

- 3 A. I. Meyers und W. B. Avila, *J. Org. Chem.* **46**, 3881 (1981);
- 3a) K. I. Edgar und C. K. Bradsher, *ibid.* **47**, 1585 (1982).
- 4 N. Meyer und D. Seebach, *Angew. Chem.* **90**, 553 (1978).
- 5 A. G. Peto in G. A. Olah, *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. III, Part 1, p. 536 ff, Interscience Publishers, New-York – London – Sydney, 1964.
- 6 *ibid.*, p. 587.
- 7 R. Eder und C. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **5**, 3 (1922); **6**, 419 (1923).
- 7a P. C. Mitter und Ph. N. Dutt, *J. Indian Chem. Soc.* **13**, 228 (1936); *C. A.* **30**, 6358^d (1936).
- 8 H. Brockmann, F. Kluge und H. Muxfeldt, *Chem. Ber.* **90**, 2302 (1957).
- 9 H. Auterhoff und F. C. Scherff, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **293**, 918 (1960).
- 10 A. C. Bellaart und C. Koningsberger, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **79**, 1289 (1960).
- 11 W. E. Parham und R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **41**, 1268 (1976).
- 12 D. J. Dodsworth, M.-P. Calcagno, E. U. Ehrmann, B. Devadas und P. G. Sammes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2120.
- 13 W. A. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.* **42**, 1872 (1920).
- 14 C. Liebermann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **183**, 186 (1876).
- 15 W. H. Bentley, R. Robinson und Ch. Weizmann, *J. Chem. Soc.* **91**, 109 (1907).

[Ph 710]

Arch. Pharm. (Weinheim) **317**, 126–133 (1984)

Lactone, 4. Mitt.¹⁾

Synthese dihydroxylierter Diphenylalkylamine über Aminoalkyl- γ -lactone

Jochen Lehmann

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1
Eingegangen am 10. Dezember 1982

Überschüssiges Phenyllithium reagiert mit den Aminoalkyl- γ -lactonen **1–3**, **10**, **13** zu den 1,1-Diphenylpropyl- **4**, -butyl- **5**, und -pentylaminen **6**, **14**. Die Umsetzung stellt eine allgemeine Methode zur Synthese dihydroxylierter 1,1-Diphenylalkylamine dar, die lediglich durch die geringe Kristallisationsneigung der Endprodukte limitiert ist.

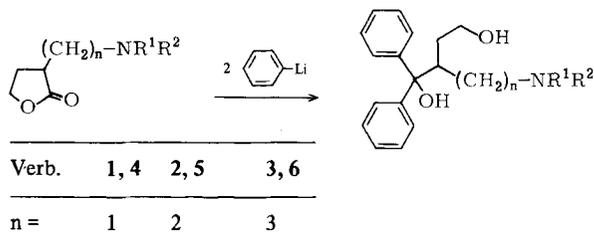
Lactones, IV: Synthesis of Dihydroxylated Diphenylalkanamines via Aminoalkyl- γ -lactones

Excess of phenyllithium reacts with the aminoalkyl- γ -lactones **1–3**, **10**, **13** to yield the 1,1-diphenylpropan-**4**-, -butan-**5**-, and -pentanamines **6**, **14**. The reaction can be considered as a general method for the synthesis of dihydroxylated 1,1-diphenylalkanamines, which is limited only by the poor crystallizability of the end products.

Diarylalkylamin-Wirkstoffe, die eine Hydroxylgruppe in der aliphatischen Seitenkette tragen, haben therapeutische Anwendung erlangt (Clofedanol, Azacyclonol, Pipradol, Diphephanol etc.), ver-

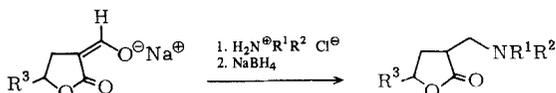
gleichbare dihydroxylierte Diphenylalkylamine sind bislang kaum in der Literatur beschrieben. Der Mangel an geeigneten Synthesewegen könnte ein Grund dafür sein.

