abnahme bemerkt ($\Delta R_F = 0.08$), die also wirklich bestätigt werden kann.

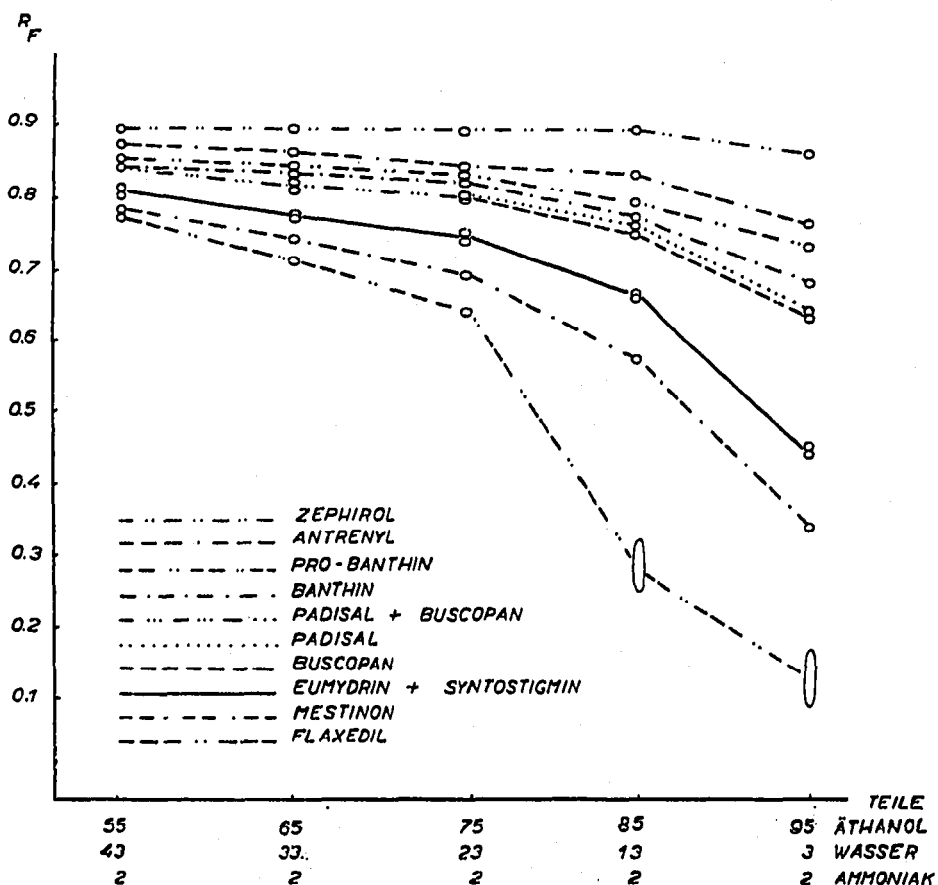


Fig. 3. Einfluss der Zusammensetzung der mobilen Phasen auf die R_F -Wert-Verschiebung von Arzneimitteln mit quartärem Stickstoff.

Die zweite Hauptgruppe umfasst 10 Präparate mit quartärem Stickstoff: Mestinon, Antrenyl, Buscopan, Syntostigmin, Zephirol, Banthin, Pro-Banthin, Eumydrin, Flaxedil und Padisal. Alle sind durch ein gemeinsames Merkmal, einen R_F -Wert-Abstieg mit zunehmendem Äthanolgehalt in der mobilen Phase gekennzeichnet (Fig. 3). Während man den R_F -Wert-Abstieg des Zephirols schwer nachweisen kann, ist er bei zahlreichen Präparaten ziemlich auffällig (Flaxedil, Mestinon, Syntostigmin, Eumydrin). Alle Stoffe dieser Gruppe zeigen in den durchfließenden Phasen mit niedrigerem Äthanolgehalt hohe und annähernd gleiche R_F -Werte, die mit zunehmendem Äthanolgehalt unterschiedlich absinken. Daraus ergibt sich; dass die Chromatographie in der mobilen Phase 5, in der sehr verschiedene R_F -Werte erhalten wurden, die vorteilhafte Trennmöglichkeit für diesen Stofftypus darstellt.

