

Imidazolalkaloide

Von Phenylalanin abgeleitete Protoalkaloide

Pseudoalkaloide I. – Purinalkaloide

Ágnes Alberti

Institut für Pharmakognosie

13. November 2018

Alkaloide

- **Alkaloide mit heterozyklischem Kohlenwasserstoffskelett:** von Aminosäuren abgeleitete heterozyklische Verbindungen; Aminkomponente: aus Aminosäuren (nach Decarboxylierung in Form biogener Amine)
- **Protoalkaloide (Alkaloide mit exozyklisch angeordnetem Stickstoff):** von Aminosäuren abgeleitete Verbindungen, die den Stickstoff in einer aliphatischen Kette enthalten
- **Pseudoalkaloide:** enthalten kein biogenes Amin als Vorstufe, der Stickstoff leitet sich von einer Transaminierung ab, der Stickstoff ist Bestandteil eines neuen Heterozyklus

Imidazolalkaloide



Jaborandiblätter

Pilocarpus-Arten

Rutaceae



- *P. jaborandi* Holmes: die Pernambuco-Jaborandi
- *P. microphyllus* Stapf: die Maranham-Jaborandi
- *P. pennatifolius* Lem.: die Paraguay-Jaborandi
- *P. racemosus* Vahl: die Guadeloupe-Jaborandi

in Südamerika verbreitete Bäume oder Sträucher mit unpaarig gefiederten Blättern

Droge: besteht aus den getrockneten *einzelnen Fiederblättchen*

Inhaltsstoffe:

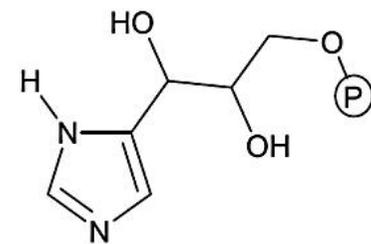
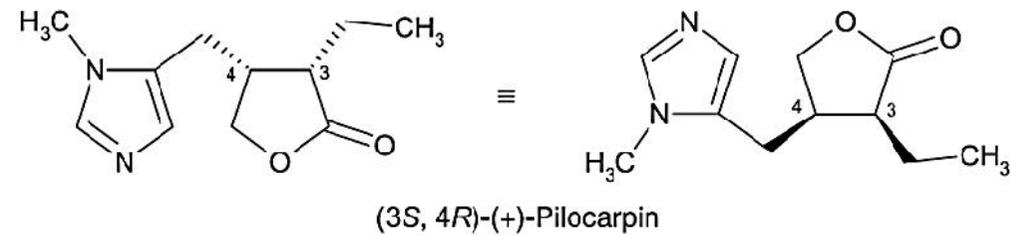
- Alkaloide: Pilocarpin
- ätherisches Öl: beim Zerreiben entsteht ein an getrocknete Pomeranzenschalen erinnernder Geruch und beim Kauen ein scharfer Geschmack

Verwendung: zur Herstellung von **Pilocarpin**

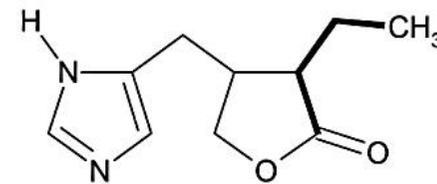
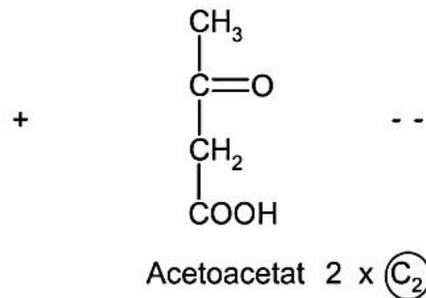
ein in der Augenheilkunde verwendeter *Muscarinrezeptoragonist*
zur Verminderung des Augeninnendrucks bei Glaukom

Alkaloide der Jaborandiblätter – Pilocarpin

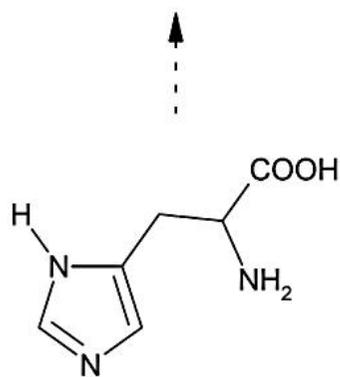
im Pilocarpin ist ein *N*-Methylsubstituierter Imidazolring über eine Methylenbrücke mit einem Butanolidring (ethylsubstituierten Dihydrofuranonring = Lacton) verknüpft



Imidazolylglycerolphosphat



Kohlenstoffskelett des Pilocarpins



Histidin

- **Aminkomponente: Histidin**

wird nicht wie üblich als biogenes Amin (Histamin) eingebaut, sondern in Form einer biogenetischen Histidinvorstufe, als **eine zum Alkohol reduzierte Aminosäure (Histidin → Imidazolylglycerol)** (anstelle von NH₂ steht OH und anstelle von COOH steht CH₂OH)

- **Nichtaminkomponente: ein C₄-Körper** (Butancarbonsäure) ein biologisches Äquivalent der Acetessigsäure

Wirkungen vom Pilocarpin

Pilocarpin ist ein direkt wirkendes **Parasympathomimetikum**, das die muscarinischen Acetylcholinrezeptoren erregt.

- bei systemischer Anwendung:
 - ✓ Erhöhung der Schweiß-, Speichel-, Bronchial-, Magensaft- und Tränensekretion (Erbrechen und Durchfall)
 - ✓ Kontraktion der glatten Muskulatur der Bronchien, des Gastrointestinaltraktes, der Gallenwege, der ableitenden Harnwege und der Harnblase
- bei lokaler Applikation am Auge (als Augentropfen) erregt es die muscarinischen Acetylcholinrezeptoren des Pupillenschließmuskels (Musculus sphincter pupillae) und des Ziliarmuskels
Verengung der Iris (= Miosis) → Erweiterung des Kammerwinkels → verbesserter Abfluss von Kammerwasser → **Minderung des Augeninnendrucks**

Nebenwirkung: Kontraktion des Ziliarmuskels → die Linse wird dadurch kugelig, das Auge wird nahsichtig (= **Myopie**)

Anwendung

0,5-4%-ige wässrige Lösung **zur Behandlung des Glaukoms**

heute zurückgegangen (andere Arzneimittelgruppen, z.B. Carboanhydrasehemmer, Betarezeptorenblocker, Prostaglandinanaloga)

Protoalkaloide



Herbstzeitlose

Colchicum autumnale L.

Colchicaceae



- in grundständiger Rosette stehende, schmale, länglich-lanzettliche Laubblätter; 1-3 Blüten; blassrosa-violette, selten weiße Blütenhüllblätter, zu einer langen Röhre verwachsen
- Hauptalkaloid in Knollen und Samen der Herbstzeitlose: **Colchicin**
- arabische Ärzte verwendeten im Mittelalter Auszüge aus der *Colchicum-autumnale*-Zwiebel als Gichtmittel

Colchicin:

- ✓ hemmt die Beweglichkeit der neutrophilen Granulozyten,
- ✓ hemmt die chemotaktisch gelenkte Einwanderung der neutrophilen Granulozyten in das Gebiet mit den für die Gicht charakteristischen Uratablagerungen
- ✓ hemmt die Phagozytose von Uratkristallen



führt zur deutlichen Verbesserung bei akuter Gicht

wirkt so selektiv, dass es zur Diagnose Gicht verwendet werden kann (diagnosis ex juvantibus)

- Colchicin hemmt bei pflanzlichen und tierischen Zellen die Zellteilung. Die Bildung der Teilungsspindel wird gestört. Über diesen Mechanismus arretiert Colchicin proliferierende Zellen in der Metaphase und wirkt zytostatisch.

