

H. Bertholdt und R. Pflieger

Über Azoniaspiro-Verbindungen**3. Mitt.: Darstellung von Azoniaspiro-Verbindungen des Norscopolamins**Aus dem Forschungslaboratorium der Firma Dr. R. Pflieger
Chemische Fabrik GmbH & Co. Bamberg

(Eingegangen am 25. April 1968)

Es wird die Darstellung von Azoniaspiranen des Norscopolamins durch Umsetzung von Norscopolamin mit geeigneten Dihalogeniden beschrieben und das unterschiedliche Verhalten von Atropin und Scopolamin bei der oxydativen Entmethylierung diskutiert.

The preparation of azoniaspiro compounds of norscopolamine by reaction of norscopolamine with appropriate dihalogenides is described and the different behaviour of atropine and scopolamine on oxidative demethylation is discussed.

Vergleichende pharmakologische und toxikologische Untersuchungen von Atropin und Scopolamin-N-brombutylat mit Azoniaspiranen von Nortropin- bzw. Pseudonortropinestern haben ergeben, daß einigen Benzilsäure- und Tropasäureestern im Tierversuch eine ausgeprägte spasmolytische Aktivität zukommt¹⁾ ²⁾. Ester dieser Art beanspruchen therapeutisches Interesse, weil tierexperimentell gezeigt werden konnte, daß störende Nebenwirkungen, wie sie allen parasymphatikotrop wirkenden Spasmolytika mehr oder weniger ausgeprägt zu eigen sind, hier zum Teil stärker abgeschwächt sind als bei den Vergleichssubstanzen.

Es war naheliegend, analoge Azoniaspirane des Norscopins darzustellen, um etwaige Zusammenhänge zwischen pharmakologischer Wirkung und chemischer Konstitution aufzeigen zu können.

Nach einer von *Schmidt* und Mitarb.³⁾ beschriebenen Methode läßt sich Norscopolamin (Tropasäurenorscopinester) im Mikromaßstab durch Oxydation von Acetylscopolamin-hydrobromid mittels Kaliumpermanganat und anschließender Entacetylierung darstellen. Da sich die Isolierung von Norscopolamin bei präparativem Arbeiten langwierig gestaltete, wurde die Methode modifiziert. Durch eine Essigesterextraktion des auf pH 6 mit Phosphatlösung gepufferten Hydrolysemediums ließen sich Verunreinigungen abtrennen; die Isolierung von Norscopolamin bereitete dann keine Schwierigkeiten mehr.

Erwartungsgemäß zeigte Norscopolamin bei der Zyklisierung mit Dihalogeniden in Gegenwart von Triäthylamin ein ähnliches Verhalten wie Noratropin. Es waren

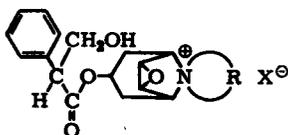
¹⁾ Dissertation *W. Schulz*, Erlangen 1963.

²⁾ *H. Antweiler, F. Lauterbach, H. D. Lehmann, H. Uebel und G. Vogel*, Arzneimittel-Forsch. 16, 1582 (1966).

³⁾ *H.-L. Schmidt, G. Werner und G. Kumpe*, Liebigs Ann. Chem. 688, 228 (1965).

jedoch wesentlich längere Reaktionszeiten als bei der analogen Zyklisierung des Tropasäurenortropinesters erforderlich. Wegen der langen Reaktionszeiten von 2 bis 3 Wochen mußte die erforderliche Menge an Triäthylamin portionsweise in zeitlichen Abständen zugegeben werden, um die Bildung von quartären Nebenprodukten auszuschließen, deren Abtrennung Schwierigkeiten bereitet. Bei der Azoniaspirozyklisierung des Norscopolamins mit 1,4-Dichlorbutan ließ sich das Reaktionsprodukt direkt aus der Reaktionslösung kristallin in praktisch reiner Form abtrennen. Die bei der Umsetzung von Norscopolamin mit 1,5-Dichlorpentan, β,β' -Dichlordiäthyläther und o-Xylylendibromid entstehenden Piperidin-, Morpholin- und Isoindolin-Verbindungen mußten zunächst als Perchlorate gefällt und anschließend durch Passage eines Cl^- -beladenen basischen Ionenaustauschers wieder in die Cl^- -Form übergeführt werden, um ein pc einheitliches und analysenreines Material zu erhalten. Tab. 1 enthält die wichtigsten Daten der dargestellten Verbindungen.