Die Feststellung der Beziehung zwischen der Konstitution und dem chromatographischen Verhalten basischer Stoffe von verschiedenem Typus steht in Überein-

stimmung mit derjenigen, die bei der Chromatographie der Antihistaminika und Ataraktika beschrieben wurde. Auf Grund der Resultate beider Arbeiten ergibt sich, dass der R_F -Wert-Anstieg der tertiären Basen und der R_F -Wert-Abstieg der quartären Basen im angegebenen System mit zunehmendem Äthanolgehalt in der durchfließenden Phase eine allgemein gültige Gesetzmässigkeit darstellt, welche jedoch gewisse Ausnahmen aufweisen kann. So wurden unter den tertiären sowie auch den

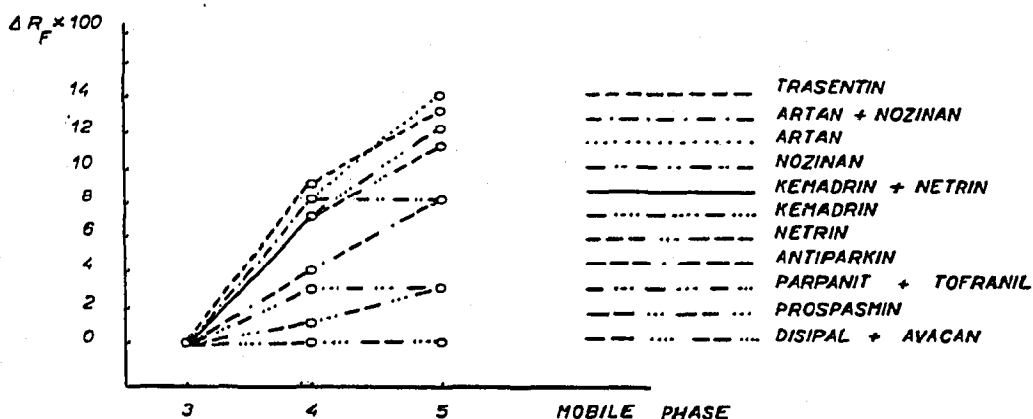
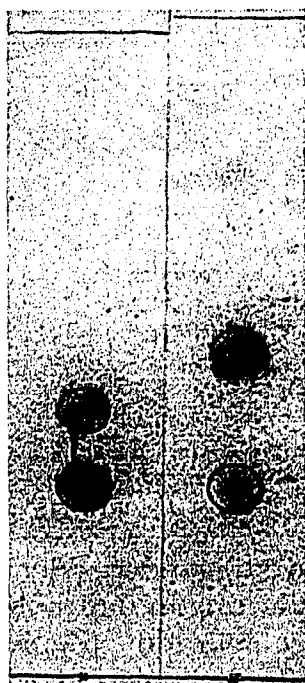


Fig. 4. Temperatureinfluss auf die R_F -Wert-Verschiebung der Arzneimittel der ersten Untergruppe.

quartären Basen Verbindungen gefunden, die keine auffallend steigenden oder fallenden Kurven besaßen und deren R_F -Werte durch eine Veränderung in der mobilen Phase unbeeinflusst oder nur in geringem Masse beeinflusst wurden (Zephirol, Cliradon, Fenmetrazin). Schliesslich wurden tertiäre Basen gefunden, die einen R_F -Wert-Abstieg bei zunehmendem Äthanolgehalt aufweisen (Divascol). Es scheint, dass diese Ausnahmen selten sind, weil sich die festgestellte Gesetzmässigkeit bei der überwiegenden Zahl der getesteten Verbindungen als absolut gültig erwies (in 90–91 % der Fälle).

