

Leitstrukturen

Martin Holfeld, Wolfgang Proske und Volker Wiskamp

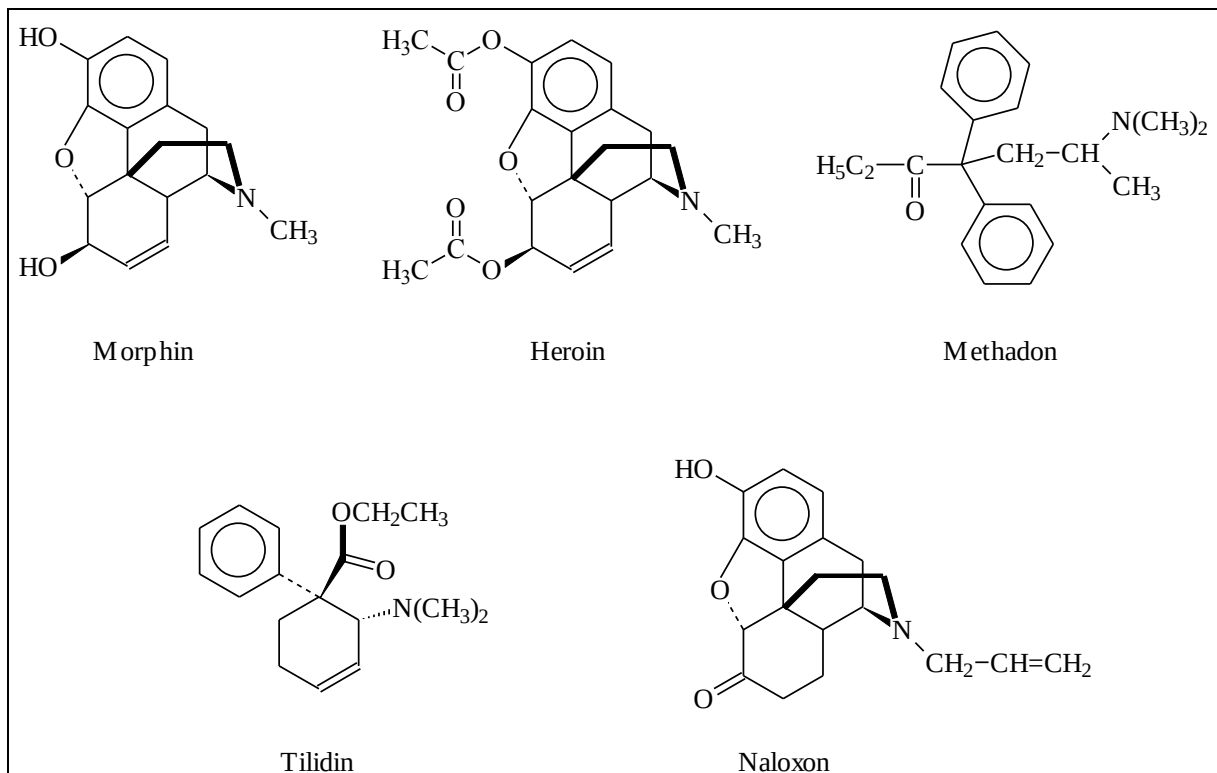
Chemische Stoffe mit einem gemeinsamen Strukturelement, einer so genannten Leitstruktur, sind häufig in der Lage, im menschlichen Organismus dieselben Rezeptoren zu besetzen und zu bestimmten physiologischen Wirkungen zu aktivieren (Agonisten) oder zu blockieren (Antagonisten). Das Erkennen von Leitstrukturen ist ein lohnendes Thema im Chemieunterricht.

Opioide

Der Zeitungsartikel „Mit einer Tablette schon richtig am Limit“ [1], in dem es um die zunehmende Zweckentfremdung des Schmerzmittels Tilidin als Modedroge geht, hat uns dazu motiviert, das Thema Arzneimittelmisbrauch im Chemieunterricht aufzugreifen.

Tilidin gehört wie Morphin (Hauptbestandteil des Opiums), Heroin (zweifach acetyliertes Morphin) und Methadon (Ersatzstoff in Heroin-Substitutionsprogrammen) zur Gruppe der Opiode (Abbildung 1). Insbesondere im zentralen Nervensystem besetzt Tilidin Opioidrezeptoren, unterdrückt dadurch eine Schmerzweiterleitung und wirkt folglich schmerzlindernd (etwa ein Fünftel der Wirkstärke von Morphin). Als Nebeneffekt tritt eine stark euphorisierende Wirkung ein, womit die „Beliebtheit“ als Droge verständlich wird [2].

