

Diss. Nr. 4791

**Zusammenhänge
zwischen der chemischen Konstitution,
den physikalisch-chemischen Eigenschaften,
der chemischen Reaktivität und der Wirkung
einiger stellungsisomerer Lokalanästhetica**

ABHANDLUNG

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften
der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

ROBERT JOSEF KOLLER

dipl. Naturwissenschaftler ETH

geboren am 20. Juli 1943

von Mauensee und Grossdietwil (Kt. Luzern)

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. J. Büchi, Referent
Prof. Dr. X. Perlia, Korreferent

Juris Druck + Verlag Zürich
1972

6. ZUSAMMENFASSUNG

Im allgemeinen Teil der vorliegenden Arbeit gaben wir eine kurze Uebersicht über verschiedene Wirkungen bei stellungsisomeren Arzneimitteln. Dann diskutierten wir induktive-, Resonanz- und sterische Effekte der Substitution am aromatischen Kern und gingen am Schluss auf mögliche Wirkungsmechanismen der Lokalanästhetica ein.

Darauf synthetisierten wir die stellungsisomeren Amino-, Butylamino-, Butoxy- und Butylbenzoesäure-diäthylamino-äthylester-Hydrochloride.

Nach eingehender Reinheitsprüfung und spektroskopischer Identifikation ermittelten wir die folgenden physikalisch-chemischen Eigenschaften der Versuchssubstanzen: pK_a -Wert und Ionisationsgrad, Trübungs-pH und Wasserlöslichkeit der Lokalanästhetica-Basen, Verteilungskoeffizient, Oberflächenaktivität.

Als Mass für die chemische Reaktivität der Versuchssubstanzen bestimmten wir die relative Elektronendichte der Carbonyl-Gruppe (IR-Frequenz), die Verseifbarkeit und das Eiweissbindungsvermögen.

Durch Vergleich der physikalisch-chemischen und chemischen Eigenschaften mit der relativen leitungsanästhetischen Wirkung der Versuchssubstanzen wurden folgende Beziehungen deutlich:

1. Für gute, reversible Wirkung ist eine genügende Wasserlöslichkeit der Lokalanästhetica-Basen und damit ein entsprechend niedriger Verteilungskoeffizient Voraussetzung. Wird die benötigte Wasserlöslichkeit durch zu lipophile Ringsubstituenten unterschritten, tritt Wirkungsverminderung ein (Cut off-Effekt) und die Wirkung ist nur teilweise reversibel.
2. Ersatz der Amino- durch die Butylamino- bzw. Butoxy-Gruppe, welche einen stärkeren Elektronendonator-Effekt ausüben und damit eine Erhöhung der Elektronendichte am Carbonyl-Sauerstoff und eine grössere Beständigkeit gegen Hydrolyse bewirken, verstärken die relative leitungsanästhetische Wirkung, sofern Beziehung 1 nicht verletzt wird. Die Butyl-substituierten Substanzen sind durchwegs zu lipophil.

3. Verschiebung eines Substituenten von der m- und p- in die o-Position verstärkt die relative leitungsanästhetische Wirkung, falls die benötigte minimale Wasserlöslichkeit der Lokalanästhetica-Basen durch spezielle Effekte der o-Substitution (insbesondere Wasserstoff-Brücken-Bindung) nicht unterschritten wird.