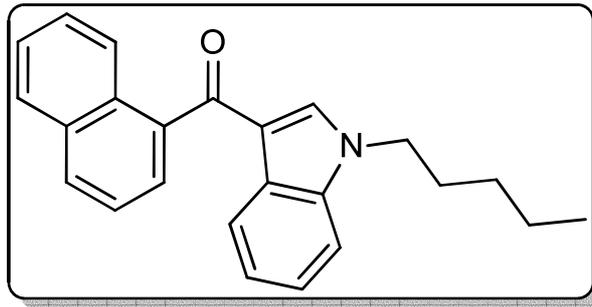


1-Naphthyl-(1-pentylindol-3-yl)methanon



$C_{24}H_{23}NO$ ($M_r=341,45$)

Synonyme: 1-Pentyl-3-naphthoylindol, JWH-018, AM-678

CAS-Nr.: 209414-07-3

Geschichte

Die erfolgreiche Isolierung des Δ^9 -THC aus den weiblichen Blütenständen des gewöhnlichen Hanf (*Cannabis sativa*) im Jahre 1964^[1] ebnete den Weg für die Entwicklung einer Vielzahl strukturell heterogener Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten. Durch Zufall entdeckte die Sterling Research Group in New York während der Suche nach neuen nichtsteroidalen Antiphlogistika, dass das zu den Aminoalkylindolen gehörende Pravadolin mit G-Protein-gekoppelten Rezeptoren im Gehirn von Mäusen interagiert.^[2] In späteren Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass es sich bei diesen Rezeptoren um Cannabinoid-Rezeptoren handelt und verschiedene Aminoalkylindole mit hoher Affinität an diese binden.^[3]

Die Affinität zu den Cannabinoid-Rezeptoren ist bei Aminoalkylindolen mit bicyclischen Substituenten an C-3 des Indols besonders stark ausgeprägt, wobei sich Verbindungen mit 3-(1-Naphthoyl)-Substituenten als ausgesprochen effizient herausstellten.^[4] Durch die Arbeiten von Huffman *et al.* im Jahre 1994 wusste man bereits, dass der am Indol-Stickstoff angebrachte Aminoalkyl-Substituent durch eine unverzweigte Alkyl-Kette ersetzt werden kann und entsprechende Derivate eine Cannabinoid-typische Pharmakologie aufweisen. Die Länge der Alkyl-Kette ist für die Affinität zu den Cannabinoid-Rezeptoren von entscheidender Bedeutung und Verbindungen mit *n*-Pentyl-Substituenten wiesen in den Untersuchungen die höchste Bindungsstärke zu den Rezeptoren auf.^[5] Die erarbeiteten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen führten schließlich zur Entwicklung des äußerst potenten CB₁-

Rezeptor-Agonisten 1-Naphthyl-(1-pentylindol-3-yl)methanon.^[6] Diese Verbindung - deren Trivialname JWH-018 die Initialen des für die Entwicklung verantwortlichen Wissenschaftlers beinhaltet (JWH = John William Huffman) – wurde ausschließlich zum Zwecke der Grundlagenforschung entwickelt und hatte keinen direkten medizinischen Hintergrund.

Nachdem die Verbindung durch die wissenschaftliche Publikation der Öffentlichkeit bekannt gemacht wurde, kam es in den Folgejahren zu einer Verbreitung innerhalb rekreationellen Konsumentenkreisen. Der Handel fand zuerst hauptsächlich über entsprechende Internethändler statt und weitete sich später auf lokal agierende Headshops aus. Besonders auffällig war, dass die Käufer über die Qualität der aktiven Inhaltsstoffe im Unklaren gelassen wurden. Die Hersteller priesen ihr Produkt als Räuchermischung mit ausschließlich natürlichen Inhaltsstoffen an, was sich nach einer Analyse jedoch als falsch herausstellte. Am 15. Dezember 2008 veröffentlichte das in Frankfurt am Main beheimatete Pharmaunternehmen THC Pharm GmbH die Analyseergebnisse aus einer Untersuchung unterschiedlicher Räuchermischungen der Marke „Spice“. Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene Spice-Sorten u.a. nicht standardisierte Mengen des Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten JWH-018 enthielten.^[7]

