

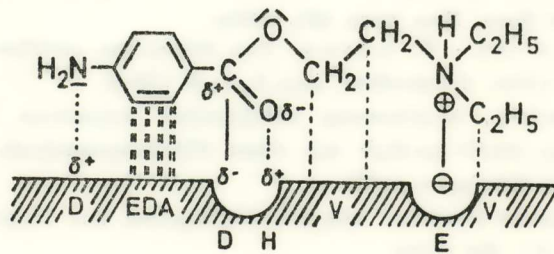
ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 4^{ΗΣ} ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 1982

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΠΕΡΙΚΛΗ ΘΕΟΧΑΡΗ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.—Σύνθεσις και έκτιμησης τοπικής αναισθητικής δράσεως παραγώγων τινών των π-αμινοφαινονών, υπό Δημητρίου Λάμπρου*. Άνεκoinώθη υπό του Άκαδημαϊκού κ. Γεωργίου Τσατσά.

Είς την παροῦσαν ἐργασίαν περιγράφεται ἡ σύνθεσις παραγώγων τινῶν τῶν π-αμινοφαινονῶν καὶ ὁ ἔλεγχος τῆς τοπικῆς ἀναισθητικῆς δράσεως αὐτῶν.

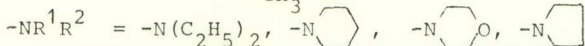
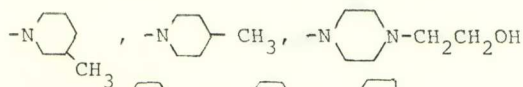
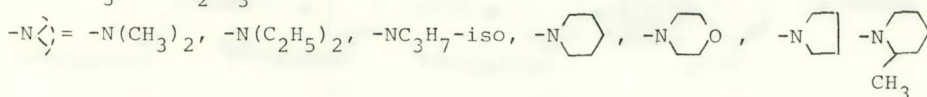
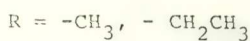
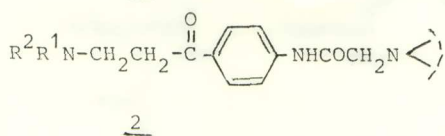
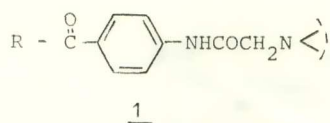
Ὅπως εἶναι γνωστόν, τὸ πρότυπον Löffgren [1, 2] (σχ. 1) περιλαμβάνει τὶς βασικῆς - στοιχειώδεις προϋποθέσεις εἰς τὰς ὁποίας πρέπει νὰ ὑπακούσουν τὰ μόρια τῶν χημικῶν ἐνώσεων διὰ νὰ ἐκφράσουν τοπικὴν ἀναισθητικὴν δράσιν [3-5].



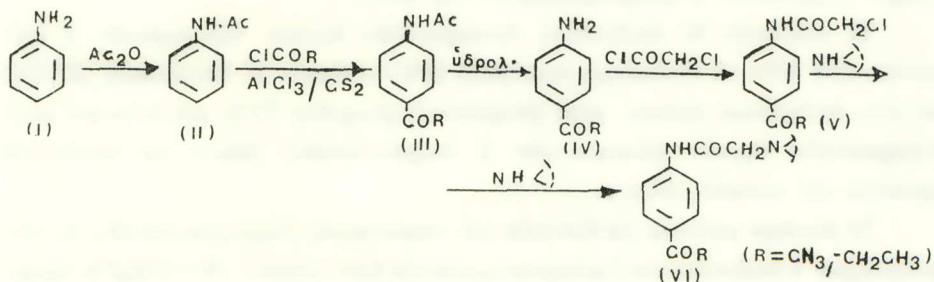
Σχ. 1. Σχηματικόν πρότυπον τοπικοῦ ἀναισθητικοῦ (προκαΐνης) κατὰ Löffgren, εἰς τὸ ὁποῖον δεικνύεται ἐπίσης καὶ ἡ μοριακὴ δομὴ αὐτοῦ μετὰ ὑποθετικοῦ προτύπου ὑποδοχέως τοπικοῦ ἀναισθητικοῦ [6, 7]. Ὅπου EDA = δεσμὸς ἠλεκτρονιοδότη - ὑποδοχέως, D = δεσμὸς διπόλου - διπόλου, H = δεσμὸς ὕδρογόνου, V = δεσμὸς διὰ Wan der Waals δυνάμεων καὶ E = ἠλεκτροστατικὸς δεσμὸς (ὑπὸ Büchi) [8].

* D. LAMPROU, *Synthèse et estimation de l'action d'anesthésie locale de quelques dérivés de p-aminophenones.*

Χρησιμοποιούντες την ανωτέρω βασικήν προϋπόθεσιν καὶ παράλληλα τὴν ἐλευθερίαν τὴν ὁποίαν ὑπαγορεύει τὸ πρότυπον Löfgren [9-15], ἐσχεδιάσαμεν καὶ παρεσκευάσαμεν σειρὰν νέων ἐνώσεων τῶν γενικῶν τύπων 1 καὶ 2, προκειμένου νὰ μελετήσωμεν τὴν σχέσιν ἣτις ὑφίσταται ἐκ τῆς παρουσίας νέων δομικῶν στοιχείων, ὅσον ἀφορᾷ τὴν τοπικὴν ἀναισθητικὴν δρᾶσιν, ἤτοι τὴν εἰσαγωγὴν εἰς τὸ πρότυπον, ἀφ' ἐνὸς μὲν τῆς βασικῆς οὐμάδος ἀνιλίδιον Ph-NHCOCH₂N< > [3-5, 29], ἀφ' ἑτέρου δὲ τῆς ἀμινοκετόνης -COCH₂CH₂N< > [16-20].



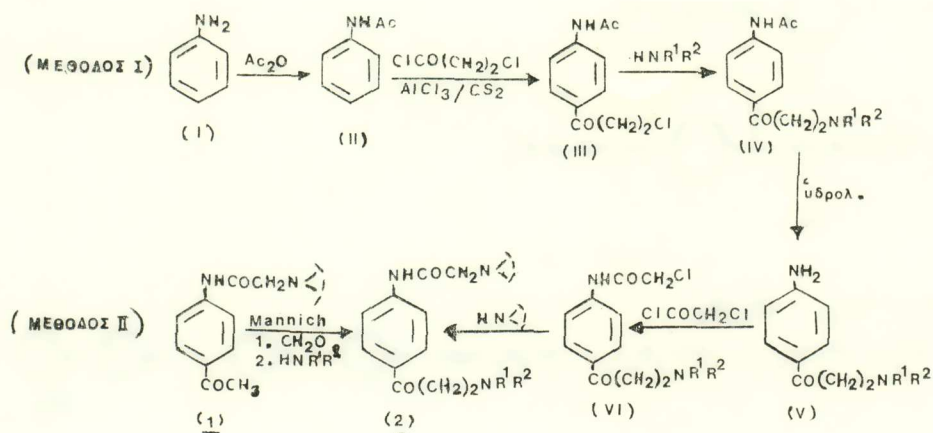
Αἱ ἐνώσεις τοῦ γενικοῦ τύπου 1 παρεσκευάσθησαν συμφώνως πρὸς τὸ κάτωθι σχῆμα 2. Κατ' αὐτὸ ἐφαρμόζεται ἡ ἀντίδρασις Friedel-Craft's [31-34, 38] ἐπὶ τῆς ἀνιλίνης (I) τῆς ὁποίας προστατεύομεν τὴν ἀμινομάδα δι' ἀκετυλίωσeos (II),



Σχ. 2.

εἶτα ὑδρολύομεν [31] τὴν ληφθεῖσαν π-άκεταμινοκετόνην (III) καὶ ἐπιδρωόμεν ἐπ' αὐτῆς μετὰ χλωρακετυλοχλωριδίου [35-37] ὅτε λαμβάνονται τὰ προϊόντα (IV), τὰ ὁποῖα ἐν συνεχείᾳ δι' ἐπιδράσεως μετὰ διαφόρων πρωτοταγῶν ἀμινῶν (ἀλειφατικῶν ἢ ἑτεροκυκλικῶν), ἀποδίδουν τὰς ἐπιθυμητὰς 4-διαλκυλαμινο-άκεταμιδοφαινόνας (VI) γεν. τύπος 1, $R = CH_3, CH_2CH_3$.

Ἡ παρασκευὴ τῶν ἐνώσεων τοῦ γενικοῦ τύπου 2 ἐπραγματοποιήθη διὰ δύο διαφορετικῶν ἀπ' ἀλλήλας μεθόδων σύμφωνα πρὸς τὸ κάτωθι σχῆμα.



Σχ. 3.

