



Der doppelgesichtige Janus

Titel

Beschreibung: *Ausgehend von einer realitätsnahen Problemstellung soll der Schüler/die Schülerin die Struktur verschiedener pharmazeutisch wirksamer Moleküle analysieren, dabei die Fälle von Stereoisomerie erkennen und deren Bedeutung unter dem biologischen Gesichtspunkt darlegen*

Fachgebiete: *Chemie, Biologie*

Benötigte Zeit *2 h*

Erforderliche Kenntnisse *Strukturformeln: Valenzstrichformel, Keilstrichformel, Fischer-Projektion
Stereoisomerie: cis-trans-Isomerie, Chiralität/Spiegelbildisomerie (Enantiomerie)
Sterische Wechselwirkungen zwischen Molekülen und zellulären Rezeptoren
Besondere Eigenschaften der biologischen Moleküle*

Autoren *Carmen Giovanelli
c.giovanelli@liceotosi.org*

Bemerkungen

Version *28.11.2015*

Text

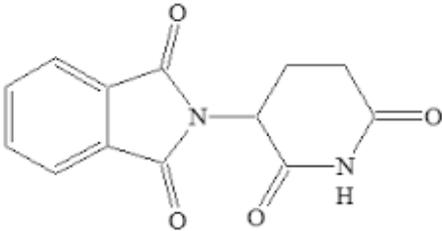
Anlässlich einer Romreise mit deinem Freund Paolo bist du kürzlich Zeuge einer Kundgebung vor dem Parlament geworden. An dieser Kundgebung nahmen Menschen teil, die Missbildungen an den oberen Gliedmaßen aufweisen. Auf eure Nachfrage hin habt ihr erfahren, dass die Kundgebung von den Mitgliedern der „Gruppe vom Gesetz 244 Ausgeschlossener“ organisiert worden war. Die Gruppe wollte mit dieser Kundgebung für das Recht auf eine Entschädigung demonstrieren, da die Missbildungen an den Gliedmaßen auf die Wirkung eines ganz bestimmten Medikamentes zurückzuführen sind, das den Wirkstoff Thalidomid enthält. Die gemeinnützige Organisation TAI (Vereinigung der Thalidomid-Betroffenen Italiens) hat bereits mehrere Anfragen unter anderem auch an das Europäische Parlament gerichtet, um eine offizielle Anerkennung der – auch moralischen – Verantwortung des Pharmakonzerns zu erreichen, der in den 1950er-Jahren das Medikament in den Handel gebracht hatte. Auch wurde mehrmals die Einrichtung eines Fonds zur Unterstützung der Überlebenden gefordert. Viele Gruppen von Europaparlamentariern unterstützen diese Forderung. Ungefähr ein Jahrzehnt lang verursachte das Thalidomid irreversible Schäden an zahlreichen Kindern in Europa, hauptsächlich aber in Italien, Spanien, Großbritannien und Schweden.

Paolo zeigte sich besonders betroffen, da auch ein entfernter Verwandter von ihm mit den genannten Missbildungen geboren worden war. Paolo war immer der Meinung gewesen, es handle sich um eine Art Erbkrankheit, und hatte nie mehr darüber erfahren, auch weil sich die Familie in diesem Zusammenhang immer etwas zurückhaltend gab.

Paolo möchte über dieses Problem mehr wissen und bittet dich um deine Hilfe. Gemeinsam findet ihr folgende Informationen:

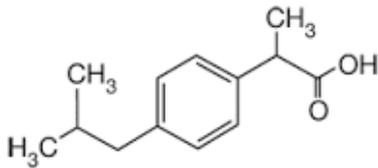
„Das Thalidomid ist ein Wirkstoff mit schlaffördernd-beruhigenden Eigenschaften, der in Deutschland zum ersten Mal im Jahre 1956 als Grippemittel in den Handel kam. Etwas später wurde er in 46 Ländern als Schlafmittel verkauft. Weiters wurde Thalidomid in großem Stil bei Schwangeren zur Behandlung der morgendlichen Übelkeit eingesetzt, auch dank einer Werbekampagne, die besonders die „Sicherheit“ des Präparates hervorhob. Seit Beginn der 60er-Jahre des 20. Jahrhunderts wurde eine Zunahme von Missbildungen an den Extremitäten Neugeborener beobachtet und ein Zusammenhang mit der Einnahme von Thalidomid seitens der Mütter im Laufe der Schwangerschaft angenommen. Das Medikament wurde daher 1961 aus dem Handel genommen. Die Inzidenz (das Neuauftreten) von Missbildungen der Gliedmaßen fiel nach dem Rückruf des Medikaments aus dem Handel auf ein statistisch normales Maß zurück und bestätigte somit die teratogene (teratogen = Fehlbildungen beim Embryo hervorrufend) Wirkung des Thalidomids. Schätzungsweise mehr als 6.000 Kinder (nicht eingerechnet die Fälle von spontanen Fehlgeburten und intrauterinen Todesfällen im Fetalstadium) wurden mit einer von Thalidomid verursachten Embryopathie geboren. Diese angeborenen Schäden bestehen in der Missbildung und Verstümmelung der Extremitäten in unterschiedlichem Ausmaß und anderen Fehlbildungen. Ad-hoc-Studien an Labortieren (Kaninchen und Primaten) bestätigten den teratogenen Effekt des Wirkstoffes: Es traten dieselben Missbildungsmuster auf, die auch beim Menschen gefunden wurden. Bemerkenswert ist, dass der Wirkstoff bei einigen Tierarten keine teratogene Wirkung zeigt (z. B. bei Ratten und Mäusen). (Aus einer Mitteilung der Italienischen Agentur für Medikamente – Projekt Medikamente und Schwangerschaft)