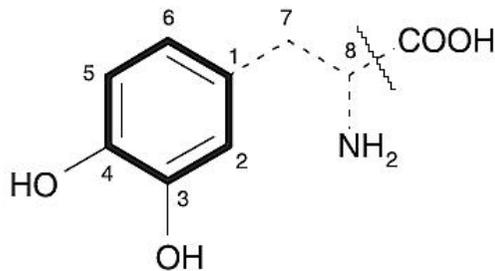
Inhaltsstoffe der Herbstzeitlose

Hauptalkaloid: **Colchicin** (Tropolonderivat)

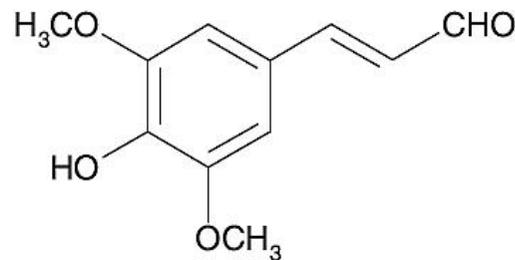
Stickstoff ist nicht Teil eines Ringsystems → als aliphatische *N*-acetylgruppe

Vorstufen: **Dopamin** (als Aminkomponente) und **C₆-C₃-Aldehyd** (substituierte Zimtaldehyde; als Nichtaminkomponente), eingebaut als Dihydroderivate

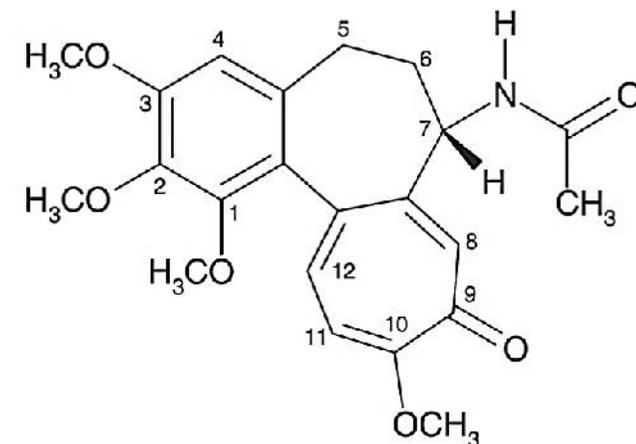
- Dopamin und 4-Hydroxymethylaldehyd nach Art einer Mannich-Kondensation miteinander zu einem Homobenzylisochinolin- (= Phenylethylisochinolin-) Alkaloid verknüpft
- oxidative Phenolkupplung und eine Ringerweiterung führt zum Benzo[*a*]heptalen-Ringsystem



DOPA



Sinapinaldehyd C₆-C₃



Colchicin

Ephedrakraut

Ephedrae herba (DAB)

Ephedra sinica Stapf

Ephedra shennungiana Tang

andere gleichwertige *Ephedra*-Arten

Ephedraceae



Droge: die jungen, im Herbst gesammelten Rutenzweige

die Gattung *Ephedra* umfasst etwa 40 Arten, die vorwiegend in Trockengebieten heimisch sind; morphologische Ähnlichkeiten

nordamerikanische *Ephedra*-Arten sind ephedrinfrei: *E. nevadensis*, in den Wüstenregionen der südwestlichen USA beheimatet, Mormonentee

- kleine, **xeromorphe Sträucher**
- **Blätter zu kleinen, schuppenförmigen Organen reduziert** → knotig gegliederte, blassgrüne Stängel übernehmen die Aufgabe der Photosynthese
- Die Blüten stehen zu knäueligen, gelbgrünen Infloreszenzen zusammengefasst.

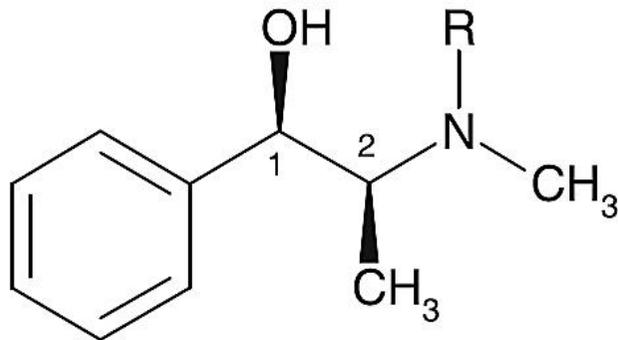
Inhaltsstoffe der Ephedrakraut

in oberirdischen Pflanzenteilen

- Alkaloide der **L-Ephedrinreihe** mit 1*R*,2*S*-Konfiguration (Ephedrin, Norephedrin, Methylephedrin)
- Alkaloide der **D-Pseudoephedrinreihe** mit 1*S*,2*S*-Konfiguration (Pseudoephedrin, Methylopseudoephedrin)

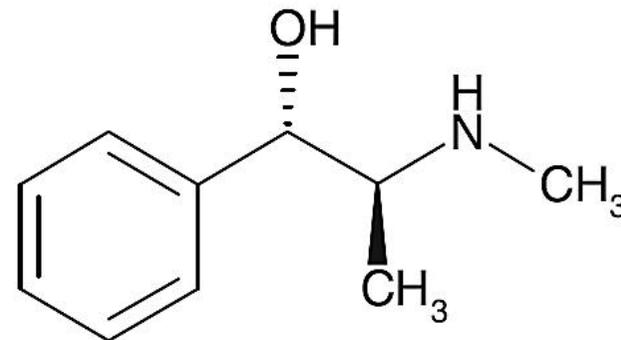
Gehalt schwankt in einzelnen Arten, Anteil der Diastereomere variiert sich

Gesamtalkaloidgehalte bei den arzneilich verwendeten *Ephedra*-Arten: 1–2%



R = H : (–)-Ephedrin
R = CH₃ : Methylephedrin

1*R*, 2*S*-Konfiguration



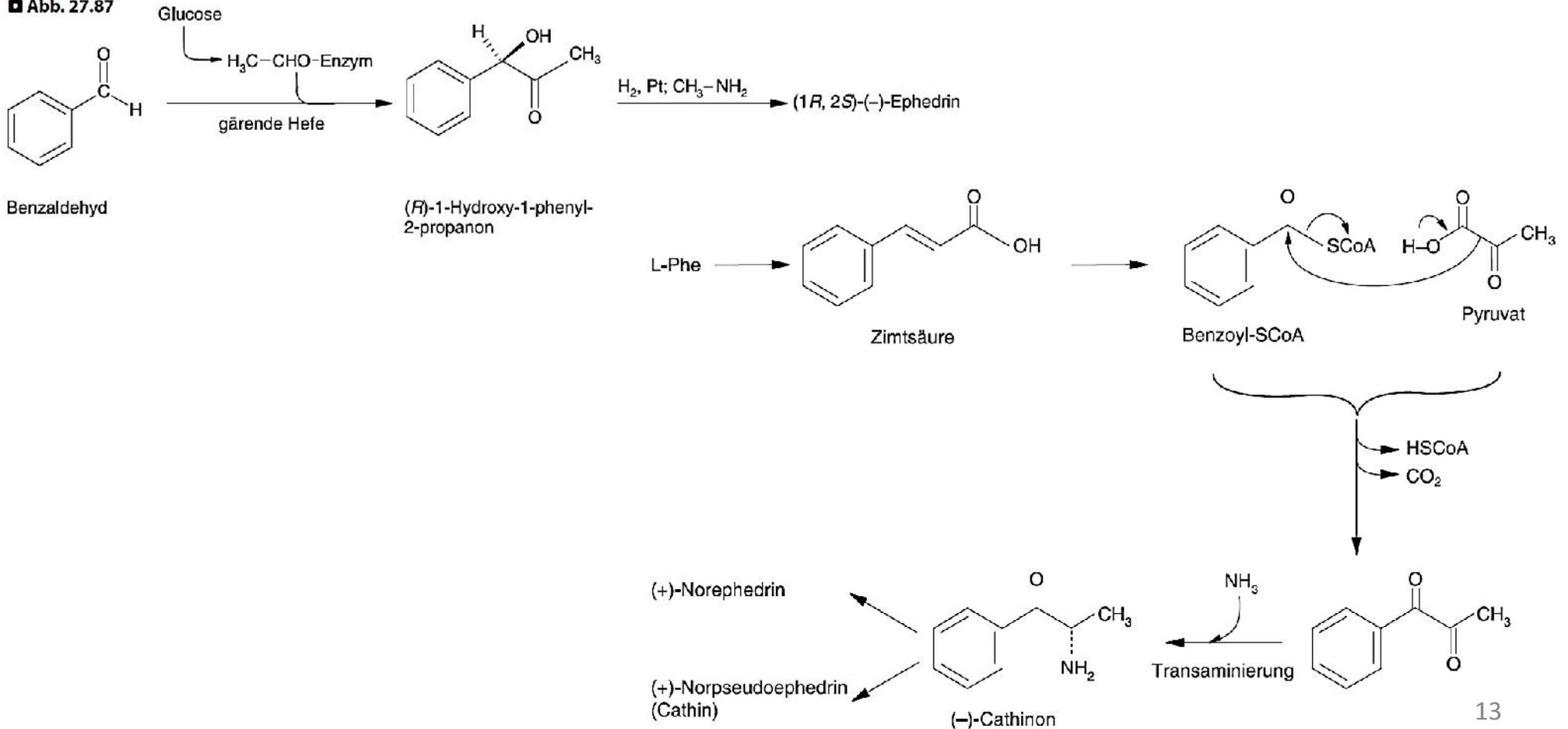
(+)-Pseudoephedrin
1*S*, 2*S*-Konfiguration

