

ETWAS FARBE, ETWAS MEHR FARBE, ETWAS MEHR ÜBER FARBEN

## Über farbige Arzneistoffe und den Zusammenhang von Farbigkeit und Wirkung\*

Stoffe (Moleküle) erhalten bekanntlich ihre Farbe dadurch, dass sie einen Teil des auf sie fallenden Lichtes absorbieren. Der nicht absorbierte Anteil des Lichtes wird reflektiert und erscheint als Farbe. Organische Arzneistoffe sind für das menschliche Auge dann farbig, wenn ihre Moleküle eine

entsprechend ausgedehnte chromophore Gruppe enthalten, die eine Lichtabsorption ermöglicht, oder wenn das ganze Molekül ein Chromophor darstellt. Ein Chromophor ist planar und besitzt konjugierte ungesättigte Funktionen (C=C, N=N, C=N, C=O, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, NO<sub>2</sub>). Robert Koch stellte schon als

Landarzt fest, dass bestimmte Farbstoffe eine große Affinität zu lebenden Zellen besitzen. Er konnte Tuberkelbazillen mit Methyleneblau anfärben. Sein Schüler Paul Ehrlich erkannte

\* Herrn Prof. Dr. Dr. Ernst Mutschler in kollegialer Verbundenheit und Bewunderung seiner beruflichen Aktivitäten zum 80. Geburtstag gewidmet.

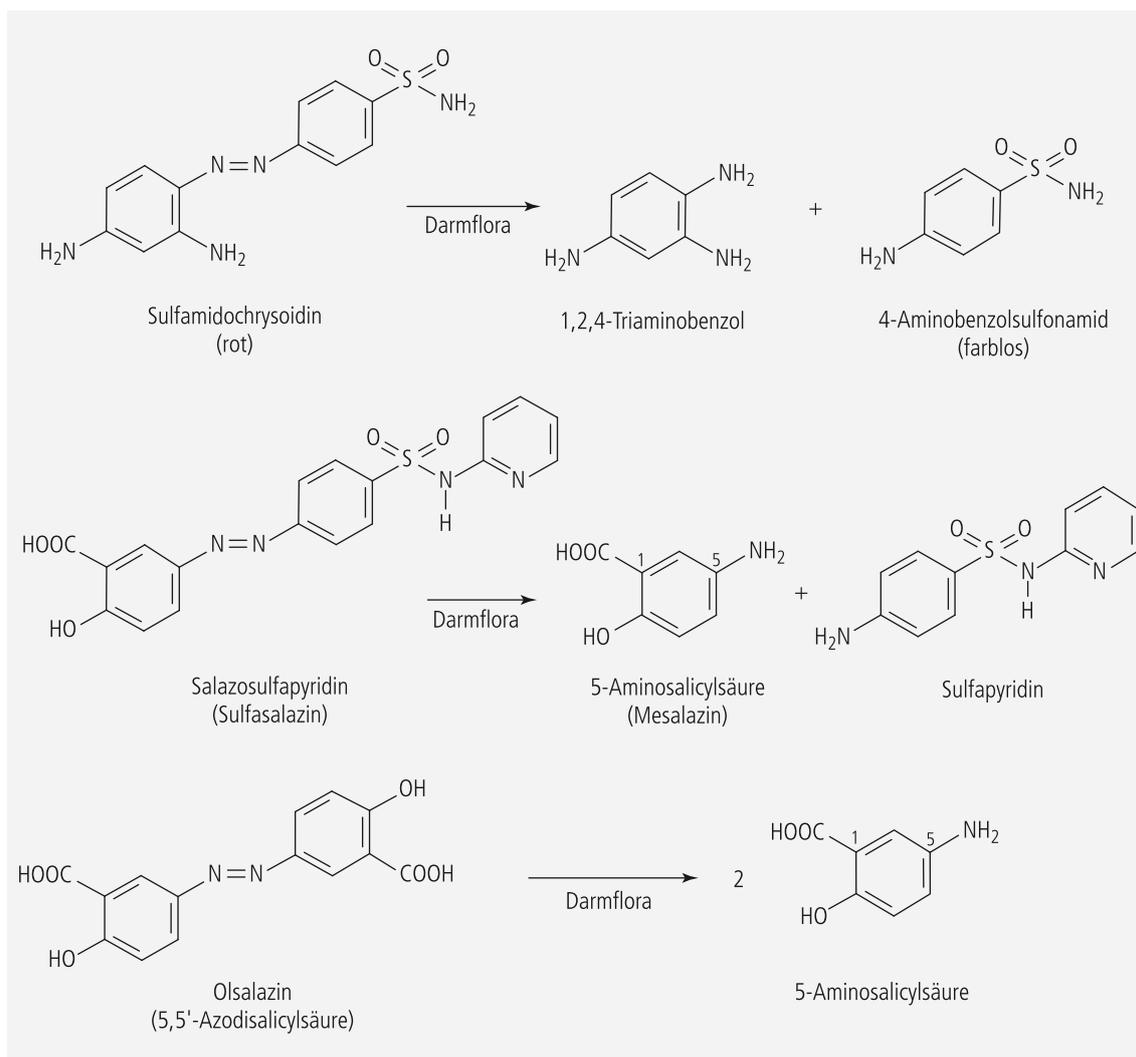
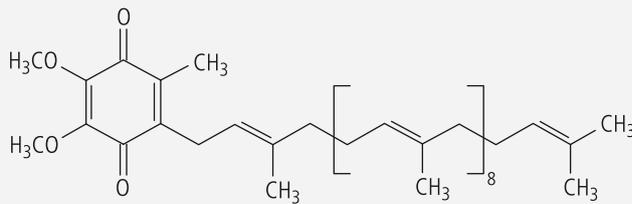
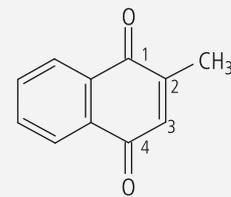
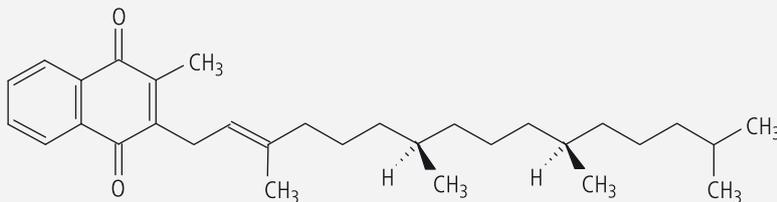
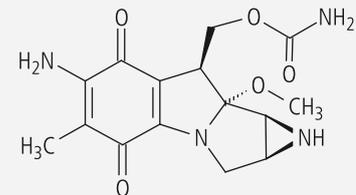


