

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. KÄCL

*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 wurde<sup>1</sup>.

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 vorgeschlagen<sup>2</sup>.

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. KÄCL.

TABELLE I  
*R<sub>F</sub>-WERTE VON 30 BASISCHEN ARZNEIMITTELN*

Bezeichnung	Strukturformel	Synonyma	R <sub>F</sub> -Werte in den mobilen Phasen*				
			B	A	1	2	3
Artan		<i>Trihydroxyphenidihydrochlorid</i> , Paralest, Triesfendile, Pargitan, Pipanol, Peragit, Parkopan, Win 511	0.05	0.09	0.16	0.29	0.47
Kemadrin		<i>Procyclidinehydrochlorid</i> , Metanin, Procyclidina, Lilly I4045	0.08	0.14	0.24	0.40	0.55
Trasentin		<i>Adiphenin</i> , Diphasil, Sentiv, Patrovina, Solvanin AB, Spasmolytin, Vagospasmol	0.08	0.14	0.26	0.44	0.59
Disipal		<i>Orphenadione</i> , Mephenamine, 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	0.61
Prosopasmin		$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{C}_4\text{H}_9}_{\text{C}_4\text{H}_9}$ Episton, Propivare, Tropiston	0.14	0.27	0.44	0.56	0.70
Avacan		$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{C}_4\text{H}_9}_{\text{C}_4\text{H}_9}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ Acamyllophenin, Novospasmina	0.24	0.41	0.58	0.68	0.76

## PAPIERCHROMATOGRAPHIE VON ARZNEIMITTELN. III.

Parpanit		Caramiphen, Panparnit, Pentaphen	0.13 0.40 0.54 0.65
Netrin		Dimethylcaramiphen, Metcaraphen, 3012 G	0.09 0.16 0.28 0.45 0.59
Cliradon		Cetobenidon, Cymidon, K4710, Ketobenidon, Ketogan, Ciba 7115, Ketogin, Hoechst 0.88 10720, A21 Lundbeck, Win 1539	0.88 0.88 0.86 0.85 0.84
Dolsin		Pethidin, Adolan, Antidol, Demerol, Dolantin, Dolin, Meperidin, Narcosor, Lidol, Penthenal, Piperosal	0.40 0.61 0.75 0.79 0.81
Promedol		Trimeperidinehydrochlorid	0.13 0.27 0.49 0.68 0.76 0.81 0.81
Spiractin		Na 66	0.34 0.40 0.50 0.63 0.67 0.71 0.72
Fenmetrazin		Phenmetrazine, Preludin, Oxazimédrine, Anorex, A 66, Fenmetrazina cloridato, Delgacerol	0.82 0.82 0.82 0.82 0.82 0.82 0.82
Ritalin		Methylphenidatehydrochlorid, Centedrin, Rilatin, C 4311, Metilfenedato Cloruro	0.33 0.48 0.64 0.75 0.80 0.80 0.80

TABELLE I (Fortsetzung)

Bezeichnung	Strukturformel	Synonyma	R <sub>F</sub> -Werte in den mobilen Phasen					
			B	A	I	2	3	4
Divascol		Tolazolin, Artonil, Benzolin, Diladon, Pridazol, Priscol, Prodil, Tolpal, Vasodilatin, Vasimid, Benim, Cyclocol	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
Tofranil		Imipramine, Imidobenzyle, G 22355	0.13	0.23	0.40	0.54	0.67	
Nozinan		Leurophromazine, Neoazine, Methotrimeprazine, 7044 R.P.	0.11	0.18	0.34	0.49	0.60	
Rodipal		Profenaminehydrochlorid, Dibutil, Ethopropazin, Parcidol, 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	

