

## Identification et Séparation par Chromatographie en Couche Mince des Dérivés Dibenzocyclohepténiques

Dibenzosikloheptenik bazı Türevlerin İnce Tabaka  
Kromatografisi yardımı ile Ayırım ve Tanımları

Rahmiye ERTAN, Michel BERTUCAT\*

Les modifications apportées au noyau Phénothiazine ont conduit aux dérivés tricycliques Dibenzocyclohepténiques, molécules douées de propriétés soit psychotropes, soit antihistaminiques.

Parmi ces composés certains, comme l'Amitriptyline, ont été souvent identifiés et séparés d'autres dérivés à structure chimique voisine (Dibenzoazépine, Thioxanthène) ainsi que de leurs métabolites grâce à la chromatographie en couche mince (1 à 8, 10 à 14, 16, 17). Nous n'avons par contre trouvé aucune étude systématique sur la série dibenzocyclohepténique. Il nous a donc semblé intéressant dans le cadre du contrôle des médicaments de rechercher la possibilité d'identifier par chromatographie en couche mince les composés de cette série.

Notre étude a porté sur dix dérivés dont nous donnons les formules dans le Tableau I.

### PROT O C O L E E X P E R I M E N T A L

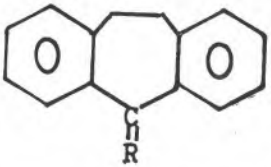
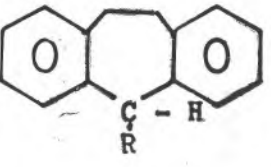
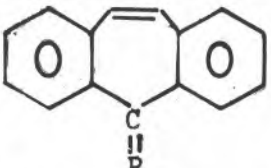
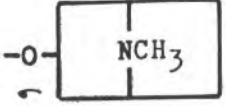
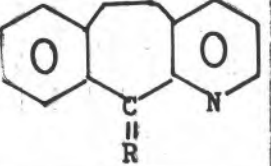
Les plaques (épaisseur 0,3 mm) ont été préparées avec le kieselgel GF 254 Merck selon la méthode de Stahl (15) avec activation à 110°C. Les substances ont été dissoutes dans le méthanol à la

---

Redaksiyona verildiği tarih : 14 Mart 1975

\* Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

Tableau I. Formules et Dénominations

Formule générale	R	Nom chimique	Spécialité
	$=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Amitriptyline	Laroxyl, Tryptyzol, Elavil
	$=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{matrix}$	Nortriptyline	Psychotyl, Sensivol, Aventyl
	$=\text{CH}-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Cotriptyline	
	$=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Noxyptyline	Agedal
	$-(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	Protriptyline	Vivactil, Concordin
	$-\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Butriptyline	
	$-\text{CONH}_2$	Cyheptamide	
		Deptropine	Brontine
	$=\text{C} \begin{matrix} \text{Cyclohexane ring} \\ \text{N}-\text{CH}_3 \end{matrix}$	Cyproheptadine	Peractin Sipraktin
	$=\text{C} \begin{matrix} \text{Cyclohexane ring} \\ \text{N}-\text{CH}_3 \end{matrix}$	Azatadine	Idulian

concentration de 2 mg/ml. Les dépôts étaient de l'ordre de 10 microlitres.

### Révélateurs

La révélation des chromatogrammes peut se faire grâce à l'examen en lumière ultra - violette à 254 nm, examen particulièrement pratique, ou par des révélateurs chimiques. Parmi ceux-ci, le réactif de Dragendorff, bien que ne permettant pas une première identification par la couleur du spot, semble le mieux adapté.

Le Tableau II indique les résultats de nos observations.

La composition des réactifs a été empruntée à Stahl (15) sauf pour le réactif phosphocérique (9) dont nous donnons la formule.

Réactif phosphocérique : Dissoudre 0,632 g de sulfate de Cerium dans 10 ml d'eau en présence de 15 gouttes d'ammoniaque. Ajouter 80 ml d'acide phosphorique et après agitation compléter à 100 ml avec de l'acide phosphorique.

