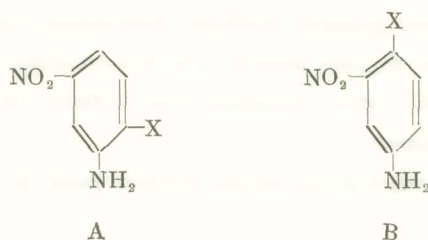


ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ. — Διαλκυλαμινοακετυλο - παράγωγα τῆς 2-βρωμο-5-νιτροανιλίνης, ὑπὸ *K^{as} A. Ψαρρέα - Σάνδρη, Κ. Κατωγᾶ καὶ Γ. Τσατσᾶ**. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Ἐμμ. Ἐμμανουήλ.

Αἱ φυσιολογικαὶ ιδιότητες ὀρισμένων παραγῶγων τῆς μ-νιτροανιλίνης εἶναι γνωσταὶ ἀπὸ μακροῦ. Αἱ εἰς θέσιν 2 ὑποκατεστημένοι 5-νιτροανιλῖνοι (A) παρουσιάζουν ἔντονον γλυκεῖαν γεῦσιν, ἐνῶ αἱ ἰσομερεῖς αὐτῶν ἐνώσεις, αἱ φέρουσαι τὸν ὑποκαταστάτην εἰς θέσιν 4 (B), παρουσιάζουν πικρὰν γεῦσιν ἢ στεροῦνται παντελῶς γεύσεως. Εἰς τὴν πρώτην κατηγορίαν ἀνήκει ἡ 2-βρωμο-5-νιτροανιλίνη (A, X = Br), ἣτις εὐρέθῃ ὀκτακοσίας περίπου φοράς περισσότερον γλυκεῖα τῆς σακ-



χαρόζης (1)· τοῦναντίον, τὸ ἀκετυλοπαραγῶγον αὐτῆς εἶναι ἄνευ γεύσεως. Εἶναι δὲ ἀξιοσημείωτον ὅτι ἡ σχετικὴ γλυκαντικὴ ιδιότης ὡς πρὸς τὴν σακχαρόζην, διὰ μίαν σειρὰν διαφόρων ὑποκαταστατῶν εἰς θέσιν 2, εὐρέθῃ μεγίστη διὰ X = Br (2). Ἐχει ἐπίσης ἀναφερθῆ (3) ὅτι ἡ ἐνώσις αὕτη παρουσιάζει προσέτι κατευναστικὰς καὶ ἀναλγητικὰς ιδιότητας.

Ἡ παρουσία εἰς τὸ μόριον τῆς 2-βρωμο-5-νιτροανιλίνης ἐνὸς ἀτόμου βρωμίου εἰς θέσιν ὀρθο- καὶ μιᾶς νιτρομάδος εἰς θέσιν μετα- ἀναμένεται νὰ ἔχῃ ὡς ἀποτέ-

* *M^{me} A. PSARRÉA - SANDRIS, C. CATOGAS et G. TSATSAS, Dérivés dialcoylaminoacétylés de la bromo - 2 - nitro - 5 - aniline.*

(Ἐκ τοῦ Ἐργαστηρίου Φαρμακευτικῆς Χημείας τοῦ Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν. Laboratoire de Pharmacie Chimique de l'Université d'Athènes).

Θεωροῦμεν εὐχάριστον καθῆκον, ὅπως ἐκφράσωμεν θερμὰς εὐχαριστίας πρὸς τὸ Βασιλικὸν Ἴδρυμα Ἐρευνῶν, διὰ τὴν οἰκονομικὴν ἐνίσχυσιν τῆς ἐρεῦνης ταύτης.

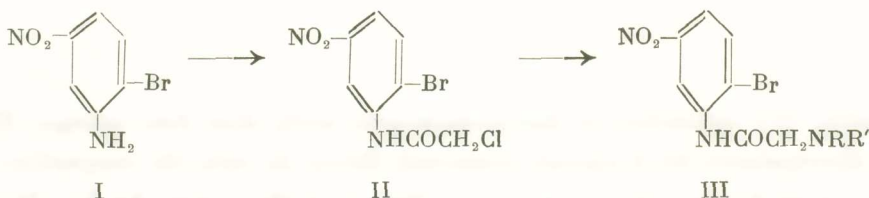
λεσμα σημαντικὴν ἐλάττωσιν τοῦ βασικοῦ χαρακτήρος αὐτῆς ὡς πρὸς τὴν ἀνιλίνην. Αἱ σταθεραὶ διαστάσεως τῶν κάτωθι ἀνιλινῶν (2) :