Abbildung 1: Strukturformeln von Morphin, Heroin, Methadon, Tilidin und Naloxon



Vorsichtshalber hat der Hersteller des Medikamentes Tilidin den Tabletten ein weiteres Opioid, das Naloxon (Abbildung 1), beigemischt. Dieses ist ein Opioidantagonist, blockiert die entsprechenden Rezeptoren und verhindert dort die Anbindung des Tilidins. Wenn die Tablette vorschriftsgemäß geschluckt wird, wird das Naloxon allerdings schon bei seiner

ersten Passage durch die Leber deaktiviert (First-Pass-Effekt), so dass das Tilidin wie beabsichtigt wirken kann. Wird die Tablette aber verflüssigt und intravenös appliziert, wie dies bei „Fixern“ üblich ist, so gelangt das Naloxon unverändert in die Blutbahn, darüber an die Rezeptoren und verhindert die gegebenenfalls tödliche Wirkung von überdosiertem Tilidin. (Naloxon wird übrigens auch bei Morphin- oder Heroin-Vergiftungen als Gegenmittel eingesetzt.)

Bei den Opioiden lassen sich vier Leitstrukturelemente erkennen:

- ein tertiäres N-Atom
- ein quartäres C-Atom
- eine Phenyl-Gruppe am quartären C-Atom
- ein C-Atom mit einer Hydroxyl- oder Keto-Gruppe

Oberstufenschüler und Chemiestudenten sind immer wieder erstaunt, welchen großen Einfluss kleine Abweichungen von einer Grundstruktur auf die physiologische Wirkung einer Substanz haben (können).

1-Amino-2-phenylethan-Derivate

Die Verwendung der eigentlich zu Bekämpfung von asthmatischen Anfällen und starkem Schnupfen vorgesehenen ephedrinhaltigen Mittel zwecks Doping ist ein weiterer häufiger Fall von Arzneimittelmisbrauch [3]. Das Ephedrin ist wie das Amphetamin (Abbildung 2) ein so genanntes Stimulanz, das die natürliche Ermüdung unterdrückt, so dass man bereit ist, sich auf große Anstrengungen einzulassen, was einen Zusammenbruch zur gefährlichen Folge haben kann. Ephedrin und Amphetamin – sowie die Partydroge Ecstasy (Abbildung 2) – haben einen aromatischen Kern mit einem Alkylamin-Substituenten als Leitstruktur (Abbildung 3), genau so wie das körpereigene Hormon Adrenalin (Abbildung 2), das den Sympathikus erregt („Stresshormon“) und den Kohlenhydratstoffwechsel steigert [2].

Abbildung 2: Strukturformeln von Adrenalin, Amphetamin, Ephedrin und Ecstasy

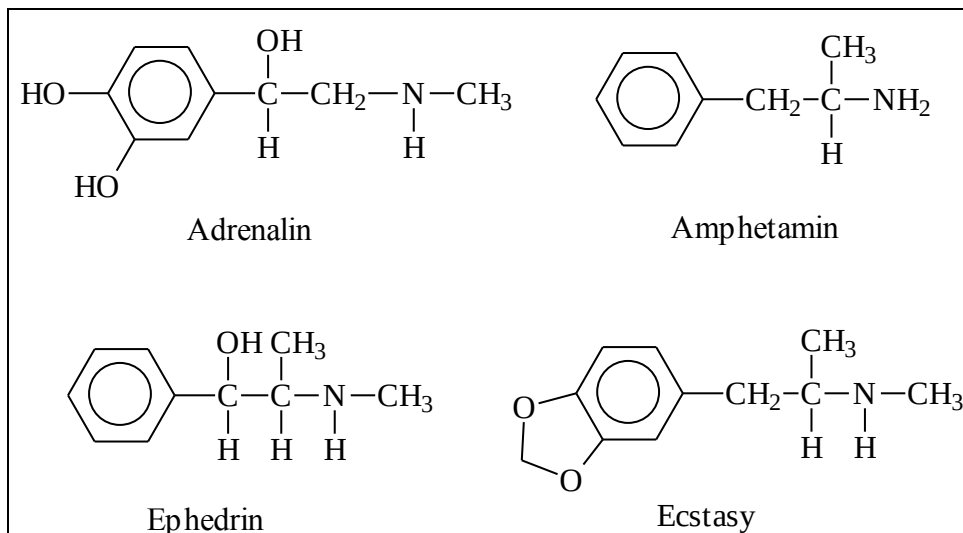
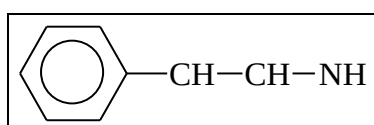


Abbildung 3: Leitstruktur von Adrenalin, Amphetamin, Ephedrin und Ecstasy



Purin-Derivate

Ein weiteres Stimulanz, das Coffein (Abbildung 4) wird tagtäglich von tausendenden Schülern, Studenten und Dozenten missbraucht, um Müdigkeit zu unterdrücken und um – langfristig auf Kosten der Gesundheit – die vermeintlich geforderten Leistungen in Ausbildung und Beruf zu erbringen – auch eine Art Doping!