Abb. 1: FARBIGE AZOVERBINDUNGEN

Als Arzneistoffe sind sie Prodrugs farblosere Wirkstoffmoleküle (Ausnahme: Nimesulid, s. Abb. 12).



Ubidecarenon

Menadion (Vitamin K<sub>3</sub>)Phytomenadion (Vitamin K<sub>1</sub>)  
Phyllochinon

Mitomycin

ABB. 2: BENZO- UND NAPHTHOCHINON-DERIVATE.

(1885), dass sich bestimmte Gewebearten mit Methyleneblau selektiv anfärben lassen – Voraussetzung für die verschiedenen Färbemethoden der Pathologie und Histologie.

### Sulfonamide

Die Überlegung, mit Farbstoffen Bakterien nicht nur anzufärben, sondern auch so zu schädigen, dass ihre Vitalität eingeschränkt wird (Bakteriostase) oder dass sie absterben (bakterizide Wirkung), war begründet und veranlasste Georg Domagk, Azofarbstoffe, die zur Färbung von Textilien Anwendung fanden, auf ihre antibakterielle Wirkung zu untersuchen. Schließlich fand das Domagksche Team nach unzähligen Molekülprofilierungen und Tierversuchen im roten Sulfamidochrysoidin einen Farbstoff, der Streptokokken absterben ließ und sich gleichzeitig für den Menschen als ausreichend verträglich erwies. Der Wirkstoff kam 1935 als Prontosil® auf den Markt (Bayer-Werke). Später stellte sich heraus, dass das farbige Prontosil ein Prodrug war, das im Organismus zum farblosen Wirkstoff Sulfanilamid (Prontalbin®) und dem unwirksamen 1,2,4-Triaminobenzol abgebaut wird (Abb. 1). Wenn damit auch ein Zusammenhang zwischen Farbigkeit