Kürzlich konnten wir zeigen, daß sich α -Amino²⁾ und auch Aza-lactone³⁾ durch Behandeln mit überschüssigem Phenyllithium in dihydroxylierte Diphenylethylamine überführen lassen. Da die Länge der Alkylkette zwischen Aromaten und Aminogruppe als wesentlicher Parameter in die Struktur-Wirkungsbeziehung der Diarylalkylamine eingeht, ist es von Interesse, den gefundenen Syntheseweg zur Darstellung von dihydroxylierten Diphenylpropyl-, -butyl- und -pentylaminen heranzuziehen. Analog sollten die Verbindungen **4–6** z.B. aus den Lactonen **1–3** zugänglich sein.



Aminoalkyl- γ -lactone

Das Dimethylaminomethyl- γ -lacton **1a** wurde bereits früher aus **7** und Dimethylamin-Hydrochlorid durch reduktive Aminalkylierung hergestellt⁴⁾. Analog lassen sich auch die Aminomethylactone **1b–d** erhalten.



7: $R^3 = H$

8: $R^3 = CH_3$

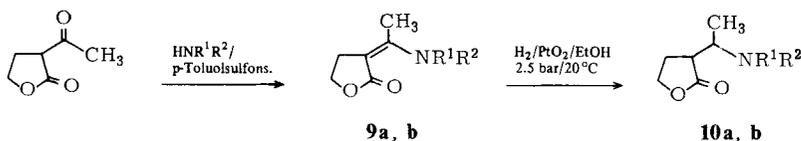
1a: $NR^1R^2 = N(CH_3)_2$, $R^3 = H$

1c: $NR^1R^2 = \text{N-piperidine}$, $R^3 = H$

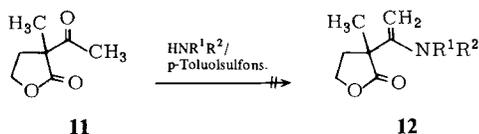
1b: $NR^1R^2 = \text{N-piperidine}$, $R^3 = H$

1d: $NR^1R^2 = \text{N-piperidine}$, $R^3 = CH_3$

Bei der reduktiven Aminoalkylierung mit Acetylbutyrolacton wurden die Enamine **9a, b** isoliert und katalytisch zu **10a, b** hydriert.



9a, 10a: $NR^1R^2 = \text{N-piperidine}$ **9b, 10b:** $NR^1R^2 = \text{N-piperidine}$

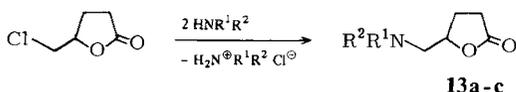


11

12

Die Ausbildung des konjugierten Systems in **9a, b** trägt offensichtlich sehr wesentlich zur Bildung der Enamine bei. Bei dem Versuch, unter ähnlichen Bedingungen Enamine des Typs **12** ausgehend von **11** darzustellen, wird kein Reaktionswasser abgespalten. Man erhält die Ausgangsstoffe zurück.

Über eine Methode zur Darstellung von α -Aminoethyl- und α -Aminopropyl- γ -lactonen – Verbindungen mit 3 bzw. 4 C-Atomen zwischen Aminogruppe und Carbonylkohlenstoff – haben wir vor kurzem berichtet¹⁾. Ebenfalls 4 C-Atome zwischen Amino- und Carbonylgruppe besitzen die Aminomethylactone **13a–c**. Wir erhielten sie durch Aminolyse von δ -Chlor- γ -valerolacton⁵⁾.