Ἡ πρώτη μέθοδος (ΜΕΘΟΔΟΣ I) ἀναφέρεται εἰς τὴν παρασκευὴν τῶν προϊόντων τοῦ γενικοῦ τύπου 2, τὰ ὁποῖα λαμβάνονται διὰ τῆς ἐφαρμογῆς τῆς ἀντιδράσεως Friedel Craft's [31, 39] ἐπὶ τῆς ἀνιλίνης (I) τῆς ὁποίας προστατεύομε κατ' ἄρχαὺς τὴν ἀμινομάδα δι' ἀκετυλίωσης καὶ ἐν συνεχείᾳ δι' ἐπιδράσεως εἰς τὸ προκύπτον προῖον (II) β-χλωροπροπιονυλοχλωριδίου λαμβάνομεν τὴν ἀντίστοιχον 4-άκεταμιδο-β-χλωροπροπιοφαινόνην (III).

Ἡ τελευταία δι' ἐπιδράσεως δευτεροταγῶν ἀμινῶν (ἀλειφατικῶν ἢ ἑτεροκυκλικῶν) δίδει τὰ ἀντίστοιχα παράγωγα (IV) τὰ ὁποῖα δι' ὑδρολύσεως [27] (V) καὶ εἶτα ἐπιδράσεως πρῶτον μετὰ χλωρακετυλοχλωριδίου (VI) καὶ δεύτερον μετὰ δευτεροπαγῶν ἀμινῶν (ἀλειφατικῶν ἢ ἑτεροκυκλικῶν) δίδουν τὰ ἐπιθυμητὰ προϊόντα τοῦ γενικοῦ τύπου 2.

Ἡ δευτέρα μέθοδος (ΜΕΘΟΔΟΣ II) παρασκευῆς ἐπραγματοποιήθη ἐκ τῶν ἀντιστοίχων 4-διαλκυλαμινο-άκεταμιδοφαινοῶν (γεν. τύπου 1, $R = CH_3$) δι' ἐφαρ-

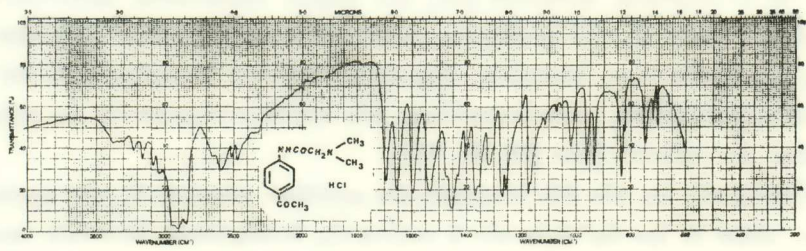
μογής τής αντιδράσεως Mannich [40] (ιδέ πορεία παρασκευής προϊόντων γεν. τύπου 1, εις σχήμα 2). Ἡ αντίδρασις ἐπραγματοποιήθη κατόπιν συστηματικῆς μελέτης τής αντιδράσεως Mannich, παρουσία αἰθυλικῆς ἀλκοόλης (90^o) καὶ στερεᾶς παραφορμαλδεΐδης, τροποποιηθείσης τής μεθόδου παρασκευῆς ὡς πρὸς τὴν ἀναλογία τῶν πρώτων ὑλῶν [23, 41, 42].

Σκοπὸς τῆς διὰ τῶν δύο διαφορετικῶν μεθόδων παρασκευῆς τῶν προϊόντων τοῦ γεν. τύπου 2, ἦτο ἀφ' ἑνὸς μὲν ἡ μελέτη τῆς αντιδράσεως Mannich ἐφαρμοζομένης ἐπὶ τῶν 4-διαλκυλαμινο-ἀκεταμιδο-φαινονῶν (1, R=CH₃) καὶ εἰδικώτερον ἡ διαπίστωσις ὅτι δὲν λαμβάνει χώραν ἀμινοαλκυλίωσις ἐπὶ ἐτέρου τμήματος τοῦ μορίου, ἀφ' ἐτέρου δὲ ἡ σύγκρισις τῆς ταχύτητος λήψεως τῶν προϊόντων, ἡ καθαρότης καὶ ἡ ἀπόδοσις αὐτῶν ἐν συγκρίσει πρὸς τὴν μέθοδον I.

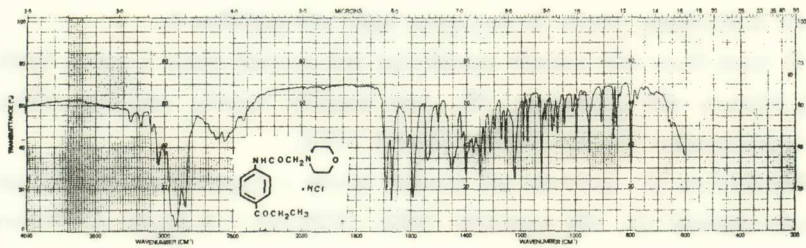
Ἡ δομὴ ὄλων τῶν τελικῶν προϊόντων τοῦ γενικοῦ τύπου 1 καὶ 2, ἐμελετήθη διὰ τῆς λήψεως τῶν φασμάτων IR, ὑπὸ μορφὴν λεπτῆς στιβάδος (film) εἰς φασματοφωτόμετρον Perkin Elmer Model 177 E.

Εἰς ἅπαντα τὰ προϊόντα τοῦ γενικοῦ τύπου 1 ἐμφανίζεται μία ἰσχυρὰ ταινία ἀπορροφῆσεως εἰς τὴν περιοχὴν 1665 - 1670 cm⁻¹ ἡ ὁποία ἀποδίδεται εἰς ἐκτατικὴν ταλάντωσιν (stretching Vibration) τοῦ καρβονυλίου (>C=O) (amide I band) καὶ μίαν ἰσχυρὰν ταινίαν ἀπορροφῆσεως εἰς τὴν περιοχὴν 1960 - 1700 cm⁻¹, ἣτις ὀφείλεται εἰς τὴν ἐκτατικὴν ταλάντωσιν τοῦ καρβονυλίου (>C=O) τῆς κετονομάδος. Ἐπίσης ἐπειδὴ τὰ φάσματα IR τῶν προϊόντων τῆς σειρᾶς αὐτῆς ἐλήφθησαν ὑπὸ τὴν μορφὴν τῶν ὑδροχλωρικῶν ἀλάτων, δεικνύουν τὰς χαρακτηριστικὰς ταινίας ἀπορροφῆσεως τὰς ὀφειλομένας εἰς τὴν ἐκτατικὴν ταλάντωσιν, ἀφ' ἑνὸς μὲν τοῦ δεσμοῦ N⁺H καὶ ἀφ' ἐτέρου τοῦ -NH- τοῦ ἀμιδίου, εἰς τὰς ἀντιστοίχους περιοχὰς διὰ μὲν τὴν πρώτην περίπτωσιν εἰς τὰ 2250 - 2650 cm⁻¹, διὰ δὲ τὴν δευτέραν εἰς τὰ 3100 - 3250 cm⁻¹. (Ἰδὲ φάσματα ἀντιπροσωπευτικῶν προϊόντων τῆς σειρᾶς αὐτῆς εἰς τὰς εἰκόνας 1 καὶ 2).

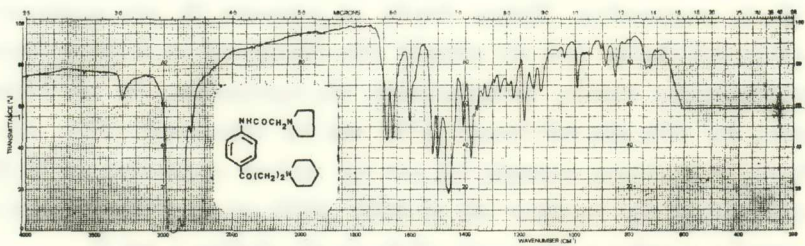
Διὰ τὰ προϊόντα τοῦ γενικοῦ τύπου 2, τὰ φάσματα ὄλων τῶν προϊόντων ἐλήφθησαν ὑπὸ τὴν μορφὴν τῶν βάσεων, αἱ ὁποῖαι ἦσαν σταθερὰ κρυσταλλικὰ προϊόντα. Αὐτὰ ἐμφανίζουν μίαν ἰσχυρὰν ταινίαν ἀπορροφῆσεως εἰς τὴν περιοχὴν 1650 - 1670 cm⁻¹, ἡ ὁποία ἀποδίδεται εἰς τὴν ἐκτατικὴν ταλάντωσιν (stretching vibration) τοῦ καρβονυλίου (C=O) (amide I band) καὶ μίαν ἰσχυρὰν ταινίαν εἰς τὰ 1680 - 1700 cm⁻¹, ἣτις ὀφείλεται εἰς τὴν ἐκτατικὴν ταλάντωσιν τοῦ καρβονυλίου (C=O) τῆς κετόνης. Ἐπίσης τὰ προϊόντα αὐτὰ ἐμφανίζουν καὶ μίαν ἰσχυρὰν ἀπορροφῆσιν εἰς τὴν περιοχὴν 3280 - 3320 cm⁻¹, ἣτις ὀφείλεται εἰς τὴν ἐκτατικὴν ταλάντωσιν τοῦ δεσμοῦ -NH- τοῦ ἀμιδίου (ιδὲ φάσματα ἀντιπροσωπευτικῶν ἐνώσεων τῆς σειρᾶς αὐτῆς εἰς τὰς εἰκόνας 3 καὶ 4).



