

İotlu Organik İlaçların Kromatografik Muayeneleri II

The Chromatographic Study of Some Iodinated Organic Compounds II

Öznur ATEŞ ve Hayriye AMÂL *

GİRİŞ

Çalışmalarımızın bu bölümünde iodipamid, 3,5-diiodo-4-piridon-N-asetik asit, bunun metil ve etil esterleriyle iodoklorhidroksikin kâğıt ve ince tabaka kromatografileri, saf madde veya preparat halindeki ilaçlarda aktif maddenin teşhisi suretiyle yapılmış, şartlar ayarlanarak iodoklorhidroksikinde esas madde yanında bulunabilen diğer halojenli türevler ayrılabilmiştir.

Stahl ve Pfeifle⁽¹⁾ iodipamid, 3,5-diiodo-4-piridon-N-asetik asit ile bunun propil esteri ve diğer iotlu ilaçlarda yaptıkları kromatografik muayenelerde altı solvent sistemi kullanmışlar, adı geçen maddeleri tek leke halinde tesbit etmişlerdir. Turula⁽²⁾ iodoklorhidroksikin ve benzeri iotlu ilaçları alan hastaların serumunda bunların teşhis edilebileceğini bildirmiştir. Korzun ve arkadaşları⁽³⁾ iodoklorhidroksikin (Vioform-Ciba) üzerinde çalışmışlar, bu madde içinde yalnız 5-kloro-8-hidroksikinolin bulunduğunu kromatogramlarda göstermişler, ancak 5,7-dikloro-8-hidroksikinolinin Rf değeri bu sistemde iodoklorhidroksikin Rf değerinin aynı olması (her ikisi için 0.63 verilmiştir) dolayısı ile bu sonuncunun Vioform içinde mevcut olup olmadığı hakkında herhangi bir fikir ileri sürememişler ve ticari madde içinde 5,7-diklorohidroksikinolinin teşhis edilemeyeceğini bildirmişlerdir. Yine bu alandaki kromatografik araştırmalarda Castiglioni⁽⁴⁾ kâğıtta, yükselen metodu, iodoklorhidroksikini 8-hidroksikinolin ile mukayese etmek gayesi ile kullanmış ve birincinin tatbik noktasında kaldığını ikincinin ise front civarında bulunduğunu, birincinin sarı-yeşil, ikincinin ise sarı fluoresans gösterdiğini bildirmiştir.

* Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Üniversite, İstanbul.

Biz yukarıda saydığımız beş ilaç üzerinde yaptığımız kromatografik muayenelerde yalnız bir tanesinde üç leke tesbit ettik; bu muayenede üç leke bulduğumuz iodoklorhidroksikinde bu lekelerle ait fraksiyonları kazanmak için preparatif kalın tabaka kromatografisi yaptık ve ayrılan fraksiyonların elüsyonundan sonra UV spektrumlarını tayin ettik.

DENEL KISIM

Kâğıt kromatografisinde numune tatbik ettiğimiz 2.5×30 cm ebadındaki Whatman No. 3 kâğıdı, bir saat solvent sisteminde doyurulmuş, sonra sisteme batırılmış ve her seferinde yükselen usulle çalışılmıştır.

İnce tabaka kromatografisinde silikajel kaplanmış 5×20 ve 10×20 cm lik plâklar 110°C de aktive edilmiştir; ayrıca adsorban olarak bazı maddeler için poliamid tozu kullanılmıştır.

Lekelerin meydana çıkarılması için kullanılan reaktifler bu çalışmanın daha önce neşredilmiş I. kısmında⁽⁵⁾ verilmiş ve aynı teknikler tatbik edilmiştir.

Iodipamid

Maddenin metanoldeki % 0.5 lik çözeltisinden $3-5 \mu\text{l}$ tatbik edildi.

Kâğıt kromatografisi. Solvent sistemi: metanol-2N asetik asit (8:1), temperatur: 19°C ; developman süresi: 1 saat 55 dakika; R_f 0.595. Serik reaktif tatbik edildikten 1-2 dakika sonra sarı zemin üzerinde beyaz renkte lekeler meydana çıkar. Lekelerin daha bariz veya uzun zaman görülebilmesi için kromatograma değişik yardımcı reaktifler tatbik edilir. Serik reaktif tatbik edilmiş kromatograma:

a) Henüz yaş halde iken p-aminobenzoik asidin çözeltisi püskürtülür; mor-kahverengi zeminde net olmayan açık kahverengi lekeler olur. 2-3 dakika sonra zemin açık mora döner, lekeler ise bekleme ile kaybolur.

b) p-Fenetidinle bir müddet sonra kirli beyaz olan ve kenarlara doğru yayılan açık mor leke.

c) p-Fenilendiaminle çabuk solan açık turuncu leke.

d) PAS Na tuzu ile süratle açık kahverengine dönen ve sonra kaybolan turuncumsu kahverengi leke.

e) Prokain hidroklorürle sonradan yayılan beyaz leke görülmüştür.