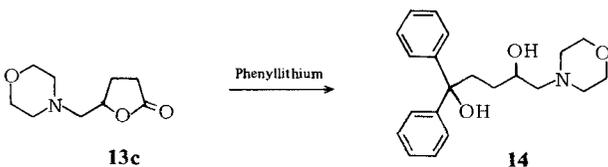
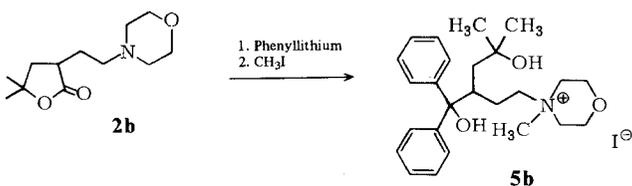


13a: $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$, **13b:** $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{N}$ (Piperidinring), **13c:** $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{N}$ (Morpholinring)

Dihydroxylierte 1,1-Diphenylalkylamine

Die Überführung der verschiedenen Aminoalkyllactone in die entsprechenden Diphenyl-aminoalkandiole entspricht der bereits früher beschriebenen Umwandlung von α -Aminolactonen²⁾. Auch hier ist es in Hinblick auf die Ausbeute vorteilhafter, mit Phenyllithium umzusetzen. Diese Reaktion verläuft in homogener Lösung, wogegen bei der Verwendung von Phenylmagnesiumbromid sehr rasch salzartige Produkte ausfallen. Dehydratisierungsprodukte der primär entstehenden Dirole, die z.B. bei der Umsetzung von Butyrolacton mit überschüssigem Phenylmagnesiumbromid in erster Linie isoliert werden⁶⁾, konnten hier nicht nachgewiesen werden.

Allerdings nimmt die Kristallisationsneigung der Aminoalkyldiole mit zunehmender Länge der aliphatischen Kette weiter ab, was die Isolierung und Reinigung der Produkte erschwert und auch die Ausbeute beeinträchtigt. Das Umsetzungsprodukt des Morpholinoethylactons **2b** konnte nur als Methoiodid kristallin isoliert werden. Von den aus γ -Aminomethylactonen zugänglichen unverzweigten Aminoalkyldiolen ließ sich nur **14** als freie Base kristallin erhalten.



Tab. 1: Analytische Daten der kristallinen, 1,4-Dihydroxy-1,1-diphenylalkylamine

Ausgangs-lacton	Produkt	Ausb.	Schmp. ^o	¹ H-NMR (TMS $\delta = 0$ ppm in CDCl ₃)	
1b		54	191	H ^a : 7.2–7.8 m H ^b : 2.0–3.2 ¹⁾ H ^c : 1.2–2.0 ¹⁾ H ^d : 3.67t	H ^e : 2.0–3.2 ¹⁾ H ^f : 2.0–2.7 ¹⁾ H ^g : 1.51mc H ^h : 4.7 ²⁾
1c		49	175	H ^a : 7.2–7.8m H ^b : 2.0–3.2 ¹⁾ H ^c : 1.4–2.1 H ^d : 3.5–3.9 ¹⁾	H ^e : 2.0–3.1 ¹⁾ H ^f : 2.52mc ¹⁾ H ^g : 3.5–3.9 ¹⁾ H ^h : 4.9 ²⁾
10a		30	161	H ^a : 7.0–8.0m H ^b : 1.7–2.7 ¹⁾ H ^c : 1.3–2.3 ¹⁾ H ^d : 3.04t	H ^e : 2.41mc H ^f : 1.5–2.7 ¹⁾ H ^g : 1.52mc H ^h : 9.0 ²⁾ H ⁱ : 1.06 d
1d		47	164	H ^a : 7.2–7.8m H ^b : 1.7–2.8 ¹⁾ H ^c : 1.3–2.0m H ^d : 3.5–4.2 ¹⁾	H ^e : 2.3–3.4m H ^f : 2.2–2.7 ¹⁾ H ^g : 3.5–4.2 ¹⁾ H ^h : 6.3 ²⁾ H ⁱ : 1.16 d
2a ³⁾		60	146	H ^a : 6.9–7.8m H ^b : 1.0–2.3 ¹⁾ H ^c : 1.0–2.3 ¹⁾ H ^d : 3.2–4.1 ¹⁾	H ^e : 1.0–2.3 ¹⁾ H ^f : 1.8–2.7 ¹⁾ H ^g : 2.10mc H ^h : 3.55mc H ⁱ : 7.8 ²⁾
3a ³⁾		22	108	H ^a : 7.0–7.8m H ^b : 1.5–2.3 ¹⁾ H ^c : 1.5–2.3 ¹⁾ H ^d : 2.5–4.3 ¹⁾ H ^e : 1.2–2.5 ¹⁾	H ^f : 1.2–2.5 ¹⁾ H ^g : 2.5–3.2m H ^h : 2.35mc H ⁱ : 2.5–4.3 ¹⁾ H ^j : –
13c		28	111	H ^a : 7.2–7.7mc H ^b : 1.5–2.3 ¹⁾ H ^c : 1.5–2.3 ¹⁾ H ^d : 4.39m	H ^e : 2.3–3.0 ¹⁾ H ^f : 3.65mc H ^g : 3.77t H ^h : –

