

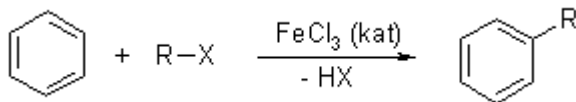
Organische Chemie / Pharmazeutische Chemie für Biolaboranten

Zusammenfassung:

- Herstellung von Benzolderivaten
- Zweitsubstitution am Benzolring
- Wirksamkeit und Struktur
- Verbindungen als Radikalfänger

1.) Herstellung von Benzolderivaten:

Benzol ist, wie sich herausgestellt hat, ein sehr reaktionsträges Molekül. Von daher braucht man zur Herstellung von Derivaten einen Katalysator (z.B. AlCl_3) und ein reaktionsfähiges Reagenz (positives Teilchen). Bei der Friedel-Crafts Alkylierung z.B. kann man sich vorher überlegen, wie das Endprodukt aussehen soll. Entsprechend konstruiert man sein angreifendes Teilchen. Die Reaktion an sich läuft immer nach dem gleichen Schema ab.



In dem Beispiel steht X für z.B. Cl und R für einen organischen Rest z.B. CH_3 . Das Endprodukt also das Derivat wäre Toluol (Methylbenzol).

Der Reaktionsmechanismus läuft in zwei Schritten ab:

Der „Kennlernphase“ oder Bildung des π Komplexes. Hierbei nähert sich das positive Teilchen z.B. unser CH_3^+ dem Benzol mit seinen vielen Elektronen an. Es handelt sich noch nicht um eine feste Bindung. An dieser Stelle kann das Benzol auch nicht reagieren. Um es quasi zur Reaktion zu bringen setzt man das angreifende Teilchen im Überschuss ein (Benzol kann wenn man so will nicht flüchten).

Im zweiten Schritt kommt eine echte Bindung zustande. Die Mesomerie des Benzol wird durch das Ausklappen einer Doppelbindung zerstört. Diesen Schritt bezeichnet man auch als σ Komplex. Die Reaktion kann an dieser Stelle nicht mehr rückreagieren. Das Benzol spaltet ein Proton (H^+) ab. Das Proton regeneriert meistens den Katalysator.

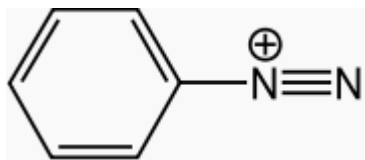
Mit dieser Gesamtreaktion kann man im Grunde die wichtigsten organischen Benzolderivate herstellen.

2.) Zweitsubstitution am Benzol:

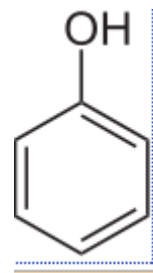
Für die Pharmazie reichen oftmals einfach substituierte Benzole nicht aus. Das liegt daran, dass die Rezeptoren für die Wirkstoffe mehr als eine Bindungsstelle haben (also spezifisch wirken). Also muss man das Benzol nochmals zur Reaktion bringen, um eine weitere Gruppe anzuhängen. Diese zweite Reaktion kann leichter ablaufen (z.B. beim +M – Effekt) oder deutlich schwieriger sein als beim „normalen“ Benzol (z.B. beim -M-Effekt). Der + M-Effekt pumpt Elektronen vom schon vorhandenen Substituenten in den Ring. Dadaurch greift das Reagenz schneller an und der kritische Übergang wird stabilisiert. Man erhält durch wenig Reagenzeinsatz viel von

dem gewollten Produkt. Umgekehrt verhält es sich mit dem -M-Effekt. Hierbei werden Elektronen aus dem Ring hinaus gezogen. Ein angreifendes Teilchen findet (wenn überhaupt) nur noch an zwei Stellungen Elektronen. Das mesomere System ist schon vorher instabil und reagiert nur wenn man sehr viel Reagenz einsetzt.

