

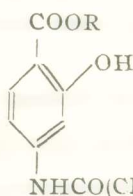
## REFERENCES

1. M. WALDMEIER, Ergebnisse und Probleme der Sonnenforschung. Zweite Auflage - Leipzig 1955.
2. W. GLEISSBERG, Zur Konstanz der Skala der Sonnenfleckenrelativzahlen. Naturwissenschaften, t. 43, 196, 1956.
3. J. XANTHAKIS, The sunspots areas and Wolf numbers. Praktika of the Athens Academy, t. 35, 1960.
4. G. MERGENTALER, The dependence of various parameters of solar activity on the phase of the eleven-year cycle. Reprinted from Acta Astronomica, Vol. 9, 3, 1959.
5. ROYAL GREENWICH OBSERVATORY, Sunspot and Geomagnetic Storm Data, 1874-1954.

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΜΗ ΜΕΛΩΝ

**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ. - Τοπικά αναισθητικά. Σύνθεσις π-(N-άλκυλαμινοακυλαμινο)-σαλικυλικών εστέρων. II. Παράγωγα τής όξυκαΐνης\***, υπό Γ. Τσατσά, Κ. Σάνδρη και Δ. Κοντινάσιου\*\*. \*Ανεκοινώθη υπό του \*Ακαδημαϊκού κ. Έμμ. Έμμανουήλ.

Είς προηγουμένην έργασίαν, ήτις άποτελεϊ τὸ πρῶτον μέρος τῆς σειράς αὐτῆς (1), ανεφέρθη ή σύνθεσις π-(N-άλκυλαμινοακυλαμινο)-σαλικυλικῶν εστέρων τοῦ γενικοῦ τύπου Α. Ἡ φαρμακολογική εξέτασις, τῆς όποίας τὰ άποτελέσματα θὰ άνακοινωθῶν προσεχῶς, έδειξεν ὅτι ὠρισμένοι εκ τῶν εστέρων τούτων παρουσιάζουν έν



A

R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

x = 1,2

NR'R'' = NMe<sub>2</sub>, NEt<sub>2</sub>, NHPr-i, πιπεριδινο, μορφολινο, NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>.

\* Μέρος τῆς παρούσης έργασίας άνεκοινώθη εις τὸ XXI Διεθνές Συνέδριον τῶν Φαρμακευτικῶν Ἐπιστημῶν εις Πίζαν κατὰ Σεπτέμβριον 1961.

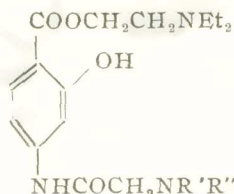
\*\* G. TSATSAS, C. SANDRIS et D. KONTONASSIOS, Anesthésiques locaux Synthèse d'esters d'acides p-(N-alkylaminoacylamino)-salicyliques. II Dérivés de l'oxycaine.

(Έκ του Έργαστηρίου Φαρμακευτικής Χημείας του Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν. Laboratoire de pharmacie chimique de l'Université d'Athènes).

Θεωροῦμεν εὐχάριστον καθήκον. ὅπως εκφράσωμεν θερμὰς εὐχαριστίας πρὸς τὸ Βασιλικὸν Ἰδρυμα Ἐρευνῶν διὰ τὴν οικονομικὴν ενίσχυσιν τῆς έρεῦνης ταύτης.

συγκρίσει πρὸς τὴν λιδοκαΐνην τὴν αὐτὴν περίπου ἀναισθητικὴν ἐνέργειαν. Δικαιολογεῖται οὕτω πλήρως ἡ ἐκλογή τοῦ μορίου τοῦ π-ἀμινοσαλικυλικοῦ ὀξέος ὡς φορέως τῆς ρίζης  $-NHCO(CH_2)_xNR'R''$ .

Εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν περιγράφεται ἡ σύνθεσις π-(N-ἀλκυλαμινοακετυλο) παραγώγων τῆς ὀξυκαΐνης (2-διαιθυλαμινοαιθυλεστέρος τοῦ π-ἀμινοσαλικυλικοῦ ὀξέος) τοῦ γενικοῦ τύπου B, ὑπὸ μορφήν ἀλάτων. Τὰ παράγωγα ταῦτα παρουσιάζουν



B

NR'R'' :  $NEt_2$ ,  $NHPr-i$ , πιπεριδιν, μορφολινο,  $NHCH_2C_6H_5$ ,  $NHC_6H_{11}$ .