İnce tabaka kromatografisi.

A) a*: silikajel G (Merck) -0.5 mm-; s*: metanol-2N asetik asit (10:1); t*: 27°C; m*: 80 dakika; Rf 0.72.

Lekenin belirtilmesi: serik reaktif ve arkasından yardımcı reaktiflerle yapılmış, kâğıt kromatografisindeki sonuçlar alınmıştır. Ayrıca benzokainle 15 dakika sonra solan mor leke vermiştir.

B) a: silikajel HF₂₅₄₋₈₆₆ (Merck) -0.5 mm-; s₁: metanol-2N asetik asit (10:1); t: 27°C; m: 1 saat 20 dakika; Rf 0.72; s₂: metanol; t: 27°C; m: 2 sat 20 dakika; Rf 0.65; s₃: etanol-% 25 NH₃ (2:1); t: 25°C; m: 1 saat 35 dakika; Rf 0.83.

Lekelerin belirtilmesi: 1) A daki gibi. 2) UV de (254 m μ) mor leke.

C) a: silikajel HF₂₅₄ (Merck) -0.5 mm-; s₁: isopropanol-% 25 NH₃ (2:1); t: 23°C; m: 1 saat 54 dakika; Rf 0.45; s₂: etanol-% 25 NH₃ (100:30); t: 23°C; m: 80 dakika; Rf 0.65; s₃: dimetilformamid-n-butanol (2:1); t: 23°C; m: 1 saat; Rf 0.38.

Lekelerin belirtilmesi: A ve B deki gibi.

D) a: silikajel F₂₅₄ (pre-coated Merck); s: metanol-2N asetik asit (10:1); t: 19°C; m: 80 dakika; Rf. 0.72.

Lekelerin belirtilmesi: A ve B deki gibi (kromatogram 1).

3,5-Diiodo-4-piridon-N-asetik asit

Maddenin metanoldeki % 1 lik çözeltisinden 3-5 μ l tatbik edildi.

Kâğıt kromatografisi. s: metanol-2N asetik asit (8:1); t: 19°C; m: 1 saat 45 dakika; Rf 0.59.

Lekelerin belirtilmesi: serik reaktif ile iodipamiddeki gibi çalışılmış, yardımcı reaktiflerle aşağıdaki sonuçlar alınmıştır:

a) α -Naftilaminle önce açık mavi, net leke görülmüş, bu leke zamanla kaybolmuştur.

b) p-Fenilendiaminle zamanla tamamen kaybolan açık turuncu renkte leke görülmüştür; 40 saat sonra turuncu zeminde net, koyu kahverengi leke olmuştur.

c) PAS Na tuzu ile zamanla kaybolan açık kahverengi leke vermiştir.

d) Prokain hidroklorür ile açık mor renkte leke olmuş, fakat zamanla bu leke yayılmış ve solmuştur.

* a: adsorban, s: solvent sistemi, t: temperatur, m: developman süresi.

İnce tabaka kromatografisi.

A) a: silikajel G (Merck) -0.5 mm-; s: metanol-2N asetik asit (10:1); t: 27°C; m: 80 dakika; Rf 0.62.

Lekelerin belirtilmesi: serik reaktif ve arkasından yardımcı reaktiflerle kâğıt kromatografisindeki sonuçlar alınmış, ayrıca benzokain reaktifi ile açık mor leke olmuş ve 15 dakika sonra bu leke solmuştur.

B) a: silikajel HF₂₅₄₋₃₆₆ (Merck) -0.5 mm-; s: metanol-2N asetik asit (10:1); t: 27°C; m: 80 dakika; Rf 0.62; s₂: metanol; t: 27°C; m: 80 dakika; Rf 0.60.

Lekelerin belirtilmesi: 1) Serik reaktif ve yardımcı reaktiflerle A daki gibi. 2) UV de (254 m μ) mor leke.

C) a: silikajel HF₂₅₄ (Merck) -0.5 mm-; s₁: dimetilformamid-n- butanol (2:1); t: 23°C; m: 1 saat; Rf 0.28; s₂: isopropanol-% 25 NH₃ (2:1); t: 23°C; m: 1 saat 54 dakika; Rf 0.60; s₃: etanol-% 25 NH₃ (100:30); t: 23°C; m: 80 dakika; Rf 0.71.

Lekelerin belirtilmesi: A ve B deki gibi.

D) a: silikajel F₂₅₄ (pre-coated Merck); s: metanol-2N asetik asit (10:1); t: 19°C; m: 80 dakika; Rf 0.65 (kromatogram 2).