Das Thalidomid – mit der unten angeführten Formel – kommt in zwei Formen vor, von denen nur eine teratogene Wirkung zeigt. Das Medikament wurde aus dem Handel gezogen, weil es als Mischung beider Formen verkauft wurde.

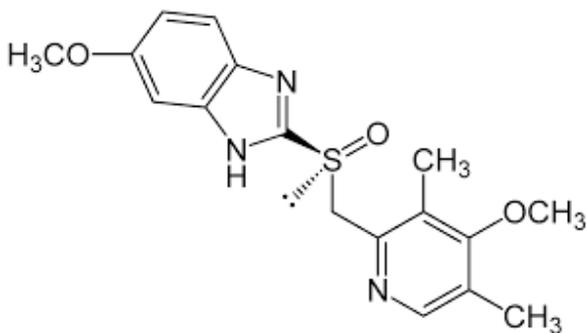


Als Folge fordern die Regulierungsbehörden, dass Medikamente, die während ihrer Entwicklung als Mischung vorliegen, vom Hersteller auf die Wirkung der Einzelkomponenten untersucht und bewertet werden. Dann soll eine der Formen ausgewählt und begründet werden, warum diese in den Handel kommen soll. Die meisten Lebewesen, aus denen sich natürliche, pharmazeutisch wirksame Stoffe gewinnen lassen, stellen in der Regel nur eine der zwei möglichen Formen her.

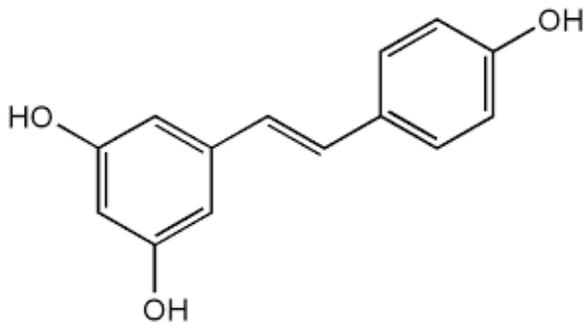
Aus deinen Nachforschungen geht hervor, dass zahlreiche Wirkstoffe, deren chemische Formeln bekannt sind, zwei verschiedene Formen aufweisen, von denen im Allgemeinen nur eine wirksam ist; die andere Form kann biologisch unwirksam sein oder unter Umständen sogar toxisch wirken wie das Thalidomid.



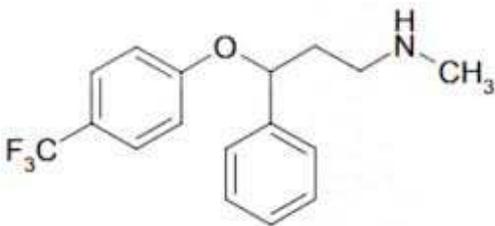
Ibuprofen ist ein Wirkstoff, der bei der Behandlung von Schmerzen unterschiedlichster Natur zum Einsatz kommt: Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Menstruationsbeschwerden, Dysmenorrhoe (Regelschmerzen), Neuralgien, Knochen- und Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Bauch- und Unterleibskrämpfe.



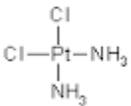
Omeprazol wird bei der Behandlung von Magen- und Zwölffingerdarm-Geschwüren eingesetzt, ebenso bei Reflux-Ösophagitis („Sodbrennen“).