Biosynthese von Ephedrin

Phenylalanin: indirekte Vorstufe, nicht als Lieferant des N-Atoms

- C₆-C₁-Körper: aus Phenylalanin
- C₂-Baustein: aus Pyruvat
- Aminogruppe: durch Transaminierung von einer Aminosäure
- Hydrierung und N-Methylierung führt zu den Ephedrinen

Abb. 27.87



Wirkungen von Ephedrakraut

Ephedrine: indirekte **Sympathomimetika**

chemische Ähnlichkeit mit Noradrenalin; verdrängen Noradrenalin aus Speichervesikeln

in der Peripherien: Broncholyse (Erregung von β -Rezeptoren)

Gefäßkonstriktion (Erregung von α -Rezeptoren)

Ephedrin überwindet die Blut-Hirn-Schranke (Lipophilie), zentral stimulierende Wirkungen – Freisetzung von NA, D und 5-HT

Anwendung

- Zubereitungen von Ephedrakraut zur Behandlung von Atemwegserkrankungen mit leichtem Bronchospasmus
- Ephedrin: als 3%-ige Lösung zur Abschwellung bei allergischer Rhinitis

Anwendungsdauer: soll auf 1–2 Wochen beschränkt werden, sonst lokale Schwellung und Reizung nehmen zu

- Gewichtsabnahme
- Ephedrakraut als Stimulans: allein oder mit coffeinhaltigen Produkten („Herbal Ecstasy“)

Ephedrakraut und Ephedrin – auf der Liste der verbotenen Dopingmittel

Warnung: Herzrhythmusstörungen, Appetitlosigkeit, Muskelzittern, Unruhe, auch Todesfälle



Kat (Kath)

Catha edulis Forsk.

Celastraceae



Holzgewachs; schwach gesägte Blätter; als Büschel in den Blattachseln stehende, weiße Blüten

zum Genuss bestimmte Zweigspitzen, Blätter, junge Astausschläge von *Catha edulis* gelangt in charakteristischen Katbündeln auf die Märkte

Das Kauen der Blätter und Triebspitzen ist die meist verbreitete Form des Katkonsums. Den Blattbrei formt der Katkauer im Mund zu einer Kugel, die bis zur Tennisballgröße in der Backentasche gesammelt wird.

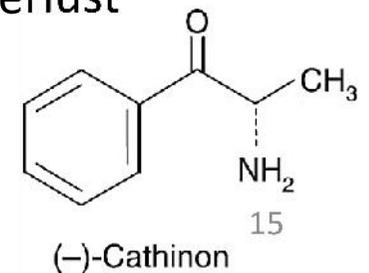
Inhaltsstoffe

in frischen Blättern: **Phenylalkylamine**: Cathinon; Norpseudoephedrin (Synonym: Cathin) und Norephedrin

beim Welken, Trocknen, unsachgemäßen Verarbeiten: Artefakte, Wirkungsverlust

Wirkungen Psychostimulans mit euphorisierender Komponente

Cathinon und Cathin: indirekte **Sympathomimetika**





Peyotl
Buschelkaktus
Lophophora williamsii (Salm-Dyck) Coult.
Cactaceae



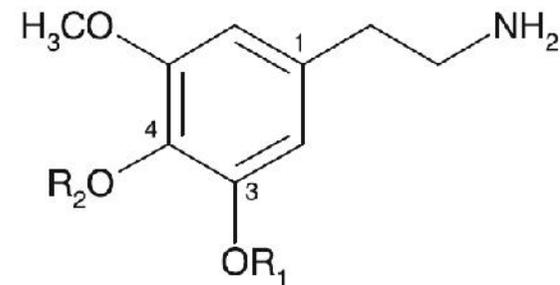
die Indianer verwendeten die in Scheiben geschnittenen und an der Sonne getrockneten oberirdischen Teile

Verbreitungsgebiet in der Chihuahua-Wüste (von Nordmexiko bis zum südlichen Texas)

Hauptalkaloid: Mescaline – psychotrope Wirkung

Nebenalkaloide: *N*-Acetylmescaline, *N*-Methylmescaline, *O*-Desmethylmescaline – keine psychotrope Wirksamkeit

R ₁	R ₂	
H	CH ₃	3-Desmethylmescaline
CH ₃	H	4-Desmethylmescaline
CH ₃	CH ₃	Mescaline



Wirkungen: halluzinogen, durch 5-HT_{2A}-Rezeptoren

Mescaline-Rausch: erst nach einem unangenehmen Vorstadium kommt es zu intensiven Farbhalluzinationen, Euphorie und dem Gefühl der Stärke

chemische Ähnlichkeit zu den Aminen vom Typus des Ephedrins; es wirkt wie LSD, allerdings wesentlich schwächer



Paprika



verschiedene Paprikasorten **nach der Scharfe ihrer Früchte** in Gemüsepaprika (milde Sorten), Gewürzpaprika (mittelscharf, aromatisch) und Peperoni / Chili (scharf bis sehr scharf) unterteilt

zahlreiche domestizierte Formen die sich in Größe, Form (länglich-kegelförmig bis rundlich-tetragonal), Farbe (grün und gelb bis rot und schwarzviolett) und durch den mehr oder weniger scharfen Geschmack (Variation des Capsaicingehalts) unterscheiden

Gemüsepaprika: Sorten der Spezies *Capsicum annuum* L. var. *grossum*

Gewürzpaprika: unterschiedliche Paprikasorten in pulverisierter Form
Scharfe, Aroma, Anteil an **capsaicinreichen Scheidewänden**
Pilzbefall: Mykotoxine, Aflatoxine und Ochratoxin

Chilis: *Capsicum chinense* Hunz., *Capsicum frutescens* L.

Peperoni: in noch unreifem Zustand, grün geerntete Chilis

Cayennepfeffer: getrocknete und gemahlene Chilis





Paprika

Capsici fructus (Ph.Eur.)

Capsicum annuum L. var. *minimum* (Miller) Heiser
kleinfrüchtige Varietäten von *Capsicum frutescens* L.

Solanaceae



- im tropischen Amerika beheimatet, in Europa wurde Paprika durch die Spanier eingeführt (= spanischer Pfeffer)
- *C. annuum*: unverholzte, verzweigte Büsche; Früchte sind durch unvollständige Scheidewände gekammerte Beere, im unreifen Zustand dunkelpurpur und bei der Reife leuchtend rot; kleine (5–10 mm), scharf schmeckende Früchte; die Samen sind gelblich
- *C. frutescens*: am Grund verholzte Staude; aufrecht stehende Blüten; unreife Früchte sind grün, werden bei der Reife rot und bilden gelbe Samen; reife Früchte stehen aufrecht
- die Ph.Eur. Fördert – durch Vorgabe eines Mindestgehaltes vom Capsaicin – scharf schmeckende Sorten

Wirkungen

in kleinen Dosen: peroral **stimulierend auf die Speichel- und Magensaftsekretion**, fördert die Schweißsekretion, Wärmereiz löst reflektorisch im Applikationsgebiet Hyperämie aus

Wirkung auf Nozizeptoren: **Vanilloidrezeptoragonisten**

Anwendung: äußerlich als Hautreizmittel bei schmerzhaften Muskelverspannungen

Salben mit Cayennepfefferextrakt: als **lokale Analgetika** bei Neuralgien, insbesondere bei diabetischer Neuropathie und Post-Zoster-Neuralgie

Capsaicin und Capsaicinoide

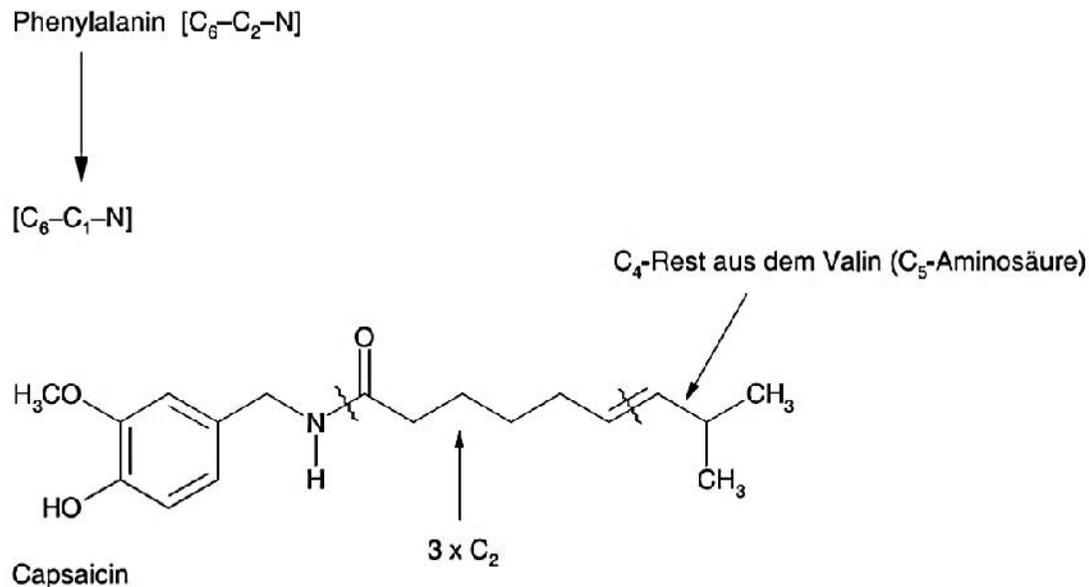
mit Wasserdampf flüchtige, schwach saure Verbindungen