1) Überlagerte Signale 2) Signale verschwinden nach Schütteln mit D₂O 3) NR¹R² =

Alle weiteren dihydroxylierten Diphenylalkylamine, die als kristalline Feststoffe isoliert werden konnten, sind in Tab. 1 mit den $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten aufgeführt. Daß auch in Tab. 1 nicht vertretene Aminoalkyllactone durch Behandeln mit Phenyllithium dihydroxylierte Diphenylalkylamine bilden, steht außer Frage und läßt sich anhand der Spektren belegen. Nur handelt es sich in diesen Fällen um harzartige Produkte – woran auch eine säulenchromatographische Reinigung nichts ändert – deren elementaranalytische Werte nicht immer innerhalb der geforderten Grenzen liegen. Versuche, Pikrate und Hydrochloride herzustellen, führten nicht zum Erfolg.

Pharmakologie

Verbindung **4d** zeigt am isolierten Meerschweinchen-Ileum schwache, **5a** mäßige histaminolytische Aktivität. 1 ml einer Lösung von **5a** (Konz. 10^{-3} g/ml) kompensiert die durch 8 ml einer Histamin-Dihydrochlorid-Lösung (Konz. 10^{-6} g/ml) verursachte Ileumkontraktion vollständig. Das Methoiodid von **13c** zeigt am isolierten Meerschweinchen-Duodenum einen stark kontrahierenden, also cholinergen Effekt.

Darüber hinaus wurden bislang keine eventuell verwertbaren biologischen Aktivitäten gefunden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Förderung dieser Arbeit durch die Bereitstellung von Sachmitteln, Frau *Edith Stahlhut* danke ich für die Mithilfe bei der experimentellen Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben s.¹⁾.

3-Piperidinomethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (**1b**)

Darstellung analog **1a**⁴⁾ unter Verwendung von Natriumborhydrid anstelle von Natriumcyanborhydrid. Aus 20.6 g (0.15 mol) α -Formyl- γ -butyrolacton-Natrium (**7**) und 18.2 g (0.15 mol) Piperidin-Hydrochlorid erhält man 14.8 g (54 % d.Th.) **1b** als gelbliches Öl vom Sdp.₁₄ = 133–143°. C₁₀H₁₇NO₂ (183.2) Ber. C 65.5 H 9.35 N 7.6 Gef. C 65.0 H 9.31 N 7.7.

3-N-Morpholinomethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (**1c**)

Analog **1b** erhält man aus 55 g (0.4 mol) **7** und 50 g (0.4 mol) Morpholin-Hydrochlorid 38 g (51 % d.Th.) **1c** als nahezu farbloses Öl vom Sdp.₁₄ = 139–150°. C₉H₁₅NO₃ (185.2) Ber. C 58.4 H 8.16 Gef. C 58.1 H 8.17.

3-Formyl-5-methyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon-Natrium (**8**)

Darstellung analog **7** aus γ -Valerolacton und Ameisensäureethylester in Gegenwart von Natriumborhydrid nach *Hutchinson*⁹⁾. Das in nahezu quantitativer Ausbeute erhaltene Rohprodukt wird direkt zur Synthese von **1d** eingesetzt.

