

206. Elektronenstruktur und physikalisch-chemische Eigenschaften von Azo-Verbindungen

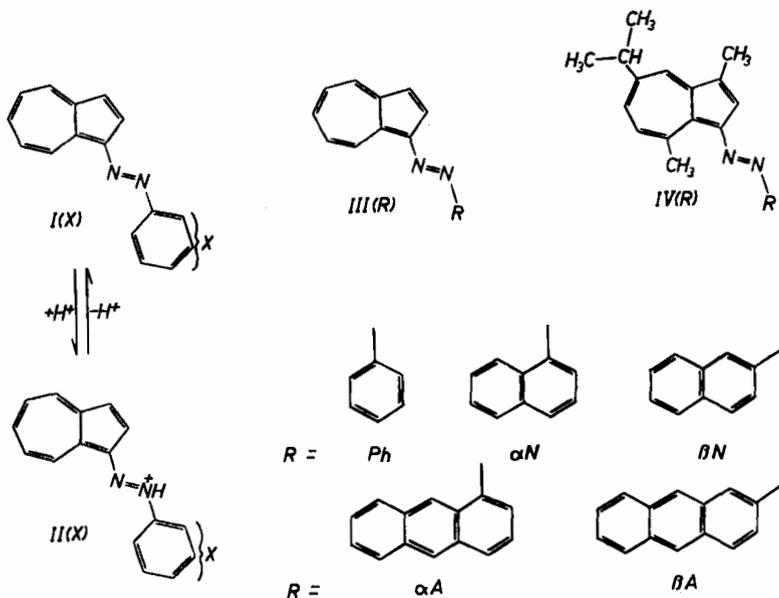
Teil VI¹⁾: Die relative Basizität von Aryl-azo-azulenen in den Systemen Äthanol/Salzsäure und Methylisobutylketon/Schwefelsäure
von A. Mörikofer und E. Heilbronner

(4. VII. 59)

In der vorangehenden Arbeit dieser Reihe¹⁾ wurde ein an anderer Stelle beschriebenes Regressionsverfahren²⁾ angewendet, um $\Delta pK'$ -Werte für eine Reihe von substituierten Phenyl-azo-azulenen I(X) (X = Substituent in o-, m- oder p-Stellung des Phenyl-Kerns), von Aryl-azo-azulenen III(R) sowie von Aryl-azo-guaj-azulenen IV(R) zu bestimmen³⁾. Diese $\Delta pK'$ -Werte, die sich auf eine HAMMETT'sche H_0 -Skala des Systems Äthanol/Salzsäure stützen und als $\Delta pK'_{FS}$ (FS = Feinsprit) bezeichnet werden sollen, sind wie folgt definiert:

$$\Delta pK'_{FS}(\text{Verbindung}) = pK'_{FS}(\text{Verbindung}) - pK'_{FS}(\text{Phenyl-azo-azulen}) \quad (1)$$

Analog lassen sich für die gleiche Reihe von Verbindungen I(X), III(R) und IV(R) $\Delta pK'_{MIBK}$ -Werte angeben (MIBK = Methylisobutylketon), die auf eine H_0 -Skala des Systems Methylisobutylketon/Schwefelsäure²⁾ bezogen sind und ebenfalls entsprechend (1) (mit MIBK statt FS als unterem Index) definiert sein sollen.



¹⁾ Teil V: F. GERSON & E. HEILBRONNER, Helv. 42, 1877 (1959).

²⁾ A. MÖRIKOFER, W. SIMON & E. HEILBRONNER, Helv. 42, 1737 (1959).

³⁾ Darstellung und Eigenschaften der zitierten Verbindungen wurden in den Teilen I bis III (Helv. 41, 1444, 1464, 1481 (1958)) eingehend beschrieben.

In den Tab. 1 bis 4 sind die Grössen $\Delta pK'_{FS}$ und $\Delta pK'_{MIBK}$ zusammen mit anderen charakteristischen Daten vereinigt. Es bedeuten:

Kolonnen 1 und 2: Bezeichnung und korrigierter Smp. der Verbindungen.