Biosynthese:

C_6 - C_1 -Baustein und N : aus Phenylalanin

C_{10} -Säure-Anteil: aus aliphatischen Aminosäuren

Verlängerung der Kette durch Anknüpfung von Acetylgruppen



Bildung und Vorkommen: in der Plazenta der Früchte

von Drüsenzellen in der Plazentaepidermis unter die Kutikula abgeschieden

als kleine ölige Tröpfchen, zusammen mit einer geringen Menge vom ätherischen Öl

Analytik

Gehaltsbestimmung: mind. 0,4% Gesamtcapsaicinoide (PhEur)

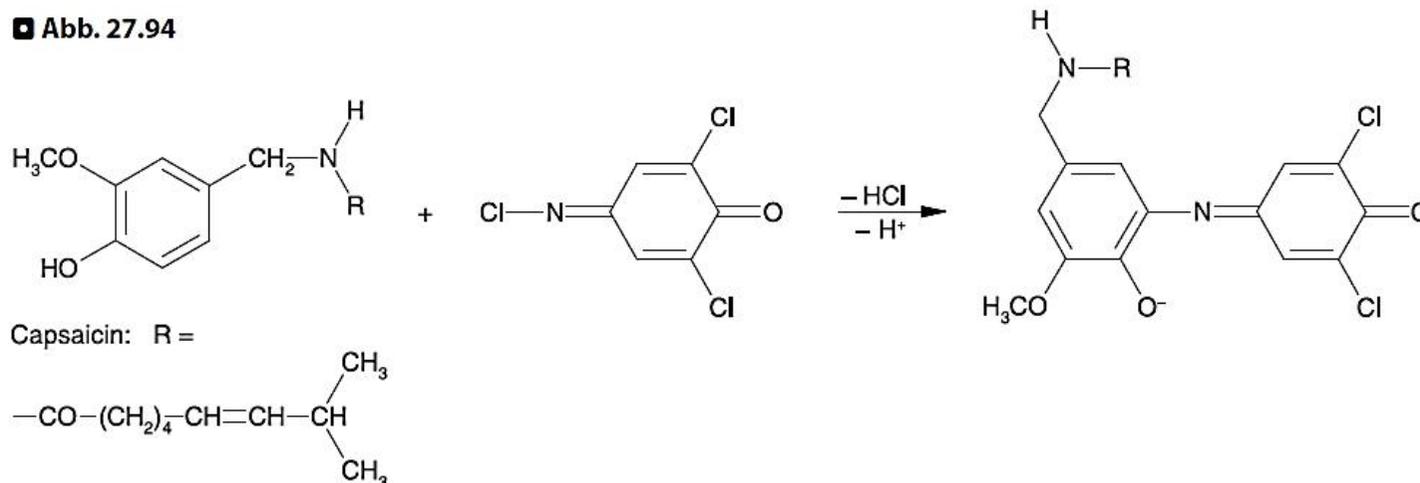
Prüfung auf Identität: mittels DC, Capsaicin und Dihydrocapsaicin

Capsaicinoide mittels Gibbs-Reagens nachgewiesen:

Phenole mit freier *p*-Stellung: Umsetzung mit Gibbs-Reagens (2,6-Dichlorchinonchlorimid) zu einem in alkalischem Milieu tiefblauen Indophenolfarbstoff

Capsaicine: besetzte *p*-Stellung \rightarrow Reaktion durch Kupplung in *o*-Stellung, reagierendes Agens ist das zwischenzeitlich entstehende 2,6-Dichlorchinonimin

Abb. 27.94





Piperis fructus Pfefferfrüchte *Piper nigrum* L. Piperaceae

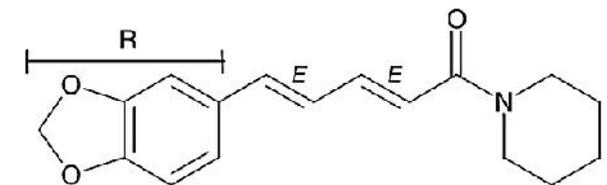


im südlichen Indien beheimateter Kletterstrauch; kleine weiße, an einer Ähre sitzende Blüten; beerenähnliche Steinfrüchte, zunächst grün, mit zunehmender Reife rot und schließlich gelb das Endokarp ist „verholzt“ – eine aus Steinzellen gebildete Einzelschicht – **Steinfrüchte**

Handelsformen:

- **schwarzer Pfeffer**: ausgewachsene, unreif geerntete und getrocknete Früchte; enzymatische Oxidation von Inhaltsstoffen während der Drogenaufbereitung
- **weißer Pfeffer**: reife, rote Früchte; der äußere Teil der Fruchtwand durch Abreiben entfernt
- **grüner Pfeffer**: frische unreife Früchte, gefriergetrocknet oder in Salz oder Essig eingelegt

Inhaltsstoffe: 5–10% scharf schmeckende Säureamide, Hauptkomponente **Piperin**



Piperin

Wirkungen von Piperin und anderen Säureamiden

Geschmacksqualität „brennend“; durch Reizung von Thermo- und Schmerzrezeptoren; Magensaftsekretion – auf reflektorischem Weg; von der Mundschleimhaut aus

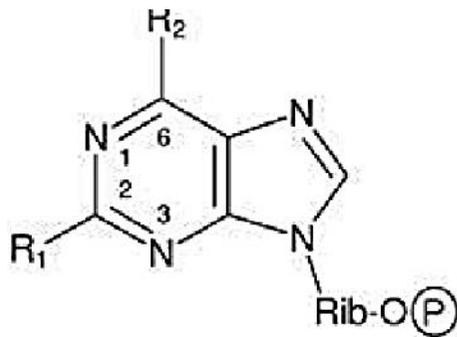
Pseudoalkaloide I.

Purinalkaloide

- Purine: Bestandteile von DNA und RNA
- methylierte Xanthine: Coffein, Theophyllin und Theobromin
- pharmakologisch aktive Stoffe mit Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, auf die Nieren und auf das Nervensystem
- sie wirken an Adenosinrezeptoren **antagonistisch gegenüber Adenosin**
- **Hemmung der Phosphodiesterasen**, Anstieg von cAMP
- Bronchospasmolyse (speziell Theophyllin)
- zu Genusszwecken werden folgende Methylxanthin-führende Drogen verwendet: ***Coffea/Kaffe*** (Rubiaceae); ***Camellia/Tee*** (Theaceae); ***Paullinia/Guarana*** (Sapindaceae); ***Ilex/Mate*** (Aquifoliaceae); ***Cola/Kola***, ***Theobroma/Kakao*** (Malvaceae)

Purinnukleotide und Purinalkaloide

- der Grundkörper: das Xanthin (2,6-Dioxopurin)
- Xanthin: mit Salpetersäure auffallend gelbe Färbung (griech.: *xanthos* [gelb])
- Theobromin, Theophyllin und Coffein sind *N*-Methylderivate