Tabelle 1
Azoniaspirane des Norscopolamins



Verbindung	R	X ⁻	Schmp. ° (Zers.)	Ausbeute % d. Th.	Rf
I	-(CH ₂) ₄ -	Cl ⁻	235—236	50,4	0,65
II	-(CH ₂) ₅ -	ClO ₄ ⁻	182—184	11,1	0,75
III	-(CH ₂) ₅ -	Cl ⁻	204—205	5,1	0,72
IV	-(CH ₂) ₆ -	Br ⁻	—	—	0,71
V	$\begin{array}{l} \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{ } \diagup \text{O} \\ \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{ } \diagdown \end{array}$	Cl ⁻	180—183	12,4	0,56
VI	$\begin{array}{l} \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{ } \diagup \text{O} \\ \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{ } \diagdown \end{array}$	ClO ₄ ⁻	175—179	—	0,63
VII	$\begin{array}{l} \text{-CH}_2\text{ } \diagup \\ \text{-CH}_2\text{ } \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_4(\text{ortho})$	Cl ⁻	197—200	6,0	0,74
VIII	$\begin{array}{l} \text{-CH}_2\text{ } \diagup \\ \text{-CH}_2\text{ } \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_4(\text{ortho})$	ClO ₄ ⁻	110—120	—	0,78
Azoniaspiro[3 α -tropoyloxy-nortropan-8,1'-pyrrolidin]-chlorid					0,70
Scopolamin-N-brombutylat					0,78

⁴) 1. Mitt. H. Bertholdt, R. Pfleger und W. Schulz, Arzneimittel-Forsch. 17, 714 (1967).

⁵) 2. Mitt. H. Bertholdt, R. Pfleger und W. Schulz, Arzneimittel-Forsch. 17, 719 (1967).

Für die Azoniaspirane des Norscopolamins brauchte nur eine monoquartäre Struktur diskutiert zu werden, da ein pc Vergleich mit Azoniaspiranen von Nortropinestern, deren monoquartäre Struktur nachgewiesen wurde^{4) 5)}, zu Rf-Werten führte, die im Bereich monoquartärer Azoniaspirane liegen. Interessant ist, daß das „offenkettig-quartäre“ Scopolamin-N-brombutylat einen deutlich größeren Rf-Wert hat als die analoge „cyclisch-quartäre“ Verbindung IV.

Die Entmethylierbarkeit des Scopolamins zu Norscopolamin mittels Kaliumpermanganat veranlaßte uns, eine analoge Darstellung des Tropasäurenortropinesters aus Atropin zu versuchen, zumal dieser Nortropinester bisher sich nur über mehrere Zwischenstufen darstellen ließ⁶⁾. Entsprechende Versuche zeigten jedoch, daß Atropin zum Unterschied von Scopolamin unter sonst gleichen Bedingungen nicht am Brückenstickstoffatom oxydativ entmethyliert, sondern am C-2 des Tropasäure-Restes zum α -Phenyl-glycerinsäuretropinester oxydiert wird. Nach Hydrolyse des Oxydationsproduktes ließ sich in der Basenfraktion pc nämlich nur Tropin nachweisen, die Säurefraktion war identisch mit synthetischer α -Phenyl-glycerinsäure⁶⁾. Das Oxydationsprodukt stimmte außerdem schmelzpunktmäßig mit den Literaturangaben⁷⁾ überein und zeigte auch bezüglich seiner Elementarzusammensetzung gute Übereinstimmung mit den Analysenwerten, so daß die Struktur des Oxydationsproduktes als gesichert gelten darf. Dieses Ergebnis wurde dann durch eine ähnliche Arbeit von Werner und Mitarb., die nach Abschluß unserer Untersuchungen erschienen ist, zusätzlich bestätigt⁸⁾.