Kolonnen 3 bis 5: Die $\Delta pK'_{MIBK}$ -Werte wurden im System Methylisobutylketon/Schwefelsäure (= System MIBK) nach der im experimentellen Teil kurz skizzierten Methode bestimmt. $c_B/c_{BH^{\oplus}}$ bedeutet das optisch bestimmte Verhältnis der Konzentration c_B der basischen Form B der untersuchten Verbindungen zur Konzentration $c_{BH^{\oplus}}$ der korrespondierenden Säure BH^{\oplus} (z. B. $B = I(X)$, $BH^{\oplus} = II(X)$); c_A bedeutet die Konzentration an Schwefelsäure im System MIBK. In der Kolonne 3 ist der negative Logarithmus $-\log c_A$ jener Schwefelsäurekonzentration angegeben, bei der das Verhältnis $c_B/c_{BH^{\oplus}} = 1$ ist. Setzt man diesen speziellen Wert von $-\log c_A$ in die Formel (2)² der H_0 -Funktion des Systems MIBK ein, so erhält man jenen H_0 -Wert, der dem pK'_{MIBK} der gemessenen Verbindung entspricht. Diese pK'_{MIBK} , die in Kolonne 4 angegeben sind, beziehen sich auf einen Nullpunkt der H_0 -Skala, der durch die willkürliche Wahl von pK'_{MIBK} (o-Nitranilin) = 0 festgelegt ist.

$$\text{System MIBK: } H_0(-\log c_A) = 1,12 - 1,232 \log c_A - 3,185 \cdot 0,303^{-\log c_A} \quad (2)$$

Die analog zu (1) definierten Differenzen $\Delta pK'_{MIBK}$ finden sich in Kolonne 5.

Kolonne 6: $\Delta pK'_{FS}$ -Werte der Verbindungen I(X), III(R) und IV(R), wie sie im System Äthanol/Salzsäure (System FS (= Feinsprit)) bestimmt werden können⁴). Man erhält sie, indem man die im Teil I für III(R) und IV(R) sowie die im Teil II für I(X) gemessenen, negativen Logarithmen $-\log c_A$ derjenigen Konzentration c_A an Schwefelsäure, bei der das Verhältnis $c_B/c_{BH^{\oplus}} = 1$ ist⁵), in die H_0 -Funktion (3)¹) einsetzt. Da der Nullpunkt der Funktion (3) willkürlich so gewählt wurde, dass pK'_{FS} (Phenylazoazulen) = pK'_{FS} (I(H)) = 0 ist, stellen die durch (3) gelieferten pK'_{FS} gleichzeitig auch die $\Delta pK'_{FS}$ dar.

$$\text{System FS: } H_0(-\log c_A) = -1,672 - 0,938 \log c_A - 0,356 \cdot 0,045^{-\log c_A} \quad (3)$$

Kolonne 7: In den Tab. 1 und 2 sind für die p- und m-ständigen Substituenten diejenigen σ_x -Werte der HAMMETT'schen $\rho \cdot \sigma$ -Regel⁶) angegeben, die den Tabellen von JAFFÉ⁷) entnommen werden können.

Kolonnen 8 und 9: In den beiden letzten Kolonnen sind die charakteristischen Daten (λ_{max} in $m\mu$ und in Klammern ϵ_{max} (gerundet auf die nächstliegenden 1000 ϵ -Einheiten)) der Bande II der untersuchten Verbindungen I(X), III(R), IV(R) und ihrer korrespondierenden Säuren angegeben. Die Werte der Kolonne 8 wurden den Teilen I, II und V entnommen. λ_{max} und ϵ_{max} der freien Basen wurden in Feinsprit bzw. Methylisobutylketon gemessen, die entsprechenden Werte der korrespondierenden Säuren bei Zusatz von so viel Säure, dass das Gleichgewicht $B + H^{\oplus} \rightleftharpoons BH^{\oplus}$ völlig auf der rechten Seite lag. Die Fehler in den λ_{max} -Werten betragen im System MIBK etwa $\pm 2 m\mu$, im System FS rund $\pm 1 m\mu$. Die in Methylisobutylketon gemessenen ϵ -Werte sind, in Anbetracht ihrer Abhängigkeit vom Wassergehalt des Systems²), mit grösseren Fehlern behaftet (ca. $\pm 1000 \epsilon$ -Einheiten) als die in Feinsprit gemessenen.