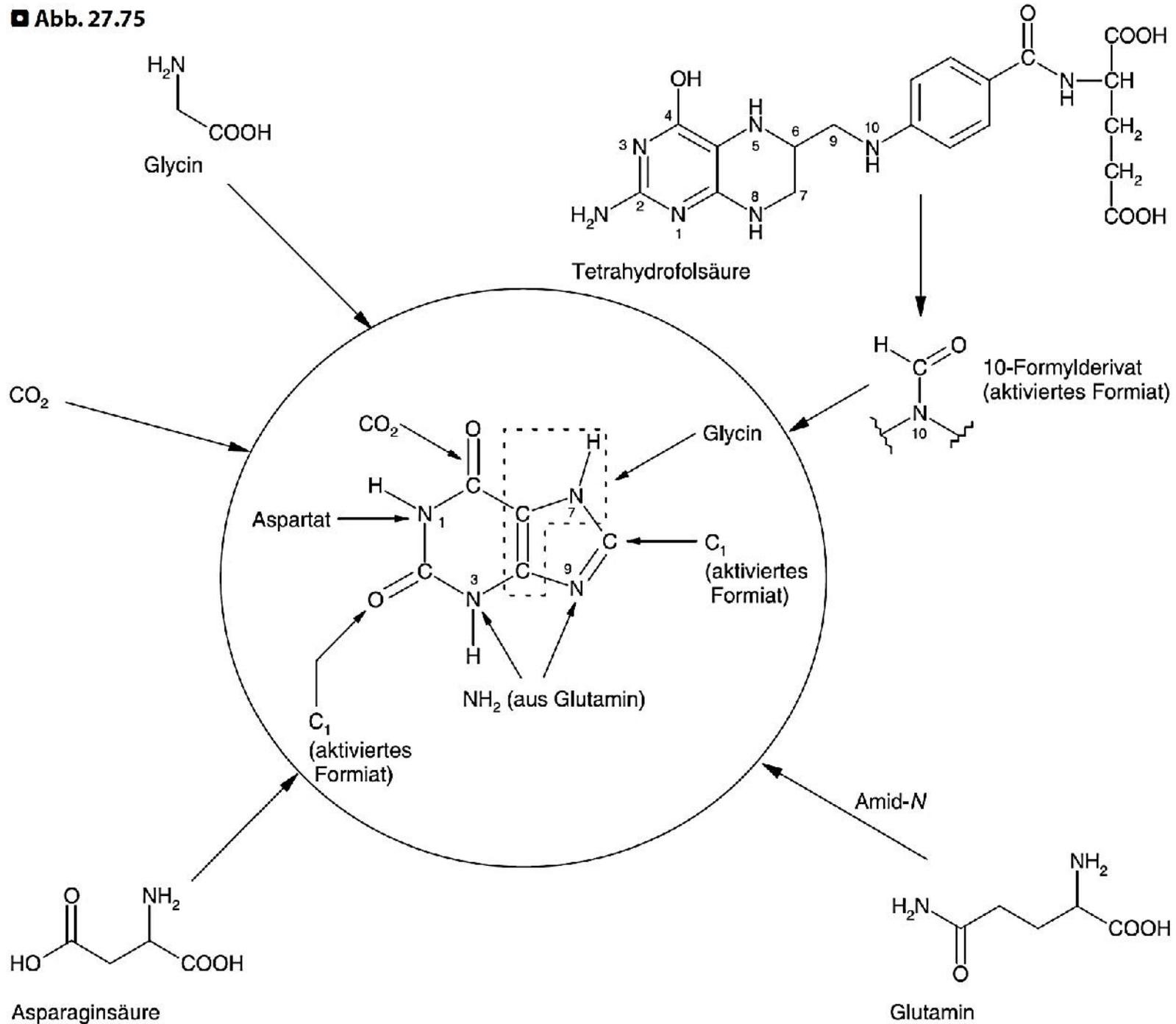
	R ₁	R ₂
IMP	H	OH
XMP	OH	OH
GMP	NH ₂	OH
AMP	H	NH ₂



	R ₁	R ₂	R ₃
Xanthin	H	H	H
7-Methylxanthin	H	H	CH ₃
Theobromin	H	CH ₃	CH ₃
Coffein	CH ₃	CH ₃	CH ₃
Theophyllin	CH ₃	CH ₃	H

Biosynthese des Puringerüsts

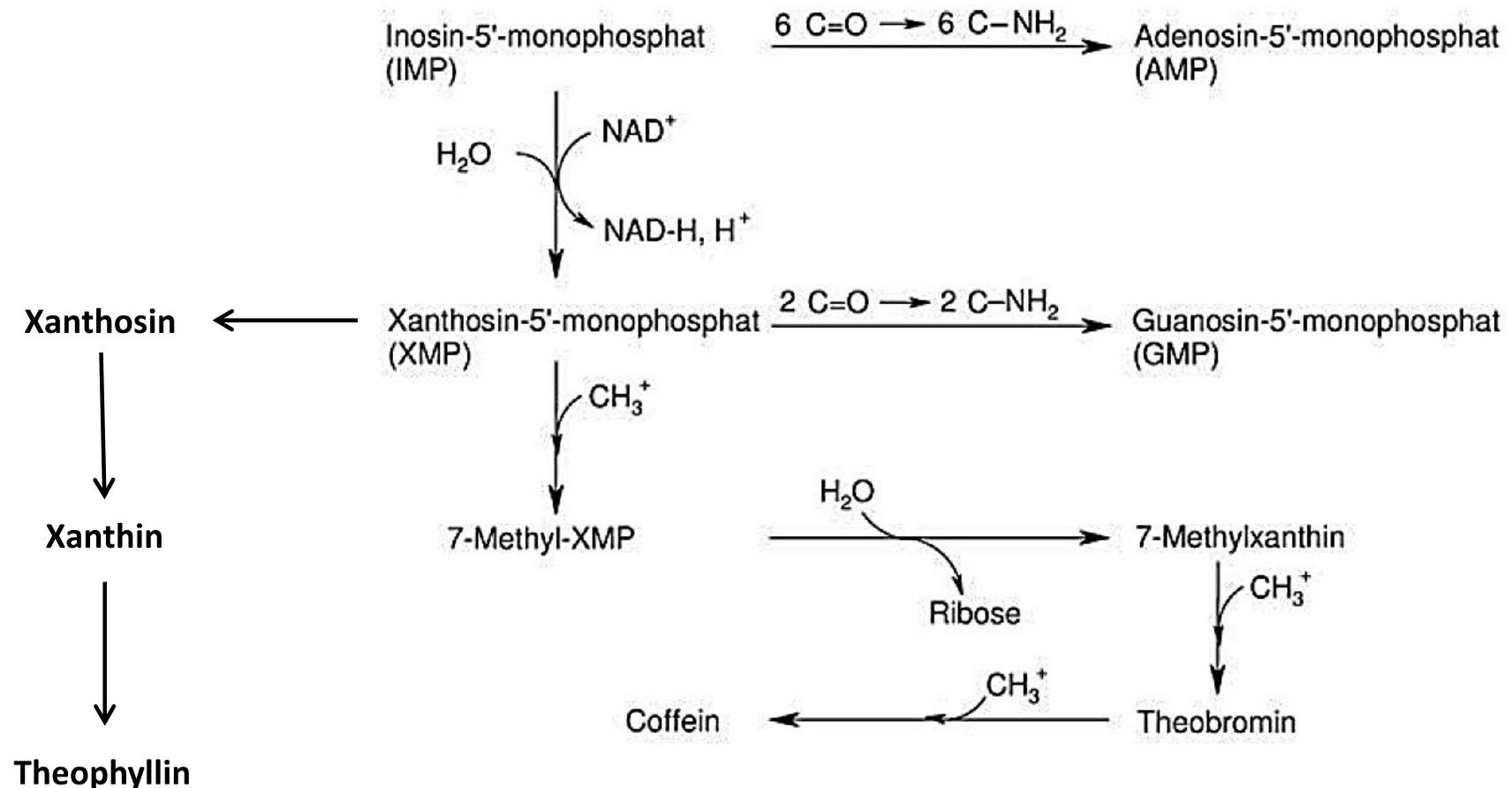
■ Abb. 27.75



Biosynthese der Purinalkaloide

Inosinmonophosphat: das erste Purinnukleotid bei der Purinbiosynthese

Xanthosinmonophosphat: Intermediärprodukt zwischen dem Primärstoffwechsel und dem Sekundärstoffwechsel der Purine



Analytik

- Synthetisches Coffein enthält Spuren von Nebenprodukten der Synthese
- Das Coffein aus *Robusta*-Kaffee unterscheidet sich von dem aus *Arabica*-Kaffee durch den Gehalt an Methylharnsäuren.
- Das Coffein aus Guarana enthält Spuren von den beiden begleitenden Dimethylxanthinen Theobromin und Theophyllin.
- Differenzierung durch Messung des Anteils von stabilen Isotopen („isotope ratio mass spectrometry“, IRMS) ermöglicht nicht nur Aussagen über Herkunft aus einer bestimmten Pflanzenart, sondern auch über Herkunft aus einem bestimmten Anbaugebiet.