Die direkte Oxydierbarkeit des Atropins zum α -Phenyl-glycerinsäuretropinester ist bei einer Ausbeute von mindestens 30% d. Th. in präparativer Hinsicht interessant, da die Darstellung dieses Esters bisher nur mit einer Ausbeute bis zu 16% d. Th. beschrieben wurde^{7) 8) 9)}. Trotz Änderung der Versuchsbedingungen [Temperatur 20°, 0°; pH 5,8 bis 7,0; Oxydationsäquivalente pro Mol Acetyl-atropin: 2(\wedge C-2-Oxydation), 6(\wedge N-Entmethylierung), 8] war keine Ausbeutesteigerung zu erreichen. Dies ist sicher darauf zurückzuführen, daß der bei der Oxydation primär entstehende α -Phenyl- β -acetoxymilchsäuretropinester nur kurzfristig beständig ist und zum α -Phenyl-glycerinsäuretropinester hydrolysiert. Dieser unterliegt einem weiteren oxydativen Abbau und läßt deshalb keine Ausbeutesteigerung mehr erwarten. Die Annahme wird vor allem dadurch gestützt, daß in der Reaktionslösung selbst auch am Ende der Reaktion nur der α -Phenyl-glycerinsäuretropinester pc nachweisbar war und eine Entacetylierung analog dem Acetylnorscopolamin sich hierbei erübrigte. Außerdem ließ sich auf gleiche Weise eine partielle Hydrolyse des Ausgangsmaterials zum Atropin während des Reaktionsgeschehens ausschließen, da Acetyl-atropin ebenso wie Acetylscopolamin und Acetylnorscopolamin in Ab-

⁶⁾ W. C. Craig und H. R. Henze, J. org. Chemistry 10, 16 (1945).

⁷⁾ H. A. D. Jowett und F. L. Pyman, J. chem. Soc. (London) 1909, 1020.

⁸⁾ G. Werner, R. Hackel, N. Mohammad, N. Seiler und K. H. Störr, Liebigs Ann. Chem. 703, 210 (1967).

⁹⁾ Dissertation J. Krug, Erlangen 1963.

wesenheit von Kaliumpermanganat unter sonst gleichen Versuchsbedingungen beständig ist.

Da Scopolamin sich nur durch seine in 6,7-Stellung befindliche, zum Brückenstickstoffatom cis-ständige Epoxidgruppierung vom Atropin unterscheidet, muß der Bindungszustand der N—CH₃-Gruppe durch das räumlich benachbarte Epoxid-Sauerstoffatom so stark beeinträchtigt sein, daß es primär nur zu einer Entmethylierung des Brückenstickstoffatoms kommt, und eine Oxydation am C-2 der Tropasäure praktisch unterbleibt. Beim Atropin hingegen fehlt dieser Einfluß einer Epoxidstruktur, d. h. es findet keine Entmethylierung, sondern Oxydation des Tropasäureesters zum α -Phenyl-glycerinsäureester statt.

Den Herren *Nützel* und *Pöhlmann* sei auch an dieser Stelle für ihre geschickte Mitarbeit gedankt.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden mit dem Schmp.-Bestimmungsapparat Elektrothermal bestimmt und sind unkorrigiert.

Die Elementaranalysen wurden von dem Mikroanalytischen Laboratorium *Ilse Beetz*, Kronach/Ofr., ausgeführt. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Analysesubstanzen bei 100° und 14 Torr bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Die PC wurde mit der Oberphase des Systems n-Butanol-Eisessig-Wasser (4 + 1 + 5) aufsteigend bei 20° während 15 Std. auf Schleicher & Schüll-Papier (Nr. 2043a) ausgeführt. Als Sprühreagens diente das nach ¹⁰⁾ modifizierte Dragendorff-Reagens.

Für die Zyklisierungsreaktionen wurden wasserfreie Lösungsmittel verwendet.

Norscopolamin

a) Acetyl-scopolamin-hydrobromid: 10,0 g Scopolamin · HBr · 3 H₂O werden in 15 ml Acetanhydrid 1½ Std. auf 100—106° erhitzt. Anschließend wird i. Vak. zur Trockne destilliert und der Rückstand aus 80 ml Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 9,31 g (95,9% d. Th.). — Größere Acetylierungsansätze (~ 25 g) sind zweckmäßig zu vermeiden, da die exotherme Reaktion sonst äußerst stürmisch verläuft und sich nicht mehr unter Kontrolle halten läßt.

b) Acetyl-norscopolamin: 25,0 g Acetyl-scopolamin-hydrobromid (58,7 mMol) werden in 3,4 l Wasser gelöst und mit 1,64 g wasserfreiem Natriumcarbonat (15,5 mMol) versetzt. Anschließend wird innerhalb einer ½ Std. eine Lösung von 16,8 g Kaliumpermanganat (106,3 mMol \triangle 0,319 Oxydationsäquivalente) in 540 ml Wasser zugetropft, und der während der nächsten 6½ Std. unter ständigem Rühren entstehende Braunstein abfiltriert. Das Filtrat wird im Rotationsverdampfer auf etwa 1 l eingeeengt, mit einer Lösung von 1865 g Kaliumcarbonat in 2 l Wasser versetzt und 1 \times mit 400 ml Äther, dann 4 \times mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherausschüttelungen werden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es hinterbleibt ein öliger pc einheitlicher Rückstand, der als solcher weiterverarbeitet wird. Ausbeute 17,7 g.