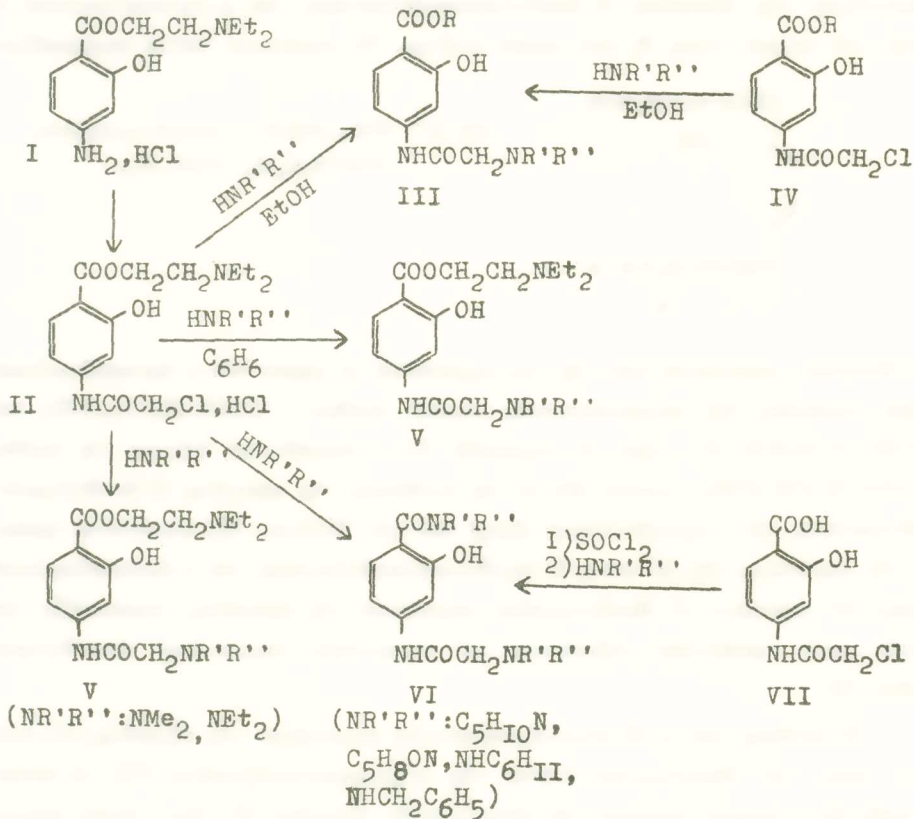
τὸ ἰδιαιτέρον χαρακτηριστικὸν τῆς ταυτοχρόνου εἰς τὸ μῦρον τοῦ π-ἀμινοσαλικυλικοῦ ὀξέος παρουσίας δύο φαρμακολογικῶς ἐνεργῶν ομάδων:  $-COOCH_2CH_2NEt_2$  καὶ  $-NHCOCH_2NR'R''$ . Δέον νὰ σημειωθῇ ὅτι ἡ ἀναισθητικὴ ἐνέργεια τῆς ομάδος  $-COOCH_2CH_2NEt_2$ , γνωστὴ ἤδη ἐκ τῆς συνθέσεως τῆς προκαΐνης (2-διαιθυλαμινοαιθυλεστέρος τοῦ π-ἀμινοβενζοϊκοῦ ὀξέος) ὑπὸ τοῦ Einhorn (2), συναντᾶται ὁμοίως εἰς τὴν περίπτωσιν τῆς ὀξυκαΐνης (2-διαιθυλαμινοαιθυλεστέρος τοῦ π-ἀμινοσαλικυλικοῦ ὀξέος) (3). πρᾶγματι, τὸ ὕδροξυλιωμένον παράγωγον τῆς προκαΐνης, παρουσιάζει τὴν αὐτὴν κατὰ προσέγγισιν τοξικότητα καὶ σημαντικῶς ἰσχυροτέραν ἀναισθητικὴν δράσιν (4).

Ἡ σύνθεσις τῶν π-(N-ἀλκυλαμινοακετυλο) παραγώγων τῆς ὀξυκαΐνης (V), ἐγένετο μέσῳ τοῦ ὕδροχλωρικοῦ ἄλατος τῆς π-χλωρακετυλοξυκαΐνης (II), τὸ ὁποῖον ἐλήφθη διὰ χλωρακετυλίωσης τῆς ὕδροχλωρικῆς ὀξυκαΐνης (I). Κατ' ἀρχὰς ἐπεχειρήθη ἡ ἀπομόνωσις τοῦ χλωρακεταμιδίου II ὑπὸ μορφήν βάσεως· αὕτη ἀπεμονώθη εὐκόλως ὑπὸ μορφήν στερεοῦ κρυσταλλικοῦ, σ.τ. =  $81-2^\circ$ , παρατηρήθη ὅμως ὅτι εἶναι ἐλάχιστα σταθερά, μεταβαλλομένη ταχέως, ἔστω καὶ ὑπὸ κενόν, εἰς ζελατινώδη μᾶζαν ὑψηλοῦ καὶ ἀσαφοῦς σημείου τήξεως\*. Ἀντιθέτως, τὸ ὕδροχλωρικὸν ἄλας αὐτῆς, σ.τ. =  $105-6^\circ$ , λαμβανόμενον μὲ καλὴν ἀπόδοσιν (βλ. πειραματικὸν μέρος), εἶναι σταθερόν. Ὅπωςδήποτε, χρησιμοποιοῦμένη ἀμέσως μετὰ τὴν παρασκευὴν τῆς, ἡ ἐλευθέρα βάσις δίδει τὰς αὐτὰς ἀντιδράσεις ὡς καὶ τὸ ὕδροχλωρικὸν ἄλας αὐτῆς.