und Wirksamkeit ausgeschlossen werden musste, so führten doch die ursprünglichen Überlegungen zur Entwicklung einer hochwirksamen Gruppe von Chemotherapeutika, den Sulfonamiden. Deren therapeutische Bedeutung ging erst durch die Entdeckung des Penicillins und die Entwicklung von Penicillinen mit geeigneten pharmakokinetischen Eigenschaften zurück.

### Chromophor gleich Pharmakophor

Bei anderen farbigen Arzneistoffen ist das enthaltene Chromophor (Farbträger) identisch mit dem Pharmakophor (Wirkungsträger) oder ein wesentlicher Teil desselben. Denken wir beispielsweise an die verschiedenen DNA-interkalierenden Wirkstoffe wie die nativen Anthracycline (orangerot) und Actinomycine (orangerot) oder das synthetische Mitoxantron (tiefblau), die als Zytostatika Verwendung finden (s. u., Abb. 4). Nach Art des Chromophors können farbige Arzneistoffe in verschiedene Gruppen unterteilt werden.

### Chinone, Hydrochinone und chinoide Verbindungen

Wird das einfache 1,4-Benzoquinon als Chromophor preny-

liert, d. h. mit kettenförmig verknüpften Isoprenresten substituiert, so resultieren die Ubichinone, die als Coenzyme Q in fast allen Lebewesen anzutreffen sind und als Elektronenüberträger in der Atmungskette dienen. Im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) ist das Ubidecarenon (Ubichinon-10, Coenzym Q10; Abb. 2) als Arzneistoff beschrieben. Da alle Ubichinone gleichartig wirken, muss postuliert werden, dass die Wirkung an das Chromophor gebunden ist. ▶

#### Chinone, Hydrochinone und chinoide Verbindungen

Ubidecarenon (Q 10)	gelb bis orangefarben
Menadion (Vit. K <sub>3</sub> )	blassgelb
Phytomenadion	intensiv gelb
Anthrachinone	
Emodin	orange bis gelbbraun
Aloeemodin	gelb
Sennoside	gelb
Hypericin	blauschwarze Nadeln*
Anthracycline**	orangerot
Mitoxantron	dunkelblau
Mitomycin	blauviolett
Rifabutin	rötlich-violett
Rifampicin	rötlich-braun

\* in Lösung kirschrot, in alkalischer Lösung grün  
\*\* Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin

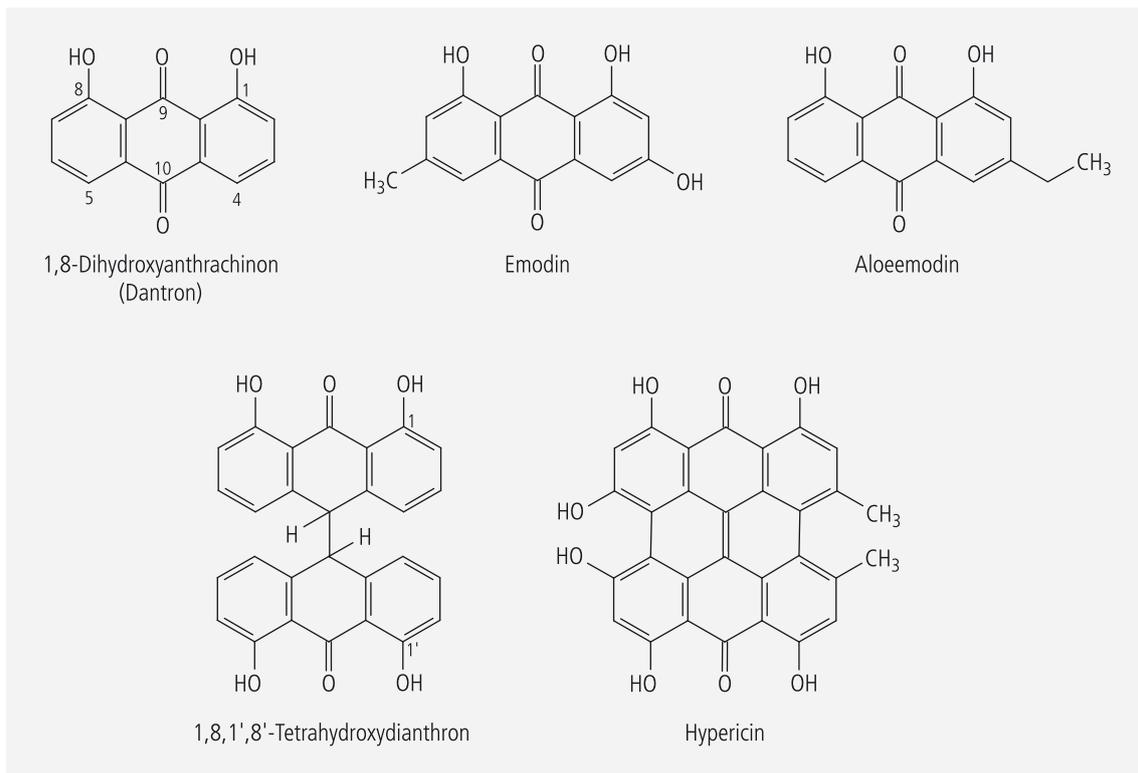


ABB. 3: ANTHRACHINON-DERIVATE IN LAXANZIENDROGEN ODER IM JOHANNISKRAUT.

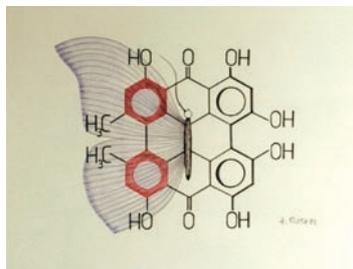
Das denkbar einfachste Naphthochinon-Derivat ist Menadion (2-Methyl-1,4-Naphthochinon, Vitamin K<sub>3</sub>; Abb. 2). Auch in diesem Fall ist das Chromophor Träger der Eigenschaft, die durch Hydroxycumarine verursachte Blutgerinnungshemmung wieder rückgängig machen zu können. Daran ändert sich auch nichts, wenn das Wirkstoffmolekül, wie es im nativen Phytomenadion (Vitamin K<sub>1</sub>; Abb. 2) der Fall ist, durch eine längere Kette prenyliert wird.

Im Mitomycin C (Abb. 2) ist die Partialstruktur des Benzochinon-Chromophors zwar am DNA-alkylierenden Wirkmechanismus beteiligt, aber nicht alleiniges Pharmakophor.

Beim Begriff „Chinone“ denkt jeder Pharmazeut sofort an Anthrachinone, dann an methylierte Di- und Trihydroxychinone und gelangt so zu den Anthraglykosiden, die als Laxanzien in Aloe, Faulbaumrinde, Rhabarberwurzeln oder Sennesblättern enthalten sind. Ihre Aglyka, die zugleich Chromo- und Pharmakophore sind, werden als Emodine bezeichnet, abgeleitet vom sekundären Naturstoff Emodin (Abb. 3). Die Tetrahydroxydianthrone, die ebenfalls in den ge-

nannten Abführdrogen zu finden sind, stellen Dimerisate dar (Abb. 3).

Worauf beruht die laxierende Wirkung der Anthraglykoside? Im Darm werden sie hydrolysiert, worauf die Emodine durch die Aktivität der Colibakterien zu Anthronen oder Anthranolen reduziert werden; diese wirken antiresorptiv (indem sie die Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-abhängige ATPase hemmen) und hydragog.



#### HYPERICIN

oder: Pfauenauge mit pharmakophorem Flügel. Grafik H. Roth, 1993.