5-Methyl-3-N-morpholinomethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (**1d**)

Analog **1b** erhält man aus 60 g (0.4 mol) **8** und 50 g (0.4 mol) Morpholin-Hydrochlorid 40.5 g (31 % d.Th.) **1d** als nahezu farbloses Öl vom Sdp.₁₀ = 137–148°. C₁₀H₁₇NO₃ (199.2) Ber. C 60.3 H 8.60 Gef. C 60.0 H 8.68.

3-(1-Piperidinoethyliden)-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (9a)

13.8 g (0.1 mol) α -Acetyl- γ -butyrolacton, 10.2 g (0.12 mol) Piperidin und 0.02 g *p*-Toluolsulfonsäure werden in 80 ml Toluol gelöst und bis zur Abscheidung der ber. Menge Wasser zum Sieden erhitzt. Man entfernt das Toluol i. Vak., fraktioniert den Rückstand und erhält 14.8 g (76 % d. Th.) **9a** als gelbliches Öl vom Sdp._{0.6} = 157–160°. C₁₁H₁₇NO₂ (195.3) Ber. C 67.7 H 8.78 Gef. C 67.7 H 8.70.

3-(1-N-Morpholinoethyliden)-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (9b)

Analog **9a** erhält man **9b** als gelbes Öl vom Sdp._{0.6} = 159–167°. Ausb.: 74 % d. Th. C₁₀H₁₅NO₃ (197.2) Ber. C 60.9 H 7.67 Gef. C 60.5 H 7.63.

3-(1-Piperidinoethyl)-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (10a)

In einer Hydrierapparatur nach Parr gibt man zu 0.5 g in wenig Ethanol vorhydriertem Platindioxid eine Lösung von 14.2 g (72.7 mmol) **9a** in 200 ml Ethanol und schüttelt 15 h bei Raumtemp. und 2.8–2.2 bar Wasserstoffdruck. Dann filtriert man vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und fraktioniert den Rückstand. Man erhält 9.3 g (65 % d. Th.) **10a** als farbloses Öl vom Sdp. 170–183°. C₁₁H₁₉NO₂ (197.3) Ber. C 67.0 H 9.71 Gef. C 66.6 H 9.68.

3-(1-N-Morpholinoethyl)-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (10b)

Analog **10a** erhält man aus 26 g (0.13 mol) **9b** 20.2 g (76 % d. Th.) **10b** als farbloses Öl vom Sdp.₁₂ = 177–191°. C₁₀H₁₇NO₃ (199.2) Ber. C 60.3 H 8.60 Gef. 59.9 H 8.52.

5-Dimethylaminomethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (13a)

13.5 g (0.1 mol) δ -Chlor- γ -valerolacton werden unter Kühlung mit 23 g (0.5 mol) wasserfreiem Dimethylamin vermischt und im Autoklaven 4 h auf 150° erhitzt. Anschließend läßt man das überschüssige Amin entweichen, nimmt in 100 ml Wasser auf und unterwirft die wäßrige Lösung bei pH 8 20 h einer Dauerextraktion mit Methylenchlorid. Den Extrakt trocknet man über Natriumsulfat, dampft i. Vak. schonend ein und fraktioniert. Man erhält 9.6 g (67 % d. Th.) **13a** als blaßgelbes Öl vom Sdp.₁₂ = 107–109° (Lit.⁵⁾; Sdp.₃ = 81–82°).

5-Piperidinomethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (13b)

13.5 g (0.1 mol) δ -Chlor- γ -valerolacton werden mit 43 g (0.5 mol) Piperidin 4 h zum Sieden erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog **13a**. Man erhält 15.4 g (84 % d. Th.) **13b** als blaßgelbes Öl vom Sdp.₁₄ = 160–161° (Lit.⁵⁾; Sdp.₇ = 140–142°).