Prüfung auf Xanthine (PhEur)

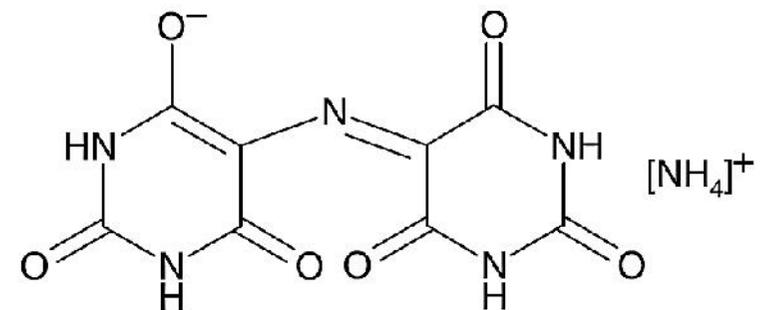
Murexidreaktion

Wasserstoffperoxidlösung (30%) + Salzsäure → Erhitzen zur Trockne → der gelbe Rückstand wird auf Zusatz von Ammoniaklösung purpurrot

Murexid: das Ammoniumsalz der Purpursäure

Coffein und Theophyllin: Tetramethylmurexid

Theobromin: Dimethylmurexid



Murexid

Wirkungen der Methylxanthine

- Relaxation der glatten Muskulatur (Bronchodilatation)
- Steigerung der Diurese
- zentral erregende Wirkung

quantitative Unterschiede zwischen den einzelnen Methylxanthinen:

- Coffein stärker zentral anregend als Theophyllin;
- Theophyllin wirkt am stärksten bronchodilatatorisch
- Theobromin wirkt am stärksten diuretisch

biphasische Wirkung: exzessiv hohe Dosen lassen die anregend-euphorische Coffeinwirkung in Dysphorie, Unruhe und Nervosität umschlagen

Toxizität vom Coffein

- **ab etwa 1 g Coffein täglich** (entsprechend ca. 5–10 Tassen Kaffee) **chronische Intoxikation** möglich (Schlaf- und Ruhelosigkeit, sensorische Störungen z.B. Ohrenklingen und Lichtblitze, Muskelverspannung und Tremor, frühzeitige Systolen, erhöhte Pulsfrequenz, Übelkeit, dysphorische Zustände)
- **im Tierversuch** beobachtete **teratogene Effekte**, mit Dosen, die humantoxikologisch irrelevant sind
während der Schwangerschaft: Coffeinkonsum entsprechend 3 Tassen Kaffee/Tag → unschädlich; tägliche Einnahme von mehr als 3 Tassen Kaffee, 9 Tassen Tee oder 7 Gläser Colagetränk möglicherweise Risikofaktor für Fehlgeburten
über die Plazenta in den Föten übertreten, möglicherweise die β -Zellen des Pankreas schädigen → später auftretender Typ-I-Diabetes
- für grüne Pflanzen ist Coffein ein Zellgift: hemmt die DNA-Reparatur und die Bildung der Zellplatte während der Zellteilung (anders als Colchicin greift Coffein erst nach Abschluss der Mitose in die Zellreplikation ein)
- Coffein ist gegenüber zahlreichen Insekten toxisch
kein stabiles Endprodukt, unterliegt einem ständigen Auf- und Abbau; sammelt sich in jenen Entwicklungsstadien in höherer Konzentration an, in denen die Pflanzen den Angriffen der Phytoparasiten am stärksten ausgesetzt sind



Coffeae semen – Kaffee-Samen

Coffea arabica

C. canephora (syn.: *C. robusta*)

Rubiaceae



die fast vollständig von der Samenhaut befreiten, rohen (Rohkaffee) oder gerösteten (Röstkaffee), ganzen oder zerkleinerten Samen von *Coffea*-Arten

Coffea arabica 75% der Welterzeugung und *C. canephora* (Syn.: *C. robusta*) 25%

Arabicas kommen aus Kenia, aus Mittelamerika und aus Brasilien, Robustas aus Angola, Uganda, der Elfenbeinküste und Madagaskar.

Robustas sind kräftiger, grober und, bedingt durch höhere Gehalte an Chlorogensäuren, herber im Aroma, haben höhere Coffeingehalte (2–4,3%; Arabica-Sorten: 1,0–1,7%).

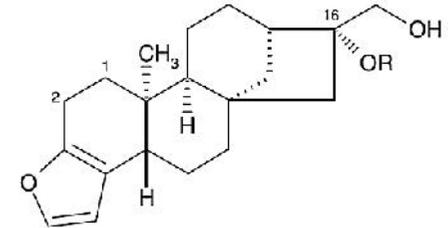
In höheren Lagen gewachsene Kaffeesorten sind meist Arabica-Sorten; geschmacklich wertvoller als Sorten aus niederen Lagen.



Inhaltsstoffe vom Rohkaffee

- Die grünen Bohnen enthalten durchschnittlich 1,2% Coffein und geringe Mengen anderer Purinalkaloide.
- **Chlorogensäuren** 5,5-7,6%; Hauptkomponente ist Chlorogensäure (5-Caffeoylchinasäure)
- ca. 16% Kaffeeol: **Diterpenalkohole** wie Cafestol, Kahweol (1,2-Dehydrocafestol), 16-O-Methylcafestol
- ca. 1% Trigonellin (Nicotinsäure-*N*-methylbetain)

■ Abb. 27.80



R = H : Cafestol (I)
R = CH₃ : 16-O-Methylcafestol

Inhaltsstoffe vom Röstkaffee

- das in den Bohnen enthaltene Wasser wird verdampft
- durch den inneren Überdruck von Wasserdampf und Rostgas werden die Bohnen auf etwa das Doppelte ihres ursprünglichen Volumens aufgebläht, die Farbe verändert sich nach dunkelbraun
- **Coffeingehalt verringert sich** durch den Rostprozess nur **geringfügig**
- die **Chlorogensäuren werden** zu etwa 30% **abgebaut**
- das eigentliche Kaffeearoma entsteht (bisher über 700 Verbindungen)
- Maillard-Reaktion: eine *nichtenzymatische Bräunungsreaktion*: Aminverbindungen werden mit reduzierenden Zuckern unter Hitzeeinwirkung umgewandelt

Das Kaffeegetränk – Art der Zubereitung

- in den skandinavischen Ländern wird gemahlener Kaffee mit kochendem Wasser übergossen (**Infus**) und der nach 10 min dekantierte Extrakt getrunken
Dauerkonsum: Anstieg des Gesamt-Cholesterols; **atherogene Kaffeewirkung**; verantwortliche Inhaltsstoffe sind die **Diterpene** vom Typus des Cafestols
- Filtrationsverfahren (**Perkolation**) (Kaffeemaschinen): bei diesem Extraktionsverfahren bleibt das „Kaffeeol“ mit den atherogenen Diterpenen im Filterrückstand
- **Espressokaffee**: aus pharmazeutischer Sicht ein Spezialextrakt, besonderes Extraktionsverfahren: das Extraktionsgut (eine besonders stark gebrannte Bohnenmischung) wird unter 9 bar Druck mit 90 °C heißem Wasser 25–30 Sekunden lang extrahiert = schnelle Extraktion unter Druck löst Coffein und Aromastoffe heraus, lässt dagegen Diterpene, hohe Anteile an Bitter- und Gerbstoffe im Kaffeesatz zurück
- **türkischer Mokka**: im Orient setzt man staubfein gemahlenes Kaffeepulver mit kaltem Wasser an, erhitzt zum Sieden und trinkt den ganzen Ansatz als Trubgetränk, Diterpene werden resorbiert
- **löslicher Kaffee**: vom Wasser befreiter Kaffeeaufguss
- **entcoffeinierter Kaffee**: Nahezu selektiv lässt sich den rohen Kaffeebohnen das Coffein mit flüssigem (überkritischem) Kohlendioxid bei 150–250 bar und 60–80 °C entziehen.

Unerwünschte Wirkungen, gesundheitliche Aspekte

- stimulierender Effekt auf die Säuresekretion des Magens, unabhängig vom Coffeingehalt
- **Wochenendmigräne:**
coffeinhaltige Arzneimittel helfen beim Migräneanfall, doch der plötzliche Coffeinentzug kann Migräne auslösen
- **Coffeinabhängigkeit:**
Abhängigkeitspotential, Entzugserscheinungen, Verstärkung (engl.: reinforcement) und Toleranzsteigerung sind nachweisbar, doch sind sie nur sehr schwach ausgeprägt



Theae folium – Teeblätter

Camellia sinensis
Theaceae



Schwarzer Tee

- geerntet werden die noch jungen Triebe, die üblicherweise aus 2–3 **jungen Blättern** und der **noch nicht geöffneten Blattknospe** bestehen
- Teeverarbeitung: **Welken** (unvollständiger Trocknungsprozess), Rollen, Fermentieren und Trocknen
- während der Fermentation verändert sich die Farbe der Blätter von grün nach rotbraun



Inhaltsstoffe vom schwarzen Tee

- **Purinalkaloide:** Hauptalkaloid ist das Coffein (1,4-2,5%)

daneben Theobromin (0,16-0,2%), Theophyllin (0,02-0,04%)

- **phenolische Verbindungen:** 2,5–5%;