c) Norscopolamin: 17,7 g Acetyl-norscopolamin (Rohprodukt gemäß b)) bleiben nach Zusatz von 1250 ml 18,5proz. Salzsäure 50 Min. bei Raumtemperatur stehen; die Lösung wird i. Vak.-Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht, der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst und die erhaltene Lösung mit etwa 2 m K₂HPO₄ auf pH 6,0 eingestellt; anschließend wird 3 \times mit je 50 ml Essigester ausgeschüttelt. Die verbleibende Wasserphase wird mit

¹⁰⁾ H. Thies und F. Reuther, *Naturwissenschaften* 41, 230 (1954).

200 ml 35proz. Kaliumcarbonatlösung versetzt und $4 \times$ mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der kristallin erstarrende Rückstand ist pe einheitlich und kann aus der 2–3fachen Menge Benzol umkristallisiert werden. Schmp. 110–112°. Ausbeute 9,0 g (53,1% d. Th., ber. auf Acetyl-scopolamin-hydrobromid).

Azoniaspiro[3 α -tropoyloxy-6,7-epoxy-nortropan-8,1'-pyrrolidin]-chlorid (I)

2,12 g Norscopolamin (7,33 mMol) werden in 12,5 ml Acetonitril gelöst und nach Zusatz von 2,16 g 1,4-Dichlorbutan (17,0 mMol) 22 Tage auf 60° erhitzt. Nach einer Reaktionszeit von 7 Tagen werden 0,5 ml Triäthylamin (3,6 mMol), nach insgesamt 14 Tagen weitere 0,25 ml Triäthylamin (1,8 mMol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird dann abgekühlt, und das hierbei auskristallisierende Triäthylamin-hydrochlorid abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisiert nach dem Animpfen oder beim Reiben mit einem Glasstab I in praktisch reiner Form aus, die sich aus Acetonitril umkristallisieren läßt. Schmp. 235–236° (Zers.). Ausbeute 1,4 g (50,4% d. Th.).

$C_{20}H_{26}NO_4Cl$ (379,9)	Ber.: C 63,23	H 6,90	Cl 9,33
	Gef.: C 63,23	H 6,92	Cl 8,94

Azoniaspiro[3 α -tropoyloxy-6,7-epoxy-nortropan-8,1'-piperidin]-perchlorat (II)

3,4 g Norscopolamin (11,8 mMol) werden in 20 ml Acetonitril gelöst und nach Zusatz von 3,3 g 1,5-Dichlorpentan (23,4 mMol) 21 Tage auf 60° erhitzt. Nach einer Reaktionszeit von 7 Tagen werden 0,84 ml Triäthylamin (6,0 mMol), nach insgesamt 14 Tagen weitere 0,42 ml Triäthylamin (3,0 mMol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird anschließend i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst und die Lösung wiederholt mit etwa dem gleichen Vol. Chloroform ausgeschüttelt. Die verbleibende Wasserphase wird einem schwach sauren Ionenaustauscher (Rohagit S 7447; H⁺-Form; Säulendurchmesser 31 mm; Säulenfüllhöhe 33 cm) aufgesetzt; anschließend wird mit Wasser gewaschen, bis das Eluat neutral reagiert. Dann folgt Elution mit 0,1 n HCl bis im Eluat sich kein Triäthylamin mehr nachweisen läßt. Nach erneutem Waschen der Säule mit Wasser, bis das Eluat neutral reagiert, wird mit 500 ml 12 n HCOOH eluiert und das erhaltene Eluat i. Vak. zur Trockne destilliert. Der Rückstand (1,3 g) wird in 5 ml Wasser gelöst, die erhaltene Lösung mit 0,5 ml 70proz. Perchlorsäure versetzt, und das ölig sich abscheidende Perchlorat aus Acetonitril-Isopropanol umkristallisiert. Schmp. 182–184°. Ausbeute 0,6 g (11,1% d. Th.).