## PAPIERCHROMATOGRAPHIE VON ARZNEIMITTELN. III.

<b>Eunydtin</b>		<i>Atropiniummethylnitrat</i> , Europent, Harvateatr., Methyton, Metropine	0.80 0.77 0.75 0.66 0.44
<b>Buscopan</b>		Bulamin, Buscapina, Buscopin, SKF 1637, Verbindung 1637	0.84 0.81 0.80 0.75 0.68
<b>Banthin</b>		<i>Methanthelin-Bromid</i> , Asabine, Avagal, Doladene, Metantyl, Pepulsan, Ulcuwas, Ulkoprophob, Vagamin, Vaganthin, Asatylon	0.84 0.83 0.82 0.77 0.68
<b>Pro-Banthin</b>		<i>Propanthelinbromid</i> , Pervagal, Neo-Metantyl, SC 3171	0.85 0.84 0.83 0.79 0.73
<b>Antreyl</b>		<i>Oxyphenoniumbromid</i> , Ba- 5473, Oxyfenon	0.87 0.86 0.84 0.83 0.76
<b>Syntostigmin</b>		<i>Neostigmin</i> , Eustigmin, Myastigmin, Neo-Eserin, Proserin, Prostigmin, Stigmin, Vasostigmine	0.81 0.77 0.74 0.66 0.45
<b>Mestinon</b>		<i>Pyridostigmin</i> , Ro 1-5130	0.78 0.74 0.69 0.57 0.34

TABELLE I (Fortsetzung)

Bezeichnung	Strukturformel	Synonyma	Rf-Werte in den mobilen Phasen				
			B	A	1	2	3
Zephirol			0.89	0.89	0.89	0.89	0.86
Flaxedil		<i>Gallamin</i> , Benzcurin, Tricuran, Parexyl, Relaxan, Remydalan, Syntubin, Retensin, Sincurarin, 36997 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 ± 0.5° gearbeitet. Die Stoffe, deren  $R_F$ -Wert von der Temperatur beeinflusst waren, wurden noch in einer weiteren Versuchserie bei einer Temperatur von 12-13° 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