80% davon Catechine

daneben Proanthocyanidine, Flavonole und Flavone, phenolische Säuren

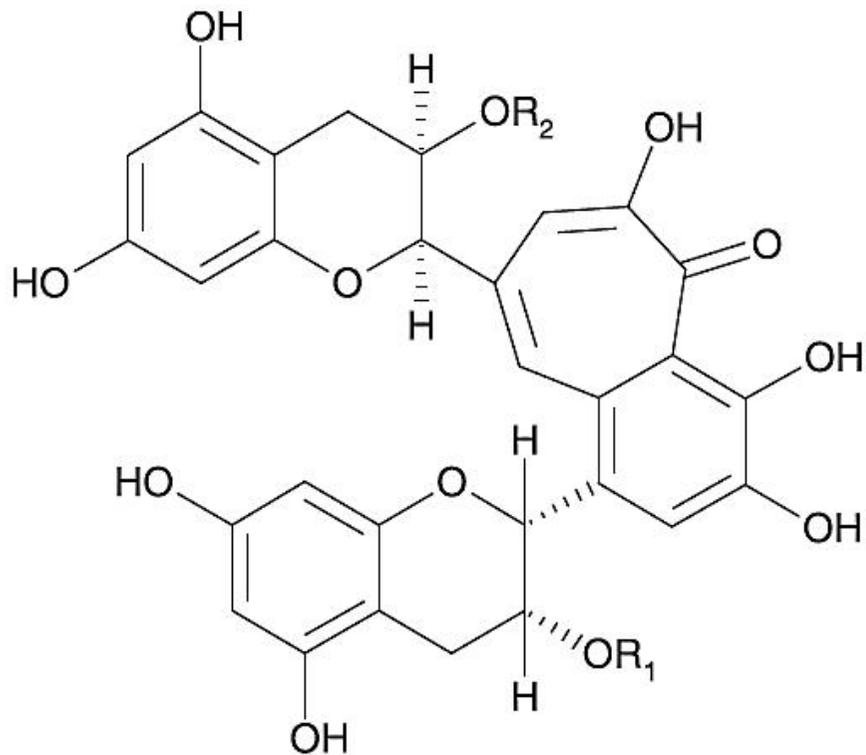
während der Fermentation werden die Flavonole enzymatisch oxidiert →

Theaflavine und Thearubigene

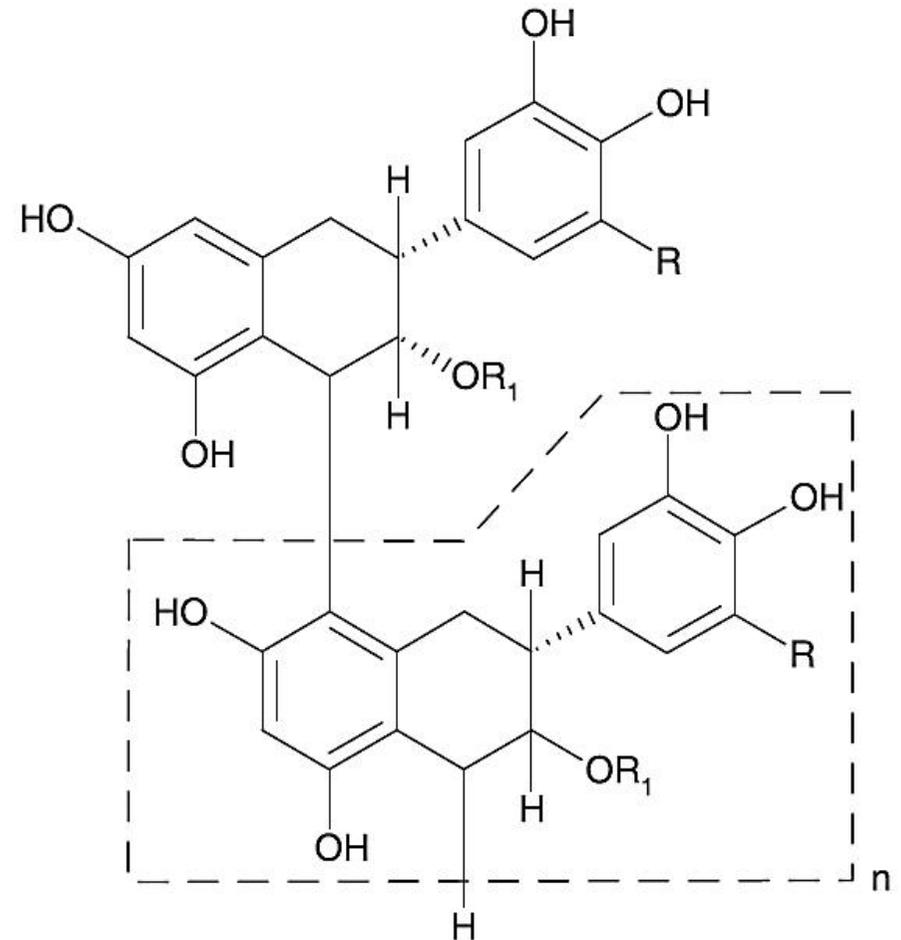
Geschmacksstärke korreliert mit dem Gesamtphenolgehalt und der Aktivität der Polyphenoloxidasen.

- **Aminosäuren:** freie Aminosäuren etwa 1%; Theanin (5-*N*-Ethylglutamin)
- **Aromastoffe:** flüchtige Verbindungen, bisher 300 identifizierte Stoffe
- **Mineralstoffe:** Kaliumionen; in manchen Teesorten Fluoride

Die als Theaflavine und Thearubigene bezeichneten Oxidationsprodukte bestimmen die Teequalität.



Theaflavine
R₁, R₂ = H oder Galloylreste



Thearubigene
(Proanthocyanidintyp)
R = H, OH; R₁ = H oder Galloylreste

Anwendung vom schwarzen Tee

Anwendungsgebiete

- bei Ermüdungserscheinungen
- bei Migräne
- zur kurzfristigen Behandlung von Durchfallerkrankungen
- als angenehmes leistungsstimulierendes Getränk

Resorption von Coffein aus dem Infus

protrahierte Freisetzung des Coffeins aus einer Bindung an Gerbstoffe

Wechselwirkungen

Gerbstoffe bilden schwerlösliche Komplexe mit organischen Verbindungen, die ein oder mehrere Stickstoffatome enthalten →

Bioverfügbarkeit anderer Arzneistoffe wird vermindert

Grüner Tee

frische Blätter werden getrocknet

nach der Ernte rasche Inaktivierung der pflanzeigenen Enzyme

- ✓ die Thearubigene und Theaflavine fehlen
- ✓ höhere Konzentrationen an Catechinen, Flavonolglykosiden, Bisflavonolen und Chlorogensäuren
- ✓ geringer Gehalt an Aromastoffen

helle und bitter schmeckende Aufgüsse

Handelssorten:

- *Sencha*: der aus dem Frühjahrsaustrieb gewonnene, in Japan am häufigsten getrunkene grüne Tee;
- *Gyokuro*: eine japanische Teesorte, die ihren Charakter der Aufzucht im Schatten verdankt;
- *Gunpowder*: eine chinesische Sorte, die als kugelförmig gerolltes Blatt in den Handel kommt





Mate – Mateblätter

Ilex paraguariensis St. Hill var. *genuina*
Aquifoliaceae



- immergrüner, 6–12 m hoher Baum; ledrige, verkehrteiförmige Blätter, die am Rande etwas gekerbt sind
- wächst wild in den südlichen Staaten Brasiliens, in Paraguay und in Nordargentinien

Droge: getrocknete Blätter von *Ilex paraguariensis* und anderen coffeinhaltigen *Ilex*-Arten

- Äste werden zusammen mit den Blättern, Blattstielen, Blütenstielen und jungen Tribspitzen abgebrochen,
- über offenem Feuer oder Drahtgeflechtstrommeln geschwelt
Hitzeinaktivierung von Phenoloxidasen, um die Schwarzfärbung der Blätter zu verhindern

Inhaltsstoffe

- Coffeingehalt: 0,9–2,2%
junge, bis 1 Jahr alte Blätter weisen Gehalte von 2,0–2,2% auf
- Daten bezüglich Vorkommen von Theobromin und Theophyllin sind widersprechend
- Polyphenole: Chlorogensäure und Isomere
- deren Oxidationsprodukte („Resinotannole“), die sich erst sekundär während der Drogenaufbereitung bilden



Mate als Getränk



Nationalgetränk in vielen Teilen Südamerikas

- als Schnittdroge verwendet, in Südamerika meist in pulverisierter Form
- Drogenpulver wird in einem Gefäß mit heißem Wasser übergossen
Als Gefäß diente früher ein ausgehöhlter Flaschenkürbis, der Mate genannt wird. Die Droge selbst heißt **Yerba Mate** (Matekraut).
- Der Tee wird direkt aus dem Zubereitungsgefäß mit Hilfe der sog. *Bombilla* getrunken. Es ist ein mit einer siebartig verschlossenen Erweiterung versehenes Röhrchen, durch das der Tee gesäugt wird, das aber die Blattstückchen nicht durchtreten lässt.
- Frisches Wasser wird während des Trinkens zugesetzt.