Lekelerin belirtilmesi: A ve B deki gibi.

3,5-Diido-4-piridon-N-asetik asit metil esteri

Maddenin metanoldeki % 1 lik çözeltisi tatbik edildi.

İnce tabaka kromatografisi.

A) a: silikajel HF₂₅₄₋₃₆₆ (Merck) -0.5 mm-; s: kloroform-etanol (70:50); t: 25°C; m: 50 dakika; Rf 0.69.

B) a: silikajel HF₂₅₄ (Merck) -0.5 mm-; s₁: isopropanol-% 25 NH₃ (2:1); t: 23°C; m: 1 saat 54 dakika; Rf 0.62; s₂: etanol-% 25 NH₃ (2:1); t: 23°C; m: 80 dakika; Rf 0.61.

C) a: silikajel F₂₅₄ (pre-coated Merck); s: kloroform-etanol (70:50); t: 19°C; m: 75 dakika; Rf 0.60 (kromatogram 3).

3,5-Diido-4-piridon-N-asetik asit etil esteri

Maddenin etanoldeki % 1 lik çözeltisi tatbik edildi.

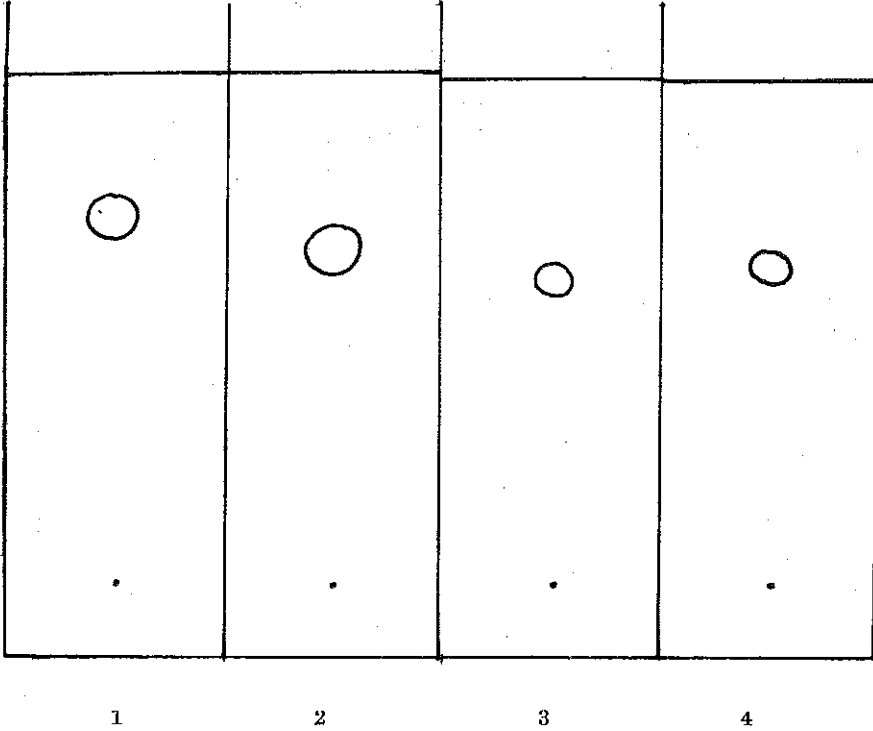
İnce tabaka kromatografisi.

A) a: silikajel HF₂₅₄₋₃₆₆ (Merck) -0.5 mm-; s: kloroform-etanol (70:50); t: 25°C; m: 50 dakika; Rf 0.73.

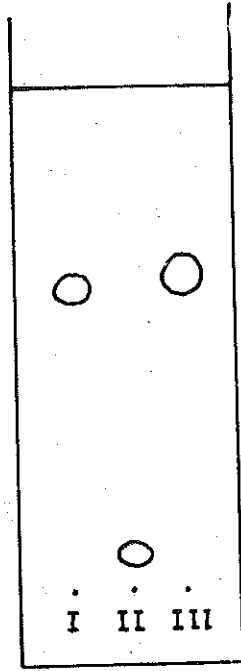
B) a: silikajel HF₂₅₄ (Merck) -0.5 mm-; s: isopropanol-% 25 NH₃ (2:1); t: 23°C; m: 1 saat 54 dakika; Rf 0.61.

C) a: silikajel F₂₅₄ (pre-coated Merck); s: kloroform-etanol (70:50); t: 19°C; m: 75 dakika; Rf 0.62.