In der Fig. 1 ist die Regressionsgerade (4) der $\Delta pK'_{MIBK}$ -Werte auf den $\Delta pK'_{FS}$ -Werten dargestellt. Die Streuung um die Regression beträgt bei $29 - 2 = 27$ Freiheitsgraden $s^2 = 0,0361$, entsprechend einer Standardabweichung von $s = 0,19 \Delta pK'_{MIBK}$ -Einheiten. Die Ausgleichung der Daten der Tab. 1 bis 4 durch eine quadratische Regressionsfunktion zeigt, dass der quadratische Anteil nicht signifikant ist.

$$\Delta pK'_{MIBK} = -0,040 + 1,304 \Delta pK'_{FS} \quad (4)$$

Die Streuung s^2 um die Regression ist signifikant grösser als die Versuchsstreuung der einzelnen $\Delta pK'_{MIBK}$ -Werte, die ungefähr $s^2 = 0,0004$ ($\Delta pK'_{MIBK}$ -Einheiten)² beträgt. Sie ist somit ein Ausdruck für jene Änderungen in den pK' -Werten, die durch

⁴) Für experimentelle Einzelheiten sei auf die Teile I und II³) sowie auf Teil V¹) verwiesen.

⁵) $-\log c_A$ an der Stelle $c_B = c_{BH^{\oplus}}$ wurde in den vorhergehenden Teilen als $pC_{1/2}$ bezeichnet.

⁶) L. P. HAMMETT, Physical Organic Chemistry, New York 1940.

⁷) H. H. JAFFÉ, Chem. Reviews **53**, 191 (1953).

Tabelle 1. Relative Basizität der *p*-substituierten Phenyl-azo-azulene I(p-X)

1	2	3	4		6	7	8		9
			System: MIBK				System: MIBK		
I(p-X)	Smp. in °C (korr.)	$-\log c_A$ bei $\frac{c_B}{c_{BH^+}} = 1$	pK'_{MIBK}	$\Delta pK'_{MIBK}$	$\Delta pK'_{FS}$	σ_x	λ_{max} und ϵ der Base I(p-X)	λ_{max} und ϵ der korrespond. Säure II(p-X)	λ_{max} und ϵ der korrespond. Säure II(p-X)
OH	221	2,925	4,63	0,33	0,29	-0,357	430(28000)	566(33000)	426(31300)
CH ₃	94	2,745	4,38	0,08	0,15	-0,170	423(30000)	534(36000)	532(39200)
CH ₃ O	96	2,713	4,33	0,03	0,14	-0,268	430(31000)	560(37000)	427(31800)
COCH ₃	118	2,500	4,03	-0,17	-0,22	0,516	450(31000)	530(39000)	556(41200)
C ₆ H ₅ -N ₂	179	2,480	4,01	-0,29	-0,24	0,640	477(36000)	560(44000)	449(34400)
COOC ₂ H ₅	117	2,473	4,00	-0,30	-0,20	0,522	445(33000)	530(43000)	557(52100)
J	145	2,385	3,88	-0,42	-0,39	0,276	434(35000)	537(43000)	523(46900)
Br	116	2,335	3,80	-0,50	-0,28	0,232	433(32000)	530(39000)	530(46700)
Cl	129	2,325	3,78	-0,52	-0,24	0,227	432(32000)	532(40000)	529(43900)
CN	192	2,270	3,70	-0,60	-0,42	0,628	449(34000)	525(45000)	430(31700)
NO ₂	204	2,180	3,57	-0,73	-0,57	0,778	468(32000)	524(49000)	450(33700)
									470(35000)

Tabelle 2. Relative Basizität der *m*-substituierten Phenyl-azo-azulene I(m-X)