ἀνιλίνη	$pK_a = 4,58$
2-βρωμοανιλίνη	2,60
5-νιτροανιλίνη	2,54
2-βρωμο-5-νιτροανιλίνη	0,52

δεικνύουν χαρακτηριστικῶς τὴν ἐπίδρασιν τῶν δύο ὑποκαταστατῶν. Ἡ χαμηλὴ τιμὴ τῆς σταθερᾶς διαστάσεως τῆς 2-βρωμο-5-νιτροανιλίνης ἐπιτρέπει ὠρισμένας προβλέψεις ὡς πρὸς τὴν συμπεριφορὰν αὐτῆς ἀπὸ χημικῆς πλευρᾶς. Ἡ παρατηρηθεῖσα δύσκολος ἀκυλίωσις αὐτῆς (βλ. κατωτέρω) δύναται οὕτω νὰ ἀποδοθῇ εἰς τὴν παρουσίαν τοῦ ἀτόμου βρωμίου καὶ τῆς νιτρομάδος.

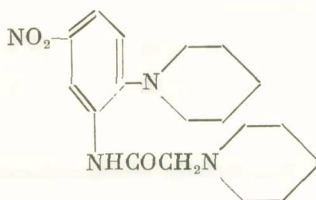
Αἱ ἐκτεθεῖσαι ἀνωτέρω ιδιότητες, χημικαὶ καὶ φυσιολογικαί, τοῦ μορίου τῆς 2-βρωμο-5-νιτροανιλίνης μᾶς ὠδήγησαν εἰς τὴν σύνθεσιν βασικῶν ἀνιλιδίων τοῦ τύπου III, μὲ σκοπὸν τὴν ἐξέτασιν αὐτῶν ὡς τοπικῶν ἀναισθητικῶν. Αἱ ἐνώσεις αὗται ἀναμένεται νὰ ἔχουν χαμηλὴν σταθερὰν διαστάσεως, ἠῤῥξημένην διαλυτότητα εἰς τὸ ὕδωρ ὡς πρὸς τὴν ἀρχικὴν ἀνιλίνην καὶ ἡλαττωμένην ταχύτητα ὑδρολύσεως τοῦ ἀμιδικοῦ δεσμοῦ (4)· εἶναι ἐπομένως λίαν πιθανὸν νὰ παρουσιάζουν αὗται τοπικὴν ἀναισθητικὴν δρᾶσιν.

Ἡ σύνθεσις τῶν παραγῶγων αὐτῶν ἐγένετο κατὰ τὸ σχῆμα :



Ὡς ἀνεφέρθη ἀνωτέρω, ἡ χλωρακετυλίωσις τῆς ἀνιλίνης I παρουσίασεν ὠρισμένας δυσκολίας· ὑπὸ συνθήκας ὑπὸ τὰς ὁποίας ἐπιτυγχάνεται εὐκόλως ἡ χλωρακετυλίωσις τῆς 2,6-διμεθυλοανιλίνης (5), ἐχρειάσθη μεγάλη περίσσεια (>4 moles) χλωρακετυλοχλωριδίου. Διὰ θερμάνσεως τοῦ χλωραμιδίου II μετὰ διαφόρων ἀμινῶν, ἐλήφθησαν τὰ βασικὰ ἀνιλιδία III. Λόγω τῆς παρουσίας τῆς νιτρομάδος εἰς τὸ μόριον τοῦ χλωραμιδίου, θὰ ἀνεμένετο εὐκόλος ὑποκατάστασις τοῦ εἰς παρά-θέσιν εὐρισκομένου ἀτόμου βρωμίου, ὑπὸ τὰς συνθήκας τῆς ἀντιδράσεως. Τοιαύτη ἀντίδρασις ὑποκαταστάσεως τοῦ βρωμίου δὲν παρετηρήθη κατὰ τὴν θέρμανσιν τοῦ χλωραμιδίου II μὲ τὰς ἀκολουθοῦσας ἀμῖνας : διαιθυλαμίνη, ἰσοπροπυλαμίνη, κυκλοεξυλαμίνη καὶ μορφολίνη. Μόνον εἰς τὴν περίπτωσιν ἀντιδράσεως μὲ πιπεριδίνη ἐλήφθη προῖον