Lekelerin belirtilmesi: 1) Gerek 3,5-diiodo-4-piridon-N-asetik asit, gerekse etil ve metil esterlerinin serik reaktifle verdiği beyaz renk çok net olmadığından bu reaktifin püskürtülmesinden sonra kurutulmuş veya yaş haldeki kromatograma ferroin püskürtüldüğünde mavi zeminde kırmızı leke görülmüş ve bu renk 2-3 saniye sonra solmuştur. 2) Her iki ester de UV de (254 m μ) mor leke halinde görülmüştür. 3) Her iki esterde serik reaktifden sonra püskürtülen yardımcı reaktiflerin sonucu, 3,5-diiodo-4-piridon-N-asetik asittekinin aynı olmuştur (kromatogram 4).



3,5-Diiodo-4-piridon-N-asetik asit ve esterlerinin silikajel F₂₅₄ (pre-coated Merck) de C deki şartlara göre yapılan mukayesesi kromatogram 5 de gösterilmiştir.



Kromatogram 5 (I - Metil esteri, II - 3,5-Diiodo-4-piridon-N-asetik asit, III - Etil esteri)

İodoklorhidroksikin

Maddenin metanoldeki % 1 lik çözeltisi tatbik edildi.

Kâğıt kromatografisi. s: isopropanol-% 25 NH₃ (10:5); t: 19°C; m: 4 saat 55 dakika; R_f 0.78.

Lekelerin belirtilmesi: Serik reaktifle iodipamiddeki gibi çalışılmış, yardımcı reaktiflerle aşağıdaki sonuçlar alınmıştır:

a) PABA ile derhal mor kahverengi zeminde net beyaz leke görülmüş, 15-20 dakika beklemede zemin açık mora dönmüş, beyaz lekeler ise netliğini muhafaza etmiştir. 40 saat sonra lekeler yaygın bir hal almış, renkte değişiklik olmamıştır.

b) α-Naftilaminle mavimsi mor zeminde net, beyaz leke görülmüş ve renk bozulmadan kalmıştır.

c) p-Fenetidinle mor zeminde beyaz leke olmuş; 30 dakika sonra zemin kırmızı mora dönmüştür. Lekenin netliği uzun zaman devam etmiştir.

d) Benzokainle morumsu kahverengi zeminde beyaz leke olmuş; 15 dakika sonra zemin kahverengine dönerken lekenin netliği kaybolmuştur.

e) PAS sodium tuzu ile kahverengi-mor zeminde beyaz leke olmuş; yarım saat sonra zemin açık grimsi mora dönmüş ve bu durum lekelerin netliği kaybolmadan devam etmiştir.

f) p-Fenilendiaminle turuncu zeminde beyaz leke olmuş, bu reaktifle elde edilen leke iki saat aynı rengi aynı netlikle muhafaza etmiştir; 40 saat sonra ise net sarı bir leke haline geçmiştir. 15 gün sonra sarı lekelerin hafifçe solduğu ve yavaş yavaş kaybolduğu görülmüştür.

g) Prokain hidroklorürle kızıl-mor zeminde beyaz leke vermiş, 20 dakika sonra zemin, açık mor ve 1.5 saat sonra açık kahverengi olmuş, bu esnada lekeler yaygın bir hal almıştır.

İnce tabaka kromatografisi.

A) a: silikajel G (Merck) -0.5 mm-; s: isopropanol-% 25 NH₃ (10:5); t: 21°C; m: 2 saat 5 dakika; Rf 0.67 (sarı), Rf 0.59 (pembe).

Lekelerin belirtilmesi: 1) 0.67 Rf deki leke çıplak gözle sarı renkte görülür; kromatogramın UV de (254 ve 366 m μ) muayenesinde sarı leke turuncu fluoressans gösterir ve onun hemen altında pembe fluoressans gösteren bir leke meydana çıkar. 20 dakika bekleme sonunda yine UV muayenesinde daha önce turuncu renkte olan leke mor olarak görünür; pembe leke ise tamamen kaybolur. Birkaç gün beklemiş kromatogramlarda pembe leke çıplak gözle sarı ve UV de pembemsi sarı renkte görülür. 2) Serik reaktifle her iki leke sarı zeminde beyaz renkte görülür. 3) Ferri klorür (% 10) ile her ikisi de siyahımsı yeşil olur. 4) Dragendorff reaktifi ile her ikisi de pembe renk verir. 5) % 10 luk serik sülfat/N H₂SO₄ ile mor renk verir.