1	2	3	4		6	7	8		9
			System: MIBK				System: MIBK		
I(m-X)	Smp. in °C (korr.)	$-\log c_A$ bei $\frac{c_B}{c_{BH^+}} = 1$	pK'_{MIBK}	$\Delta pK'_{MIBK}$	$\Delta pK'_{FS}$	σ_x	λ_{max} und ϵ der Base I(m-X)	λ_{max} und ϵ der korrespond. Säure II(m-X)	λ_{max} und ϵ der korrespond. Säure II(m-X)
OH	156	3,095	4,86	0,56	0,21	-0,002	427(28000)	539(31000)	424(29300)
Cl	105	2,250	3,68	-0,62	-0,44	0,373	431(25000)	520(38000)	429(31300)
NO ₂	183	1,953	3,21	-1,09	-0,79	0,710	439(28000)	515(38000)	437(29500)

Tabelle 3. Relative Basizität der o-substituierten Phenyl-azo-azulene

1	2	3		4		5		6	8		9	
		System: MIBK		System: MIBK		System: MIBK			System: MIBK		System: FS	
I(o-X)	Smp. in °C (korr.)	$-\log c_A$ bei $\frac{c_B}{c_{BH^+}} = 1$		pK'_{MIBK}	$\Delta pK'_{MIBK}$	$\Delta pK'_{FS}$	λ_{max} und ϵ der Base I(o-X)	λ_{max} u. ϵ der korrespond. Säure II(o-X)	λ_{max} und ϵ der Base I(o-X)	λ_{max} u. ϵ der korrespond. Säure II(o-X)		
CH_3O	122	2,962		4,68	0,38	0,03	434(26000)	550(32000)	432(28200)	543(35600)		
CH_3	80	1,880		3,09	-1,21	-0,81	427(28000)	520(32000)	424(28500)	512(34400)		
OH	135	1,566		2,55	-1,75	-0,99	453(28000)	555(33000)	451(28600)	548(36000)		
NO_2	126	1,520		2,47	-1,83	-1,44	441(28000)	516(42000)	441(28700)	517(45100)		
Cl	106	1,453		2,35	-1,95	-1,48	435(28000)	516(35000)	432(29700)	509(37200)		
J	108	1,330		2,11	-2,19	-1,98	437(25000)	515(31000)	437(30600)	509(36500)		
Br	105	1,150		1,73	-2,57	-1,69	440(27000)	517(31000)	434(29900)	509(37000)		

Tabelle 4. Relative Basizität der Aryl-azo-azulene und der Aryl-azo-guai-azulene

1	2	3		4		5		6	8		9	
		System: MIBK		System: MIBK		System: MIBK			System: MIBK		System: FS	
R	Smp. in °C (korr.)	$-\log c_A$ bei $\frac{c_B}{c_{BH^+}} = 1$		pK'_{MIBK}	$\Delta pK'_{MIBK}$	$\Delta pK'_{FS}$	λ_{max} und ϵ der Base	λ_{max} u. ϵ der korrespond. Säure	λ_{max} und ϵ der Base	λ_{max} u. ϵ der korrespond. Säure		
R-azo-guai- azulen IV(R)	β -A	4,420		6,58	2,28	1,68	496(44000)	623(29000)	491(48000)	616(37300)		
	Ph	4,355 (korr.)		6,49	2,19	1,85	453(30000)	545(36000)	453(32900)	538(38600)		
	β -N	4,280 (korr.)		6,40	2,10	1,70	469(38000)	575(38000)	468(39600)	566(43000)		
	α -A	3,243		5,04	0,74	0,48	503(28000)	625(20000)	500(30100)	623(22100)		
	α -N	3,030		4,77	0,47	0,50	476(32000)	568(29000)	473(32900)	568(33200)		
R-azo- azulen III(R)	Ph	2,690		4,30	0	0	425(26000)	525(35000)	422(29400)	522(34800)		
	β -N	2,600		4,18	-0,12	-0,02	436(35000)	558(38000)	437(36200)	554(41800)		
	α -N	1,596		2,61	-1,69	-1,14	447(28000)	558(29000)	444(29900)	558(30700)		