Διὰ τὴν παρασκευὴν τῶν παραγώγων τῆς ὀξυκαΐνης (V), ἐπεχειρήθη κατ' ἀρ-

\* Ἀνάλογος συμπεριφορὰ παρατηρήθη καὶ διὰ τὸ χλωρακετυλοπαραγώγον τῆς προκαΐνης, τὸ ὁποῖον, ὡς ἀνεφέρθη (5), δὲν δύναται νὰ διατηρηθῇ ἐπὶ μακρόν

χάς ή αντίδρασις τῆς ἀμίνης  $\text{HNR}'\text{R}''$  μετὰ τοῦ ὑδροχλωρικοῦ χλωριδίου II ἐντὸς ἐνὸς πολικοῦ διαλύτου, ὡς ἡ αἰθανόλη. Παρατηρήθη ὅμως ὅτι τὰ λαμβανόμενα προϊόντα δὲν ἀντιστοιχοῦν εἰς τὴν δομὴν ἐνὸς διαιθυλαμινοαιθυλεστέρος (V), ἀλλ' εἰς αὐτὴν ἐνὸς αἰθυλεστέρος (III). Ἡ ἀλκοόλυσις τοῦ διαιθυλαμινοαιθυλεστέρος, ταυτόχρο-



νος πρὸς τὴν ἀντίδρασιν ὑποκαταστάσεως τοῦ χλωρίου, λαμβάνει χώραν δι' ὅλας τὰς δοκιμασθείσας ἀμίνας, ἤτοι διμεθυλαμίνην, διαιθυλαμίνην, ἰσοπροπυλαμίνην, πιπεριδίνην, μορφολίνην, βενζυλαμίνην καὶ κυκλοεξυλαμίνην, ἐντὸς αἰθανόλης ὡς καὶ μεθανόλης. Ἡ σύγκρισις τῶν οὕτω λαμβανομένων ἐστέρων III, ἐγένετο πρὸς τὰ ἤδη παρασκευασθέντα παράγωγα μέσθ τῶν χλωριδίων IV (1) (βλ. πίνακα I).

Ἡ ἀντίδρασις τῆς ἀλκοόλυσεως ἀπεφεύχθη δι' ἀντιδράσεως τῆς ἀμίνης  $\text{HNR}'\text{R}''$  μετὰ τοῦ ὑδροχλωρικοῦ χλωριδίου II ἐντὸς ἐνὸς μὴ πολικοῦ διαλύτου, ὡς τὸ βενζόλιον. Τὰ οὕτω παρασκευασθέντα παράγωγα τοῦ διαιθυλαμινοαιθυλεστέρος (V), ὑπὸ μορφὴν ἀλάτων, δεικνύονται ἐπὶ τοῦ πίνακος II.

Ἡ αὐτὴ ἀντίδρασις ἐπιχειρηθεῖσα ἄνευ διαλύτου, ἤτοι διὰ θερμάνσεως τῆς



άμινης  $\text{HNR}''\text{R}'$  μετά του ύδροχλωρικού χλωριδίου II, παρουσίασε, παραλλήλως προς την αντίδρασιν υποκαταστάσεως του χλωρίου, άμμωνόλυσιν του διαιθυλαμινοαιθυλεστέρος. Ούτω, ένω εις την περίπτωσιν τής αντιδράσεως με άμινας χαμηλοῦ σημείου ζέσεως, ως ή διαιθυλαμίνη και ή ισοπροπυλαμίνη, έλήφθη ως κύριον προϊόν τὸ άναμενόμενον παράγωγον V, με τὰς ύπολοίπους άμινας, ύψηλοῦ σημείου ζέσεως, τὸ άμιδοπαράγωγον VI άποτελεῖ τὸ κύριον προϊόν τής αντιδράσεως. Η σύνθεσις τῶν σωμάτων αὐτῶν μέσω του π-χλωρακετυλαμινοσαλικυλικου ὀξέος (VII), άπέδειξεν ὅτι ταῦτα ἔχουν πράγματι τήν δομήν άμιδίων (βλ. πίνακα III).

Αί άναφερθεῖσαι αντιδράσεις άλκοόλυσεως και άμμωνόλυσεως του διαιθυλαμινοαιθυλεστέρος παρουσιάζουν τὰ γενικά χαρακτηριστικά μιᾶς ὑδρολύσεως έστέρος ὑπὸ τήν καταλυτικὴν επίδρασιν μιᾶς βάσεως. Πρέπει νά σημειωθῆ ὅτι τὸ χλωραμίδιον τής προκαίνης, κατὰ τήν αντίδρασιν με άμινας έντὸς αἰθανόλης (6), ἢ άνευ διαλύτου (7), δίδει μόνον τήν αντίδρασιν τής υποκαταστάσεως του χλωρίου, χωρὶς νά παρουσιάζῃ ταυτόχρονον άλκοόλυσιν ἢ άμμωνόλυσιν· δυνάμεθα έπομένως νά συμπεράνωμεν ὅτι αἱ άναφερθεῖσαι αντιδράσεις άποτελοῦν ιδιότητα του μορίου του π-άμινοσαλικυλικου ὀξέος.