5-N-Morpholinomethyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (13c)

Die Darstellung erfolgt analog **13b**. Aus 13.5 g δ -Chlor- γ -valerolacton und 44 g (0.5 mol) Morpholin erhält man 15.2 g (82 % d. Th.) **13c** als blaßgelbes Öl vom Sdp.₁₄ = 179–184°. C₉H₁₅NO₃ (185.3) Ber. C 58.4 H 8.16 Gef. C 58.2 H 8.14.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Amino-diphenylalkandiole aus Aminoalkyllactonen

Zu 0.03 mol Aminoalkyllacton, gelöst in 50 ml trockenem Benzol, tropft man unter Rühren und Ausschluß von Luftfeuchtigkeit eine Lösung von 0.1 mol Phenyllithium in Benzol/Ether 70 : 30 (handelsübliche Lösung). Die Innentemp. soll 40° nicht überschreiten. Man rührt noch 12 h bei 50°, läßt abkühlen und versetzt zur Hydrolyse mit 50 g Eis und danach mit 50 ml halbkonz. Salzsäure.

Gegebenenfalls fügt man anschließend noch so lange halbkonzentrierte Salzsäure und Ether hinzu, bis ein klares Zweiphasensystem entstanden ist. Man trennt die organische Phase ab, schüttelt noch einmal mit 50 ml Ether aus und extrahiert die vereinigten organischen Phasen mit 2 x 25 ml 2 N-HCl. Durch die filtrierte salzsaure Lösung leitet man einige Std. Luft, um sie von Spuren organischer Lösungsmittel zu befreien und bringt unter Eiskühlung mit halbkonz. Ammoniak auf pH 8–9, worauf sich die in Tab. 1 aufgeführten Diole sofort oder nach längerem Stehen in der Kälte als Feststoffe abscheiden. Man kristallisiert aus Aceton/Wasser und erhält die folgenden farblosen Produkte:

1,1-Diphenyl-2-piperidinomethyl-1,4-butandiol (4a)

C₂₂H₂₉NO₂ (339.5) Ber. C 77.8 H 8.61 N 4.1 Gef. C 77.1 H 8.57 N 4.1.

1,1-Diphenyl-2-N-morpholinomethyl-1,4-butandiol (4b)

C₂₁H₂₇NO₃ (341.4) Ber. C 73.9 H 7.97 N 4.1 Gef. C 73.8 H 7.96 N 4.2.

1,1-Diphenyl-2-(1-piperidinoethyl)-1,4-butandiol (4c)

C₂₃H₃₁NO₂ (353.5) Ber. C 78.1 H 8.84 N 4.0 Gef. C 78.0 H 8.86 N 4.0.

1,1-Diphenyl-2-N-morpholinomethyl-1,4-pentandiol (4d)

C₂₂H₂₉NO₃ (355.5) Ber. C 74.3 H 8.22 N 3.9 Gef. C 74.1 H 8.20 N 3.9

1,1-Diphenyl-2-(2-N-morpholinoethyl)-1,4-butandiol (5a)

C₂₂H₂₉NO₃ (355.5) Ber. C 74.3 H 8.22 N 3.9 Gef. C 73.9 H 8.26 N 4.0.

3-(Diphenyl-hydroxymethyl)-6-N-morpholinohexanol (6)

C₂₃H₃₁NO₃ (369.5) Ber. C 74.8 H 8.46 N 3.8 Gef. C 74.2 H 8.52 N 3.8.

1,1-Diphenyl-5-N-morpholino-1,4-pentandiol (14)

C₂₁H₂₇NO₃ (341.4) Ber. C 73.9 H 7.97 N 4.1 Gef. 73.6 H 7.80 N 4.1.