den Ersatz des Lösungsmittels Feinsprit durch das quasi-aprotische Methylisobutylketon niedriger Dielektrizitätskonstante (DK) hervorgerufen werden. Während die Steigung $b = 1,304$ der Regression (4), welche den über alle Verbindungen gemittelten Haupteffekt der DK-Änderung darstellt, insofern der Erwartung entspricht, als sie grösser als 1 ist⁸⁾, lassen sich die individuellen Abweichungen der einzelnen Punkte von der Geraden (4) nur schwer deuten. Vor allem dürften die stark veränderten Solvatationsverhältnisse der korrespondierenden Säuren vom Typus II(X) für die zusätzliche Streuung verantwortlich sein, die in unübersichtlicher Art von der Struktur der Verbindungen I(X) III(R) und IV(R) abhängen. Auch ein Vergleich der in den Tab. 1 und 2 angegebenen Differenzen $\Delta pK'_{MIBK}$ mit den σ_x -Werten der Kolonne 7 zeigt, dass die Voraussetzungen, unter denen letztere gemittelt wurden⁷⁾, (vor allem hohe DK des amphiprotischen Lösungsmittels) in Methylisobutylketon

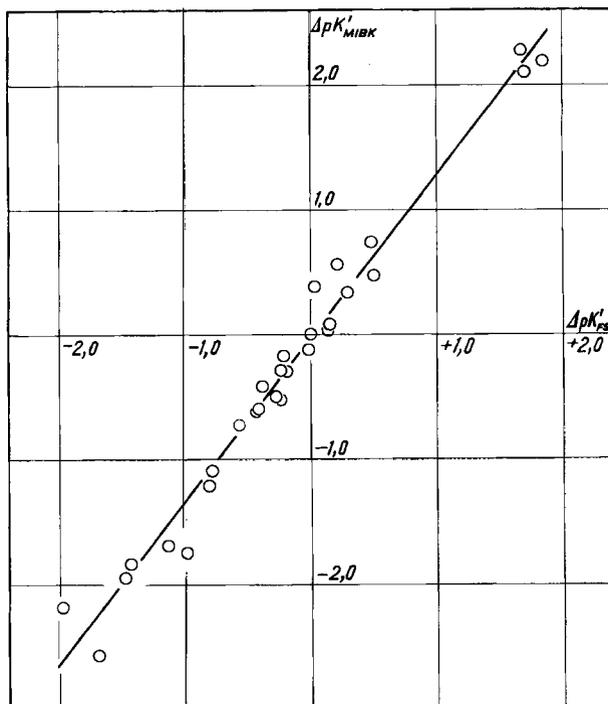


Fig. 1. Vergleich der $\Delta pK'$ -Werte für die Systeme Methylisobutylketon/Schwefelsäure (MIBK) und Feinsprit/Salzsäure (FS)

nur noch mit weiteren Fehlergrenzen gelten, obschon die gleichen σ_x -Werte die Abhängigkeit der Grösse $\Delta pK'_{FS}$ in den Verbindungen I(X) von der Art des para- oder meta-ständigen Substituenten X der Phenylgruppe recht gut wiedergeben, wenn man für die +M-aktiven Substituenten die speziellen Gegebenheiten des nicht alternierenden π -Elektronensystems des Azulen-Kerns berücksichtigt (vgl. Teil V¹⁾).

⁸⁾ L. P. HAMMETT, J. Amer. chem. Soc. **59**, 96 (1937). Die Abhängigkeit von ρ der HAMMETT-schen $\rho \cdot \sigma$ -Regel hat bei konstanter Temperatur die Form $\rho = B_1/(DK + B_2)$ (worin B_1 und B_2 Konstanten sind). Die $\Delta pK'$ -Werte für ein gegebenes korrespondierendes Säure-Basen-Paar wachsen demzufolge mit abnehmender DK.