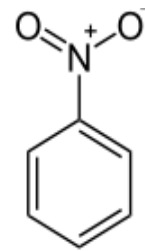
Es ist also sinnvoll zu überlegen bevor man Benzol mehrfach substituiert, mit welcher Gruppe (die angehängt werden soll) man anfängt. Dies erspart Kosten, da die meisten Ausbeuten ohnehin nur bei 30% des Einsatzes liegen. Außerdem bestimmen die zuerst angehängten Gruppen, wo ein zweites Teilchen angelagert wird. Beispiel:



Phenyldiazonium(salz)
angreifendes Teilchen



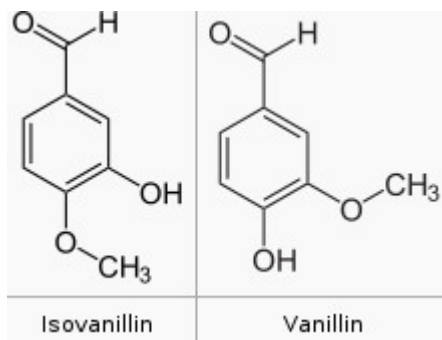
Phenol



Nitrobenzol

Das Phenol dirigiert das angreifende Teilchen in die ortho- oder para- Stellung.

Ganz anders würde die Reaktion des Teilchens mit Nitrobenzol aussehen. Dann dirigiert der Ausgangsstoff (hier Nitrobenzol) das Teilchen an die meta-Stellung. Die Stellung der Gruppen ist jedoch wichtig für die Wirkung. Oftmals unterscheiden sich Stoffe nur durch ihre Lage ihrer Gruppen (sogenannte Stereoisomere). Beliebt Beispiel dafür ist das Isovanillin. Der Mensch ist in diesem Fall in der Lage den Unterschied zu schmecken.



Wie wichtig ist dies erst bei Medikamenten?

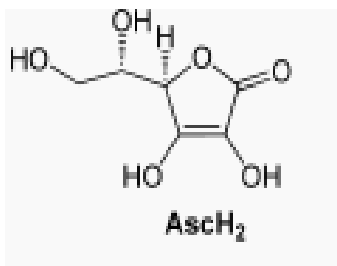
3.) Wirksamkeit und Struktur

Rezeptoren sind dreidimensionale Gebilde in die die Wirkstoffe wie ein Schlüssel passen müssen. Gebunden werden die Wirkstoffe über Wasserstoffbrückenbindungen z.B. OH-Gruppen, über elektrostatische Anziehungskräfte (z.B. anionische Gruppen ziehen positiv geladene Bestandteile des Wirkstoffe an), großflächige Van-der-Waals Kräfte z.B. bei aromatischen Ringen oder kurzfristige Bindungen in Form von Estern oder Peptiden. Nur wenn alle Bindungsstellen eines Rezeptors bedient werden erfolgt (meist) eine bestimmte Wirkung. Der Rest des Moleküls kann dann beliebig sein. Dies erklärt warum viele Substanzen eine gleiche Wirkung haben, obwohl es sich um unterschiedliche Stoffe handelt. Solange die rezeptorwichtigen Gruppe vorhanden sind bleibt die Wirkung gleich.

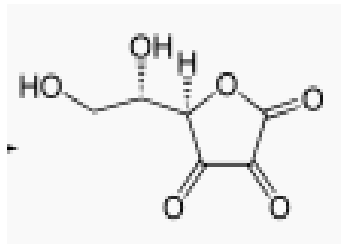
Neben der Wirkung am Rezeptor muss sich der Pharmazeut und Toxikologe Gedanken über die Polarität eines Moleküls machen. Die Polarität bestimmt wie der Stoff aufgenommen wird. Einerseits besteht ein Großteil des Körpers aus Wasser. Polare Stoffe lösen sich in Wasser gut und können über das Blut transportiert werden. Allerdings wirken sie nur schwach im Gehirn, da hier die unpolare Blut-Hirnschranke wirkt. Unpolare Stoffe lassen sich hingegen schwieriger zum Zielort transportieren. Oftmals verpackt man solche Stoffe deshalb gerne. Dies kann durch die Galenik bewirkt werden (Kapseln, etc) oder durch den Körper selber (Leber) oder durch chemische Reaktion (Anhängen polarer Gruppen ohne eigene Wirkung z.B. Lysin). Zusätzlich muss man dann noch Veränderungen durch pH-Werte berücksichtigen (z.B. Ionentrapping).

