



Doctoral Thesis

## **Synthese von $\beta$ -Aminoalkylarylketonen und Studium der Beziehung zwischen Dihedralwinkel und lokalanästhetischer Wirkung**

**Author(s):**

Schiltknecht, Jürg

**Publication Date:**

1987

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000413439> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 8310

SYNTHESE VON  $\beta$ -AMINOALKYLARYLKETONEN  
UND STUDIUM DER  
BEZIEHUNG ZWISCHEN DIHEDRALWINKEL  
UND  
LOKALANÄSTHETISCHER WIRKUNG

ABHANDLUNG  
zur Erlangung des Titels eines  
DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN  
der  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von  
JÜRIG SCHILTKNECHT  
eidg. dipl. Apotheker  
geboren am 1. Juni 1953  
von Eschlikon (Thurgau)

Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. X. Perlia, Referent  
Prof. Dr. P. G. Waser, Korreferent

Zürich 1987

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Zweizentren-Interaktionsmodell auf Gültigkeit für Lokalanästhetica des Falicain<sup>®</sup>-Typs (Keton-Typ) untersucht. Dabei wurde vor allem abgeklärt, ob neben dem schon öfters untersuchten kationischen Zentrum im Wirkstoffmolekül auch noch ein anionisches Zentrum vorhanden sein muss, das ebenfalls eine "Primär"-Bindung an den hypothetischen Rezeptor eingeht.

Um dieses Ziel zu erreichen wurde folgendermassen vorgegangen: Einerseits wurde der Substituent in 4-Stellung am aromatischen Teil verändert, um die Auswirkung induktiver Effekte (schwache elektrostatische Kräfte) mit der Auswirkung mesomerer Effekte (starke elektrostatische Effekte) auf die Polarisierbarkeit der Carbonylgruppe, und dann auch auf die lokalanästhetische Wirkung, vergleichen zu können.

Andrerseits wurde die freie Drehbarkeit um die beiden Rotationsachsen neben der Carbonylgruppe (vgl. Abb. 4.1, S. 277,  $\tau_1$  und  $\tau_2$ ) durch Substitution in 2- und 6-Stellung am aromatischen Teil und/oder Substitution in  $\alpha$ -Stellung an der Seitenkette eingeschränkt. Die dabei erzielte sterische Hinderung hatte zur Folge, dass die Ebene des aromatischen Teils nicht mehr koplanar zur Ebene der Carbonylgruppe zu liegen kam. Durch diese Massnahme konnten verschieden grosse Dihedralwinkel  $\theta$  zwischen diese beiden Ebenen erzwungen werden, die sich auf die Polarisierbarkeit der Carbonylgruppe auswirken sollten.

Die Charakterisierung der synthetisierten Substanzen erfolgte mittels Elementaranalyse, mittels Massen-, UV-, <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie, und mittels Chromatographie. Danach wurde der Dihedralwinkel  $\theta$  der Versuchssubstanzen mittels UV- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopischen Untersuchungen bestimmt.

Die pharmakologische Prüfung der Versuchssubstanzen auf lokalanästhetische Aktivität erfolgte am isolierten N. ischiaticus des Frosches.

An Hand der erhaltenen Resultate wurde ein Zusammenhang zwischen

dem Dihedralwinkel  $\theta$  und der lokalanästhetischen Aktivität diskutiert. Es ergaben sich eindeutige Hinweise, dass bei den gut wirksamen der untersuchten Verbindungen ein Wegfallen des ausgeprägt vorhandenen anionischen Zentrums im Molekül die lokalanästhetische Wirkung erheblich vermindert, was auf eine spezifische Wirkung z.B. an diesem Zweizentren-Interaktionsmodell schliessen lässt. Bei den weniger gut wirksamen Versuchssubstanzen, deren Prüfung auf lokalanästhetische Wirksamkeit in erheblich höherer Konzentration erfolgen musste, konnte kein solcher direkter Zusammenhang zwischen dem Dihedralwinkel  $\theta$  und der lokalanästhetischen Aktivität festgestellt werden.

### Summary

The submitted research work deals, among other projects at the Pharmaceutical Institut at the ETHZ, with the determination of the pharmacologically active conformation of local anesthetics during the pharmacon-receptor interaction. The investigation is based on the synthesis of drug molecules with increasing rigidity, in order to obtain substances with a small degree of rotational freedom and with a high specificity with respect to the receptor.

The aim of the present work was, to study the validity of the "two-center-interaction-model" (see fig. 1.5.) for local anesthetics of the falicaine<sup>®</sup>- and dyclonine<sup>®</sup>-typ (keton-typ). For this purpose different substituted  $\beta$ -aminoalkylarylketones have been

synthesized. On the one hand the substituents in position 4 of the aromatic part were modified to study the influence of the inductive effect (as weak electrostatic effect) and of the mesomer effect (as strong electrostatic effect) on the polarizability of the carbonyl-group and also on the localanesthetic efficacy. On the other hand we restricted the free rotation around the two axes beside the carbonyl-group (see fig. 4.1.,  $\tau_1$  and  $\tau_2$ ) by introducing substituents in position 2 and 6 of the aromatic system and/or in  $\alpha$ -position of the alkyl-chain. Thereby a dihedral angle  $\theta$  was forced between the plane of the aromatic system and the plane of the carbonyl-group.

All substances were characterized by means of elementary analysis, mass spectrometry, UV-spectroscopy,  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -nuclear magnetic resonance spectroscopy and by chromatography. The dihedral angle  $\theta$  was determined by UV- and  $^{13}\text{C}$ -NMR-spectroscopy.

We got the pharmacological data of the local anesthetic activity of these substances by testing them on the isolated N. ischiadicus of frogs.

With these results a correlation between the dihedral angle  $\theta$  and the localanesthetic activity was discussed. We found clear indications, that a loss of the negatively polarized group (an anionic center) lowers the localanesthetic activity in the group of the relative potent local anesthetics of the falicaine<sup>®</sup>-analogs.