Fig. 2 stellt die Regression (5) der im System MIBK beobachteten Verschiebungen $\Delta\lambda_{\max} = \lambda_{\max}(\text{korresp. Säure}) - \lambda_{\max}(\text{Base})$, die die Bande II der Verbindungen I(X), III(R) und IV(R) bei der Protonisierung erleidet, auf den analog im System FS gemessenen Verschiebungen dar. (Vgl. Kolonnen 8 bzw. 9 der Tab. 1 bis 4.) Die Streuung um die Regression beträgt bei $29 - 2 = 27$ Freiheitsgraden $s^2 = 10,4 \text{ m}\mu^2$, entsprechend einer Standardabweichung von $s = 3,2 \text{ m}\mu$. Wie in Fig. 1 ist für den in Fig. 2 dargestellten Punkte-Schwarm der quadratische Anteil ebenfalls nicht signifikant. Verglichen mit der Versuchsstreuung von $s_0^2 \approx 4 \text{ m}\mu^2$ ist auch hier die Streuung s^2 um die Regression signifikant grösser (bei 95% Sicherheit), wenn auch nicht in dem Ausmass wie dies für die $\Delta\text{pK}'$ -Werte der Fall war. Somit hat auch hier der Wechsel des Lösungsmittels einen merkbaren, wenn auch nicht leicht zu deutenden Einfluss auf die zu vergleichenden Grössen.

$$\Delta\lambda_{\max}(\text{MIBK}) = 9,8 + 0,933 \Delta\lambda_{\max}(\text{FS}) \text{ in m}\mu. \quad (5)$$

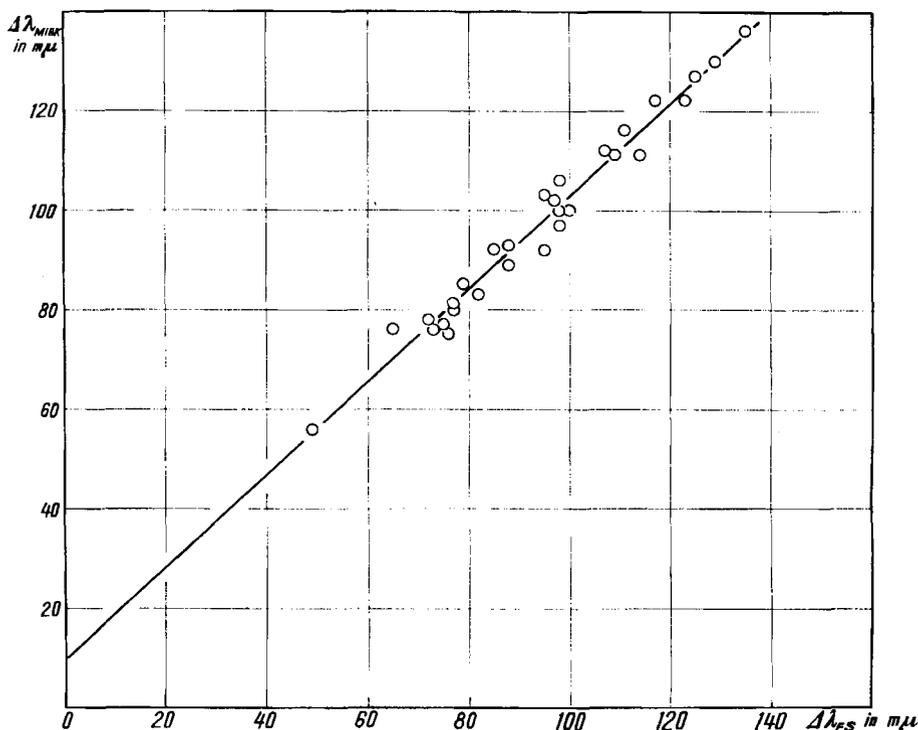
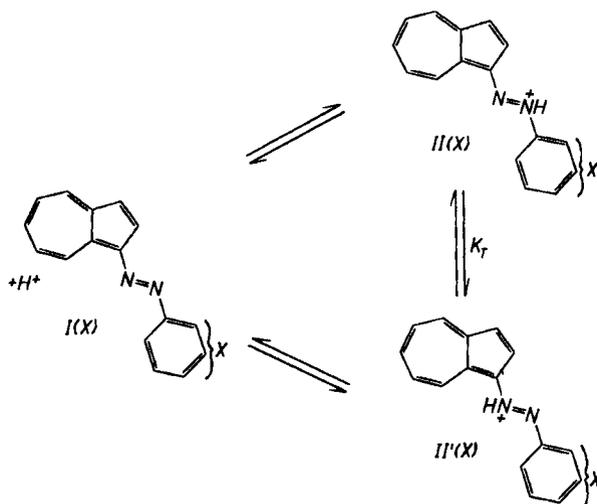