Im Wachzustand tauschen Nervenzellen Botenstoffe aus und verbrauchen Energie (Hydrolyse von Adenosinphosphaten). Dabei entsteht Adenosin (Abbildung 4), welches das Gehirn vor Überanstrengung schützt, indem es bestimmte Rezeptoren besetzt und die Nervenzellen dadurch zum langsameren Arbeiten bewegt. Das Coffein hat wie das Adenosin die Purin-Leitstruktur (Abbildung 5) und lagert sich an dieselben Rezeptoren an, beruhigt die Nervenzellen aber nicht. Adenosin kann an einen coffeinblockierten Rezeptor nicht andocken, die Nervenbahnen bekommen deshalb kein Signal mehr und arbeiten selbst bei steigender Adenosinkonzentration weiter [2]. (Siehe auch die Beschreibung eines künstlichen Coffeinrezeptors, der die Komplexbildung des Purin-Derivates modelliert [4].)

Abbildung 4: Strukturformeln von Coffein und Adenosin

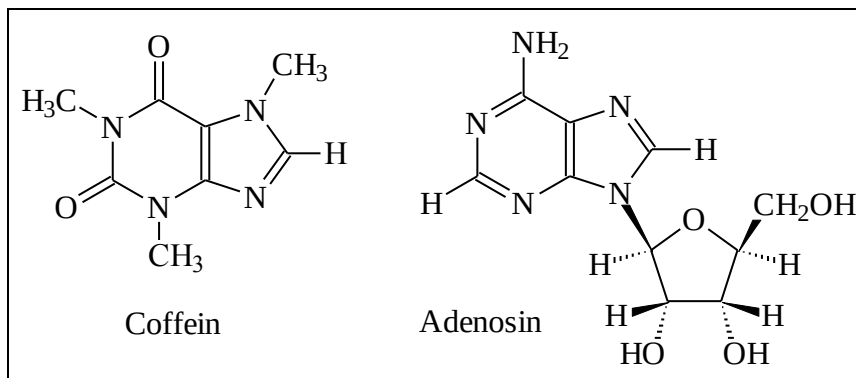
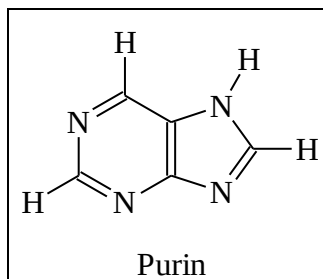


Abbildung 5: Strukturformel von Purin – Leitstruktur von Coffein und Adenosin



Wenn jemand über längere Zeit viel Kaffee oder andere coffeinhaltige Getränke zu sich nimmt, verändern sich die Nervenzellen. Sie reagieren auf das fehlende Adenosin-Signal und bilden mehr Rezeptoren aus, so dass dort wieder Adenosin-Moleküle anbinden können. Die Nervenzellen arbeiten dann langsamer, und die stimulierende Wirkung des Coffeins ist stark eingeschränkt [2].