Biochemie, Pharmakologie und Toxikologie

Es wird in Betracht gezogen, dass die pharmakologischen Effekte von Cannabinoiden hauptsächlich über die beiden bekannten G-Protein-gekoppelten, transmembranen Cannabinoid-Rezeptoren vermittelt werden. JWH-018 fungiert sowohl am CB₁-, als auch am CB₂-Rezeptor als voller Agonist, wobei die Substanz eine leicht erhöhte Selektivität bezüglich des CB₂-Rezeptors aufweist.^[8] Da JWH-018 ähnliche Wirkungen wie andere CB₁-Rezeptor-Agonisten induziert, hat sich die Annahme durchgesetzt, dass die psychoaktive Wirkung von JWH-018 hauptsächlich durch die Interaktion mit den im menschlichen Gehirn weit verbreiteten CB₁-Rezeptoren hervorgerufen wird. So ist bekannt, dass die Aktivierung von CB₁-Rezeptoren zu einer Inhibierung der Sekretion von GABA, bzw. Glutamat führen kann und CB₁-Agonisten somit indirekt anregend (Inhibierung der GABA-Sekretion) oder dämpfend (Inhibierung der Glutamat-Sekretion) wirken können. Die Allgegenwart der CB₁-Rezeptoren und die gleichzeitige Ungleichverteilung anderer Transmittersysteme im zentralen Nervensystem führen dazu, dass CB₁-Rezeptor-

Agonisten vielfältige psychische Wirkungen hervorrufen können. So sind beispielsweise Gehirnregionen wie die Basalganglien oder das Kleinhirn besonders reich an CB₁-Rezeptoren. Da beide Bereiche in der Initiierung und Koordination von Bewegungsabläufen involviert sind, können CB₁-aktive Verbindungen die motorischen Fähigkeiten beeinträchtigen. Des Weiteren ist der Hippocampus - ein Gehirnareal, welches enorm wichtig für die Gedächtniskonsolidierung ist - und der zum Vorderhirn gehörende Anterior olfactory nucleus reich an CB₁-Rezeptoren. Diese Tatsache spiegelt sich in dem Umstand wieder, dass CB₁-aktive Verbindungen sowohl das Gedächtnis, als auch die Wahrnehmung über den Geruchssinn beeinflussen.

Wirkung

Berichten zufolge kann die Substanz geraucht oder oral aufgenommen werden. Einige Konsumenten berichten von einer Cannabis-ähnlichen Wirkung, wohingegen andere von einem intensiveren High und einer längeren Wirkung berichten. Aus verschiedenen Berichten geht hervor, dass die Intensität und Länge der Wirkung in hohem Maße von der Dosierung abhängt.

Nach der inhalativen Applikation von Dosen im unteren mg-Bereich (1 bis 5 mg), wird wiederkehrend von einer veränderten Zeitwahrnehmung, starken euphorischen Gefühlen, körperlicher Entspannung, Appetitanregung und der intensivierten Wahrnehmung von Farben, Geräuschen und Berührungen berichtet. Weiterhin kann es zu einem veränderten Logik-Verständnis, Pseudohalluzinationen und Closed-Eye Visuals (CEV) kommen, weshalb die Wirkung oftmals mit der von psychedelischen Substanzen wie LSD oder Psilocin verglichen wird. Als unangenehme Nebenwirkungen wird oft ein extrem trockener Mund, das Abreißen von Gedankengängen und das Aufkommen von paranoiden Gedanken berichtet. Die Wirkung klingt dosisabhängig nach etwa 2 bis 4 Stunden ab, wobei das Runterkommen von Kopfschmerzen und einer leichten Niedergeschlagenheit begleitet werden kann.^{[9], [10], [11], [12], [13], [14]}

Das Rauchen höherer Dosen (7 bis 50 mg) wird als äußerst unangenehm beschrieben und das Auftreten von Angstgefühlen und paranoiden Gedankengängen ist keine Seltenheit. Die unangenehmen Emotionen können von intensiven und bizarren Pseudohalluzinationen begleitet werden. Diese sich in den Mittelpunkt des Bewusstseins drängenden unangenehmen Wirkungen können den Kontakt zur