### Solvants

Nous avons passé en revue un certain nombre d'éluants dont certains avaient été utilisés dans des travaux antérieurs, 1 à 8, 10 à 14, 16, 17)

- Acétone : Ammoniaque 99:1
- Méthanol : Ammoniaque 100:1 100:1,5
- Méthanol : Acide formique 98:2
- Méthanol : Acide acétique 95:5
- Méthanol : Formaldehyde 95:5
- Méthanol : n-Butanol 60:40
- Propanol : Ammoniaque 98:2 96:4 95:5 93:7
- n-Butanol : Ammoniaque 96:4
- Toluene : Acétone 80:20
- Benzène : Méthanol 60.9:39.1
- Dichlorométhane : Méthanol 92.7:7.3
- Chloroforme : Acétone 80:20

Tableau II. Revelateurs

Composés	Ultraviolet 254 nm	Draggendorff	Vanilline sulfurique	Cerique Sulfate 120°C	Methanol sulfurique 120°C	Forrest 120°C	HClO <sub>4</sub> 120°C	Phospho- cerique	Iode (Vapeurs)
Amitriptyline	Violet	Jaune-orangé	Vert gris	Gris	Gris clair	Marron	Vert sale	Gris	Jaune
Nortriptyline	Violet Foncé	»	Jaunâtre	»	Marron foncé	Marron clair	Vert clair	»	»
Cotriptyline	Bleu-violet	»	Jaune	»	»	Marron	Vert rosé	Vert clair	»
Noxyptiline	»	»	Jaunâtre	»	—	Jaune	Rose pale	—	»
Protriptyline	Violet	»	Rose	»	Gris	Marron clair	Vert clair	Vert clair	»
Bütriptyline	Gris	»	»	»	Jaune rosé	Jaune	Rose gris	Jaune	»
Deptropine	»	»	Bleu foncé	»	Rose	Rose	Rose	Rose	»
Cyheptamide	»	»	Rose	»	—	—	Marron Jaune	—	»
Cyproheptadine	Bleu violet	»	Vert gris	»	Gris	Marron orangé	Vert sale	Jaune violacé	»
Azatadine	Violet	»	Rose	»	—	—	Rose	—	»

- Chloroforme : Éthanol 92:8 90:10
- Chloroforme : Méthanol 90:10 85:5 80:20 75:25 50:5
- Chloroforme : Acétone: Ammoniaque 10:90:5
- Chloroforme : Isopropanol: Ammoniaque 45:45:10
- Chloroforme : Méthanol: Acétone 47:23:30
- Chloroforme : Méthanol, Ethyl acétate 51.4:21.6:27
- Chloroforme: Isopropanol: Ammoniaque à 5 % 74.4:25:0.6
- Benzène : Ethanol : Ammoniaque 90:5:1 95:15:5
- Benzène : n-Propanol: Ammoniaque 5:93:7
- Benzène : Dioxane: Ammoniaque 40:40:10
- Benzène : Dioxane: Diéthylamine 400:95:6
- Benzène : Acétone: Diéthylamine 70:30:0.5 10:2:1
- Benzène : Acétone: Ammoniaque 80:40:10 50:10:15
- Benzène : Acétone: Acide acétique 50:10:0.5
- Cyclohexane : Methyl acétate: Méthanol 33.6:48.6:17.8
- Cyclohexane : Acétone : Méthanol 43.5:16:40.5
- Cyclohexane : Benzène: Diéthylamine 15:3:4
- Ether : Acétone: Diéthylamine 90:19:1 90:10:1
- n-Propanol : Méthanol: Ammoniaque 60:40:1
- Méthanol : Butanol: Ammoniaque 40:60:1
- Méthanol : Butanol : Eau 60:40:1
- Butanol : Acide acétique : Eau 50:10:40
- n-Propanol : Méthanol: Ethylendiamine 60:40:1 60:40:1.5
- Benzène Méthanol: Acétone; Acide formique 100:40:10:10
- Benzène : Dioxane; Ammoniaque: Eau 125:70:1:4
- Toluène : Xylol: Dioxane: Isopropanol: Ammoniaque 10:10:30:30:20
- n-Propanol : Méthanol : Ethylendiamine 60:40:1 60:40:1.5

#### D I S C U S S I O N

Aucun des solvants ne nous a permis de séparer les dix composés en une seule chromatographie. L'interférence la plus constante se situe entre l'Amitriptyline, le Cyproheptadine et le Noxyptiline

qui migrent ordinairement avec des Rf trop voisins pour permettre leur séparation. Le tableau III donne les Rf obtenus avec les onze solvants donnant les résultats les plus intéressants.

Tableau III. Valeurs Rf.