Resveratrol zeigt beachtliche antioxidative Eigenschaften und reduziert die schädliche Wirkung von oxidativem Stress auf die Zellen und die verschiedenen Gewebe. Es übt einen deutlich schützenden Effekt auf das Herzkreislaufsystem aus und wirkt entzündungshemmend.



Fluoxetin wirkt in der Mischung beider Formen als Antidepressivum. Wird nur eine der Formen gegeben, so hilft es bei Migräne.



cis-Platin wird in der Chemotherapie als Krebsmittel eingesetzt, während die andere Form keine Heilwirkung zeigt.

1. Analysiere die im Text angegebenen Substanzen und erkläre Paolo ausführlich, welche gemeinsamen Eigenschaften sie zeigen.
 → Die Strukturen der Moleküle analysieren, Art der Stereoisomerie definieren, Stereozentren angeben; nachforschen, wie die isomeren-Moleküle hergestellt werden können?
2. Warum ist es notwendig, die Auswirkungen beider Formen auf biologische Organismen zu untersuchen, bevor ein Wirkstoff in den Handel kommt? **Untersuchen**
3. Warum tendieren die Pharmakonzerne – deiner Meinung nach – dazu, Mischungen beider Varianten zu verkaufen? **Untersuchen**
4. Abgesehen von Medikamenten: Welche anderen Stoffe kennst du, deren Eigenschaften durch ihre Molekülform bestimmt werden können?
Übertragen
Mitteilen und in Zusammenhänge stellen

Lösungen

Lösung

Frage 1 Alle gegebenen Substanzen können als Enantiomerenpaar oder als andere Konfigurationsisomere vorliegen.

Dabei können beide Formen **nicht** durch eine einfache Drehung um eine Bindung ineinander übergeführt werden, sondern dafür sind ein Bruch und eine Neubindung erforderlich.

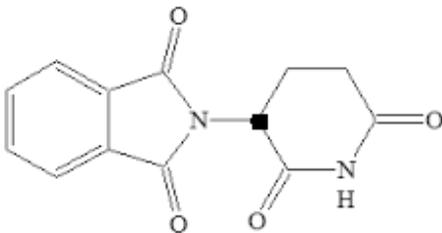
Im Falle der *cis-trans*-Isomerie verhindern die Doppelbindung oder ein Molekülring die einfache Drehung.

Im Falle der Enantiomerie (Spiegelbildisomerie) muss das Molekül ein Stereozentrum besitzen, also ein sp^3 -hybridisiertes C-Atom mit vier verschiedenen Substituenten. In diesem Fall ist das Molekül chiral und besitzt die Eigenschaft, in einem Polarimeter die Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht zu drehen, wenn es in reiner Form vorliegt (optische Aktivität). Racemische Gemische zeigen diese Eigenschaft nicht.

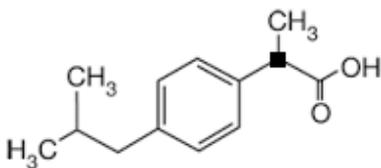
Von den im Text erwähnten Substanzen zählen Resveratrol und *cis*-Platin zur ersten Gruppe von Isomeren (*cis-trans*-Isomerie). Thalidomid, Ibuprofen, Omeprazol und Fluoxetin sind chirale Moleküle.

Der Schüler/die Schülerin soll die gegebenen Strukturformeln untersuchen, den vorliegenden Isomerietyp angeben und beide Isomerieformen zeichnen.

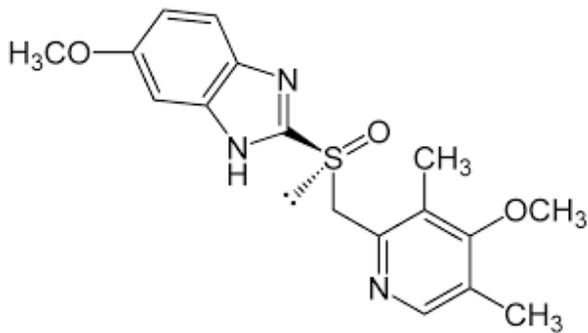
In diesem Fall ist in der Lösung aus grafischen Gründen nur eine Form angegeben.