Τὰ άλατα τῶν παραγῶγων V και VI εξετάζονται ἤδη φαρμακολογικῶς, τὰ άποτελέσματα δὲ θὰ άνακοινωθοῦν προσεχῶς έν τῷ συνόλῳ των.

Αἱ στοιχειακαὶ άναλύσεις έγινοντο εις τὰ Έργαστήρια μικροαναλύσεως τής Ecole Normale Supérieure και του Service Central de Microanalyse (Γαλλία), τὰ ὁποῖα εύχαριστοῦμεν θερμῶς.

#### ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΝ ΜΕΡΟΣ

Ὁ προσδιορισμὸς τῶν άναφερομένων σημείων τήξεως έγινετο ἐπὶ πλακὸς Maquenne.

Αἱ διὰ τῶν διαφόρων μεθόδων, ὡς άναφέρεται κατωτέρω, ληφθεῖσαι άμῖναι, ἔχρησιμοποιήθησαν άνευ καθάρσεως διὰ τήν παρασκευήν τῶν άλάτων (ύδροχλωρικῶν και άλάτων τεταρτοταγοῦς άμμωνίου). Τὰ εις τοὺς πίνακας σημειούμενα σημεία τήξεως τῶν άμινῶν ὑπὸ μορφὴν βάσεων, άναφέρονται έπομένως εις μὴ καθαρθέντα προϊόντα.

Τὰ ὑδροχλωρικά άλατα τῶν βάσεων παρεσκευάσθησαν διὰ τής κατωτέρω γενικῆς μεθόδου: εις διάλυμα τής βάσεως έντὸς άπολύτου αἰθανόλης προστίθεται ὑπὸ ψύξιν διάλυμα άνύδρου ὑδροχλωρίου έντὸς άπολύτου αἰθανόλης μέχρις ὀξίνου αντιδράσεως· τὸ άλας κρυσταλλοῦται συνήθως διὰ ψύξεως ἢ άποχωρίζεται διὰ προσθήκης άνύδρου αἰθέρος. Τὰ παρασκευασθέντα ὑδροχλωρικά άλατα δίδουν με άλκοολικὸν διάλυμα ὑπερχλωριούχου σιδήρου 1% ἰώδη χροιάν.

Τὰ ἄλατα τεταρτοταγοῦς ἀμμωνίου μετὰ μεθυλοϊωδιδίου παρεσκευάσθησαν ὡς κατωτέρω : εἰς διάλυμα τῆς τριτοταγοῦς βάσεως ἐντὸς ἀνύδρου ἀκετόνης (περίπου 5 g ἀμίνης εἰς 50 ml ἀκετόνης) προστίθεται περίσσεια μεθυλοϊωδιδίου μετὰ βρασμὸν ἐπὶ δίωρον καὶ ψῦξιν, τὸ ἄλας συνήθως κρυσταλλοῦται· ἄλλως ἀποχωρίζεται διὰ προσθήκης ἀνύδρου αἰθέρος. Τὰ ἄλατα μεθυλοϊωδιδίου δίδουν μὲ ἀλκοολικὸν διάλυμα ὑπερχλωριούχου σιδήρου 1 ‰ χρυσοκιτρίνην χροιάν.

ῥΥδροχλωρικὴ δξυκαΐνη (I) (8).

Μίγμα 45,9 g π-ἀμινοσαλικυλικοῦ ὀξέος, 52,5 g ὑδροχλωρικοῦ ἄλατος τοῦ 2-διδαιθυλαμινοαιθυλοχλωριδίου καὶ 75 g ἀνύδρου ἀνθρακικοῦ καλίου ἐντὸς 750 ml ἀνύδρου ἀκετόνης, φέρεται εἰς βρασμὸν ὑπὸ ἀνάδευσιν ἐπὶ 20 ὥρας. Μετὰ ψῦξιν, τὰ ἀνόργανα ἄλατα ἀποχωρίζονται διὰ διηθήσεως καὶ ἐκπλύνονται διὰ μικρᾶς ποσότητος ἀνύδρου αἰθέρος. Εἰς τὸ διήθημα προστίθεται στάγδην, ὑπὸ ἀνάδευσιν καὶ ψῦξιν διάλυμα 10 ‰ ἀνύδρου ὑδροχλωρίου ἐντὸς ἰσοπροπυλικῆς ἀλκοόλης μέχρις ἀσθενοῦς ὀξίνου ἀντιδράσεως χάρτου ἠλιοτροπίου. Τὸ σχηματιζόμενον κρυσταλλικὸν ἴζημα τῆς ὑδροχλωρικῆς δξυκαΐνης διηθεῖται καὶ ἐκπλύνεται διὰ μικρᾶς ποσότητος ἀνύδρου ἀκετόνης. Κατόπιν ξηράσεως ὑπὸ κενὸν λαμβάνονται 72,3 g (84 ‰), σ.τ. = 150° [βιβλ. σ.τ. = 154° (8)]. Τὸ οὕτω λαμβανόμενον προϊόν χρησιμοποιεῖται, ἄνευ περαιτέρω καθάρσεως, διὰ τὴν παρασκευὴν τῆς ὑδροχλωρικῆς χλωρακετυλοξυκαΐνης.