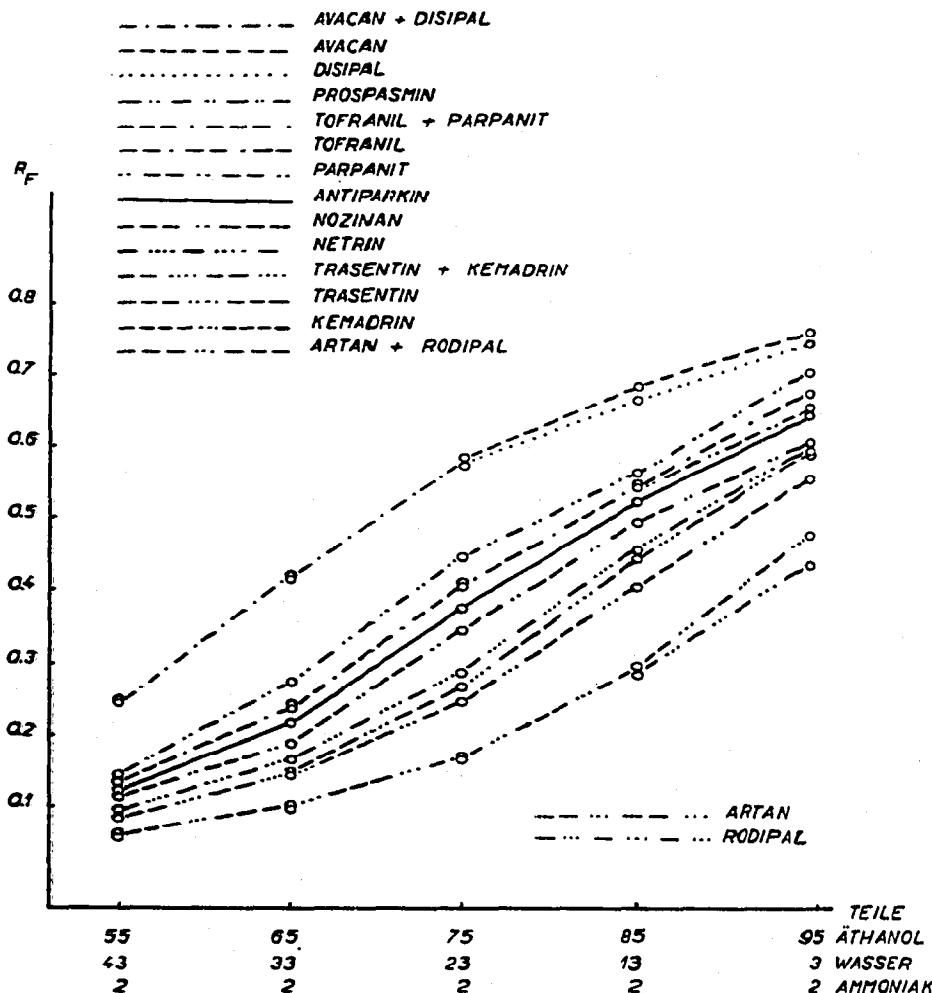


Fig. 1. Einfluss der Zusammensetzung der mobilen Phasen auf die  $R_F$ -Wert-Verschiebung von Arzneimitteln der ersten Untergruppe.

mobilien 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

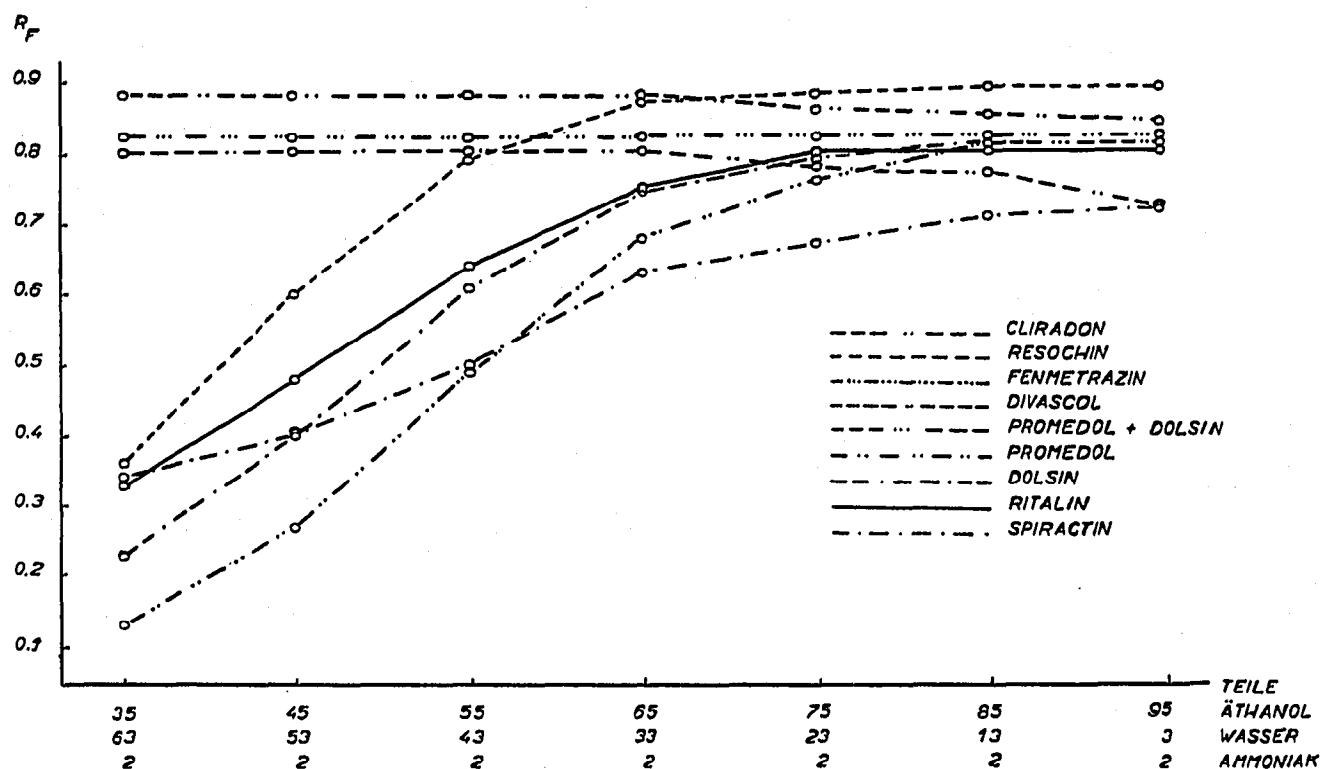


Fig. 2. Einfluss der Zusammensetzung der mobilen Phasen auf die  $R_F$ -Wert-Verschiebung von Arzneimitteln der zweiten Untergruppe.