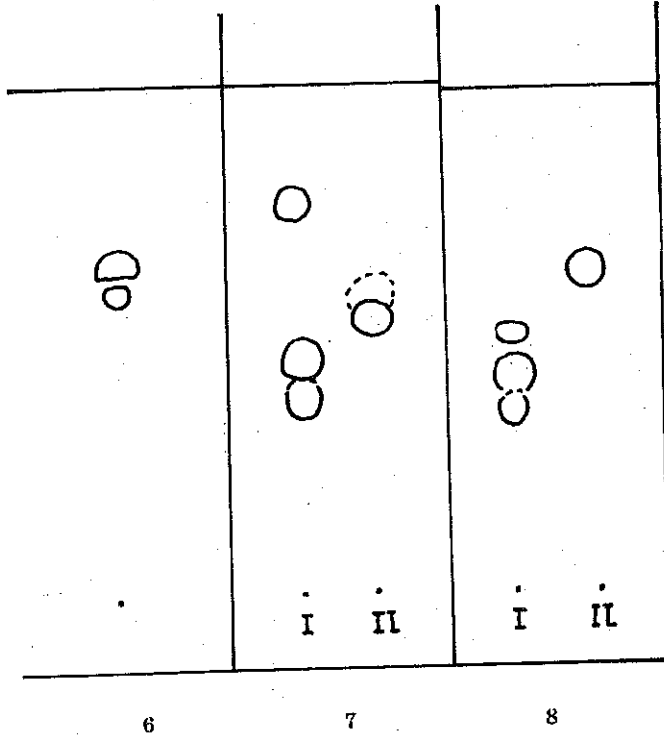
B) a: silikajel HF₂₅₄ (Merck) -0.5 mm-; s: etanol-% 25 NH₃ (100:30); t: 23°C; m: 80 dakika; Rf 0.57 (sarı) -tek leke-

C) a: silikajel F₂₅₄ (pre-coated, Merck); s: isopropanol-% 25 NH₃ (10:5); t: 20°C; m: 3 saat 50 dakika; Rf 0.65 (sarı), Rf 0.58 (pembe).

Lekelerin belirtilmesi: A daki gibi (kromatogram 6).

D) a: poliamid (Macherey, Nagel); s: isopropanol-% 25 NH₃ (10:5); t: oda temperaturü; Rf 0.38 (sarı), Rf 0.46 (pembe), Rf 0.77 (mavi).

Lekelerin belirtilmesi: A daki gibi (kromatogram 7, I-iodoklorhidroksikin, II-8-hidroksikinolin).

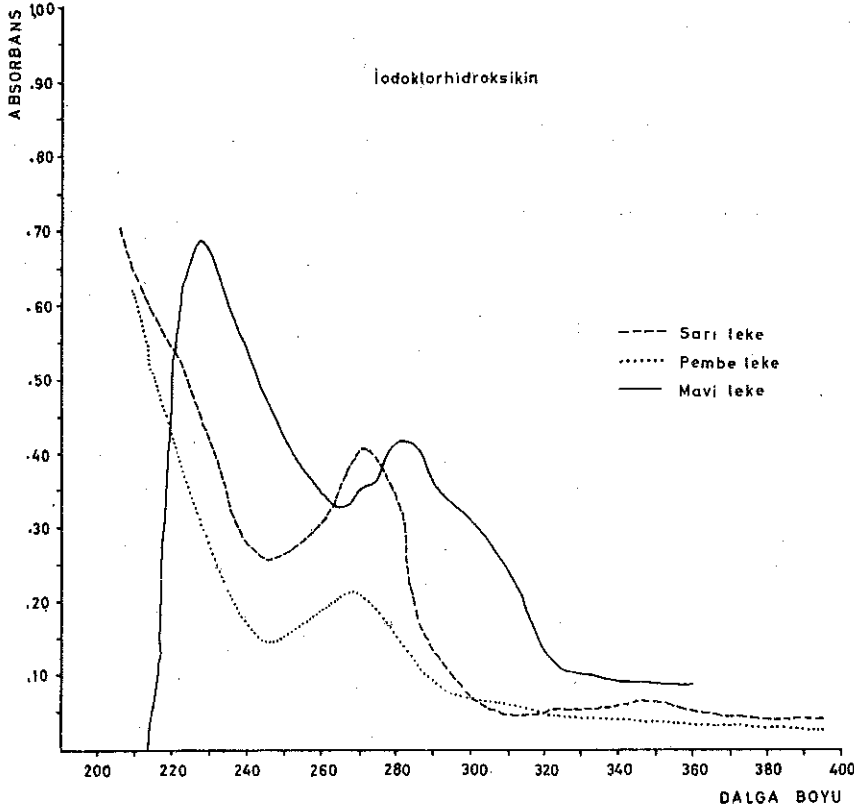


E) a: poliamid (Macherey, Nagel); s: metanol; t: oda temperaturü; Rf 0.37 (sarı); Rf 0.44 (pembe); Rf 0.52 (mavi).

Lekelerin belirtilmesi: iodoklorhidroksikin UV de (254-366 μ) mavi, pembe, sarı renkte üç leke gösterir. 8-Hidroksikinolin ise UV de mavi renkte -Rf 0.62- görülür (kromatogram 8, I-iodoklorhidroksikin, II-8-hidroksikinolin).