ῥΥδροχλωρικὴ χλωρακετυλοξυκαΐνη (II).

Εἰς διάλυμα 65 g (0,23 mol.) ὑδροχλωρικῆς δξυκαΐνης ἐντὸς 260 ml ὀξικοῦ ὀξέος παγομόρφου, προστίθεται στάγδην καὶ ὑπὸ ἀνάδευσιν διάλυμα 28 g (0,25 mol.) χλωριδίου τοῦ χλωροξικοῦ ὀξέος ἐντὸς 30 ml ὀξικοῦ ὀξέος. Μετὰ τὸ τέλος τῆς προσθήκης, κατὰ τὴν ὁποίαν παρατηρεῖται ἐλαφρὰ ἔκλυσις θερμότητος, συνεχίζεται ἡ ἀνάδευσις ἐπὶ μίαν εἰσέτι ὥραν. Ἡ περίσσεια τοῦ ὀξικοῦ ὀξέος ἀπομακρύνεται ἀκολούθως ὑπὸ κενὸν καὶ εἰς τὸ παχύρρευστον ἐλαιῶδες ὑπόλειμμα προστίθεται, στάγδην καὶ ὑπὸ ἀνάδευσιν, κεκορεσμένον διάλυμα ὀξίνου ἀνθρακικοῦ νατρίου μέχρις ἀσθενοῦς ἀλκαλικῆς ἀντιδράσεως. Τὸ σχηματιζόμενον κρυσταλλικὸν ἴζημα τοῦ ὑδροχλωρικοῦ χλωρακεταμιδίου διηθεῖται, ἐκπλύνεται ἐπὶ τοῦ ἡθμοῦ δι' ἀνύδρου αἰθέρος καὶ ξηραίνεται ὑπὸ κενὸν : 60,1 g (73 ‰), σ.τ. = 99—103°. Μετὰ ἀνακρυστάλλωσιν ἀπὸ αἰθανόλην, σ.τ. = 105—6°.

ῥΑνάλυσις.  $C_{15}H_{22}N_2O_4Cl_2$  (365,25). ῥΠολ. ‰ : N 7,7

Εύρεθ. : 7,85

ῥἘὰν κατὰ τὴν ἐξουδετέρωσιν προστεθῇ περίσσεια κεκορεσμένου διαλύματος ὀξίνου ἀνθρακικοῦ νατρίου, μέχρις ἐντόνου ἀλκαλικῆς ἀντιδράσεως, τὸ κατ' ἀρχὰς

σχηματιζόμενον υδροχλωρικών ἄλας διασπᾶται καὶ ἡ ἐλευθέρα βάσις λαμβάνεται, κατόπιν ἐκχυλίσεως δι' αἰθέρος, ὡς ἄμορφον στερεόν, σ.τ. = 75—80°, μὲ ἀπόδοσιν 60%. Μετὰ κρυστάλλωσιν ἀπὸ λιγροίνην, σ.τ. = 81—2°. Διὰ παραμονῆς ἐπὶ μερικᾶς ὥρας εἰς τὸν ἀτμοσφαιρικὸν ἀέρα ἢ ὑπὸ κενόν, ἡ ἐλευθέρα βάσις μετατρέπεται εἰς ζελατινώδεις στερεόν, ὑψηλοῦ καὶ ἀσαφοῦς σημείου τήξεως.

*Ἀντιδράσεις τοῦ υδροχλωρικοῦ χλωριδίου II μὲ ἀμίνας εἰς ἀλκοολικὸν περιβάλλον παρασκευῆ τῶν ἀκκυλεστέρων III.*