$C_{21}H_{28}NO_4ClO_4$ (457,9)	Ber.: C 55,08	H 6,16	Cl 7,74
	Gef.: C 54,76	H 6,12	Cl 8,18

Azoniaspiro[3 α -tropoyloxy-6,7-epoxy-nortropan-8,1'-piperidin]-chlorid (III)

0,5 g II (1,1 mMol) werden in 50 ml Methanol gelöst, und die erhaltene Lösung einem stark basischen Ionenaustauscher (Merck III; Cl⁻-Form; Säulendurchmesser 20 mm; Säulenfüllhöhe 33 cm) aufgegeben. Anschließend wird mit Methanol nacheluiert, das Gesamteluat i. Vak. zur Trockne destilliert und der Rückstand $2 \times$ aus Acetonitril unter Zusatz von Äther umkristallisiert. Schmp. 204–205°. Ausbeute 0,2 g (45,5% d. Th., ber. auf II, bzw. 5,1% d. Th., ber. auf Norscopolamin).

$C_{21}H_{28}NO_4Cl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (402,8)	Ber.: C 62,60	H 7,25	Cl 8,80
	Gef.: C 62,21	H 7,21	Cl 8,90

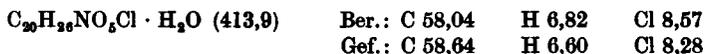
Überführung von III in das Bromid IV: IV wurde nur für die PC benötigt und deshalb nicht kristallin dargestellt.

Eine wäßrige Lösung von III wird einem stark basischen Ionenaustauscher (Merck III; Br-Form) aufgegeben und mit Wasser nacheluiert. Das Eluat enthält nur das gewünschte IV.

Azoniaspiro[3 α -tropoyloxy-6,7-epoxy-nortropan-8,4'-morpholin]-chlorid (V)

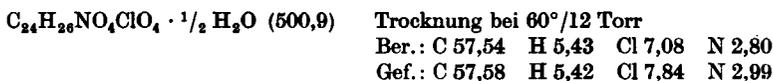
3,4 g Norscopolamin (11,8 mMol) werden in 20 ml Acetonitril gelöst und nach Zusatz von 3,3 g β,β' -Dichlordiäthyläther (23,1 mMol) 21 Tage auf 60° erhitzt. Nach einer Reaktionszeit von 7 Tagen werden 0,84 ml Triäthylamin (6,0 mMol), nach insgesamt 14 Tagen weitere 0,42 ml Triäthylamin (3,0 mMol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird anschließend i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und entsprechend den bei II gemachten Angaben aufgearbeitet; an Stelle von 0,1 n HCl ist hier mit 1 l n HCOOH vorzueluieren und die eigentliche Elution dann mit 500 ml 2 n und 500 ml 4 n HCOOH vorzunehmen. Das Eluat wird i. Vak. zur Trockne destilliert, der erhaltene Rückstand in 20 ml Isopropanol gelöst und mit 0,5 ml 70proz. Perchlorsäure versetzt. Das ölig sich abscheidende Perchlorat ist pc rein, ließ sich aber nicht kristallisieren (= VI). Ausbeute 1,4 g. Das Perchlorat VI wird in kristalliner Form dann erhalten, wenn als Ausgangsmaterial das kristallisierte V eingesetzt und mit Perchlorsäure gefällt wird. Schmp. 175—179°.

1,4 g VI (Rohprodukt; s. oben) werden in 100 ml Methanol-Acetonitril (1 + 1) gelöst und einem stark basischen Ionenaustauscher (Merck III; Cl-Form; Säulendurchmesser 20 mm; Säulenfüllhöhe 33 cm) aufgegeben. Anschließend wird mit Methanol nacheluiert und das Gesamtluat i. Vak. zur Trockne destilliert. Der Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp. 180—183°. Ausbeute 0,6 g (12,4% d. Th., ber. auf Norscopolamin).

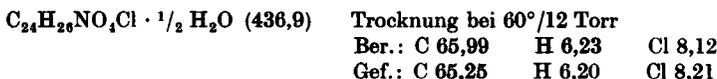


Azoniaspiro[3 α -tropoyloxy-6,7-epoxy-nortropan-8,2'-isoindolin]-chlorid (VII)

3,4 g Norscopolamin (11,8 mMol) werden in 20 ml Acetonitril gelöst und nach Zusatz von 6,2 g o-Xylylendibromid (23,5 mMol) 21 Tage auf 60° erhitzt. Die weiteren Reaktionsbedingungen entsprechen den bei V gemachten Angaben. Die Reaktionslösung wird anschließend i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und entsprechend den für II gemachten Angaben aufgearbeitet; an Stelle von 0,1 n HCl muß hier mit jeweils 500 ml n, 2 n, 4 n und 6 n HCOOH voreluiert und die eigentliche Elution dann mit 650 ml 12 n HCOOH vorgenommen werden. Das Eluat wird i. Vak. zur Trockne destilliert, der Rückstand in 50 ml Isopropanol aufgenommen und die erhaltene Lösung mit 0,5 ml 70proz. Perchlorsäure versetzt. Das sich kristallin abscheidende Perchlorat (= VIII) wird aus Isopropanol umkristallisiert und ist pc rein. Schmp. 110—120°. Ausbeute 0,5 g (8,6% d. Th.).