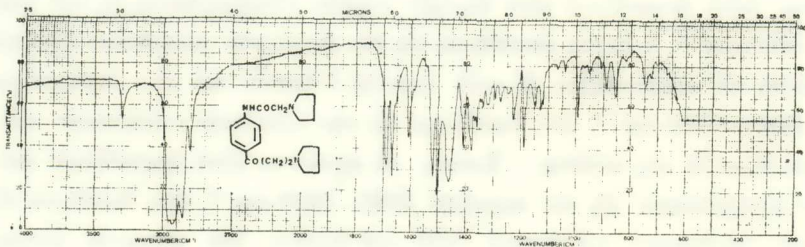
Εικ. 1.



Εικ. 2.



Εικ. 3.



Εικ. 4.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΝ ΜΕΡΟΣ

Τὰ σημεῖα τήξεως τῶν εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν παρασκευασθέντων σωμάτων ἐλήφθησαν ἐντὸς τριχοειδῶν σωληνίσκων εἰς τὴν συσκευὴν Büchi καὶ δὲν εἶναι διωρθωμένα.

Αἱ στοιχειακαὶ ἀναλύσεις ἐγένοντο εἰς τὰ ἐργαστήρια μικροαναλύσεως τοῦ Service Central de Microanalyse (C.N.R.S.) εἰς Γαλλίαν καὶ τινὰ ἐξ αὐτῶν εἰς τὸ Ε.Ι.Ε. Ἀμφότερα, εὐχαριστοῦμεν. Τὰ ἀποτελέσματα τῶν στοιχειακῶν ἀναλύσεων εὐρίσκονται ἐντὸς τῶν ὁρίων τοῦ $\pm 0,4\%$ τῶν θεωρητικῶς ὑπολογισθεισῶν τιμῶν.

I. Παράγωγα τῶν 4-διαλκυλαμινο-ἄκεταμιδο-φαινονῶν (γεν. τύπου 1, R = CH₃, CH₂, CH₃).

α) 4-ἄκεταμιδο-φαινόναϊ (σχ. 2, III R = CH₃, -CH₂CH₃).

Παρασκευάζονται δι' ἐπιδράσεως ἀκυλοχλωριδίου (RCOCl, R = CH₃, CH₂CH₃) ἐπὶ ἀκετανιλιδίου ἐντὸς διθειάνθρακος παρουσίᾳ χλωριούχου ἀργιλίου.

1) 4-ἄκεταμιδο-ἄκετοφαινόνη (III, R = CH₃)

Ἀποδ. = 69%, F = 166-168° (Me₂CO-H₂O) Βιβλ., F = 166-167° C [31].

2) 4-ἄκεταμιδο-προπιοφαινόνη (III, R = CH₂CH₃)

Ἀποδ. = 81%, F = 160-162° (Me₂CO-H₂O) Βιβλ., F = 161 [31].

β) 4-ἄμινοφαινόνη (IV, R = CH₃CH₂CH₃).

Παρασκευάζεται δι' ὑδρολύσεως τῶν προϊόντων III, παρουσίᾳ ὑδροχλωρικοῦ ὀξέος (15%) καὶ θέρμανσιν.

1) 4-ἄμινο-ἄκετοφαινόνη (IV, R = CH₃)

Ἀποδ. = 93%, F = 104-106° (H₂O) Βιβλ., F = 104-106° [31-33].

2) 4-ἄμινο-προπιοφαινόνη (IV, R = CH₂CH₃)

Ἀποδ. = 92%, F = 138-140° C (Me₂CO-H₂O) Βιβλ., F = 140° C [31].

γ) 4-χλωρακεταμιδο-φαινόναϊ (V , $R=CH_3$, CH_2CH_3).

Παρασκευάζονται διὰ χλωρακετυλιώσεως τῆς IV ($R=CH_3$, CH_2CH_3) ἐντὸς χλωροφορμίου, παρουσία ἀνύδρου ἀνθρακικοῦ νατρίου.

1) 4-χλωρακεταμιδο-ἀκετοφαινόνη (V , $R=CH_3$)

Ἀποδ. = 95%, $F=148-150^\circ C$ dec. Βιβλ., $F=150-152^\circ C$ dec (τολούο-
λιον) [37].

2) 4-χλωρακεταμιδο-προπιοφαινόνη (V , $R=CH_2CH_3$)

Ἀποδ. = 86%, $F=132-134^\circ C$ (CH_2Cl_2 -ether Petr.)

$C_{11}H_{12}ClNO_2$ (225,66): Ὑπολ. %: C=58,54, H=5,36, Cl=15,71, N=6,21.
Εὐρ. %: 58,62 5,56 15,80 6,06

δ) 4-διακυλαμινοακεταμιδο-φαινόναϊ (γεν. τύπου 1,
 $R=CH_3$, CH_2CH_3).

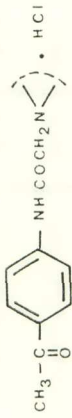
Γενικὴ μέθοδος παρασκευῆς: Διὰ τῆς μεθόδου αὐτῆς παρε-
σκευάσθησαν ἅπαντα τὰ ἀναγραφόμενα εἰς τοὺς πίνακας I καὶ II (γεν. τύπος 1).







Ἐντὸς ἀναδευομένου διαλύματος 0,042 moles τῆς V ($R=CH_3$, CH_2CH_3) εἰς 100 ml ἀπολύτου αἰθανόλης, προστίθενται κατὰ μικρὰ ποσὰ 0,126 moles ἀμίνης (ἀλειφατικῆς ἢ ἑτεροκυκλικῆς). Τὸ μείγμα ἀναδεύεται εἰς θερμοκρασίαν δωματίου ἐπὶ 30 λεπτά καὶ ἐν συνεχείᾳ φέρεται εἰς βρασμὸν ὃ ὅποῖος διαρκεῖ ἐπὶ 3ωρον. Μετὰ τὸ τέλος τῆς ἀντιδράσεως, ἀπομακρύνεται πλήρως ὃ διαλύτης τὸ δὲ παραμένον στερεὸν ὑπόλειμμα παραλαμβάνεται μὲ μείγμα CH_2Cl_2 - H_2O . Μετὰ τὸν ἀποχωρισμὸν τῆς ὕδατικῆς φάσεως, ἡ ὀργανικὴ τοιαύτη πλύνεται καλῶς δι' ὕδατος καὶ ξηραίνεται ὑπεράνω ξηραντικοῦ (Na_2SO_4). Μετὰ τὴν ξήρανσιν ἀπομακρύνεται ὃ διαλύτης τὸ δὲ παραμένον στερεὸν ὑπόλειμμα (βάσις) μετατρέπεται εἰς ὕδροχλωρικὸν ἄλας καὶ ὑφίσταται ἐν συνεχείᾳ διαδοχικὰς κρυσταλλώσεις καὶ ἀνακρυσταλλώσεις ἐξ ἀπολύτου αἰθανόλης ἢ μίγματος ἀπολύτου αἰθανόλης - ἀνύδρου αἰθέρος. Αἱ ἀποδόσεις ἀναλύσεις καὶ λοιπαὶ φυσικαὶ σταθεραὶ τῶν οὕτω ληφθέντων προϊόντων δίδονται εἰς τοὺς πίνακας I καὶ II.

II. Παράγωγα τῶν 4-διακυλαμινοακεταμιδο-β-διακυλαμινο-προπιοφαι- νονῶν (γεν. τύπου 2).

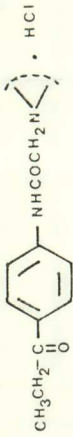
Τὰ προϊόντα τῆς κατηγορίας αὐτῆς παρεσκευάσθησαν διὰ δύο διαφορετι-
κῶν ἀπ' ἀλλήλας μεθόδων, αἱ ὁποῖαι περιγράφονται ἀμέσως κατωτέρω:

ΠΙΝΑΞ Ι



N ^o	— N —	Απόδοσις %	Σ.τ. °C	Μοριακός τύπος	Α ν α λ υ σ η					
					C %		H %		N %	
					Εύρ.	Υπολ.	Εύρ.	Υπολ.	Εύρ.	Υπολ.
1	— N(CH ₃) ₂	69	212—214	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ · HCl	56,2	6,7	56,1	6,6	10,9	10,9
2	— N(C ₂ H ₅) ₂	71	156—158	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl	59,0	7,4	59,1	7,4	9,8	9,9
3	— N(C ₃ H ₇) ₂	64	172—174	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ · HCl	61,4	8,1	61,5	8,2	9,0	9,0
4		63	226—228 dec.	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl	60,7	7,1	60,6	7,2	9,4	9,5
5		88	212—214 dec.	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HCl	61,8	7,5	61,8	7,5	9,0	9,1
6		94	172—174 dec.	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HCl	61,8	7,5	61,9	7,6	9,0	9,0
7		80	188—190 dec.	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HCl	61,8	7,5	61,9	7,4	9,0	9,0
8		94	226—228 dec.	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ · HCl	59,5	6,8	59,5	6,9	9,9	9,8
9		60	226—228 dec.	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ · HCl	56,3	6,4	56,3	6,5	9,4	9,3
10	— N(CH ₂ CH ₂ OH)	76	246—248 dec.	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ · HCl	50,8	6,7	50,8	6,6	11,1	11,1
11	— NH —	66	310—312 dec.	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HCl	61,8	7,4	61,8	7,4	9,4	9,4