Fig. 2. Vergleich der Verschiebungen $\Delta\lambda_{\max}$ der Bande II bei der Protonisierung der Azo-Gruppe in den Systemen Methylisobutylketon (MIBK) und Feinsprit (FS). Der Betrag von $\Delta\lambda_{\text{MIBK}} \approx 10 \text{ m}\mu$, bei dem die Regressionsgerade die Ordinate bei $\Delta\lambda_{\text{FS}} = 0 \text{ m}\mu$ schneidet, stellt den gemittelten Haupteffekt des Lösungsmittel-Wechsels Feinsprit \rightarrow Methylisobutylketon dar

Sieht man von diesen, zwar statistisch deutlich erfassbaren Einflüssen des Lösungsmittelwechsels auf die gemessenen Grössen ab, so zeigt das in den Fig. 1 und 2 zusammengefasste Resultat, dass sowohl im System MIBK als auch im System FS die Protonisierung der einzelnen Verbindungen in jeweils prinzipiell gleicher Art

erfolgt. Insbesondere scheint die straffe Anordnung der Punkte um die Regressionsgeraden (4) und (5) darauf zu deuten, dass mit jeder Base I(X), III(R), IV(R) nur jeweils eine korrespondierende Säure in vorherrschendem Masse im Gleichgewicht steht. Die Gleichgewichtskonstante K_T einer Tautomerie der korrespondierenden Säure im Sinne von $\text{II(X)} \rightleftharpoons \text{II'(X)}$ wäre, in Anlehnung an die Erfahrungen, die mit anderen tautomeren Verbindungen gemacht worden sind, voraussichtlich deutlich vom Lösungsmittel abhängig. Dies hätte zur Folge, dass in den Fig. 1 und 2 die Punkte jener Verbindungen, deren korrespondierende tautomere Säuren in Konzentrationen vergleichbarer Grössenordnung vorliegen ($K_T \approx 1$), in beiden Darstellungen signifikant aus der Reihe der übrigen Verbindungen herausfallen würden.



(Dies lässt sich bei Kenntnis der Streuungen s^2 mittels des sogenannten «Ausreisser»-Tests objektiv feststellen.)⁹⁾ Der Grund dafür wäre, dass einerseits die $\Delta pK'$ -Werte dann deutlich von K_T abhängen, wenn K_T von der Grössenordnung 1 ist¹⁰⁾, und andererseits, entsprechend den in der vorstehenden Arbeit abgeleiteten Modellvorstellungen über das Zustandekommen der bathochromen Verschiebung der Bande II bei der Protonisierung der Azo-Gruppe, die zu erwartenden $\Delta\lambda_{\max}$ -Werte für den Übergang von I(X) nach II(X) bzw. II'(X) verschieden gross ausfallen sollten.

Innerhalb der durch s^2 der Regressionen (4) und (5) gesteckten Fehlergrenzen ist dies aber nicht der Fall, so dass die in der vorhergehenden Arbeit diskutierten Zusammenhänge auch für das Lösungsmittelsystem Methylisobutylketon/Schwefelsäure erhalten bleiben. Somit sind die dort gezogenen Schlussfolgerungen weitgehend vom Lösungsmittelsystem unabhängig und demzufolge die Korrelationen der gemessenen Grössen mit theoretischen Daten, welche an Hand von MO-Modellen gewonnen wurden, die nur die Struktur der untersuchten Molekeln, nicht aber das Lösungsmittelsystem berücksichtigen, zulässig.