4.) Verbindungen als Radikalfänger

Viele Verbindungen gelten als Radikalfänger in dem entweder selber oxidieren (z.B. beim Vitamin C, Ascorbinsäure) oder besonders viele Doppelbindungen besitzen. Doppelbindungen sind besonders reaktiv und gehen über zu Einfachbindungen. Viele Naturfarbstoffe besitzen Doppelbindungen. Je farbiger sie sind umso mehr Doppelbindungen sind enthalten. Umgekehrt werden sie um so blasser je weniger sie enthalten bzw. je weiter sie reagiert haben. Sowohl Reduktionsmittel als auch Farbstoffe schützen vor Stoffen (Radikalen), welche als krebserregend gelten. Die Wirksamkeit dieser Stoffe ist jedoch schwierig einzuschätzen, da ihre Konzentrationen oft gering sind und bisher ungeklärt ist ob nicht auch gerade die Kombination vieler verschiedener Inhaltsstoffe die Wirkung ausmacht.



Ascorbinsäure



Dehydroascorbinsäure (oxidierte Form)

Ganz am Ende: Begriffe der Pharmakologie

Biotransformation: Da lipophile Substanzen nach der globalen Filtration in den Nierentubuli weitgehend rückresorbiert werden, können sie nur langsam renal (über die Niere) ausgeschieden werden. Es bestünde daher die Gefahr, dass solche Stoffe im Körper verbleiben und sich im Fettgewebe anreichern. Der Körper wandelt solche Stoffe in der Leber zu hydrophileren Stoffen um. Diesen Prozess bezeichnet man als Biotransformation. Dies geschieht mit Hilfe von relativ unspezifischen Enzymen (Esterasen, Amidasen und Sulfotransferasen).

Wirkungsdauer: Die Wirkungsdauer ist abhängig von der Art der Applikation und der Elimination. Die Wirkungsdauer kann z.B. durch retardierte Medikamente verlängert werden. Hier bei wird der Wirkstoff von einer geeigneten Substanz umhüllt und langsam abgegeben. Bei einer intravenösen Applikation ist der Wirkungseintritt meist sofort gegeben, jedoch die Elimination groß.

Wirkungsintensität: Die Wirkungsintensität ist umso größer je schneller eine Invasion stattfindet, d.h. der Wirkstoff in den Organismus gelangt und dort wirksam werden kann.

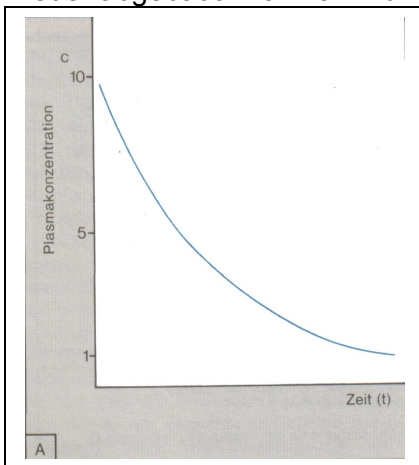
Bioverfügbarkeit: Die applizierten Wirkstoffe werden nicht komplett im Körper wirksam. Ein Teil geht durch mangelnde Resorption und Elimination verloren. Die Bioverfügbarkeit ist abhängig von der Art der Applikation.

Minimale therapeutische Konzentration: Die Wirkung eines Arzneistoffes tritt erst dann ein, wenn eine bestimmte Konzentration im Blut und damit die für die Wirkungsschwelle erforderliche Konzentration am Wirkungsort erreicht ist.

Kinetische Modelle :

Zeitgesetz nach 1. Ordnung:

Bei der intravenösen Injektion verteilt sich ein Wirkstoff relativ schnell im Blut und wird schnell wieder abgebaut. Man kann für diesen Stoff folgende Graphik annehmen:



Bei oralen Applikationen muss der Wirkstoff erst vom Körper resorbiert und zum jeweiligen Wirkungsort transportiert werden. Die Plasmakonzentration ist dementsprechend erst gering und steigt dann je nach Wirkstoff unterschiedlich schnell an. Die Elimination erfolgt meist langsamer als bei der intravenösen Applikation.