Ein anderes natürliches Dimer des Emodins ist das Hypericin (Abb. 3), das als antidepressiver Wirkstoff von Johanniskrautpräparaten Bedeutung erlangt hat. Das Wirkstoffmolekül ist ein durch zwei Methylgruppen substituiertes Chromophor.

Bei den DNA-interkalierenden Wirkstoffen mit Anthrachinon-Partialstruktur (Abb. 4) ist die Identität von Chromophor und Pharmakophor über jeden Zweifel erhaben. Die planare Struktur schiebt sich zwischen die Basen der DNA und hemmt dadurch die Nucleinsäuresynthese. Die Ansamycine Rifampicin, Rifabutin und Analoga bestehen aus einem Naphthohydrochinon-Chromophor, das von einer langen, ringförmigen aliphatischen Kette überspannt ist (Abb. 5). Strukturelle Voraussetzung für die antimykobakterielle Wirkung ist neben der Präsenz von zwei freien OH-Gruppen an der Kette auch das Vorhandensein von zwei Sauerstoff-Funktionen, die Bestandteile des Chromophors darstellen.

#### Polyene

Zu den ernährungsphysiologisch „gesündesten“ Polyenen gehören die Carotinoide. Als Prototypen werden hier das Beta-carotin, das Lutein (Abb. 6) und das Zeaxanthin genannt – das erstere, weil es das wichtigste, bekannteste und am häufigsten (bewusst oder unbewusst) konsumierte Carotin ist,

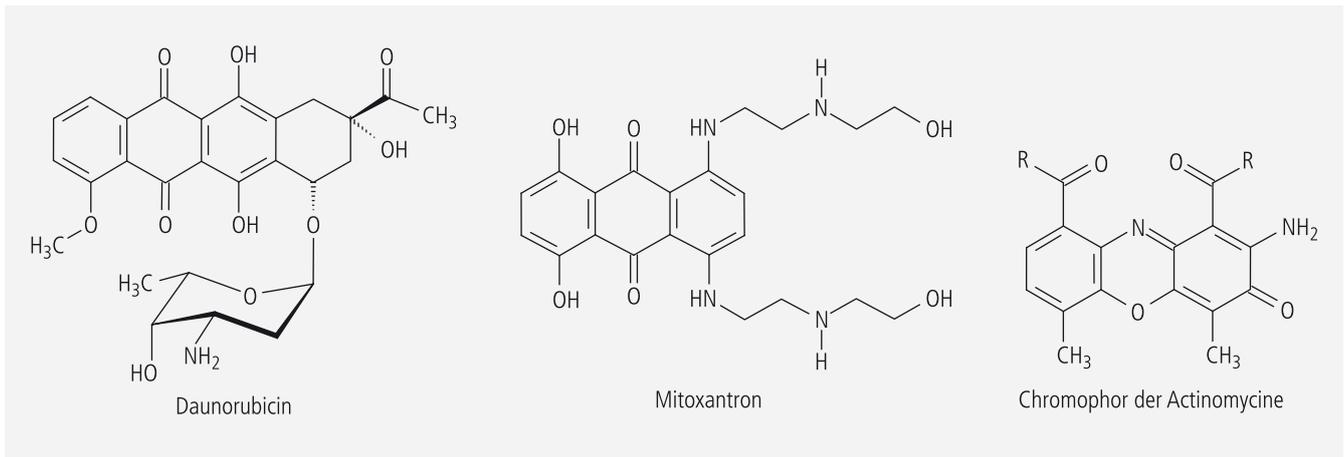


Abb. 4: DNA-INTERKALIERENDE ZYTOSTATIKA MIT ANTHRACHINON- ODER PHENOXAZIN-GRUNDSTRUKTUR.

die beiden anderen, weil sie zusammen das makuläre Pigment ausmachen.

Da bei ihnen die ganzen Moleküle Chromophore darstellen, sind Chromophor und Pharmakophor identisch.

Carotinoide senken das Risiko für degenerative Erkrankungen, indem sie Zellen vor der schädigenden Einwirkung reaktiver Sauerstoffspezies schützen; dabei bilden sie resonanzstabilisierte Carotin-Radikale, die mithilfe von Ubichinonen oder Ascorbinsäure regeneriert werden.