⁹⁾ U. GRAF & H. J. HENNING, Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik, Berlin 1958, Seite 8.

¹⁰⁾ H. ZOLLINGER, Chemie der Azofarbstoffe, Basel 1958, Seite 219.

Experimentelles. – 1. *Verbindungen.* Die verwendeten Substanzen wurden durch direkte Kupplung von Azulen bzw. Guaj-azulen mit den entsprechenden diazotierten Aminen hergestellt³⁾. Sie sind in neutraler Lösung beliebig lange stabil, zersetzen sich jedoch in saurem Milieu nach einiger Zeit.

2. *Bestimmung der Dissoziationskonstanten.* Das Dissoziations-Verhältnis c_B/c_{BH}^{\oplus} wurde mittels eines registrierenden BECKMAN-Spektrophotometers (Modell DK 1) bei $21^\circ \pm 1^\circ$ gemessen. Die Konzentrationen der Aryl-azo-azulene wurden dabei so klein als möglich gehalten, um ein Ausfallen der Salze zu verhindern.

Bei den am stärksten basischen Farbstoffen Phenyl-azo-guaj-azulen und β -Naphthyl-azo-guaj-azulen war die Konzentration c_A der Schwefelsäure von der gleichen Grössenordnung wie die Farbstoffkonzentration ($c_B + c_{BH}^{\oplus}$). Diesem Umstand wurde durch die Berechnung einer Korrekturgrösse Rechnung getragen, welche die Verminderung der wirksamen Azidität des Lösungsmittels durch die konkurrierenden Aufnahmen von Protonen durch die Farbstoffmolekeln berücksichtigt.

Die für eine Reihe von Säurekonzentrationen c_A gemessenen Verhältnisse $\log c_B/c_{BH}^{\oplus}$ wurden gegen die entsprechenden Werte $-\log c_A$ aufgetragen und graphisch ausgemittelt. Die einzelnen so erhaltenen Geraden sind zueinander praktisch parallel. Der Wert $-\log c_A$, für den $\log c_B/c_{BH}^{\oplus}$ einer Verbindung gleich Null ist, wurde aus der Darstellung abgelesen und der entsprechende pK'_{MIBK} -Wert der Eichkurve $H_0 = H_0(-\log c_A)^2$ entnommen. Der mittlere Fehler in diesen Werten beträgt $\pm 0,03$ Einheiten.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel danken wir für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

SUMMARY

The relative basicities and the spectral shift of the band II on protonation of 29 azo-azulenes have been measured in the system methylisobutylketone/sulfuric acid. Comparison of these data with those obtained previously in the system ethanol/hydrochloric acid indicates that they are largely independent of the solvent system used, and may therefore be correlated with characteristic values obtained from molecular orbital models.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

207. Lokalanästhetisch wirksame Carbaminsäure- und Alkylkohlen säure-Ester heterocyclischer Aminoalkohole

von Marc Häring

(23. VII. 59)

Im Rahmen von synthetischen Versuchen zur Gewinnung neuer Verbindungen mit lokalanästhetischer Wirkung stellten wir einige basische Derivate der Kohlensäure her. Als Richtlinie diente uns die Tatsache, dass alle bisher bekannt gewordenen stark wirksamen wasserlöslichen Lokalanästhetika drei unentbehrliche Bauelemente besitzen¹⁾: Einen *Benzolring* (der in der Regel durch Halogene, Amino-, Alkyl- oder

¹⁾ Medizin und Chemie, Bd. 6, 358, 370, 399, 411 (1958), Verlag Chemie, Weinheim; R. B. BARLOW, Introduction to Chemical Pharmacology, p. 83 ff., J. Wiley & Sons, New York 1959; C. L. LAUTENSCHLAGER, 50 Jahre Arzneimittelforschung, p. 393, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1955; N. LÖFGREN, Xylocain, a New Synthetic Drug, Stockholm 1948; H. P. KAUFMANN, Arzneimittelsynthese, p. 122 ff., Springer-Verlag, Göttingen 1953.