0,5 g VIII (1,02 mMol) werden in 100 ml Methanol gelöst; die Lösung wird analog III in die Chlorid-Form übergeführt und aus Acetonitril unter Zusatz von Äther kristallisiert. Schmp. 197—200° Ausbeute 0,3 g (67,1% d. Th., ber. auf VIII bzw. 5,8% d. Th., ber. auf Norscopolamin).



α -Phenylglycerinsäureretropinester

a) Acetyl-atropinsulfat: 10,0 g Atropinsulfat (28,8 mMol) werden in 15 ml Acetanhydrid $1\frac{1}{2}$ Std. auf 100—105° erhitzt. Anschließend wird i. Vak. zur Trockne destilliert, der Rückstand als solcher weiterverarbeitet. Ausbeute 11,2 g.

b) α -Phenylglycerinsäureretropinester: 11,2 g Acetyl-atropinsulfat (Rohprodukt gemäß a) werden in 1,6 l Wasser gelöst und mit 0,8 g wasserfreiem Natriumcarbonat (7,7 mMol) versetzt. Anschließend wird unter ständigem Umrühren innerhalb einer $\frac{3}{4}$ Std. eine Lösung von 8,3 g Kaliumpermanganat (52,4 mMol \wedge 157,2 mVal) in 280 ml Wasser zugetropft und nach einer weiteren $\frac{1}{2}$ Std. der Braunstein abfiltriert. Das Filtrat wird im Rotationsverdampfer auf etwa 300 ml eingengt, mit verd. Ammoniakflüssigkeit in geringem Überschuß versetzt und $5 \times$ mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen werden vom Lösungsmittel befreit; der ölige Rückstand (5,5 g) wird in 50 ml Wasser unter Zusatz von 28,8 ml n HCl aufgenommen, und die erhaltene Lösung durch Zusatz von etwa 20—25 ml 2 m K_2HPO_4 auf pH 6,0 eingestellt. Anschließend wird $3 \times$ mit je 25 ml Essigester ausgeschüttelt, die abgetrennte Wasserphase mit 100 ml 35proz. Kaliumcarbonatlösung versetzt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen werden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand (4,1 g) läßt sich aus 20 ml Benzol kristallisieren. Schmp. 123—125°. Ausbeute 2,6 g (29,6% d. Th., ber. auf Atropinsulfat).

$C_{17}H_{23}NO_4$ (305,4)	Ber.: C 66,90	H 7,59	N 4,59
	Gef.: C 67,04	H 7,55	N 4,59

Anschrift: Dr. H. Bertholdt, Prof. Dr. R. Pflieger, 86 Bamberg, Postfach 2148.

[Ph 586]

F. Schmidt

Dünnschichtchromatographischer Nachweis von Arzneimitteln in Suppositorien

Aus der Apotheke der Medizinischen Akademie Lübeck

(Eingegangen am 26. April 1968)

Es wird eine Methode zum Nachweis von Arzneistoffen durch Dünnschichtchromatographie angegeben. Die Lösung eines Zäpfchens wird direkt zur DC eingesetzt. Die Substanzen werden durch UV₂₅₄ und/oder Dragendorff-Reagens sichtbar gemacht.

The identification of drugs in suppositories by thin-layer chromatography is described. The solution of a suppository in chloroform is used for TLC directly. The drugs are rendered visible by UV₂₅₄ and/or Dragendorff-reagent.

Die als Grundmassen für Suppositorien verwendeten Fette erschweren die Analyse der in ihnen enthaltenen Arzneistoffe. Die Fette in Petroläther zu lösen und den Rückstand zu untersuchen, ist zeitraubend, das gleiche gilt für die Methode, ein Zäpfchen in einer heißen Methanol-Wasser-Mischung zu schmelzen, nach Ausfrieren der Suppositorienmasse zu zentrifugieren und die überstehende Flüssigkeit