Εἰς ἐναίωρημα 0,05 mol. τῆς υδροχλωρικῆς χλωρακετυλοξυκαίνης ἐντὸς 200 ml ἀλκοόλης (ἀπολύτου αἰθανόλης ἢ μεθανόλης) προστίθενται 0,25 mol. ἀμίνης καὶ τὸ μῖγμα φέρεται εἰς βρασμὸν ἐπὶ δίωρον. Εὐθύς ὡς τὸ μῖγμα ψυχθῆ εἰς συνήθη θερμοκρασίαν, ἐμφανίζεται ἐνίοτε κρυσταλλικὸν ἕζημα τοῦ μεθυλο- ἢ αἰθυλεστέρος τῆς ἀμινοακυλανιλίνης, τὸ ὅποσον διηθεῖται, ἐκπλύνεται δι' ὕδατος μέχρι οὐδετέρας ἀντιδράσεως καὶ ξηραίνεται ὑπὸ κενόν (μέθοδος Α). Ἄλλως, ἀποστάζεται ἡ ἀλκοόλη καὶ τὸ ὑπόλειμμα λαμβάνεται δι' 100 ml κεκορεσμένου διαλύματος ὀξίνου ἀνθρακικοῦ νατρίου ἢ βάσις ἀποχωρίζεται εἴτε ὑπὸ στερεὰν μορφήν, ὅποτε διηθεῖται, ἐκπλύνεται δι' ὕδατος μέχρι οὐδετέρας ἀντιδράσεως καὶ ξηραίνεται ὑπὸ κενόν (μέθοδος Β), εἴτε ὑπὸ ἐλαιώδη μορφήν, ὅποτε ἐκχυλίζεται δι' αἰθέρος (μετὰ τὴν ἀπόσταξιν τοῦ αἰθέρος κρυσταλλοῦται συνήθως διὰ ψύξεως, ἐνίοτε ὅμως παραμένει ὑπὸ ἐλαιώδη μορφήν) (μέθοδος Γ).

Τὰ οὗτω παρασκευασθέντα παράγωγα, ὡς καὶ τὰ ἄλλα αὐτῶν, ἀναφέρονται ἐπὶ τοῦ πίνακος I. Ἐπὶ τοῦ αὐτοῦ πίνακος ἀναφέρονται αἱ σταθεραὶ τῶν αὐτῶν παραγῶγων, ἅτινα παρεσκευάσθησαν δι' ἐπιδράσεως ἀμινῶν ἐπὶ τῶν μεθυλο- καὶ αἰθυλεστέρων τοῦ π-χλωρακετυλαμινοσαλικυλικοῦ ὀξέος (IV) (1).

*Ἀντιδράσεις τοῦ υδροχλωρικοῦ χλωριδίου II μὲ ἀμίνας ἐντὸς βενζολίου· παρασκευῆ τῶν διαιθυλαμινοαιθυλεστέρων V.*

Εἰς ἐναίωρημα 0,025 mol. τῆς υδροχλωρικῆς χλωρακετυλοξυκαίνης ἐντὸς 100 ml ἀνύδρου βενζολίου, προστίθενται 0,125 mol. ἀμίνης καὶ τὸ μῖγμα φέρεται εἰς βρασμὸν ἐπὶ τετράωρον. Ἀκολούθως ἀποστάζεται τὸ βενζόλιον καὶ τὸ ὑπόλειμμα λαμβάνεται δι' 80 ml κεκορεσμένου διαλύματος ὀξίνου ἀνθρακικοῦ νατρίου. Ἡ ἀποχωριζομένη ἀμινοακυλανιλίνη ἐκχυλίζεται δι' αἰθέρος καὶ μετὰ τὴν ἀπόσταξιν τοῦ διαλύτου μετατρέπεται, ἄνευ περαιτέρω καθάρσεως, εἰς τὰ ἄλλα αὐτῆς (μέθοδος Δ).

Τὰ οὗτω παρασκευασθέντα παράγωγα ἀναφέρονται ἐπὶ τοῦ πίνακος II. Τὰ παράγωγα τῆς διαιθυλαμίνης καὶ τῆς ἰσοπροπυλαμίνης λαμβάνονται ὁμοίως καὶ διὰ τῆς μεθόδου Ε (βλ. κατωτέρω).



## ΠΙΝΑΚ Ι.

π-(N-άλκυλαμινοακετυλαμινο)-σαλικυλική εστέρες (III)

R	Έκ του ύδροχλωρικού χλωριμίδιου II				Έκ του χλωριμίδιου IV			
	άμινη μέθ. άπ. σ.τ. %	έλας HCl % N σ.τ. ύπολ. εύρ.	έλας IMe % N σ.τ. ύπολ. εύρ.	άμινη μέθ. άπ. σ.τ. %	έλας HCl σ.τ.	έλας IMe σ.τ.		
CH <sub>3</sub> πιπεριδίνιο	A 63 137°	226° (άπ.) 8,5 8,5	214° (άπ.) 6,45 6,7	A 81 133°	226° (άπ.)	214° (άπ.)		
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NMe <sub>3</sub>	Γ 84 64-6°	202° (άπ.) 9,3 9,4	282° (άπ.) 6,9 6,65	B 72 73-5°	205° (άπ.)	282° (άπ.)		
— NEt <sub>3</sub>	Γ 90 ελαιώδης	172° (άπ.) 8,5 8,4	126° 6,4 6,3	Γ 94 ελαιώδης	172° (άπ.)	130°		
— NHPt-iso	B 92 55°	275° (άπ.) 8,85 8,7		B 92 60°	281° (άπ.)			
— πιπεριδίνιο	B 86 71°	206° (άπ.) 8,2 8,95	191° (άπ.) 6,25 6,2	B 96 76-7°	206° (άπ.)	197° (άπ.)		
— μορφολίνιο	B 79 100-1°	215° (άπ.) 8,1 8,1	153° 6,2 6,1	B 94 116-7°	215° (άπ.)	155°		
— NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Γ 69 ελαιώδης	265° (άπ.) 7,7 8,0		Γ 99 47-9°	261° (άπ.)			
— NHC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Γ 89 70°	302° (άπ.) 7,85 8,1		B 99 55°	302° (άπ.)			