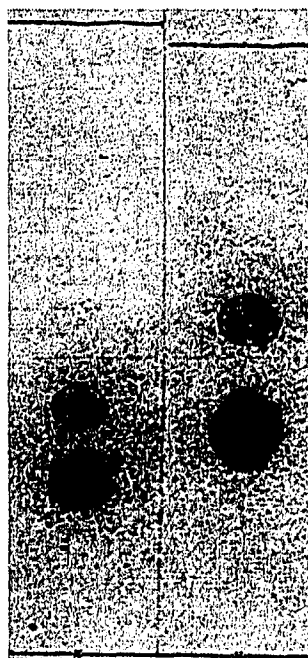
(b) *Temperatureinfluss.* Auf die absoluten R_F -Werte einiger Verbindungen übt die Temperatur einen gewissen Einfluss aus. Eine von der Temperaturveränderungen abhängige R_F -Wert-Verschiebung ist vor allem für die Präparate mit niedrigem R_F -Wert charakteristisch. Aus diesem Grunde wurde eine Versuchserie mit den Präparaten der ersten Untergruppe bei einer Temperatur von 12–13° durchgeführt. Die gewonnenen R_F -Werte waren in den meisten Fällen wesentlich niedriger als die bei einer Temperatur von 17°. Bei dem Vergleich beider Ergebnisse wurde für diese Verbindungen eine gewisse Abhängigkeit festgestellt. Die R_F -Werte aller Präparate blieben in den Fließmittelgemischen 1, 2 und 3 ohne Veränderung. Ein erster R_F -Wert-Anstieg erschien in der mobilen Phase 4, ein zweiter im Fließmittelgemisch 5. Die relativ grösste R_F -Wert-Zunahme wurde bei den Präparaten mit dem niedrigstem R_F -Wert gefunden (Artan, Kemadrin, Trasentin). Die Stoffe mit dem höchsten R_F -Wert wiesen im Gegensatz dazu keinen R_F -Wert-Anstieg auf (Disipal, Avacan), so dass die R_F -Wert-Zunahme in einem umgekehrten Verhältnis zu den absoluten R_F -Werten steht: je niedriger der R_F -Wert ist, desto grösser ist die R_F -Wert-Zunahme (Fig. 4). Die R_F -Wert-Verschiebungen von Präparaten anderer Gruppen konnten nicht nachgewiesen werden.

Bei der Chromatographie in diesem System sind Wärmestrahlungen oder Luftströmungen zu vermeiden; an der Stelle mit einer höheren Temperatur der Kammer zeigt sich eine Fließmittelverdampfung aus dem Chromatogramm, das Fortschreiten der mobilen Phase wird aufgehalten und man erhält höhere R_F -Werte. Ähnliche Erscheinungen wurden auch bei unvollkommen verschlossenen Gefäßen bemerkt. Im Gegensatz dazu, kondensieren sich an der Stelle mit einer niedrigeren Temperatur



Artan
Kemadrin Rodipal
Nozinan

Fig. 5. Aufteilung des Gemisches Artan-Kemadrin und Rodipal-Nozinan in der mobilen Phase 4.



Netrin
Parpanit Disipal
Antiparkin

Fig. 6. Aufteilung des Gemisches Netrin-Parpanit und Disipal-Antiparkin in der mobilen Phase 3.



Eumydrin
Buscopan Promedol
Dolsin
Cliradon

Fig. 7. Aufteilung des Gemisches Eumydrin-Buscopan in der mobilen Phase 5 und Cliradon-Promedol-Dolsin in der mobilen Phase A.

die Fließmitteldämpfe nicht nur an den Gefäßwänden, sondern auch auf dem Chromatogramm; das Fließmittel läuft schneller und die R_F -Werte sind niedriger. Bei der Arbeit unter konstanten Bedingungen in gut verschlossenen Gefäßen wurde eine gute Reproduzierbarkeit der R_F -Werte (± 0.02) erreicht.