Prepaartif kalın tabaka kromatografisi.

a) Silikajel G (Merck) -0.6 mm- kaplanmış 20×40 lık plaklara iodoklorhidroksikin metanoldeki solusyonu, çizgi halinde tatbik edildi; isopropanol-% 25 NH_3 (2:1) sistemile develope edildikten sonra sarı ve pembe leke şeritleri (UV ışıktta tesbit) kesildi ve her biri metanolla elüle edildi. UV muayenleri yapıldı (grafik 1).



Grafik 1.

b) Poliamid (Macherey, Nagel) kaplanmış 20×40 lık plâklara madde solusyonu yukarıda anlatıldığı şekilde tatbik edilerek mavi, sarı, pembe leke şeritleri (UV de tesbit) çizildi, mavi şerit benzenle elüe edilip süzülde, benzen uçuruldu, bakiye metanolde çözüldü.

Sütun kromatografisi.

Silikajel (0.05-0.2) sütundan, iodoklorhidroksikin isopropanol-% 25 NH_3 (2:1) deki çözeltisi aynı solvent sistemi ile elüe edildi. 10 ar ml lik fraksiyonlar alındı ve UV de muayeneleri yapıldı.

Sütundan alınan fraksiyonlardan 2, 3 ve 4 üncü 10 ml lik kısımlar sarı leke veren madde, 39-47 nci 10 ml lik kısımlar sadece pembe renkteki maddeye tekabül etmekte, diğere fraksiyonlar ise karışımlardan teşekkül etmektedir.

UV spektrofotometrik tayinler.

Preparatif olarak veya sütun kromatografisi ile ayrılmış mavi, sarı ve pembe lekelerle tekabül eden fraksiyonlar VSU 1-model Zeiss Spektrofotometre ile muayene edildi: sarı leke $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 348 m μ (ϵ maks. 1192) ve 271 m μ (ϵ maks. 8642); pembe leke $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 268 m μ da (ϵ maks. 476); mavi leke $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 282 m μ da (ϵ maks. 463) ve 227 m μ da (ϵ maks. 832) ve λ 270 m μ civarında bir omuz gösterir (grafik 1).

TARTIŞMA

Kromatografik muayenelerini yaptığımız maddelerin ekserisinin de lekelerin tesbiti için kullandığımız p-fenetidin, serik reaktif ile muamele edilmiş kromatogramlara püskürtüldüğünde 3,5-diiodo-4-piridon-N-asetik asit ve esterleri ile iodipamidde fena, iodoklorhidroksikinde iyi sonuçlar vermiş, serik ionları bulunan sahalarda mor renk olmuş; organik iotlu maddenin yerini gösteren seröz ionları bulunan beyaz leke kenarları net çizilmiş bir halde, yine beyaz renkte görülmüştür. p-Fenetidin reaktifinin derişik olarak kullanılması Wenger ve Ducker⁽⁶⁾ tarafından tavsiye edilmekte ise de biz % 1 lik solüsyonlarla beklenen renkleri elde ettik ve vasattaki arsenit ionunun reaksiyonu bozmadığımızı gördük.

o-Fenilendiamine benzetilerek asetonlu vasatta p-fenilendiaminle yaptığımız deney, iyi yürümüş ve bununla tesbit edilen lekeler 15 günden fazla bir zaman ilk durumlarını muhafaza etmiştir (iodipamidle husule gelen lekeler çabuk solmuştur).

Primer amin grubu ihtiva eden α -naftilamin, p-fenetidin gibi sonuç vermiş ve iodipamid ile iodoklorhidroksikinde lekelerin netliği bozulmamıştır (3,5-diiodo-4-piridon-N-asetik asit ve esterlerinde ise çabuk kaybolan leke görülmüştür).

Prokain hidroklorür ve benzokain gibi p-aminobenzoik asit esterleri püskürtmeyi takiben derhal bariz leke göstermiş; ancak 10-15 dakika içinde zemin rengi solduğundan lekelerin netliği bu müddetin sonunda kaybolmuştur. Buna karşılık ester haline geçmemiş olan p-aminobenzoik asit, iodoklorhidroksikini uzun zaman netliğini muhafaza eden zemin ve lekeler halinde tesbit etmiş; ancak PABA 3,5-diiodo-4-piridon-N-asetik asit esterleri ve iodipamid için iyi bir reaktif olarak kaydedilemez. Bu saydığımız maddelerle lekeler ya çabuk kaybolmuş veya hiç leke görülmemiştir. p-Aminosalisilik asit

iodoklorhidroksikinde çok iyi sonuç vermiş, diğerlerinde ise solan lekeler görülmüştür.