ΠΙΝΑΞ II.

π-(N-άλκυλαμινοακετυλαμινο)-σαλικυλικό διαιθυλαμινοαιθυλεστέρες (V)

NR 'R''	άμίνη			Άλας 2xHCl			Άλας 2xHMe		
	μέθ.	άπ. %	σ.τ.	σ.τ.	%N ύπολ. εύρ.		σ.τ.	%N ύπολ. εύρ.	
NEt <sub>2</sub>	Δ,Ε	92,84	ελαιώδης	204° (άπ.)	9,6 9,7		238° (άπ.)	6,5 6,5	
NHPr-iso	Δ,Ε	82,62	ελαιώδης	255° (άπ.)	9,9 10,0				
πιπεριδινό	Δ	65	56-8°	242° (άπ.)	9,3 9,4		232° (άπ.)	6,4 6,4	
μορφολινό	Δ	62	85-9°	206° (άπ.)	9,3 10,1		247° (άπ.)	6,3 6,4	
NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Δ	54	ελαιώδης	204° (άπ.)	8,9 8,8				
NHC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Δ	92	53°	227° (άπ.)	9,05 9,3				

\*Αντιδράσεις του υδροχλωρικού χλωριδίου II με άμινες άνευ διαλύτου παρασκευής των άμίδιων VI.

Μίγμα της υδροχλωρικής χλωρακετυλοξυκαίνης και άμίνης έν περισσειά (είς άναλογίαν 5 mol.) θερμαίνεται έντός άτμολούτρου επί τετράωρον. Μετά ψύξιν άπομακρύνεται ή περισσεια της άμίνης ύπό κενόν και τó ύπόλειμμα έκχυλίζεται πρώτον δι' αϊθέρος, ό όποϊος παραλαμβάνει τήν βάσιν του διαιθυλαμινοαιθυλεστέρος (V) και έν συνεχείά δια χλωροφορμίου, τó όποϊον παραλαμβάνει τó άμίδιον VI (μέθοδος Ε). Τά ούτω σχηματισθέντα άμίδια, ώς και τά άλατα αυτών, άναφέρονται εις τόν πίνακα III. Η αντίδρασις κατά τήν άνωτέρω μέθοδον με διαιθυλαμίνην και ίσοπροπυλαμίνην όδηγεί εις τούς άντιστοιχούς διαιθυλαμινοαιθυλεστέρας (βλ. πίνακα II), ένώ με τας άλλας χρησιμοποιηθείσας άμινας, ύψηλού σημείου ζέσεως, δίδει τά άντίστοιχα

ΠΙΝΑΞ III α.

Άμίδια του π-(N-άλκυλαμινοακετυλαμινο)-σαλικυλικού δξέος (VI)

NR 'R''	άμίνη			Άλας HCl		
	μέθ.	άπόδ. %	σ.τ.	σ.τ.	%N ύπολ. εύρ.	
πιπεριδινό β	Ε,ΣΤ	49,58	162°, 156°	240° (άπ.), 239° (άπ.)	11,0 11,1	
μορφολινό	Ε,ΣΤ	45,33	156°, 160°	205° (άπ.), 205° (άπ.)	10,9 10,6	
NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ε,ΣΤ	86,55	170°, 167°	258° (άπ.), 255° (άπ.)	9,9 9,8	
NHC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Ε,ΣΤ	76,23	154°, 150°	290° (άπ.), 288° (άπ.)	10,25 10,05	

α) Αί άναγραφόμενα διπλαϊ τιμαί εις ώρισμένας στήλας του πίνακος άφορουν άντιστοιχώς εις τας μεθόδους Ε και ΣΤ. β) Άλας μεθυλοϊωδιδίου C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>I, σ.τ.=230° (άπ.), ύπολ. % N : 8,6, εύρεθ. 8,8.



άμιδια: εἰς αὐτάς τὰς περιπτώσεις, ἡ ἐκχύλισις δι' αἰθέρος ἀπομονώνει τοὺς διαιθυλαμινοαιθυλεστεράς εἰς μικρὰν ἀναλογίαν (10 - 15 %).