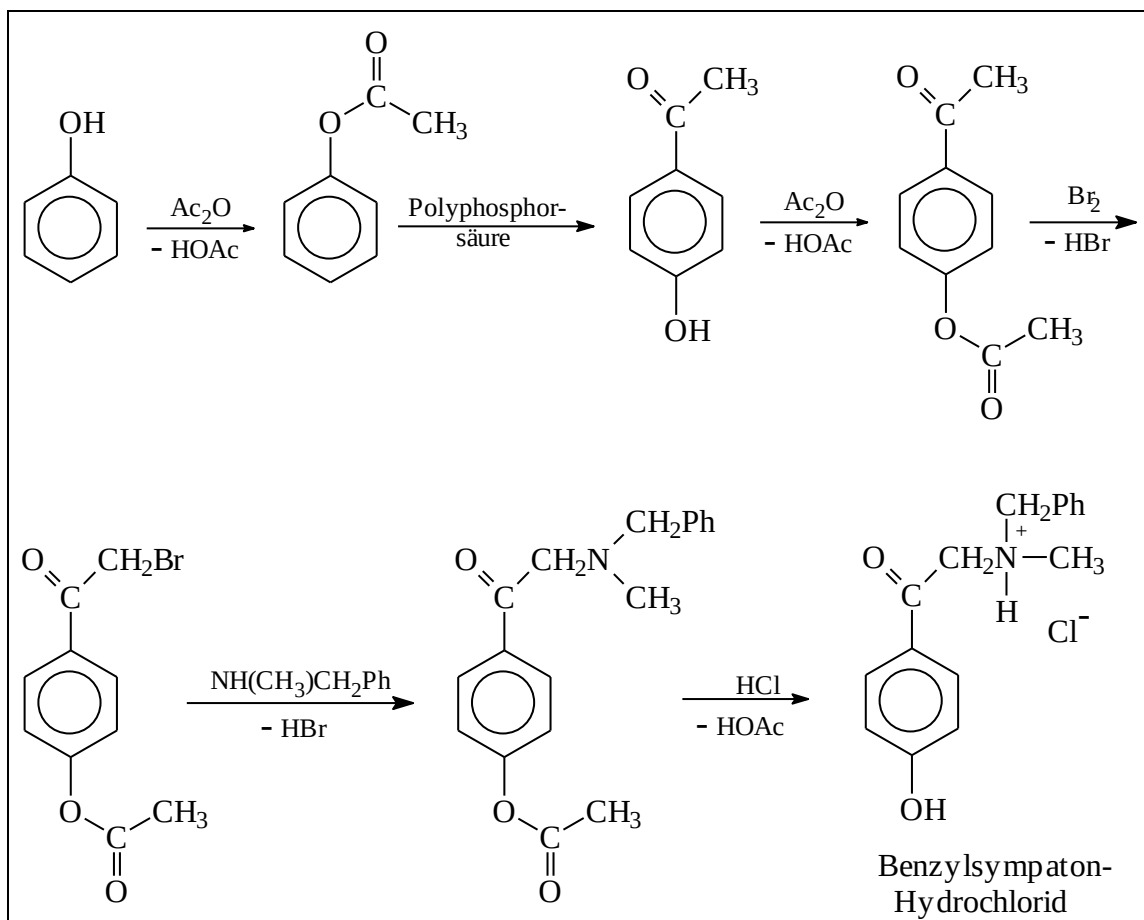
Experimente

Ein in der Schule häufig durchgeführter Versuch ist die Sublimation von Coffein aus getrockneten Teeblättern. In Getränken enthaltenes Coffein lässt sich durch Ansäuern und Zusatz von Kaliumiodid und Iod als Coffeinperiodid ($C_8H_{10}O_2N_4 \cdot HI \cdot I_2$) ausfällen [5].

Ephedrin kann z. B. in dem Erkältungsmittel Wick[®]-Medinait mit Kupfersulfat nachgewiesen werden. Der Wirkstoff bildet einen violetten Kupferkomplex, vergleichbar der Biuret-Reaktion zum Proteinnachweis [3].

Für fortgeschrittene Studenten ist die 6-Stufen-Synthese eines Adrenalinderivates (Abbildung 6) eine attraktive und anspruchsvolle Praktikumsaufgabe [6, 7].

Abbildung 6: Praktikumspräparat Benzylsympaton®



Literatur

- [1] C. Gunkel, Mit einer Tablette schon am Limit, Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung, 14.10.2007, Nr. 41, S. 68
- [2] Nähere Informationen zu den Wirkstoffen: <http://de.wikipedia.org/wiki/Hauptseite> (Name des Wirkstoffes eingeben)
- [3] M. Holfeld, V. Wiskamp, Ungewollt gedopt? PdN-ChiS 55 (2006), Heft 2, S. 9-11
- [4] S. R. Waldvogel, R. Fröhlich, C. A. Schalley, Erster künstlicher Koffeinrezeptor – ein neues Konzept zur Komplexierung alkylierter Oxopurine, Angew. Chem. 112 (2000), Nr. 14, S. 2580-3583
- [5] M. Holfeld, H. Gebelein, V. Wiskamp, Chemie und Sport, Praxis Schriftreihe Chemie, Band 57, Aulis Verlag Deubner, Köln 2005, S. 32-33 und S. 83-84
- [6] Textheft 5 „Arzneimittel“ zur Folienserie des Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt 1989
- [7] V. Wiskamp, Präparatives Grundpraktikum Chemie, Verlag Harri Deutsch, Frankfurt 2004

Die Autoren

Dr. Martin Holfeld, Chemie- und Sportlehrer am Theodor-Heuss-Gymnasium in Homberg; Wolfgang Proske, Diplom-Ingenieur am Schulchemiezentrum Wittenberg; Dr. Volker Wiskamp, Professor für Chemie an der Hochschule Darmstadt, Fb. Chemie und Biotechnologie, Hochschulstraße 2, 64289 Darmstadt, wiskamp@h-da.de.