Colae semen

Kolasamen (Kolanuss) (Ph.Eur.)

Cola nitida (Vent.) Schott et Endl.

Cola acuminata (Beauv.) Schott et Endl.

Malvaceae



- *Cola* umfasst 50–60 Arten, die im tropischen Afrika beheimatet sind
- Bäume, die 10–20 m Höhe erreichen
- hängende Balgfrüchte, etwa kastaniengroße Samen
- Samenkern der *Cola*-Arten verfärben sich bei Luftzutritt rötlich
- die Droge besteht lediglich aus den in die Keimblätter zerfallenen Samenkernen (Samen ohne Samenschale)

Die Samenschale zersetzt sich während eines 5-tägigen Fermentationsprozesses und fällt ab.

Verwendung

- in der Lebensmittelindustrie
- Zubereitungen aus Kolasamen haben keine therapeutische Bedeutung

Inhaltsstoffe der Kolasamen

- 1,5–2,5% Coffein (Ph.Eur. mind. 1,5%; mittels HPLC bestimmt)
- frische Colanüsse enthalten 4–6% Catechine:
(+)-Catechin und (–)-Epicatechin
durch die Wirkung von Enzymen und Luftsauerstoff →
oligomere Procyanidine;
sie gehen in unterschiedliche Polymerisationsgraden über, bis
zu Molekulargewichten von etwa 3000 Dalton (Gerbstoffe)
- mit zunehmender Polymerisation bilden sich unlösliche
Phlobaphene („Kolarote“): keine adstringierende Wirkung und
keine Bindungsfähigkeit an Coffein
- in der frischen Droge liegt das Coffein an Catechine und an oligomere Procyanidine
(„Gerbstoffe“) gebunden vor



Prüfung auf Identität: DC-Nachweis von Coffein und Theobromin

Guaranae semen

Guarana (Guaranasamen)

Paullinia cupana H. B. K. var. *sorbilis* (Mart.) Ducke

Sapindaceae



Kletterstrauch, der im Amazonasgebiet beheimatet ist

haselnussgroße Früchte stellen eine dreifacherige Kapsel dar, in der sich in der Regel ein einziger Same befindet; der Same besteht aus konvexen Kotyledonen

Zur GuaranaGewinnung werden die Kotyledonen geröstet, zerkleinert und mit Wasser zu einem Brei angestoßen. Der Brei wird zu Stangen, Kugeln oder Broten geformt und getrocknet.

Inhaltsstoffe

- Coffein (4–6%); wenig Theophyllin und Theobromin;
- Saponine;
- 12% Gerbstoffe, ca. 10% Proanthocyanidine, 6% (+)-Catechin, 3% (–)-Epicatechin

Verwendung

In Brasilien wird von den geformten Stangen eine entsprechende Menge Pulver abgeraspelt und durch Einrühren in eine Flüssigkeit das GuaranaGetränk hergestellt. Das Pulver schmeckt bitter, an Kakao erinnernd.

Genussmittel mit anregender Wirkung, kein Arzneimittel



Cacao semen – Kakaobohnen

Theobroma cacao L.

Malvaceae



im nördlichen Südamerika heimischer Baum;

Wildform: bis zu 15 m hoch; in den Pflanzungen werden die Bäume auf 4–8 m beschnitten
die Blüten entspringen direkt dem Stamm, aus den Fruchtknoten entwickeln sich ca. 25 cm lange, gurkenartige Beeren

Ernte und Gewinnung von Kakaobohnen: Fermentation noch vor dem Trocknen (**Rotten**)

die Samen werden 3–9 Tage lang eng gepackt, sich selbst überlassen; Mitwirkung von Bakterien, Hefen und pflanzeneigenen Enzymen; eine Selbsterhitzung auf bis zu 55 °C

Durch die Fermentation erhalten die Samen erst das Aroma; der ursprünglich vorhandene bittere Geschmack wird gemildert, die Farbe verändert sich von weiß nach braunrot.

Verarbeitung der Kakaobohnen: Die gereinigten Kakaobohnen werden geröstet, was das Aroma weiter verbessert, und die Entfernung der Samenschalen (Kakaoschalen) erleichtert.

gebrochene Kakaokerne, **Kakaoschalen** werden weiter zerkleinert und vermahlen:
Kakaomasse (enthält 1,22% Theobromin und 0,21% Coffein)

ein Teil des Fettes wird unter Erwärmen abgepresst: neben dem Kakaopulver fällt **Kakaobutter** an; zur Schokoladenherstellung, früher wurde sie in der Pharmazie als Suppositorienmasse verwendet

Geruchs- und Geschmacksstoffe von Kakao

bitterer Geschmack – Kombination von zwei Inhaltsstoffen:

- den Purinen **Theophyllin und Coffein**,
- den **Dioxopiperazinen**, die durch thermische Fragmentierung von Proteinen beim Rostprozess gebildet werden

Aroma: über 400 flüchtige Verbindungen



Coffeinhaltige Getränke

Kaffee: wässriges Infus oder Perkolat (Filterkaffee); Coffeingehalt: cca. 40-200 mg/100 ml

Erfrischungsgetränke: Colagetränke und „Energy-Drinks“

- Kolaextrakt und Extrakte aus aromatischen Drogen (z.B. Ingwer, Tonkabohnen, Limettenschalen, Orangenblüten)
Johannisbrotextrakt als Zucker- und Gerbstofflieferant, Farbgebung durch Zuckercouleur
- Coffeingehalt: 6,5–25 mg/100 ml
- Energy-Drinks: oft erhebliche Mengen der Aminosäure Taurin (aus Ochsen-galle gewonnen), seine angeblich leistungssteigernden Wirkungen sind nicht untersucht; keine Untersuchungen über die Unbedenklichkeit

Coffeindrogen als Genussmittel

- von der Gesellschaft tolerierte Genussmittel
- jährlich 1000 Milliarden Tassen Tee getrunken
- jährlicher Pro-Kopf-Verbrauch an Bohnenkaffee (bezogen auf Rohkaffee) in Deutschland 6,9 kg; in Österreich 7,7 kg, in der Schweiz 6,0 kg und in Finnland 14,6 kg
- Purinalkaloide: Psychostimulanzien; Dämpfung auf mentaler und Verhaltensebene wird abgebaut
- Coffeinwirkung wird durch die Begleitstoffe modifiziert
- bei Ermüdung und Schläfrigkeit Coffeinwirkung stärker ausgeprägt, während bei starker Ausgangserregung Coffeineffekt kaum nachweisbar

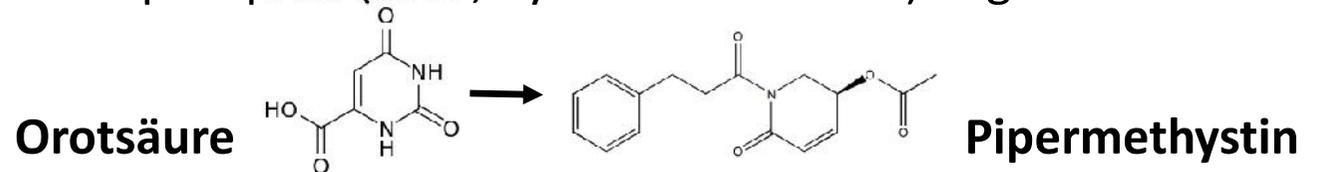
VON NUKLEOTIDEN ABGELEITETE PSEUDOALKALOIDE

- **Purin-Alkaloide** z.B. Coffein, Theophyllin, Theobromin

- **Pyrimidin-Alkaloide**

z.B. **Pipermethystin**, toxisches Alkaloid in den oberirdischen Teilen von *Piper methysticum* (Piperaceae) = Kava-Kava, Rauschpfeffer

Orotsäure wird von Orotidin-5'-monophosphat (OMP, Pyrimidinnukleotid) abgeleitet.



- **Pyridin-Alkaloide**

Der Pyridinring des **Coniins** (Gefleckter Schierling, *Conium maculatum*) entsteht im Zuge der De-Novo-Pyridinnucleotidsynthese aus 2 Malonyl-CoA + 1 Butyryl-CoA und Alanin.

Vergiftungen: tödliche Dose: 0,5-1 g

Gehalt im Gefleckten Schierling: 1,5-2,0 %; in den unreifen Früchten

Symptomen: Brennen in Mund und Rachen, Brechreiz, Sehstörung, Verlust des Sprech- und Schluckvermögens, Muskelkrämpfe, Atemlähmung bei völlig erhaltenem Bewusstsein

Verwechslung mit ähnlich aussehenden Doldengewächsen, z.B. Petersilie

Merkmale: starker Mäusegeruch, geteilte Blätter, rötliche Flecken der Sprosse