μή περιέχον βρώμιον, τοῦ ὁποίου ἡ στοιχειακὴ ἀνάλυσις ἀντιστοιχεῖ πλήρως πρὸς τὸν τύπον IV. Τὸ παράγωγον τῆς πιπεριδίνης τὸ ἀντιστοιχοῦν εἰς τὸν τύπον III



IV

ἐλήφθη δι' ἀντιδράσεως τοῦ χλωραμιδίου II μετὰ πιπεριδίνης ἐντὸς αἰθανόλης ἢ βενζολίου.

Τὰ διακλυαμινοακετυλοπαράγωγα τῆς 2-βρωμο-5-νιτροανιλίνης ἐξητάσθησαν ὑπὸ μορφὴν ὕδροχλωρικῶν ἀλάτων κατὰ τὴν μέθοδον τοῦ Bianchi (6) διὰ τοπικὴν ἀναισθητικὴν δρασίν· ἅπαντα οὐδεμίαν ἔδειξαν δραστηριότητα.

Εὐχαριστοῦμεν θερμῶς τὰ Ἐργαστήρια Arnar-Stone Laboratories, Inc., διὰ τὴν φαρμακολογικὴν μελέτην καὶ τὰ Ἐργαστήρια Μικροαναλύσεως τοῦ CNRS (Γαλλία) διὰ τὰς στοιχειακὰς ἀναλύσεις.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΝ ΜΕΡΟΣ

Ὁ προσδιορισμὸς τῶν σημείων τήξεως ἐγένετο ἐντὸς τριχοειδῶν σωληνίσκων, ἐκτὸς τῶν σ.τ. τῶν ὕδροχλωρικῶν ἀλάτων, τὰ ὁποῖα ἐλήφθησαν ἐπὶ πλακὸς Maquenne.

(2 - Βρωμο - 5 - νιτρο) - N - χλωρακετυλοανιλίνη (II).

21g (0,1 mol.) 2-βρωμο-5-νιτροανιλίνης (I) (7) διαλύονται ἐντὸς 300 ml ὀξικοῦ ὀξέος παγομόρφου ὑπὸ ἐλαφρὰν θέρμανσιν. Ἀκολουθῶς προστίθενται στά-
γδην καὶ ὑπὸ ἀνάδευσιν 67g (0,6 mol.) χλωρακετυλοχλωριδίου*, μετὰ δὲ τὸ πέρασ
τῆς προσθήκης ἡ ἀνάδευσις συνεχίζεται ἐπὶ μίαν εἰσέτι ὥραν. Εἰς τὸ μείγμα, ἐντὸς
τοῦ ὁποίου ἔχει ἐμφανισθῆ λευκόφαιον ἕζημα, προστίθεται ἕσος ὄγκος ὕδατος καὶ
ἡ ἀνάδευσις συνεχίζεται ἐπὶ μίαν ὥραν. Τὸ ἕζημα διηθεῖται καὶ ἐκπλύνεται δι' ὕδα-

* Δοκιμαστικαὶ ἀντιδράσεις ἔδειξαν ὅτι ἀπαιτοῦνται τοὐλάχιστον 4 mol. χλωρακετυλο-
χλωριδίου διὰ 1 mol. ἀμίνης.

τος· κατόπιν ξηράνσεως λαμβάνονται 23,5 g (απόδοσις 83%) χλωρακετυλοπαραγώγου, υπό μορφήν λευκῆς κόνεως, σ.τ. = 146 - 148°. Μετὰ ἀνακρυστάλλωσιν ἀπὸ αἰθανόλην, λαμβάνονται λευκοὶ κρύσταλλοι, σ.τ. = 147 - 148°.

Ἀνάλυσις. $C_8H_6BrClN_2O_8$ (293,52).

Ὑπολ. % :	C 32,73	H 2,06	N 9,56
Εὐρ. :	32,92	2,10	9,50

(2 - Βρωμο - 5 - νιτρο) - N - διαιθυλαμινοακετυλοανιλίνη.

(III, NRR' = διαιθυλαμινο).