Iodipamid, içinde isomerlerin bulunması gereken bir ilaç olmakla beraber biz 6 ayrı sistemde tek leke tesbit ettik ki bu durum aynen Stahl ve arkadaşlarının⁽¹⁾ bulgularına uyar, onlar da bizimkilerden ayrı 6 sistemle çalışmış ve hepsinde tek leke bulmuşlardır.

Iodipamid enjektabl çözeltileri metilglukamin tuzu halinde olup metanol-asetik asitli sistemde biri iodipamide, diğeri metilglukamin asetata ait olmak üzere (şahitle) iki leke vermiştir.

3,5-Diiodo-4-piridon-N-asetik asit ve esterleri (metil ve etil) altı değişik sistemde tek leke vermiştir. Asit ve esterleri, serik reaktifte beyaz lekeyi derhal vermez, fakat yardımcı reaktiflerle bu maddelerin teşhisi çok kolay olup diğer iotlu ilaçlardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Şöyle ki: gerek asit ve gerekse esterlerin PABA hariç diğer reaktiflerle verdiği renkler ya beyaz renk halinde sebatlı veya beyazdan dönen kırmızı, mor vs. renkler halinde ve bu son şekli ile sebatlı olarak tesbit edilebilmiştir.

Enjektabl solüte halindeki madde (per-Abrodil M, Bayer) 3,5-diiodo-4-piridon-N-asetik asitin metilglukamin tuzu olup kromatografiye edildiğinde asit için kullanılan sistemlerden metanol-2N asetik asitli sistemde biri esas ilâca, diğeri metilglukamin asetata ait olmak üzere iki leke vermiştir (şahitle).

Iodoklorhidroksikin, kâğıtta tek leke verdiği halde silikajel üzerinde UV de biri sarı diğeri pembe olan iki leke halinde görülmüş ve nihayet poliamidde sarı, pembe ve mavi olmak üzere 3 leke halinde tesbit edilmiştir. Bu lekelerin herbirinin hangi yan maddeye teka-bül ettiği üzerinde fikir yürütmek için evvelâ Korzun ve arkadaşlarının⁽²⁾ çalışmalarını inceledik ve onların Ciba Vioformunda 5-kloro-8-hidroksikinolini teşhis ettiklerini gördük; diğer taraftan Urbanyi ve arkadaşlarının⁽³⁾ iodoklorhidroksikin üzerinde yaptığı IR çalışmaları sonucunda ilaç içinde 5-kloro-8-hidroksikinolin, 5,7-dikloro ve 5,7-diiodo-8-hidroksikinolin bulunduğu belirtilmiştir. Biz iodoklorhidroksikin içinde önce 8-hidroksikinolin bulunup bulunmadığına baktık ve şahit madde ile kontrol ederek ilaç içinde bu sonuncunun olmadığını tesbit ettik. Bundan sonra diğer maddeleri tesbit için evvelâ gerek sarı, gerek mavi ve gerekse pembe fluoessans leke veren maddelerin

a) Hepsinin ferri klorür ile siyah-yeşil renk vermesinden dolayı fenol grubunun bulunması gerektiğini;

b) Dragendorff reaktifi ile pembe renk vermesinden dolayı kinolin türevi olması gerektiğini düşündük.

Sarı, pembe ve mavi renkte görünen kısımların hepsinin serik reaktif ile beyaz renk vermesi (yalnız serik sülfatla mor renk) hattâ bu arada 8-hidroksikinolinin bile serik reaktifle beyaz renk vermesi sebebiyle maddelerden hangisinin iotlu ve hangisinin iotsuz olduğu hususunu aydınlatmak üzere developé olmuş kromatogramları UV ışınlarının tesirine veya birkaç gün güneş ışığında bıraktık; sarı rengin (çıplak gözle) belirmesi ve bu lekelerin nişasta çözeltisi ile mor renk vermesi göstermiştir ki sarı ve pembe leke veren maddeler iot ihtiva etmekte, buna karşılık mavi leke veren maddede iot bulunmamaktadır. Bu kısmın UV spektrumunun incelenmesinde 227 m μ ve 282 m μ da ϵ değerleri zayıf iki maksimum görülmüştür; «non-sübstitüe kinolinin 276 ve 315 m μ civarındaki absorpsiyonlarından 276 m μ dakinin, halkanın 4, 5 veya 8 mevkilerinden sübstitüsyonu ile (klor) değışeceği, 315 m μ daki absorpsiyon maksimumunu değıştiren sübstitüentlerin ise 2, 3, 6 veya 7 mevkilerine giren sübstitüentler olduğu» bildirildiği ve ayrıca iodonun tesirinin klordan çok farklı olmadığı(*) esasına dayanacak olursak iotsuz olan bu maddenin 5-kloro-8-hidroksikinolin olması gerekir. Esâsen kromatogramlardaki diziliş sırası da Korzun ve arkadaşlarının bulgularına uymaktadır.