Composes	Solvants (Rfx100)										
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Amitriptyline	59	65	83	32	46	54	30	47	42	39	35
Nortriptyline	33	23	54	12	23	21	17	40	12	22	29
Cotriptyline	84	82	88	69	80	77	76	89	43	74	67
Noxiptyline	59	56	79	34	46	50	37	51	32	39	35
Protriptyline	20	12	38	07	14	11	18	37	05	34	31
Butriptyline	67	87	89	47	63	71	49	60	71	52	49
Cyheptamide	89	67	83	83	94	80	80	94	09	88	91
Deptropine	10	07	34	03	06	06	01	05	06	20	24
Cyproheptadine	60	61	77	35	47	59	35	58	31	39	35
Azatadine	45	11	44	14	20	22	05	26	04	27	29

- I — Methanol : Ammoniaque (100:1)  
 II — Benzen : Dioxane : Ammoniaque (40: 40: 10)  
 III — Chloroforme: Acetone: Ammoniaque (10: 90: 5)  
 IV — n-Propanol: Methanol: Ammoniaque (60: 40: 10)  
 V — Methanol: n-Butanol : Ammoniaque 40: 60: 1)  
 VI — n-Propanol: Ammoniaque (96: 4)  
 VII — Chloroforme: Ethanol (90: 10)  
 VIII — Chloroforme: Methanol (85: 15)  
 IX — Toluène: Acetone (80: 20)  
 X — n-Propanol: Methanol: Ethylendiamine (60: 40: 1)  
 XI — n-Propanol: Methanol: Ethylendiamine (60: 40: 1.5)

Le solvant 1 (méthanol: ammoniaque 100:1) permet de séparer tous les dérivés sauf trois composés déja cités (Figure 1). Par contre le solvant 8 (chloroforme: méthanol 85:15) permet la séparation de ces trois composés. Le solvant 6 (n-propanol: ammoniaque 96:4) permet la séparation Noxiptyline - Cyproheptadine.

Par chromatographie bidimensionnelle en opérant avec le solvant 1 puis le solvant 3 l'Amitriptyline est très bien séparé du Noxiptyline et du Cyproheptadine (Figure 2)

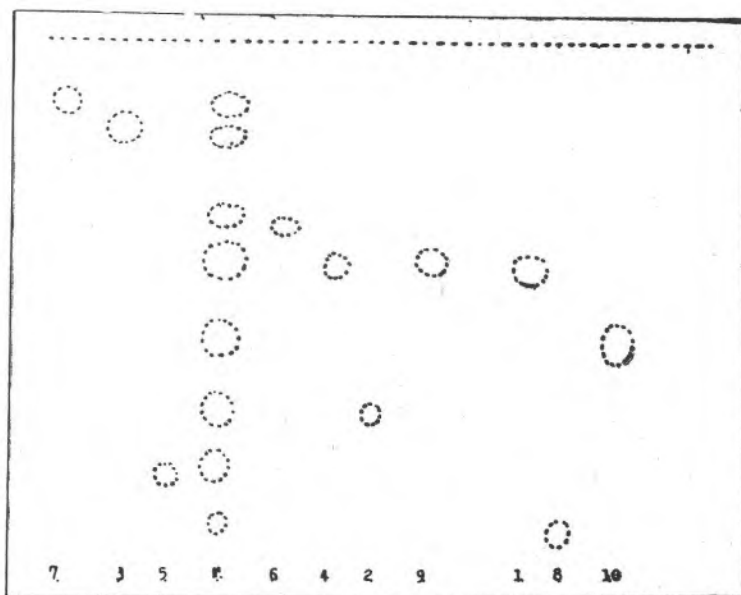


Fig. 1: Chromatographie avec methanol : ammoniaque 100:1

- |                   |                   |                    |
|-------------------|-------------------|--------------------|
| 1 — Amitriptyline | 5 — Protriptyline | 9 — Cyproheptadine |
| 2 — Nortriptyline | 6 — Butriptyline  | 10 — Azatadine     |
| 3 — Cotriptyline  | 7 — Cyheptamide   | M — Melange        |
| 4 — Noxiptyline   | 8 — Deptropine    |                    |