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.

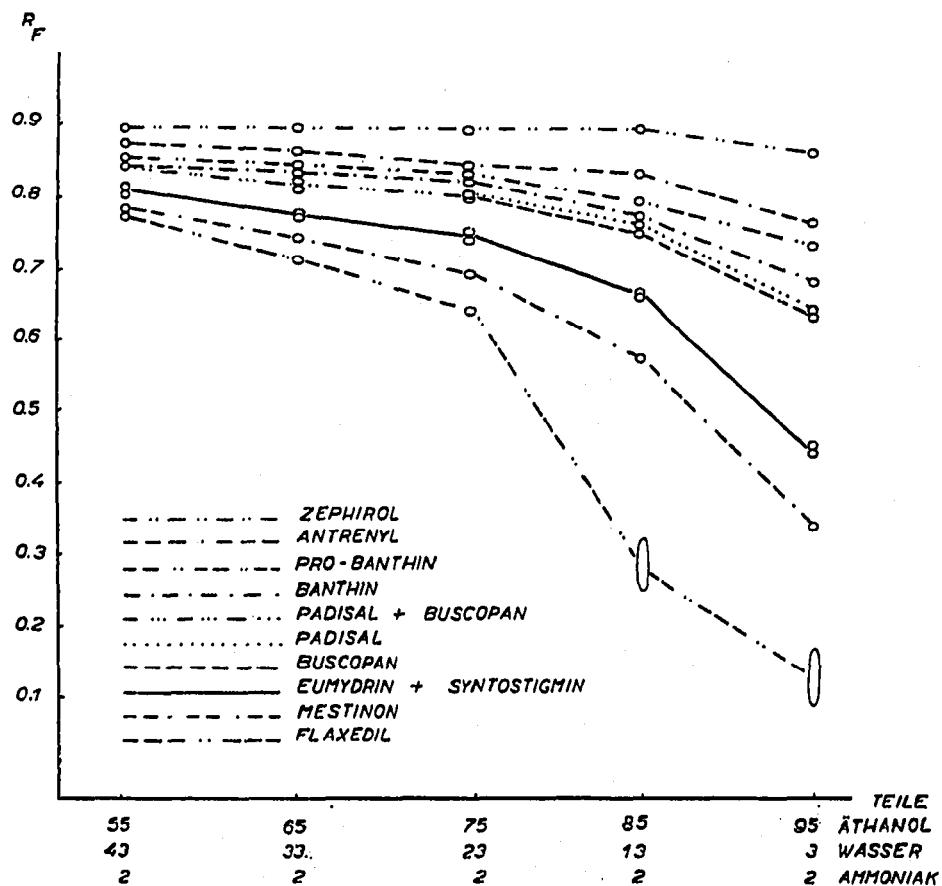


Fig. 3. Einfluss der Zusammensetzung der mobilen Phasen auf die  $R_F$ -Wert-Verschiebung von Arzneimitteln mit quartärem Stickstoff.