Sarı madde esas olduğuna (7-iodo-5-kloro-8-hidroksikinolin) ve pembe leke veren maddenin iot ihtiva etmesine, ayrıca UV de ϵ değeri büyük olmayan tek bir maksimum göstermesine dayanarak bu molekülün 7-iodo-8-hidroksikinolin veya 5,7-diiodo-8-hidroksikinolin olduğu söylenebilir. İodoklorhidroksikininin miktar tayininde iot yüzdelerinin hesap edilenden (ve farmakopelerde verilenden) yüksek bulunması da bu ilâcın 5,7-diiodo türevi ile bulaşık olduğu ihtimalini arttırır. Bu maddede, iot yanında klorun teşhisinin daima güçlük çıkardığı göz önüne alınacak olursa, problemin çözülmesindeki zorluk daha iyi belirir. (UV absorpsiyon mukayeselerinde 8-hidroksikinolinden de istifade edilmiş ve tarafımızdan yapılan tayinde bu madde için iki maksimum - λ maks. 242 m μ , ϵ maks. 2655; λ maks. 314 m μ , ϵ maks. 1967- bulunmuştur. Ticarî iodoklorhidroksikininin (Vioform) UV muayenesinde ise 325 m μ , 256 m μ ve 227 m μ da üç maksimum görülmüştür ki Farmakopelere göre iodoklorhidroksikin teşhisi veya miktar tayininde 325 m μ ve 256 m μ daki maksimumlardan istifade edilmektedir).

Ö Z E T

İodipamid, iodipamid metilglukamat, 3,5-diiodo-4-piridon-N-asetik asit ve metilglukamin tuzu, 3,5-diiodo-4-piridon-N-asetik asit etil ve metil esterleriyle iodoکلorhidroksikin'in kâğıt ve ince tabaka kromatografileri yapılmış; bunların kromatogramlarda serik sülfat-arseniöz asitle teşhisinde, leke çabuk solduğundan, reaktifi tesbit etmek için bazı aromatik aminler kullanılmış ve memnuniyet verici sonuçlar elde edilmiştir.

Bu ilâçlardan ekserisi kâğıtta ve silikajel tabakasinda tek leke göstermiş, yalnız iodoکلorhidroksikin silikajelde iki leke vermiştir.

Poliamid kaplanmış plâklarda iodoکلorhidroksikin ile üç leke tesbit edilmiştir.

İodoکلorhidroksikin'in preparatif kalın tabaka kromatografisinde tesbit edilen lekeleri ayrılmış ve bu kısımların UV de λ maksimum ve ϵ maksimumları tayin edilmiştir.

SUMMARY

Paper and thin-layer chromatographic analyses were applied on iodipamide, iodipamide methylglucamate, 3,5-diiodo-4-pyridon-N-acetic acid and its methylglucamine salt, methyl and ethyl 3,5-diiodo-4-pyridone-N-acetate and iodoکلorhydroxyquin. For the detection of iodinated compounds, the ceric sulphate-arsenious acid reagent was used; in order to avoid the fading of the spots, some aromatic amines were used as second spraying reagent on the chromatograms previously treated with the ceric sulphate-arsenious acid reagent, and satisfactory results were obtained.

Most of these drugs gave one spot on paper and silica gel layer. Only two spots with iodoکلorhydroxyquin on silica gel were obtained.

On the plates covered with polyamide, three spots were obtained with iodoکلorhydroxyquin.

The spots which iodoکلorhydroxyquin gave at the thin-layer chromatography were separated, and the UV spectrums of these spots were taken. Then their λ and ϵ maximum were determined.

LİTERATÜR

1. Stahl, E., Pfeifle, J., *Z. Anal. Chem.*, **200/5**, 377-85 (1964).
2. Turula, K., *Acta Endocrinol*, **48/1**, 31-9 (1965) - Ref. C. A., **62**, 13450 a (1965).

3. Korzun, B. P., Brody, S. M., Tishler, F., *J. Pharm. Sci.*, **53**, 976 (1964).
4. Castiglioni, A., *Z. Anal. Chem.*, **168/1**, 33-4 (1959) - Ref. Anal. Abstr., **7**, 725 (1960).
5. Ateş, Ö., Amâl, H., *İstanbul Ecz. Fak. Mec.* **3**, 76, 1967.
6. Wenger, P. E., Duckert, R., *Traité de Chimie Analytique Qualitative Minérale*, 186, Librairie L'Université Genève, 1946.
7. Urbányi, T., Sioniewsky, D., Tishler, F., *J. Pharm. Sci.*, **55**, 730 (1960).
8. Gillan, A. E., Stern, E. S., Jones, E. R. H., *Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry*, 156-9, second ed., E. Arnold Publisher, London 1962.

(Redaksiyona verildiği tarih : 16 Şubat 1968)