2. Fleckenform

Die tertiären sowie auch quartären Basen wiesen im allgemeinen eine vollkommen runde Fleckenform auf. Die Flecke von Verbindungen der ersten Untergruppe erschienen in der mobilen Phase 1 und 2 länglich oval, ähnlich wie die Flecke der quartären Basen im Fließmittel 5. Bei den Verbindungen mit einem höheren R_F -Wert (zweite Untergruppe) wurden in den mobilen Phasen mit höherem Äthanolgehalt horizontal ovale, im Fließmittelmisch 1, 2, A und B runde Flecke gefunden. Auch die Fleckenform der Stoffe mit quartärem Stickstoff war befriedigend, nur die

Flecke des Flaxedils erschienen in der mobilen Phasen 4 und 5 so lang, dass es unmöglich war, genaue R_F -Werte zu bestimmen. Diese Erscheinung ist eine Folge der Trennstörung bei der Chromatographie von Verbindungen, deren Löslichkeit im Wasser wesentlich höher ist als im Äthanol. Bei der Chromatographie des Banthins und Pro-Banthins wurde noch ein Fleck mit niedrigerem R_F -Wert gefunden.

3. Trennmöglichkeiten

In diesem System kann ein Gemisch von Verbindungen getrennt werden, deren R_F -Werte sich mindestens um 0.1 unterscheiden, wozu man aus den graphischen Darstellungen eine vorteilhafte durchfliessende Phase bestimmt, in der die gegebenen Verbindungen am meisten unterschiedliche R_F -Werte aufweisen.

Weil die angeführten strukturell nahe stehenden Präparate diese Forderung erfüllen, kann ein Gemisch derselben in einer günstig gewählten Phase getrennt werden. Auf diese Weise wurden Artan-Kemadrin oder Rodipal-Nozinan in der mobilen Phase 4 (Fig. 5), Netrin-Parpanit und Disipal-Antiparkin im Fließmittelgemisch 3 (Fig. 6) aufgeteilt. Für Eumydrin-Buscopan eignete sich die mobile Phase 5 am besten (Fig. 7). Für eine Trennung der Analgetikapräparate Cliradon-Promedol-Dolsin konnten mit gleichem Erfolg die Fließmittel 1, A oder B (Fig. 7) angewendet werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde eine Gesetzmässigkeit zwischen der Konstitution von 30 basischen Arzneimitteln und ihrem papierchromatographischen Verhalten im Umkehrphasensystem Petroleum/Äthanol-Wasser-Ammoniak untersucht. In sieben durchfliessenden Phasen mit unterschiedlichem Äthanolgehalt wurde der Einfluss der Zusammensetzung der mobilen Phase auf die R_F -Wert-Verschiebung verfolgt. Es wurde gefunden, dass tertiäre Basen durch einen R_F -Wert-Anstieg mit zunehmendem Äthanolgehalt in der durchfliessenden Phase charakterisiert sind, während die R_F -Werte quartärer Basen unter den gleichen Bedingungen absinken. Von den 30 getesteten Stoffen (20 Verbindungen mit tertiärem und 10 Präparate mit quartärem Stickstoff) wurden nur drei Ausnahmen gefunden.

Im gegebenen System wurde auch der Temperatureinfluss auf die R_F -Wert-Verschiebung beschrieben. Es wurden die Bedingungen für eine optimale Trennung von Verbindungen, die durch eine ähnliche Konstitution oder einen annähernd gleichen R_F -Wert gekennzeichnet sind, gefunden.

SUMMARY

For 30 basic drugs an investigation was made of the relationship between structure and behaviour on paper chromatography in the reverse phase system petroleum/ethanol-water-ammonia. Using seven mobile phases that differed in ethanol content, the influence of the composition of the mobile phase on the alteration of the R_F value was studied. It was found that for tertiary bases the R_F increased with increasing ethanol content of the mobile phase, whereas for quaternary bases the R_F decreased. Only three exceptions to this rule were found among the 30 compounds investigated (20 compounds with tertiary and 10 with quaternary nitrogen).

The influence of temperature on the change in R_F value was also investigated for this system. Conditions were established for obtaining the best separation of compounds that have similar structures or almost identical R_F values.

LITERATUR

- ¹ J. VEČERKOVÁ, M. ŠULCOVÁ UND K. KÁCL, *J. Chromatog.*, 7 (1962) 527; *Pharmazie*, 17 (1962) 22.
² M. NEGWER, *Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma*, Akademie-Verlag, Berlin, 1961.

J. Chromatog., 10 (1963) 479-492