*Παρασκευὴ τῶν ἀμιδίων VI ἐκ τοῦ π-χλωρακετυλαμινοσαλικυλικοῦ ὀξέος (VII).*

Μῖγμα 0,02 mol. π-χλωρακετυλαμινοσαλικυλικοῦ ὀξέος (9) καὶ 0,2 mol. θειονυλοχλωριδίου φέρεται εἰς βρασμὸν μέχρι πλήρους διαλύσεως τοῦ ὀξέος. Ἡ περίσσεια τοῦ θειονυλοχλωριδίου ἀπομακρύνεται ἀκολούθως ὑπὸ κενὸν καὶ τὸ ὑπόλειμμα θερμαίνεται μετὰ 0,2 mol. ἀμίνης ἐντὸς ἀτμολούτρου ἐπὶ δίσκον. Μετὰ τὴν ἀπομάκρυνσιν τῆς περισσείας τῆς ἀμίνης ὑπὸ κενὸν, τὸ ὑπόλειμμα ἀλκαλοποιεῖται μὲ 70 ml κεκορεσμένου διαλύματος ὀξίνου ἀνθρακικοῦ νατρίου καὶ ἐκχυλίζεται κατ' ἀρχὰς δι' αἰθέρος, ὁ ὁποῖος παραλαμβάνει τὰ οὐδέτερα καὶ τὰ βασικὰ, πλὴν τῶν ἀμιδίων, προΐοντα, τελικῶς δὲ διὰ χλωροφορμίου, μετὰ τὴν ἀπόσταξιν τοῦ ὁποίου λαμβάνονται τὰ ἀμιδια VI (μέθοδος ΣΤ). Τὰ οὕτω παρασκευασθέντα ἀμιδια ὡς καὶ τὰ ἄλλα αὐτῶν, ἀναφέρονται ἐπὶ τοῦ πίνακος III.

#### R É S U M É

En poursuivant l'étude de dérivés de l'acide p-aminosalicylique du point de vue de leur activité anesthésique locale, les auteurs décrivent la synthèse de quelques amides de l'oxycaine, de formule générale V, sous forme de leurs sels. Ces dérivés se caractérisent par la présence simultanée de deux groupements pharmacologiquement actifs:  $-COOCH_2CH_2NEt_3$  et  $-NHCOCH_2NR'R''$ . Ils ont été préparés par action d'une amine, au sein de benzène, sur le chlorhydrate de la chloracétyloxycaine (II). La même réaction effectuée au sein d'un solvant polaire, tel qu'un alcool, conduit, par alcoolyse de l'ester diéthylaminoéthylrique, aux esters correspondants III, décrits dans la première communication de cette série (1), tandis qu'en absence de solvant, on obtient par ammonolyse les amides correspondants VI; la structure de ces derniers a été démontrée par synthèse, à partir de l'acide p-chloracétaminosalicylique (VII).

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γ. ΤΣΑΤΣΑΣ, Κ. ΣΑΝΔΡΗΣ, Πρακτ. Ἀκαδ. Ἀθηνῶν, 1960, **35**, 372.
2. A. EINHORN, Ann. Chem., 1909, **371**, 125. A. EINHORN, E. UHLFELDER, Ann. Chem., 1909, **371**, 131.
3. W. GRIMME, H. SCHMITZ, Ber., 1951, **84**, 734. W. KEIL, E. RADEMACHER, Arzneimitt. - Forsch., 1951, **1**, 154, 218. W. GRIMME, W. KEIL, H. SCHMITZ, Arzneimitt. - Forsch., 1951, **1**, 326.
4. V. M. VINOGRADOV, Fiziol. Zhur. S.S.S.R., 1957, **43**, 568. Chem. Abstr., 1958, **52**, 1473a.

5. W. A. JACOBS, M. HEIDELBERGER, J. Biol. Chem., 1915, **21**, 139.
6. E. PROFFT, A. JUMAR, Arch. der Pharmaz., 1956, **289**, 90.
7. E. EPSTEIN, D. KAMINSKY, J. amer. chem. Soc., 1957, **79**, 5814.
8. Dr. A. WANDER A. - G., Brit. Pat., 739.210 (1955) Chem. Abstr., 1956, **50**, 10779f.
9. A. J. QUICK, R. ADAMS, J. amer. chem. Soc., 1922, **44**, 816.

---

**BIOΧΗΜΕΙΑ.—Contributions to plancton chemistry, by A. Christomanos, A. Dimitriadis and V. Gardiki\*.** Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γεωργ. Ἰωακείμογλου.

---

**BIOΧΗΜΕΙΑ.—Contribution to the knowledge of dissolved organic matter in sea water, by A. Christomanos, Aphr. Dimitriadis and Demetr. Giannitsis\*.** Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γεωργ. Ἰωακείμογλου.

**ΓΕΩΛΟΓΙΑ - Περὶ τῆς Θεσσαλικῆς λίμνης, ὑπὸ H. F. Schneider\*.** Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Μαξ. Μητροπούλου.

---

\* Θὰ δημοσιευθῆ κατωτέρω.