ΠΙΝΑΞ ΙΙ



№	— N —	Απόδοση %	Σ. τ. °C	Μοριακός τύπος	Α ν α λ υ σ ι σ					
					C %		H %		N %	
					εΥπολ.	Εύρ.	εΥπολ.	Εύρ.	εΥπολ.	Εύρ.
1	— N(CH ₃) ₂	90	186—188	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ · HCl	57,7	57,7	7,1	7,1	10,4	10,3
2	— N(C ₂ H ₅) ₂	92	166—168	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HCl	60,3	60,4	7,8	7,8	9,4	9,4
3	— N(C ₃ H ₇) ₂	96	180—182	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂ · HCl	62,5	62,5	8,3	8,2	8,6	8,6
4		93	216—218 dec.	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HCl	61,8	61,8	7,5	7,5	9,0	9,0
5		87	208—210 dec.	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ · HCl	62,9	62,8	7,8	7,8	8,6	8,6
6		93	192—194 dec.	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ · HCl	62,9	62,8	7,8	7,8	8,6	8,7
7		84	148—150	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ · HCl	62,9	62,8	7,8	7,7	8,6	8,6
8		93	166—168 dec.	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl	60,7	60,6	7,1	7,0	9,4	9,4
9		93	218—220 dec.	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃ · HCl	57,6	57,6	6,8	6,9	8,9	8,9
10	— N(CH ₂ CH ₂ OH)	89	257—259 dec.	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ · HCl	52,0	52,1	6,9	6,9	10,7	10,7
11	— NH —	86	306—308 dec.	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ · HCl	62,9	62,8	7,8	7,8	8,6	8,5

Α. Μέθοδος Ι: Ἡ πορεία ἥτις ἠκολουθήθη διὰ τὴν παρασκευὴν τῶν προϊόντων (γεν. τύπου 2) διὰ τῆς μεθόδου αὐτῆς δίδεται σχηματικῶς εἰς τὸ σχῆμα 3 καὶ ἀπαιτεῖ τὴν παρασκευὴν τῶν ἀκολουθῶν κατὰ σειρὰν προϊόντων:

1) 4-ἀκεταμιδο-β-χλωροπροπιοφαινόνη (σχ. 3, III).

Παρασκευάζεται δι' ἐπιδράσεως χλωροπροπιονυλοχλωριδίου ἐπὶ ἀκετανιλιδίου, ἐντὸς διηιάνθρακος παρουσία τριχλωριούχου ἀργιλίου.

Ἀπόδοσις = 84%, F = 164 - 166° dec [Βιβλ., F = 167,5° C dec] [39].

2) 4-ἀκεταμιδο-β-διαλκυλαμινοπροπιοφαινόνη (σχ. 3, IV).

Παρασκευάζονται δι' ἀλκυλίωσης τῆς III μετὰ δευτεροταγῶν ἀμινῶν (ἀλειφατικῶν ἢ ἑτεροκυκλικῶν (1:2) ἐντὸς χλωροφορμίου, ὑπὸ ἀνάδευσιν καὶ ἐλαφρὰν θέρμανσιν (30 min)).

Αἱ οὕτω ληφθεῖσαι βάσεις ἐκρυσταλλώθησαν καὶ ἀνεκρυσταλλώθησαν ἐκ βενζολίου.

Πρὸς περαιτέρω κάθαρσιν, αἱ βάσεις αὐταὶ μετετράπησαν εἰς τὰ ὑδροχλωρικά των ἄλατα τὰ ὁποῖα ὑπέστησαν ἐν συνεχείᾳ, διαδοχικὰς ἀνεκρυσταλλώσεις ἐξ ἀπολύτου αἰθανόλης ἢ μείγματος ἀπολύτου αἰθανόλης - ἀνύδρου αἰθέρος.

Αἱ ἀποδόσεις, ἀναλύσεις καὶ λοιπαὶ φυσικαὶ σταθεραὶ αὐτῶν, δίδονται εἰς τὸν πίνακα III.

3) 4-ἀμινο-β-διαλκυλαμινοπροπιοφαινόνη (σχ. 3, V).

Παρασκευάζονται δι' ὑδρολύσεως τῶν IV διὰ θερμάνσεως μετὰ ὑδροχλωρικοῦ ὀξεῖος 3N.

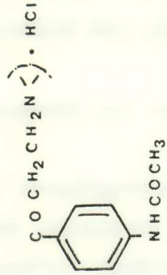
Τὰ οὕτω ληφθέντα προϊόντα ἐκρυσταλλώθησαν καὶ ἀνεκρυσταλλώθησαν ἐκ μείγματος βενζολίου - πετρελαϊκοῦ αἰθέρος.




Αἱ ἀποδόσεις ἀναλύσεις καὶ λοιπαὶ φυσικαὶ σταθεραὶ αὐτῶν, δίδονται εἰς τὸν πίνακα IV.

4) 4-χλωρακεταμιδο-β-διαλκυλαμινοπροπιοφαινόνη (σχ. 3, VI).

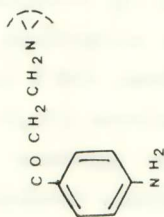
Παρασκευάζονται δι' ἐπιδράσεως ἐπὶ ἀναδευομένου βενζολικοῦ διαλύματος τῶν V μετὰ χλωρακετυλοχλωριδίου διαλυθέντος εἰς ποσότητα ἀνύδρου βενζολίου (1:1), ὅτε λαμβάνεται ἀπ' εὐθείας τὸ ὑδροχλωρικὸν ἄλας τῶν προϊόντων, τὸ

ΠΙΝΑΚ III



N ^ο	— N —	Παροδοσις %	Σ τ. °C	Μοριακός Τύπος	* A n a λ υ σ ι ς							
					C %		H %		N %		Cl %	
					Υπολ. Εύρ.	Υπολ. Εύρ.	Υπολ. Εύρ.	Υπολ. Εύρ.	Υπολ. Εύρ.	Υπολ. Εύρ.		
1	— N (C ₂ H ₅) ₂	87	180—182dec.	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HCl	60,3	60,2	7,8	7,8	9,4	9,4	11,9	11,8
2	— N 	89	250—252dec.	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HCl	61,8	61,9	7,5	7,5	9,0	9,1	11,4	11,3
3	— N 	70	226—228dec.	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃ · HCl	57,6	57,7	6,8	6,8	8,9	8,9	11,3	11,4
4	— N 	81	260—262dec.	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl	60,7	60,7	7,1	7,1	9,4	9,4	11,9	11,9

ΠΙΝΑΚ IV



N°		Απόδοση %	Στ. °C	Μοριακός Τύπος	Α ν α λ υ σ η					
					Υπολ. C %	Εύρ. C %	Υπολ. H %	Εύρ. H %	Υπολ. N %	Εύρ. N %
1	-N(C ₂ H ₅) ₂	80	68-70	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O	70,9	70,8	9,2	9,1	12,7	12,7
2	-N	94	110-112	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O	72,7	72,6	8,7	8,7	12,1	12,1
3	-N	92	140-142	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂	66,6	66,7	7,7	7,7	11,9	11,9
4	-N	90	88-90	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O	71,5	71,6	8,3	8,4	12,8	12,6

ὁποῖον ἀποβάλλεται κατὰ τὴν διάρκειαν τῆς ἀντιδράσεως καὶ συλλέγεται μετὰ τὸ τέλος τῆς ἀντιδράσεως διὰ διηθήσεως ὑπὸ κενόν.

Τὰ οὕτω ληφθέντα प्राϊόντα ἐκρυσταλλώθησαν καὶ ἀνεκρυσταλλώθησαν ἀπὸ μεθανόλην ἢ αἰθανόλην.

Αἱ ἀποδόσεις ἀναλύσεις καὶ λοιπαὶ φυσικαὶ σταθεραὶ αὐτῶν, δίδονται εἰς τὸν πίνακα V.

5) 4-διαλκυλαμινοακεταμιδο-β-διαλκυλαμινοπροπιοφαινόνη (γεν. τύπου 2).

Ἐντὸς ἀναδευομένου διαλύματος 0,01 moles ἐκ τοῦ ὕδροχλωρικοῦ ἄλατος τῶν V εἰς 100 ml ἀπολύτου αἰθανόλης, προστίθεται στάγδην 0,04 moles πρωτοπαγοῦς ἀμίνης (ἀλειφατικῆς ἢ ἑτεροκυκλικῆς). Τὸ μείγμα μετὰ τὴν προσθήκην τῆς ἀμίνης ἀφίεται ἐπὶ 30 λεπτὰ εἰς θερμοκρασίαν δωματίου καὶ μετὰ ταῦτα φέρεται εἰς βρασμὸν ὅστις διαρκεῖ 30 λεπτά. Μετὰ τὸ τέλος τῆς ἀντιδράσεως ἐκδιώκεται ὁ διαλυτὴς μέχρι ξηροῦ, τὸ δὲ στερεὸν ὑπόλειμμα κατεργάζεται μετὰ αἰθέρος - ὕδατος. Ἀκολουθεῖ ἀπομάκρυνσις τῆς ὕδατικῆς φάσεως, ἐνῶ ἡ ὀργανικὴ τοιαύτη ὑφίσταται ἐξαντλητικὴν πλύσιν καὶ ἐν συνεχείᾳ ξηραίνεται (Na_2SO_4).