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

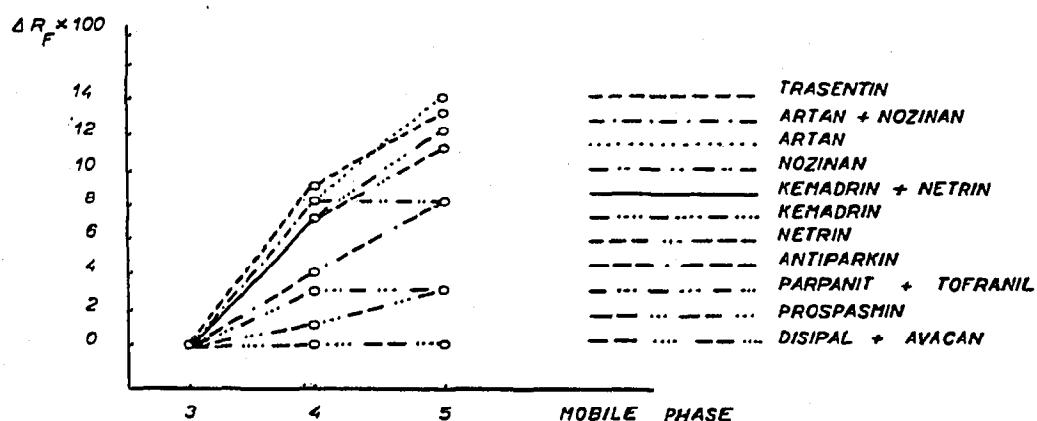
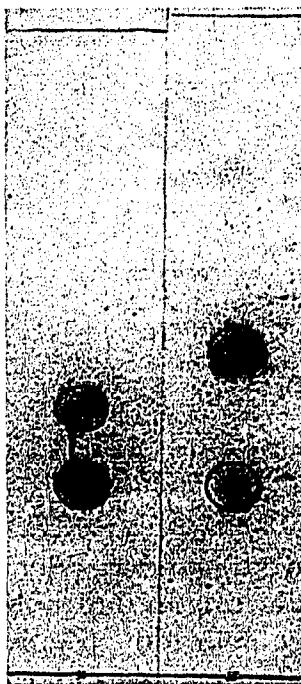


Fig. 4. Temperatureinfluss auf die  $R_F$ -Wert-Verschiebung der Arzneimittel der ersten Untergruppe.

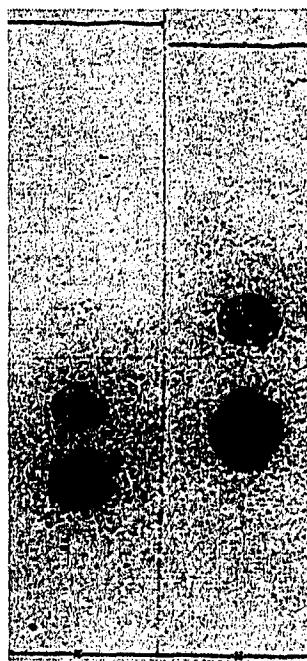
quartären Basen Verbindungen gefunden, die keine auffallend steigenden oder fallenden Kurven besassen und deren  $R_F$ -Werte durch eine Veränderung in der mobilen Phase unbeeinflusst oder nur in geringem Masse beeinflusst wurden (Zephirol, Cliradon, Fenmetrazin). Schliesslich wurden tertiäre Basen gefunden, 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 niedrigsten  $R_F$ -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.

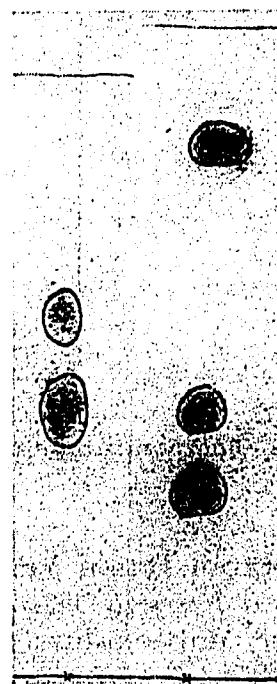
Bei der Chromatographie in diesem System sind Wärmestrahlungen oder Luftströmungen zu vermeiden; an der Stelle mit einer höheren Temperatur der Kammer zeigt sich eine Fliessmittelverdampfung aus dem Chromatogramm, das Fortschreiten der mobilen Phase wird aufgehalten und man erhält höhere  $R_F$ -Werte. 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



Netrin  
Parpanit      Disipal  
Antiparkin



Eumydrin  
Buscopan      Promedol  
Dolsin  
Cliradon

Fig. 5. Aufteilung des Ge-  
misches Artan-Kemadrin und  
Rodipal-Nozinan in der mo-  
bilen Phase 4.

Fig. 6. Aufteilung des Ge-  
misches Netrin-Parpanit und  
Disipal-Antiparkin in der mo-  
bilen Phase 3.

Fig. 7. Aufteilung des Ge-  
misches 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 ( $\pm 0.02$ ) 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 Fliesmittelgemisch 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

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

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