Umwelt teilweise völlig verloren gehen lassen, weshalb es nicht selten zu sich selbst verstärkenden Panikattacken kommt. Neben den psychischen Nebenwirkungen wird auch immer wieder von physischen Nebenwirkungen wie starke Übelkeit oder körperliche Schmerzen berichtet. Aufgrund der psychischen Last werden die physischen Nebenwirkungen jedoch in den meisten Fällen als nebensächlich betrachtet.^{[15], [16], [17], [18]}

Potentielle Gefahren

Aus einer Untersuchung zu den menschlichen Stoffwechselprodukten von JWH-018 geht hervor, dass die Verbindung am Naphthyl-Rest - mittels Cytochrom P450-abhängigen Leberenzymen - zu entsprechenden Hydroxyl-Derivaten metabolisiert wird.^[19] Die Bildung aromatischer Alkohole verläuft *in vivo* in der Regeln über hochreaktive Epoxide, wobei diese Zwischenprodukte je nach Reaktivität mit Zellbestandteilen wie Enzymen oder DNA weiter reagieren können. Obwohl bisher keine Untersuchungen zur Karzinogenität von JWH-018 stattgefunden haben, muss nach der Einnahme dieser Verbindung - aufgrund der Bildung entsprechender Metabolite - mit einer krebserregenden Wirkung gerechnet werden.

Gesetz

Am 22. Januar 2009 wurde JWH-018 in die Anlage II des deutschen Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) aufgenommen und ist seitdem als ein verkehrsfähiges, aber nicht verschreibungsfähiges Betäubungsmittel eingestuft.

- [1] Y. Gaoni, R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc* **1964**, *86*, 1646–1647.
- [2] M. R. Bell, T. E. D'Ambra, V. Kumar, M. A. Eissenstat, J. L. Herrmann, J. R. Wetzel, D. Rosi, R. E. Pillion, S. J. Daum, *J. Med. Chem* **1991**, *34*, 1099–1110.
- [3] T. E. D'Ambra, K. G. Estep, M. R. Bell, M. A. Eissenstat, K. A. Josef, S. J. Ward, D. A. Haycock, E. R. Baizman, F. M. Casiano, *J. Med. Chem* **1992**, *35*, 124–135.
- [4] M. A. Eissenstat, M. R. Bell, T. E. D'Ambra, E. J. Alexander, S. J. Daum, J. H. Ackerman, M. D. Gruett, V. Kumar, K. G. Estep, *J. Med. Chem* **1995**, *38*, 3094–3105.
- [5] J. W. Huffman, D. Dai, B. R. Martin, D. R. Compton, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1994**, *4*, 563–566.
- [6] J. L. Wiley, D. R. Compton, D. Dai, J. A. Lainton, M. Phillips, J. W. Huffman, B. R. Martin, *J. Pharmacol. Exp. Ther* **1998**, *285*, 995–1004.
- [7] Christian Steup, *Untersuchung des Handelsproduktes „Spice“*, **2008**.
- [8] M. M. Aung, G. Griffin, J. W. Huffman, M. Wu, C. Keel, B. Yang, V. M. Showalter, M. E. Abood, B. R. Martin, *Drug Alcohol Depend* **2000**, *60*, 133–140.
- [9] Jordan, "Heaven and Hell (Overdose?)", can be found under <http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=76242>.
- [10] skeeter, "Unsuspectedly Down the Rabbit Hole", can be found under <http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=81354>.
- [11] JIMI, "Caution Pays Off Big Time", can be found under <http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=85397>.
- [12] Teknoshaman, "To the Moon", can be found under <http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=87644>.
- [13] Z, "Very Stoned, Very Good", can be found under <http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=82668>.
- [14] Dreamer042, "Dancing with the Jade Lady", can be found under <http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=87264>.
- [15] Bakininmephrica, "First Time - Very Impressed", can be found under <http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=85285>.
- [16] Sean, "Scariest night of my life...", can be found under <http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=83081>.

- [17] Friend of the Devil, "Panic Attack/Death Scare", can be found under <http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=82806>.
- [18] GreenFairy, "Too Much is NOT Pleasant", can be found under <http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=88103>.
- [19] A. Wintermeyer, I. Möller, M. Thevis, M. Jübner, J. Beike, M. A. Rothschild, K. Bender, "In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018", can be found under <http://www.springerlink.com.ubproxy.ub.uni-frankfurt.de/content/47204783248232q1/fulltext.pdf>, **2010**.