Μετὰ τὴν ξήρανσιν, τὸ αἰθερικὸν διάλυμα ὑφίσταται διήθησιν μέσῳ μικρᾶς στήλης ἐξ ὀξειδίου τοῦ ἀργιλίου, κατὰ προτίμησιν ἀλκαλικῆς ἀντιδράσεως.

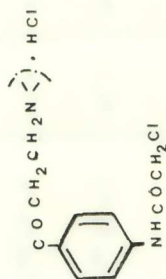
Μετὰ συμπύκνωσιν τοῦ αἰθερικοῦ διαλύματος μέχρι ξηροῦ ὄγκου, ἀποβάλλεται λευκὸν στερεὸν προῖον (βάσις) εἴτε ἀμέσως εἴτε μετὰ ψύξιν.




Αἱ οὕτω ληφθεῖσαι βάσεις ἐκρυσταλλώθησαν καὶ ἀνεκρυσταλλώθησαν ἐκ μείγματος ἀκετόνης-π-ξενανίου. Αἱ ἀποδόσεις ἀναλύσεις καὶ λοιπαὶ φυσικαὶ σταθεραὶ αὐτῶν δίδονται εἰς τοὺς πίνακας VI - IX.

B. Μέθοδος II. Ἡ πορεία ἣτις ἠκολουθήθη διὰ τὴν παρασκευὴν τῶν προϊόντων τοῦ γεν. τύπου 2 διὰ τῆς μεθόδου αὐτῆς ἦτο ἡ ἐφαρμογὴ τῆς ἀντιδράσεως Mannich ἐπὶ τῶν ἀντιστοίχων 4-διαλκυλαμινοακεταμιδο-ακετοφαινονῶν (γεν. τύπου 1, $\text{R}=\text{CH}_3$) τροποποιηθεῖσα εἷς τινα σημεῖα.

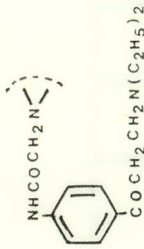
Συμφώνως πρὸς τὴν ἀνωτέρω μέθοδον, ἐντὸς σφαιρικῆς φιάλης ἐφοδιασμένης μετὰ καθέτου ψυκτῆρος καὶ μαγνητικοῦ ἀναδευτήρος μετὰ συστήματος θερμάνσεως φέρονται 0,01 moles ἐκ τοῦ ὕδροχλωρικοῦ ἄλατος τῆς ἀντιστοίχου δευτεροπαγοῦς ἀμίνης (ἀλειφατικῆς ἢ ἑτεροκυκλικῆς) διαλυθέντα εἰς 50 ml αἰθανόλης. Εἰς τὸ ἀναδευόμενον διάλυμα τοῦ ὕδροχλωρικοῦ ἄλατος τῆς ἀμίνης προστίθενται 0,015 moles στερεᾶς παραφορμαδεύδης καὶ ἀκολούθως ὑπὸ ἀνάδευσιν καὶ ἐλαφρὸν βρασμὸν προστίθενται στάγδην 0,01 moles τοῦ ὕδροχλωρικοῦ ἄλατος

Π Ι Ν Α Κ Η



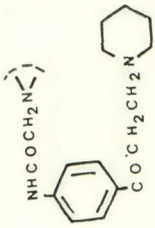
N°	— N —	Παράδοσις %	Σ.τ. °C	Μοριακός Τύπος	C %				H %		N %		Cl %	
					Υπολ.	Εύρ.	Υπολ.	Εύρ.	Υπολ.	Εύρ.	Υπολ.	Εύρ.		
1	— N(C ₂ H ₅) ₂	82	168—170 dec.	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ · HCl	54.1	54.2	6.7	6.7	8.4	8.5	21.3	21.4		
2		98	240—242 dec.	C ₁₆ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ · HCl	55.7	55.6	6.4	6.5	8.1	8.1	20.5	20.5		
3		95	212—214 dec.	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ · HCl	51.9	51.9	5.8	5.7	8.1	8.2	20.4	20.5		
4		86	190—192 dec.	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ · HCl	54.4	54.5	6.1	6.2	8.5	8.6	21.4	21.4		

ΠΙΝΑΚ VI



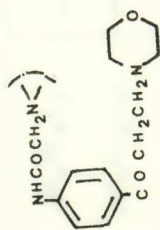
N ^o	— N —	Παρόοσις %	Σ τ. °C	Μοριακός τύπος	Α ν α λ υ σ ι σ						
					C %		H %		N %		
					Υπολ.	Εύρ.	Υπολ.	Εύρ.	Υπολ.	Εύρ.	
1	— N(CH ₃) ₂	66	72-74	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₂	66,8	66,8	8,9	8,9	9,1	13,8	13,5
2	— N(C ₂ H ₅) ₂	66	112-114	C ₁₉ H ₃₁ N ₃ O ₂	68,4	68,2	9,4	9,4	9,2	12,6	12,5
3	— N _{C₃H₇} -iso	78	62-64	C ₁₈ H ₂₈ N ₃ O ₂	67,7	67,7	9,1	9,1	8,9	13,2	13,3
4	— N —	85	104-106	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₂	69,5	69,7	9,0	9,0	9,0	12,2	12,1
5	— N —	85	136-138	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₂	70,2	70,3	9,3	9,3	9,2	11,7	11,7
6	— N —	84	73-75	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₂	70,2	70,1	9,3	9,3	9,1	11,7	11,5
7	— N —	85	98-100	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₂	70,2	70,3	9,3	9,3	9,4	11,7	11,6
8	— N —	60	102-104	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₂	68,8	68,9	8,8	8,8	8,6	12,7	12,7
9	— N —	60	122-124	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₃	65,7	65,6	8,4	8,4	8,3	12,1	12,1

ΠΙΝΑΞ VII



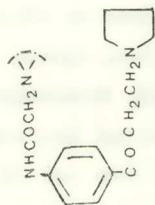
N ^o	— N —	Υπόδοσις %	Σ. τ. °C	Μοριακός Τύπος	C %		H %		N %	
					Υπολ.	Εύρ.	Υπολ.	Εύρ.	Υπολ.	Εύρ.
1	— N(CH ₃) ₂	78	96—98	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₂	68,1	68,3	8,6	8,6	13,2	13,0
2	— N(C ₂ H ₅) ₂	80	102—104	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₂	69,5	69,6	9,0	9,0	12,2	12,2
3	— N<C ₃ H ₇ —iso	88	102—104	C ₁₉ H ₂₈ N ₃ O ₂	68,9	68,8	8,8	8,7	12,7	12,7
4		86	110—112	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₂	70,6	70,6	8,7	8,7	11,7	11,7
5		91	92—94	C ₂₂ H ₃₂ N ₃ O ₂	71,3	71,5	8,7	8,8	11,3	11,3
6		90	66—68	C ₂₂ H ₃₂ N ₃ O ₂	71,3	71,2	8,7	8,7	11,3	11,4
7		86	93—95	C ₂₂ H ₃₂ N ₃ O ₂	71,3	71,2	8,7	8,7	11,3	11,3
8		82	92—94	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₂	69,9	70,0	8,5	8,6	12,2	12,4
9		80	132—134	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₂	66,8	66,7	8,1	8,0	11,7	11,6

ΠΙΝΑΚ VIII



N ^ο	— N —	Απόδοσις %	Σ.τ. °C	Μοριακός Τύπος	Α ν θ λ υ σ ι σ				N %	
					Υπολ.	Εύρ.	Υπολ.	Εύρ.		Υπολ.
1	— N(CH ₃) ₂	71	100—102	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₃	63,9	64,0	7,9	7,7	13,2	13,4
2	— N(C ₂ H ₅) ₂	72	132—134	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₃	65,6	65,4	8,4	8,4	12,1	12,0
3	— N(C ₃ H ₇) ₂ iso	70	84—86	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₃	64,8	64,7	8,2	8,2	12,6	12,6
4	— N(CH ₃)	94	98—100	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₃	66,8	66,9	8,1	8,3	11,7	11,7
5	— N(CH ₃)	91	98—100	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₃	67,5	67,6	8,2	8,3	11,3	11,2
6	— N(CH ₃)	91	64—66	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₃	67,5	67,4	8,2	8,4	11,3	11,2
7	— N(CH ₃)	91	84—86	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₃	67,5	67,5	8,2	8,4	11,3	11,3
8	— N(CH ₃)	60	68—70	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₃	66,1	66,1	7,9	7,9	12,2	12,3
9	— N(CH ₃)	70	134—136	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₄	63,1	63,2	7,5	7,6	11,6	11,7