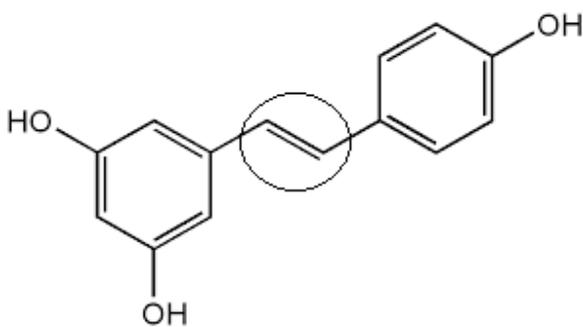
S-Enantiomer von Thalidomid



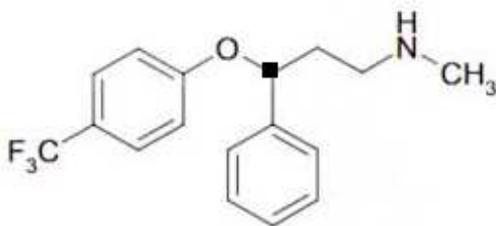
R-Enantiomer von Ibuprofen



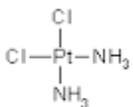
Enantiomer S von Omeprazol. In diesem Fall ist das chirale Zentrum schon im Text angezeigt, da es sich um einen besonderen Fall mit einem zentralen Schwefelatom handelt.



trans-Isomer von Resveratrol



S-Enantiomer von Fluoxetin



Auch beim *cis*-Platin wurde aufgrund seiner Besonderheit bereits im Namen der Isomerietyp angegeben.

Frage 2

Die besondere Anordnung der Atome in einem Stereoisomer ermöglicht es diesem, in unserem Organismus mit spezifischen Rezeptoren zu interagieren, die eine komplementäre Form aufweisen.

Der Mechanismus Molekül-Rezeptor verweist auf das Schlüssel-Schloss-Prinzip der Enzyme.

Ein Medikament, das als racemisches Gemisch verkauft wird, enthält beide Enantiomere; im besten Fall ist nur eines davon biologisch aktiv, im schlimmsten Fall ist die zweite Form schädlich für unseren Organismus oder den Organismus bestimmter Tierarten.

Die Tatsache, dass Thalidomid keine teratogene Wirkung bei Mäusen und Ratten zeigt, legt nahe, dass diese keine geeigneten Rezeptoren besitzen.

Frage 3

Hat man nun bestimmt, welche der zwei Formen einer Substanz aktiv ist und in gewünschter Form im menschlichen Organismus Wirkung zeigt, so könnte man nun annehmen, dass nur diese Form als pharmazeutisches Produkt in den Handel gelangt. Tatsächlich tendieren die Pharmafirmen dazu, Racemate zu verkaufen, da die Trennung der Gemische technisch sehr aufwändig und somit auch teuer ist, vor allem im Falle von Enantiomerie.

Während sich *cis-trans*-Isomere auch hinsichtlich einiger physikalischer Eigenschaften unterscheiden, die man für deren Trennung nutzen kann, unterscheiden sich Enantiomere tatsächlich nur in der optischen Aktivität, also der Fähigkeit zur Drehung der Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht. Daher ist eine Trennung auf chemischem Wege erforderlich. Man lässt das Enantiomerenpaar auf differenzierte Weise mit asymmetrischen Reaktionspartnern reagieren und trennt anschließend die erhaltenen Reaktionsprodukte.

Das Hilfsreagens muss folgende Eigenschaften haben: Es muss ein reines Enantiomer enthalten, das mit einem oder beiden der Enantiomere des Racemats reagiert und es in ein Diastereomer/Diastereomerenpaar überführt, wodurch aufgrund unterschiedlicher physikalischer Eigenschaften der nun vorliegenden Verbindungen eine Trennung leichter durchführbar ist. Nach der Trennung muss die gewünschte Verbindung – wenn diese mit dem Hilfsstoff reagiert hat – wieder in ihre Ausgangsform gebracht werden.

Frage 4

Auf biologischer Ebene funktionieren viele Moleküle nach diesem Prinzip; zwei Enantiomere unterscheiden sich oft hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität, da ein Molekül – um Wirksamkeit zu zeigen – perfekt an den Zielort angepasst sein muss, also an einen Rezeptor, der ebenso chirale Eigenschaften besitzen kann.

Man denke nur an die rechts- und linksdrehenden Formen der Kohlenhydrate.

Das Limonen, ein in Zitronen enthaltener Stoff, ist eine chirale Substanz, die in ihrer (R) (+) Form zitronenartigen Geruch aufweist, in ihrer (S) (-) Form einen Geruch nach Kiefern.

Maleinsäure und Fumarsäure sind *cis-trans*-Isomere mit einigen unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften (Löslichkeit). In diesem Fall wird auf zwei Experimente verwiesen, die auf die Plattform geladen wurden:

- Chi-296 | Kann die Struktur die chemischen und physikalischen Eigenschaften bedingen? Isomerisierung der Maleinsäure *Nelida Bonaccorsi*
- Chi-42 | Isomerisierung Maleinsäure-Fumarsäure

Daniela Tofani