0,1 mol. χλωραμιδίου II θερμαίνεται ἐπὶ ἀτμολούτρου μετὰ 0,5 mol. διαιθυλαμίνης ἐπὶ τετράωρον. Μετὰ ψύξιν, ἡ περίσσεια τῆς διαιθυλαμίνης ἀπομακρύνεται ὑπὸ κενὸν καὶ τὸ ὑπόλειμμα παραλαμβάνεται διὰ διαλύματος ὀξίνου ἀνθρακικοῦ νατρίου. Ἡ βάσις ἀποχωρίζεται ὑπὸ μορφήν ἰζήματος, τὸ ὅποιον διηθεῖται, ἐκπλύνεται δι' ὕδατος καὶ ξηραίνεται. Ἀπόδοσις εἰς βάσιν, 97%. Μετὰ ἀνακρυστάλλωσιν ἀπὸ αἰθανόλην, σ.τ. = 107 - 109°.

Ἀνάλυσις. $C_{12}H_{16}BrN_2O_8$ (330,19).

Ὑπολ. % :	C 43,64	H 4,89	N 12,72
Εὐρ. :	43,56	5,08	12,71

Ὑδροχλωρικὸν ἄλας. Σ.τ. = 189 - 190° (ἀπ.) (ἀπόλυτος αἰθανόλη).

Ἀνάλυσις. $C_{12}H_{17}BrClN_2O_8$ (366,65).

Ὑπολ. % :	C 39,31	H 4,67	N 11,46
Εὐρ. :	39,15	4,74	11,60

(2 - Βρωμο - 5 - νιτρο) - N - ἰσοπροπυλαμινοακετυλοανιλίνη.

(III, NRR' = ἰσοπροπυλαμινο).

Κατὰ παρόμοιον τρόπον λαμβάνεται ἡ βάσις με ἀπόδοσιν 97%. Μετὰ ἀνακρυστάλλωσιν ἀπὸ μεθανόλην, σ.τ. = 100 - 102°.

Ἀνάλυσις. $C_{11}H_{14}BrN_2O_8$ (316,15).

Ὑπολ. % :	C 41,79	H 4,46	N 13,29
Εὐρ. :	42,08	4,53	13,32

Ὑδροχλωρικὸν ἄλας. Σ.τ. = 235 - 236° (ἀπ.) (ἀπόλυτος αἰθανόλη).

Ἀνάλυσις. $C_{11}H_{15}BrClN_2O_8$ (352,62).

Ὑπολ. :	C 37,46	H 4,30	N 11,91
Εὐρ. :	37,52	4,23	11,79

(2 - Βρωμο - 5 - νιτρο) - N - κυκλοεξυλαμινοακετυλοανιλίνη.

(III, NRR' = κυκλοεξυλαμινο).

Κατά τόν αὐτὸν τρόπον λαμβάνεται ἡ βίασις μὲ ἀπόδοσιν 96%. Μετὰ ἀνακρυστάλλωσιν ἀπὸ αἰθανόλην, σ.τ. = 115 - 116°.

Ἀνάλυσις. $C_{14}H_{18}BrN_2O_2$ (356,22).

Ἵπολ. % :	C 47,20	H 5,09	N 11,79
Εὐρ. :	47,13	5,20	11,88

Ἵδροχλωρικὸν ἄλας. Σ.τ. = 245 - 246° (ἀπ.) (ἀπόλυτος αἰθανόλη).

Ἀνάλυσις. $C_{14}H_{19}BrClN_2O_2$ (392,68).

Ἵπολ. % :	C 42,81	H 4,88	N 10,70
Εὐρ. :	43,33	5,09	10,77

(2 - Βρωμο - 5 - νιτρο) - N - μορφολινοακετυλοανιλίνη.

(III, NRR' = μορφολινο).

Ὀμοίως λαμβάνεται ἡ βίασις μὲ ἀπόδοσιν 90%. Μετὰ ἀνακρυστάλλωσιν ἀπὸ μεθανόλην, σ.τ. = 254 - 255°.

Ἀνάλυσις. $C_{12}H_{14}BrN_2O_4$ (344,17).

Ἵπολ. % :	C 41,90	H 4,10	N 12,21
Εὐρ. :	41,92	4,19	12,21

Ἵδροχλωρικὸν ἄλας. Σ.τ. = 242° (ἀπ.) (ἀπόλυτος αἰθανόλη).