Π Ι Ν Α Κ Ι Χ



No		% Αποδόσεις	Σ.τ. °C	Μοριακός Τύπος	C %				H %		N %	
					Εύρ.		Εύρ.		Εύρ.		Εύρ.	
					Υπολ.	Εύρ.	Υπολ.	Εύρ.	Υπολ.	Εύρ.	Υπολ.	Εύρ.
1		60	49 - 51	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$	67,3	67,4	8,3	8,3	8,4	13,8	13,7	
2		69	66 - 68	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$	68,9	68,9	8,8	8,8	8,6	12,7	12,6	
3		68	68 - 70	$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$	68,3	68,2	8,3	8,3	8,3	13,3	13,2	
4		98	102 - 104	$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$	69,9	70,0	8,5	8,5	8,4	12,2	12,2	
5		65	84 - 86	$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$	70,6	70,6	8,7	8,7	8,5	11,8	11,6	
6		65	58 - 60	$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$	70,6	70,4	8,7	8,7	8,7	11,8	11,8	
7		71	88 - 90	$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$	70,6	70,7	8,7	8,7	8,9	11,8	11,7	
8		62	92 - 94	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$	69,3	69,4	8,3	8,3	8,1	12,8	12,7	
9		99	132 - 134	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$	66,1	66,2	7,9	7,9	7,8	12,2	12,2	

τῆς ἀντιστοίχου 4-διαλκυλαμινο-ἀκεταμιδο-ἀκετοφαινόνης (γενικοῦ τύπου 1, $R=CH_3$) διαλυθείσης εἰς αἰθανόλην (20 ml). Εἰς τὸ σημεῖον αὐτὸ φροντίζομεν μὲ τὴν προσθήκην μερικῶν σταγόνων πυκνοῦ ὑδροχλωρικοῦ ὀξέος νὰ ἔχωμεν pH: 3-4. Μετὰ βρασμὸν ἐπὶ 1 ὥραν, προστίθενται ἕτερα 0,01 mole στερεᾶς παραφορμαλδεϋδης καὶ ὁ βρασμὸς συνεχίζεται ἐπὶ 3 ὥρας εἰσέτι. Μετὰ τὸ τέλος τῆς ἀντιδράσεως, τὸ ὄλον ἀφίεται ἐπὶ μίαν νύκτα εἰς θερμοκρασίαν δωματίου καὶ μετὰ ταῦτα ἐκδιώκεται ὁ διαλύτης. Τὸ παραμένον ὑπόλειμμα παραλαμβάνεται δι' ὕδατος ἐκχυλίζεται μετ' αἰθέρος καὶ ἀκολούθως μετὰ τὴν ἀπομάκρυνσιν τοῦ διαλύτου, τὸ ὑδατικὸν διάλυμα ἀλκαλοποιεῖται μετὰ διαλύματος ἀνθρακικοῦ νατρίου ($10^0/0$), ὅτε ἀποχωρίζεται ἐλαιῶδες προῖον (βάσις) ἣτις παραλαμβάνεται δι' ἐκχυλίσεως μετ' αἰθέρος. Ἐν συνεχείᾳ τὰ ἐκ τῆς ἐκχυλίσεως συνενωθέντα αἰθερικά ἐκχυλίσματα, συνενοῦνται πλύνονται καλῶς δι' ὕδατος καὶ ξηραίνονται (Na_2SO_4). Μετὰ τὴν ἀπομάκρυνσιν τοῦ διαλύτου παραμένει λευκὸν στερεὸν ὑπόλειμμα (βάσις) τὸ ὁποῖον κρυσταλλοῦται καὶ ἀνακρυσταλλοῦται ἐκ μείγματος ἀκετόνης-π-ξινίου.

Τὰ διὰ τῆς μεθόδου αὐτῆς ληφθέντα προΐοντα (βάσις) ἦσαν τὰ αὐτὰ μὲ τὰ ἐκ τῆς προηγουμένης μεθόδου (μέθοδος I) ληφθέντα προΐοντα, ἔχοντα τὰς αὐτὰς φυσικὰς σταθεράς, ἀναλύσεις καὶ ἀπορροφήσεις εἰς τὸ IR, ἀνταποκρινόμενα πλήρως εἰς τὸν τύπον ἑνὸς ἐκάστου ἐξ αὐτῶν. Ἡ μόνη διαφορὰ ἣτις παρατηρήθη ἦτο ὅτι μὲ τὴν μέθοδον αὐτὴ ἢ ἀπόδοσις δὲν ἀνῆλθε ἄνω τοῦ 66⁰/₀, ἐνῶ διὰ τῆς προηγουμένης μεθόδου αἱ ἀποδόσεις ἦσαν κατὰ πολὺ μεγαλύτεραι.

Εἰς τοὺς πίνακας VI - IX, ἔχουν περιληφθῆ καὶ ἀναγράφονται αἱ ἀποδόσεις αἱ ληφθεῖσαι ἐκ τῆς παρασκευῆς τῶν προΐοντων διὰ τῆς Μ ε θ ὀ δ ο υ I.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΝ ΜΕΡΟΣ

Τὰ προΐοντα τὰ περιλαμβανόμενα εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν, ἐξετάζονται ἤδη φαρμακολογικῶς. Κατωτέρω ἀναφέρομεν τὰ μέχρι τοῦδε ἀποτελέσματα, τὰ ὁποῖα ἀφοροῦν εἰς ἐκπροσώπους τῶν διαφορῶν σειρῶν, τὰ ὁποῖα ἐδοκιμάσθησαν διὰ τὴν ἐκτίμησιν τῆς τοπικῆς ἀναισθητικῆς δράσεως αὐτῶν.

Τὰ μέχρι τοῦδε ἀποτελέσματα τῶν ἤδη ἐξετασθέντων προΐοντων, μᾶς ἐπιτρέπουν νὰ ἐξαγάγωμεν ὠρισμένα φαρμακολογικὰ συμπεράσματα.

Κατωτέρω περιγράφεται ἡ χρησιμοποιηθεῖσα μέθοδος διὰ τὴν ἐκτίμησιν τῆς τοπικῆς ἀναισθητικῆς δράσεως καὶ τὰ ἀποτελέσματα τῶν ἤδη δοκιμασθέντων προΐόντων.

I. Προσδιορισμός τῆς τοπικῆς (ἐπιφανειακῆς) ἀναισθητικῆς δράσεως.

Διὰ τὸν ποσοτικὸν προσδιορισμὸν τῆς τοπικῆς ἀναισθητικῆς δράσεως ἐχρησιμοποιήσαμεν τὴν μέθοδον ἀναισθησίας τοῦ κερατοειδοῦς.

Διὰ τὴν δοκιμασίαν τῆς τοπικῆς ἀναισθητικῆς ἐνεργείας ἐπελέξαμε μεταξὺ τῶν πειραματοζώων, ἄρρενας λευκοὺς κόνικλους τύπου Ν. Ζηλανδίας. Τὰ αὐτὰ πειραματοζῶα ἐχρησιμοποιήθησαν καὶ διὰ τὸν ἔλεγχον τῆς ἐρεθιστικότητος καὶ τοξικότητος. Οἱ ὀφθαλμοί, πρὸ καὶ μετὰ τὴν ἐνστάλαξιν τοῦ πρὸς δοκιμασίαν διαλύματος ἐκάστου προϊόντος, ἠλέγχοντο διὰ κερατοειδικὰ κοιλώματα λόγφ ἀποπτώσεως τοῦ ἐπιθηλίου, διὰ παρατεταμένην σακχάρουσιαν καὶ ὑπεραιμίαν.

Ἡ κατωτέρω μέθοδος ἡ ὁποία ἐφηρομόσθη καὶ περιγράφεται, εἶναι ἡ ὑπὸ Chance καὶ Lobstein [43], μερικῶς τροποποιηθεῖσα.

II. Μέθοδος.

Ἐχρησιμοποιήθησαν ἄρρενες λευκοὶ κόνικλοι, τύπου Ν. Ζηλανδίας, βάρους $1 \text{ kgr} \pm 200 \text{ gr}$. Ἐκαστον πειραματοζῶον κατὰ τὴν διάρκειαν τοῦ πειράματος ἐκρατεῖτο ἀκίνητον εἰς κατάλληλον κλωβόν, σχήματος παραλληλογράμμου, ἄνευ ὀροφῆς καὶ ὀπισθίου τοιχώματος, τὸ ὁποῖον ἔφερε κυκλικὴν εὐμεγέθη θυρίδα μὲ κινητὸν τὸ ἄνω ἡμικύκλιον αὐτοῦ, ἀπομονώων οὕτω τὴν κεφαλὴν ἀπὸ τοῦ σώματος τοῦ πειραματοζῶου προσέφερον ἱκανοποιητικὴν ἀκίνησίαν τοῦ κόνικλου διὰ τὴν ἐνστάλαξιν τοῦ διαλύματος καὶ τὴν πρόκλησιν τοῦ ἐρεθίσματος.