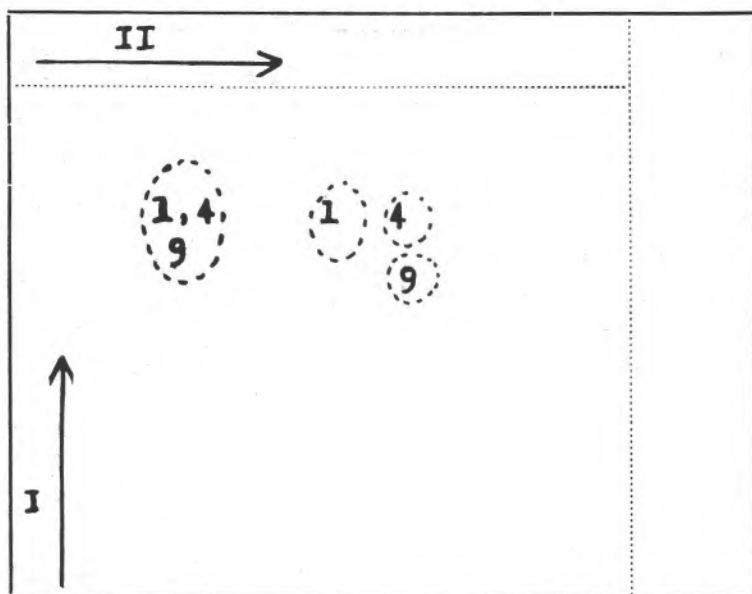


Fig 2 Chromatographie bidimensionnelle

- |                    |  |
|--------------------|--|
| 1 — Amitriptyline  | I — Methanol : Ammoniaque (100:1)                |
| 4 — Noxyptyline    | II — Chloroform : Acetone : Ammoniaque (10:90:5) |
| 9 — Cyproheptadine |  |

L'usage en chromatographie bidimensionnelle du solvant 8 après une première chromatographie avec le solvant 1 nous a donné des résultats décevants.

De même l'usage de plaques alcalinisées lors de leur préparation par une solution de Sodium carbonate 0.1 N ne nous a donné aucun résultat valable.

#### CONCLUSION

L'usage des solvants 1 et 8 permet d'identifier les dérivés de la série Dibenzocyclohepténique.



## R E S U M E

Les auteurs étudient la séparation des dérivés de la série Dibenzocyclohepténique par chromatographie en couche mince. L'emploi de deux solvants (Méthanol : ammoniacque 100:1) et (chloroforme: méthanol 85:15) permet de réaliser l'identification des 10 composés.

## Ö Z E T

Bu çalışmada, dibenzosikloheptenik seriden bazı maddelerin ince tabaka kromatografisi ile ayırımları incelenmiştir.

Yapılan incelemeler sonunda aşağıdaki iki solvan sistemi ile [metanol : amonyak (100:1) ve kloroform: metanol (85:15)] bu seriden 10 bileşiğin birbirinden ayrılması gerçekleştirilmiştir.

Nous remercions les Laboratoires Allard, Ayerst, Bayer, Brocades, Diamant, Elli - Lilly, Dr. İbrahim Ethem, Merck, Sharp et Dohme, Roche, Unilabo qui ont bien voulu mettre à notre disposition les produits nécessaires à nos travaux.

## L I T E R A T Ü R

1. Blazek, J., Hronikova, M., **Cska. Farm.**, **16** (1), 41-42, (1967).
2. Castagnou, R., Artigues, A., **Bull. Soc. Pharm. Bordeaux**, **107**, 73-78, (1968).
3. Clarke, E.G.C., - Isolation and Identification of Drugs, **The Pharmaceutical Press**, (1971).
4. Corts, G.J.B., **Phram Weekbl**, **104** (10), 1237 - 45, (1969).
5. Dell, H., Fiedler, J., Teichgraeker, R., **Z. Analyt. Chem.**, **249**, (1), 41-44, (1970).
6. Laboratoires Diamant, Fiches analytiques du S. D2. 203-01, (1969).
7. Dupeyron, J. P., Fabiani, P., Quattrochi - Sosson, F., **Ann. Fals. Exp. Chim.** **708**, 65-95, (1973).
8. Forbes, G., Weir, W. P., Smith, H., Bogan, J., **J. Forens. Sci. Soc.**, **5**, (4), 183-87, (1965).
9. Lemontey, Y., Meunier, '., Lafargue, P., **Clin. Chim Acta**, **30**, 713-19, (1970).
10. Maffei Facino, R., Corona, G. L., **Farmaco. Ed. Prat.**, **23**, (7), 366-69, (1968).
11. **Ibid. J. Pharm. Sci.**, **58**, (6), 764-65, (1969).

12. Marca, Ja., Muklemann, H., **Pharm. Acta. Helv.**, **46**, (9), 558 - 69, (1971).
13. Noirfalise, A., **J. Chromatog.**, **20**, 61, (1965).
14. Roeder, E., Mutschler, E., Rochelmeyer, H., **J. Chromatog**, **42**, 131-33, (1969).
15. Stahl, E., Dünnschicht - Chromatographie, Springer - Verlag, Berlin, Heidelberg (1967).
16. Vignoli, L., Cristau, B., Gouezo, F., Vassalo, J. M., **Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon**, **9**, (3), 277-90, (1965).
17. Zingales, I., **J. Chromatog**, **34** (1), 44-51, (1968).