Ἀνάλυσις. $C_{12}H_{15}BrClN_2O_4$ (380,64).

Ἵπολ. % :	C 37,87	H 3,97	N 11,04
Εὐρ. :	37,75	4,26	11,37

(2 - N - πιπεριδινο - 5 - νιτρο) - N - πιπεριδινοακετυλοανιλίνη (IV).

Ἵπὸ τὰς ὡς ἄνω πειραματικὰς συνθήμας, λαμβάνεται ἡ βίασις IV μὲ ἀπόδοσιν 97%. Μετὰ ἀνακρυστάλλωσιν ἀπὸ αἰθανόλην, σ.τ. = 137 - 138°. Ποιοτικὴ ἀνάλυσις δι' ἀλογόνον κατὰ Beilstein, ἀρνητικὴ.

Ἀνάλυσις. $C_{18}H_{26}N_4O_2$ (346,42).

Ἵπολ. % :	C 62,40	H 7,51	N 16,18
Εὐρ. :	62,39	7,67	16,31

(2 - Βρωμο - 5 - νιτρο) - Ν - πιπεριδινοακετυλοανιλίνη.

(III, NRR' = πιπεριδινο).

α) Μείγμα 0,1 mol. χλωραμιδίου II μετά 0,5 mol. πιπεριδίνης έντος 25 ml άπολύτου αιθανόλης φέρεται εις βρασμόν επί τετράωρον. Μετά ψύξιν, ή βάσις άποχωρίζεται υπό μορφήν λευκῶν κρυστάλλων. Άπόδοσις 90%. Μετά άνακρυστάλλωσιν άπό αιθανόλην, σ.τ. = 156 — 158°.

β) Μείγμα 0,1 mol. χλωραμιδίου II μετά 0,5 mol. πιπεριδίνης έντος 25ml άνύδρου βενζολίου φέρεται εις βρασμόν επί τετράωρον. Μετά άπομάκρυνσιν τοῦ διαλύτου υπό κενόν, τὸ υπόλειμμα παραλαμβάνεται διά διαλύματος ὀξίνου άνθρακικοῦ νατρίου. Τὸ άλκαλικόν διάλυμα έκχυλίζεται τρις δι' αιθέρος. Λαμβάνεται οὔτω στερεόν, τὸ ὁποῖον, άνακρυσταλλούμενον άπό αιθανόλην, δίδει λευκοῦς κρυστάλλους, σ.τ. = 155 - 156°. Άπόδοσις 75%.

Άνάλυσις. $C_{18}H_{16}BrN_3O_3$ (342,20).

Υπολ. % :	C 45,62	H 4,72	N 12,28
Εδρ. :	45,87	4,80	12,44

Υδροχλωρικόν ἔλας. Σ.τ. = 207 - 209° (άπ.) (άπόλυτος αιθανόλη).

Άνάλυσις. $C_{18}H_{17}BrClN_3O_3$ (378,66).

Υπολ. % :	C 41,23	H 4,52	N 11,10
Εδρ. :	41,46	4,53	11,18

R É S U M É

On examine quelques propriétés physiologiques et chimiques de la bromo-2-nitro-5-aniline et décrit la synthèse de ses dérivés dialcoylamino-acétylés. Ces dérivés, examinés du point de vue d'action anesthésique locale, n'ont montré aucune activité.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. J. BLANKSMA, W.J. VAN DER BROCK, D. HOEGEN : Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1946, 65, 329.
2. A. R. LAWRENCE, L. N. FERGUSON : J. Org. Chem., 1960, 25, 1220.
3. W. O. SNELLING : U. S. Pat., 2.484.860 (1949) ; Chem. Abstr., 1950, 44, P 2790e.
4. C. K. INGOLD : Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Cornell University Press, Ithaca, New York, 1953, p. 785.
5. N. LOEFGREN : Studies on Local Anesthetics, Xylocaine, A New Synthetic Drug, Ivar Haeggströms, Stockholm, 1948, p. 25.
6. G. BIANCHI : Brit. J. Pharmacol., 1956, 11, 104.
7. I. SPIELER, B. PRIGS : Helv. Chim. Acta, 1950, 33, 1429.