1,1-Diphenyl-4-methyl-2-(2-N-morpholinoethyl)-1,4-pentandiol-Methiodid (5b)

Bei der Umsetzung von **2b** mit überschüssigem Phenyllithium nach der oben beschriebenen Methode erhält man ein dunkles, harzartiges Rohprodukt. Dieses wird in wenig Acetonitril aufgenommen, mit überschüssigem Methyljodid versetzt und 24 h bei Raumtemp. stehen gelassen. **5b** fällt in farblosen Kristallen aus und wird aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 270° (Zers.), Ausb.: 54 % d. Th. ¹H-NMR (DMSO-d⁶): δ (ppm) = 7.2–7.6 (m; 10 H arom.), 1.2–2.4 (m; 5H -CH₂-CH-CH₂), 1.00 (s; 3H CH₃), 1.52 (s; 3H CH₃), 3.1–3.7 (m; 6H N-CH₂), 3.9 (mc; 4H, O-CH₂), 2.93 (s; 3H N-CH₃). C₂₅H₃₆INO₃ (525.5) Ber. C 57.1 H 6.85 N 2.7 Gef. C 57.1 H 6.89 N 2.6.

Die kristallinen Diole **4a–d**, **5a**, **b**, **6**, **14** zeigen im IR-Spektrum (KBr) ebenso wie die hier nicht näher berücksichtigten harzartigen Analoge eine intensive, verbreiterte OH-Valenzbande bei 3400 cm⁻¹.

Literatur

3. Mitt.: J. Lehmann und Th. Reusch, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 955 (1983).
- J. Lehmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 241 (1982).

- 3 J. Lehmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 339 (1983).
- 4 C. R. Hutchinson, J. Org. Chem. 39, 1854 (1974); A. D. Harmon und C. R. Hutchinson, J. Org. Chem. 40, 3474 (1975).
- 5 R. Rothstein, K. Binovic und O. Stoven, Bull. Soc. Chim. Fr. 1953, 401.
- 6 J. F. Vozza, J. Org. Chem. 24, 720 (1959); O. Sadoo et al., Chem. Pharm. Bull. 14, 187 (1966).

[Ph 711]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 133–136 (1984)

Bestimmung von tricyclischen Antidepressiva und Neuroleptica aus Tabletten durch HPLC

Karl Thoma* und Karsten Albert

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München,
Sophienstraße 10, D-8000 München 2
Eingegangen am 16. Dezember 1982

Zur Gehaltsbestimmung von Amitriptylin-HCl, Chlorprothixen-HCl, Doxepin-HCl und Imipramin-HCl aus Tabletten wird ein Hochdruckflüssigkeitschromatographisches Verfahren auf der Basis der Ionenpaarchromatographie mit reversed-phase Material vorgestellt. Das isokratische Fließmittelsystem erlaubt rasche und genaue Bestimmungen mit relativen Standardabweichungen zwischen 0,5 und 0,8 %.

Determination of Tricyclic Antidepressants and Neuroleptics in Tablets by HPLC

Ion pair reversed-phase pressurized liquid chromatography is used for the quantitative determination of amitriptyline-HCl, chlorprothixene-HCl, doxepine-HCl and imipramine-HCl in tablet formulations. The isocratic solvent system allows rapid and accurate assays with relative standard deviations from 0,5 to 0,8 %.

Die Gehaltsbestimmung niedrig dosierter Wirkstoffe aus ihren Darreichungsformen wird häufig durch hohe Anteile galenischer Hilfsstoffe gestört. Die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) hat sich in solchen Fällen zur spezifischen Bestimmung der unterschiedlichsten Arzneistoffe bewährt¹⁾. Für die vorliegende Untersuchung wurde ein zur Stabilitätsprüfung von Clopenthixol-dihydrochlorid entwickeltes HPLC-Verfahren zur Gehaltsbestimmung weiterer Antidepressiva und Neuroleptica modifiziert²⁾.

Ergebnisse der Untersuchungen

Die Ionenpaarchromatographie mit Pentansulfonsäure (PIC B5 Reagens) auf C₁₈-reversed-phase Material ist ein geeignetes Verfahren, durch Variationen des Wassergehaltes der mobilen Phase eine Vielzahl von tricyclischen Antidepressiva und Neuroleptica zu trennen und anschließend quantitativ zu bestimmen.