Αἱ πρὸς δοκιμασίαν ἐνώσεις, ὑπὸ τὴν μορφήν τῶν ὑδροχλωρικῶν ἀλάτων, διελύοντο εἰς ἰσοτονικὸν διάλυμα ($9 \text{ ‰} \text{ NaCl}$), εἰς συγκεντρώσεις ἐκάστη, ἀπὸ 0,5 - 2%. Ὡς πρότυπα ἐχρησιμοποιήθησαν ἡ κοκαΐνη καὶ ἡ προκαΐνη εἰς $\text{pH} = 7^*$, ἀμφότερα εἰς συγκεντρώσεις 0,5 - 2%.

Δύο σταγόνες τοῦ πρὸς δοκιμασίαν διαλύματος τοῦ προϊόντος ἐτοποθετοῦντο ἐπὶ τοῦ κερατοειδοῦς, εἰς τὸ διάστημα μεταξὺ τῶν δύο βλεφαρίδων καὶ ἀφίετο νὰ παραμείνῃ ἐπὶ 20 sec. Ἀπεμακρύνετο ἀκολούθως ἡ περίσσεια τοῦ ὑγροῦ μὲ κλείσιμον τῶν βλεφαρίδων καὶ εἰς τὸ τέλος τῶν 45 sec ἐρεθίζετο ὁ κερατοειδὴς διὰ τῆς τριχῶς αἰσθησιμέτρου τύπου Coshet & Bonnet.

* Ὡς γνωστὸν ἡ προκαΐνη δὲν παρουσιάζει τοπικὴν (ἐπιφανειακὴν) δράσιν εἰς $\text{pH} < 7$.

Ἡ ἐκκίνησις τῶν μετρήσεων εἰς τὴν περίπτωσιν τῶν δοκιμασθέντων προΐοντων, ἤρχετο μὲ τὴν ἔνδειξιν 3 τοῦ αἰσθησιομέτρου καὶ εἰς περίπτωσιν μὴ ἀντιδράσεως τοῦ πειραματοζώου, ἐμειοῦτο τὸ μέγεθος τῆς τριχῆς (διαβάθμισις 2 ἢ 1), ἀναλόγως.

Δι' ἕκαστον ἐρέθισμα ἐφηρομόζετο ἡ αὐτὴ πίεσις περίπου. Τοῦτο ἐπανελαμβάνετο ἀνὰ ἓν λεπτὸν καὶ ἐπὶ χρονικὸν διάστημα 60 λεπτῶν. Ἀποτυχία ἀνταποκρίσεως εἰς τὸ ἐρέθισμα ἐδείκνυν ἐπίδρασιν τοῦ ἀναισθητικοῦ.

Ἡ ἀναισθητικὴ δρασὶς (διάρκεια) ἐκάστης συγκεντρώσεως ἐκπεφρασμένη ἐπὶ τοῖς % ὑπολογίζεται ἀπὸ τὸν ἀριθμὸν τῶν λεπτῶν εἰς τὰ ὅποια ὁ κερατοειδὴς δὲν ἀντέδρασε εἰς τὰ ἐρεθίσματα εἰς τὴν περιόδον τῶν 60 λεπτῶν.

Διὰ τὴν δοκιμασίαν ἐκάστης συγκεντρώσεως ἐχρησιμοποιήθη ὁμὰς ἐκ τεσσάρων πειραματοζώων. Ὡς μάρτυς ἐχρησιμοποιήθη ὁ ἀριστερὸς ὀφθαλμὸς (Α. Ο.) ἐκάστου πειραματοζώου, ἐνῶ ὁ δεξιὸς ὀφθαλμὸς (Δ. Ο.) διὰ τὸν ἔλεγχον τῆς τοπικῆς ἀναισθητικῆς δρασέως. Ἡ τιμὴ ἐπὶ τοῖς % εἶναι ὁ μέσος ὄρος τῶν ἐνδείξεων διὰ τοῦ ἀριθμοῦ τῶν πειραματοζώων.

III. Προσδιορισμὸς τῆς μέσης (ἐπὶ τοῖς %) δραστικῆς συγκεντρώσεως (ED_{50}).

Ἡ μέση ἐπὶ τοῖς % ἀπώλεια ἀντιδράσεως εἰς τὰ ἐρεθίσματα εὐρίσκεται ἀπ' εὐθείας ἐκ τῆς καμπύλης, ἡ ὅποια προκύπτει διὰ καταγραφῆς τῆς λογαριθμικῆς συγκεντρώσεως ἐκάστου διαλύματος ἔναντι τῆς ἀκεραίας ἐπὶ τοῖς % ἀνταποκρίσεως αὐτῆς ἐπὶ χάρακτον \log/probit (probability unit) (βλέπε σχ. 4 καὶ πίνακα X).

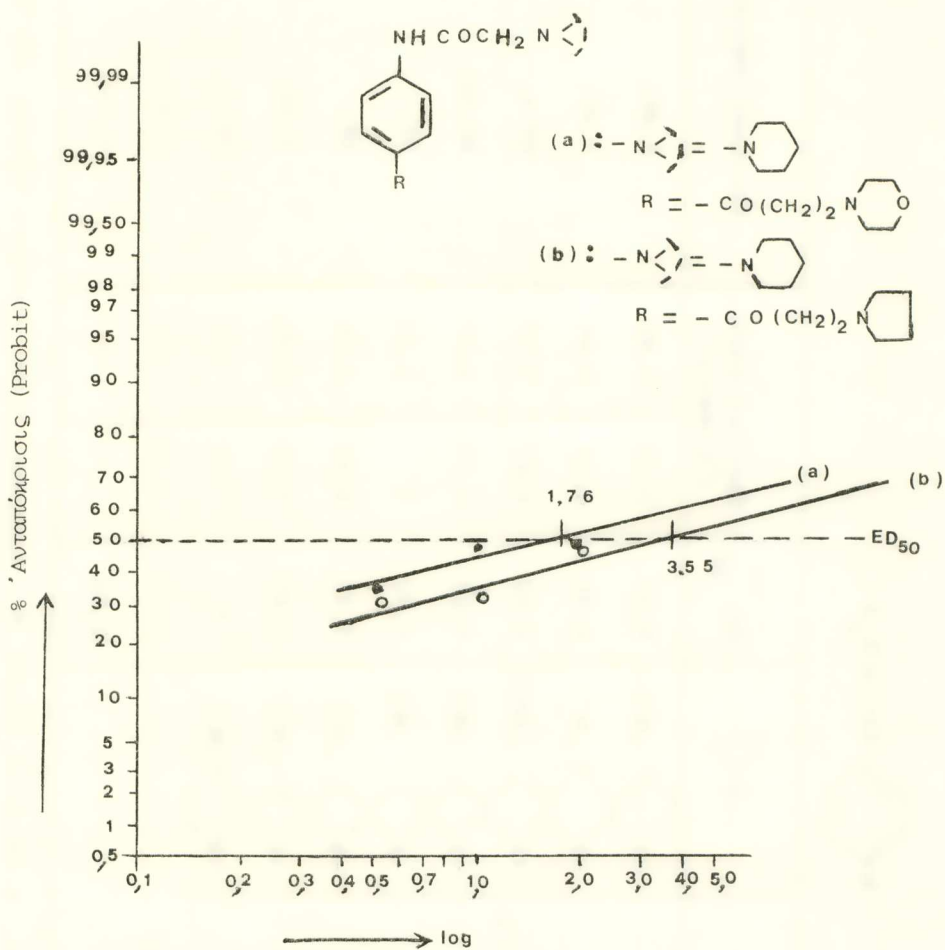
IV. Προσδιορισμὸς τῆς σχετικῆς ἰσχύος (ἐντάσεως).

Ὑπολογίζεται διὰ διαιρέσεως τῆς ED_{50} τοῦ προτύπου διὰ τῆς ED_{50} τῆς δοκιμαζομένης ἐνώσεως (πίναξ X).

ΣΥΖΗΤΗΣΙΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν μελετᾶται ἡ σύνθεσις βασικῶν παραγῶγων ὑποκατεστημένων π-ἀμινοφαινονῶν καὶ ἡ σχέσις μεταξὺ χημικῆς δομῆς καὶ τοπικῆς ἀναισθητικῆς δρασέως αὐτῶν.

Εἰς τὰς παρασκευασθεῖσας χημικὰς ἐνώσεις ἐπιχειρεῖται ἡ εἰσαγωγή ἀντιστοίχως, εἰς τὴν 4-θέσιν τοῦ ἀρωματικοῦ πυρῆνος τοῦ προτύπου τῶν τοπικῶν



Σχ. 4. Προσδιορισμός της μέσης (έπι τοίς %) δραστικής συγκεντρώσεως (ED_{50}).

Π Ι Ν Α Κ



No	R	-N<	ED ** 50	Σχετική ισχύς ("Ενταση)	Κλινικά παρατηρήσεις
1	-COCH ₃		5,50	0,32	K.AN.
2	-COCH ₃		5,50	0,32	K.AN.
3	-CO(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		2,55	0,69	ΕΠ.Δ.
4	-CO(CH ₂) ₂ N<		1,00	1,76	ΕΡ.ΣΑ.
5	-CO(CH ₂) ₂ N<O		1,76	1	ΕΡ.
6	-CO(CH ₂) ₂ N<		3,55	0,49	ΕΡ.
7	-COCH ₂ CH ₃		2,85	0,61	K.AN.
8	-COCH ₂ CH ₃		*	--	ΕΡ.Δ.
	Κοκαΐνη, HCl	-----	1,76	1,76	A.ΕΠ.
	Προκαΐνη, HCl	-----	2,55	--	K.AN.

* Αδρανές, ** Επὶ τοῖς %₀, K.AN. Καλῶς ἀνεκτόν, ΕΡ. Ἐμφερότης, Α. ΕΠ. Ἀπότοσις ἐπιθλήου, ΣΑ. Στελῶροια, Δ. Δακρύροια.

άναισθητικών και συγκεκριμένως εις διαλκυλαμινοακεταμιδο-παράγωγα, τῆς ρίζης ἀκύλιον ($-\text{COR}$) και διαλκυλαμινοπροπιοφαινόνης ($\text{COCH}_2\text{CH}_2<$), ἥτοι ἢ προσθήκη εις τὸ πρότυπον, βιολογικῶς δραστικῶν ομάδων, με σκοπὸν νὰ προσδιορισθῇ ἢ ἐπίπτωσις ἐκ τῆς εἰσαγωγῆς αὐτῆς, ἐπὶ τῆς τοπικῆς ἀναισθητικῆς δράσεως.

Ἡ δομὴ τῶν προϊόντων τὰ ὁποῖα περιλαμβάνονται εις τὴν παροῦσαν ἐργασίαν, ἠλέγχθη συστηματικὰ διὰ τῶν φασμάτων ἀπορροφήσεως, ἢ ἀνάλυσις τῶν ὁποίων ἀναπτύσσεται λεπτομερῶς.

Τὰ μέχρι τοῦδε ληφθέντα ἀποτελέσματα τῆς προκαταρκτικῆς φαρμακολογικῆς ἐξετάσεως διὰ τὸν ἔλεγχον και ἐκτίμησιν τῆς τοπικῆς ἀναισθητικῆς δράσεως, εις ὄρισμένους ἐκπροσώπους ἐξ ἐκάστης σειρᾶς τῶν παρασκευασθέντων προϊόντων, ἔδειξαν ἀξιόλογον και ἐνδιαφέρουσαν τοπικὴν ἀναισθητικὴν δράσιν.

Ὅπως συνάγεται ἐκ τῶν ληφθέντων ἀποτελεσμάτων, διὰ τὴν ἐκδήλωσιν τῆς τοπικῆς ἀναισθητικῆς δράσεως, τὸν βασικὸν ρόλον ἔχουν τὰ ἀκράϊα τμήματα τοῦ μορίου, και ὅπως φαίνεται, αὕτη δύναται νὰ ἐπιτευχθῇ δι' εἰσαγωγῆς καταλλήλων ὑποκαταστατῶν (φύσει και θέσει) εις τὸν βενζολικὸν πυρῆνα, ὅσον και ἐκ τῆς φύσεως τῆς ἀμινομάδος και κετονομάδος ($\text{C}=\text{O}$) τῆς πλευρικῆς ἀλύσου.

R É S U M É

Dans le présent travail l'auteur étudie la synthèse des dérivés basiques des p-aminophenones dont la structure est vérifiée par les spectres IR. Ensuite il étudie l'action anesthésique locale d'une sélection de ces dérivés et il conclue que les résultats obtenus jusqu'à présent confirment les idées qui l'ont conduit à l'étude de ces nouveaux produits.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. N. Löfgren, Ark. Mineral. Geol., **22**, 30 (1946).
2. ———, «Studies on Local Anesthetics. Xylocain on a New Drug», Ivar, Haegston, Stocholm, 152 (1948).
3. V. Hach, Cesk. Farm., **2**, 159 (1953).
4. N. Löfgren - C. Tegnér and B. Takman, Acta Chem. Scand., **11**, 1724 (1957).
5. N. Löfgren and C. Tegnér, Acta Chem. Scand., **14**, 486 (1960).
6. J. Büchi, Pharm. Acta Helv. **42**, 535 (1967).

7. J. Büchi - X. Perlia, *Arzneim.-Forsch.*, **10**, 1 (1960).
8. ———, «Beziehungen zwischen den Physikal. Chem. Eigenschaften und der Wirkung von Lokalanästhetica», *Editio Cantor KG.*, Aulendorf (1962).
9. A. Korolkovas, «Essential of Molecular Pharmacology» J. Wiley, Inc., New York, p. 9 (1970).
10. B. at Ekenstam, *Acta Anaesthesiol. Scand.*, Suppl., **25**, 10 (1966).
11. J. Büchi - X. Perlia, *Medicinal chemistry, Drug Design*, Academic Press, New York, Vol. III, 243 (1972).
12. J. Büchi, *Pharm. Acta Helv.*, **47**, 676 (1972).
13. E. Fourneau, «Preparation des médicaments organiques», J. B. Baillière et fils, Paris, p. 94 (1921).
14. T. Gray - I. Geddes, A review of local anesthetics, *J. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 89 (1954).
15. J. H. Gaddum, «Pharmacology» Fifth. ed., Oxford University Press., p 183 (1959).
16. E. Profft et al., *Chem. Techn. (Leipzig)*, **3**, 210 (1951); **4**, 241 (1952); **5**, 13, 239 (1953); D. Pat. (DDR) **10**, 823 (1953). *Arch. Pharm.*, **289**, 90 (1956).
17. E. Profft, A. Jumar, *Pharmazie*, **11**, 313 (1956).
18. J. H. Florestano - E. M. Bahler, *J. Am. Pharm. Ass.*, **45**, 320 (1956).
19. E. Profft, G. Schulz, *Arch. Pharm.*, 294, 296 (1961).
20. J. Büchi - G. J. Enezian - C. Valette - C. Pattani, *Helv. Chim. Acta*, **43**, 1971 (1960).
21. J. Büchi - G. Fischer - M. Mols - X. Perlia, *Arzneim.-Forsch. (Drugs Res.)*, **19**, 1183 (1969).
22. E. Profft, *Chem. Techn. (Leipzig)* **3**, 210 (1951).
23. E. Schröter - H. Schubert, *Pharmazie*, **25**, 395 (1970).
24. N. K. Gaiind et al., *Indian Chem. Soc.*, **17**, 619 (1941).
25. W. Chiti - C. Superbi, *Farmaco*, **22**, 1057 (1967).
26. C. Runti - C. Nisi - F. Ulian, *Boll. Chem. Farm.*, **103**, 165-170 (1964).
27. E. Rundinger-Alber - J. Büchi, *Arzneim.-Forsch.*, **27**, 545 (1977).
28. R. Hirt, *Persönliche Mitteilung* (1956).
29. (a) V. Hach, *Cesk. Farm.*, **2**, 159 (1953); *Chem. Abstr.*, **49**, 2030f (1955).
(b) N. Löfgren - C. Tegnér and B. Takman, *Acta Chem. Scand.*, **11**, 1724 (1957).
(c) N. Löfgren - C. Tegnér, *ibid.*, **14**, 486 (1960).
30. S. Triccerri - V. Guzzon, *Il Farmaco*, *Ed. Sci.*, **10**, 883-8 (1955).
Chem. Abstr., **50**, 5990b (1956).
31. F. Funkel, *Ber.*, **33**, 2641 (1900); *DRP.* 105, 199 (*Chem. Zentr.*, I, 240 (1900)).
32. N. Kusanov, *J. Gen. Chem.*, (USSR), **13**, 286-9 (1943); *Chem. Abstr.*, **38**, 959² (1944).

33. G. Florence, Bull. Sci., Pharmacol., **40**, 325-36 (1933); Chem. Abstr., **27**, 4225^{4,5} (1933).
34. J. F. J. Dippy - J. H. Wood, Nature, **157**, 408 (1946); Chem. Abstr., **40**, 4036⁹ (1946).
35. G. Tsatsas - B. Gioca-Dedopoulou, Bull. Soc. Chim. Fr., 298 (1961).
36. G. Tsatsas - C. Sandris, Pract. Acad. Athènes, **25**, 371 (1960).
37. W. A. Jacobs - M. Heidelberger - I. P. Rolf, J. Am. Chem. Soc., **41**, 469 (1919).
38. C. F. Allen - W. E. Baker, J. Am. Chem. Soc., **54**, 740 (1930). W. J. Hale, E. C. Britton, *ibid.*, **41**, 845 (1919).
39. T. Nambara, J. Pharm. Soc. Japan., **74**, 13-16 (1954); Chem. Abstr., **49**, 1639 d (1955).
40. F. F. Blicke, The Mannich reaction, in R. Adams, ed. «Organic Reaction», John Wiley and Sons, Inc., New York, 1942, Vol. I, p. 303.
41. C. Mannich - D. Lammering, Chem. Ber., **55**, 3510 (1922).
42. E. Profft - H. Raddatz - E. Högel, Pharmazie, **22**, 635 (1967).
43. M. Chance - H. Lobstein, J. Pharmacol. Exptl. Therap., **82**, 203 (1944).