Lutein und Zeaxanthin schützen das Auge vor einer meist altersbedingten Makuladegeneration, weshalb sie als Arzneistoffe zur Substitutionstherapie geeignet sind.

Viele Carotinoide, an der Spitze das Betacarotin, sind physiologisch als Provitamine A von Bedeutung. Vitamin A (Retinal, Abb. 6) ist Bestandteil des Sehpurpurs und als ganzes Chromo-

phor direkt am Sehprozess beteiligt.

Tretinoin (Vitamin-A-Säure, Retinsäure, Abb. 6) wird als lokales Therapeutikum bei verschiedenen Akneformen eingesetzt und entfaltet seine Wirkung als unverändertes Chromophor. Isotretinoin (Abb. 6) wird als orales Reservetherapeutikum zur Behandlung der Akne verwendet. Wirksam ist ein oxidativer Metabolit, der selbst auch ein Chromophor darstellt.

Acitretin (Abb. 6) ist ein selektiver Retinsäurerezeptor-Agonist und bei schweren Verhornungsstörungen der Haut wie Psoriasis vulgaris indiziert. Die Wirkung seines aktiven Metaboliten ist an das Chromophor gebunden.

Antimykotische Polyen-Antibiotika wie Amphotericin B (Abb. 7), Nystatin oder Natamycin sind amphiphil; sie besitzen einen hydrophilen und einen lipophilen Bereich, der im Wesentlichen aus einer Polyenkette be-

steht. Indem diese mit dem Ergosterol in der Zellwand von Pilzen lipophile Komplexe bildet, entstehen feinste Poren, durch welche Ionen austreten können. Man kann also folgern, dass das lipophile Chromophor wesentlich an der antibiotischen Wirkung der Polyen-Antibiotika beteiligt ist.

**Polyene**

Carotinoide	
Betacarotin u. ä.	braunrot
Lutein	granatrot
Zeaxanthin	orange-gelb
Retinolacetat (Vit. A)	blassgelb
Acitretin	gelb bis grünlich-gelb
Tretinoin	gelb bis orangefarben
Isotretinoin	gelb
Antibiotika	
Amphotericin B	gelb bis orangefarben
Nystatin	gelb bis bräunlichgelb

**Substituierte, farbige Heterocyclen**

**Monoheterocyclen**

Zu den monocyclischen Verbindungen gehören Dihydropyridin-, Furan-, Imidazol- und Pyrazin-Derivate. Nifedipin, Nimodipin, Nitrendipin und viele weitere Dihydropyridin-Derivate (Abb. 8) entfalten ihre antihypertensive Wirkung, indem sie an bestimmte Calciumkanäle binden. Daran sind die freie NH-Gruppe und eine Carboxylgruppe des Chromophors beteiligt.

Die 5-Nitro-furan-Derivate Nitrofurantoin, Nitrofurantoin und Nitrofurantoin sowie das 5-Nitro-

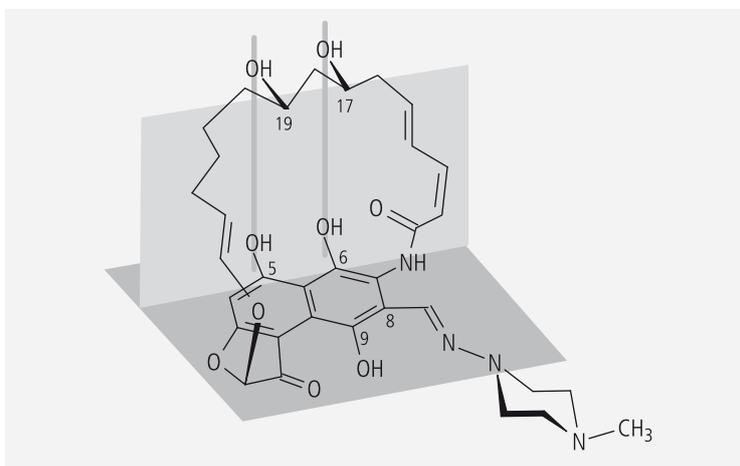
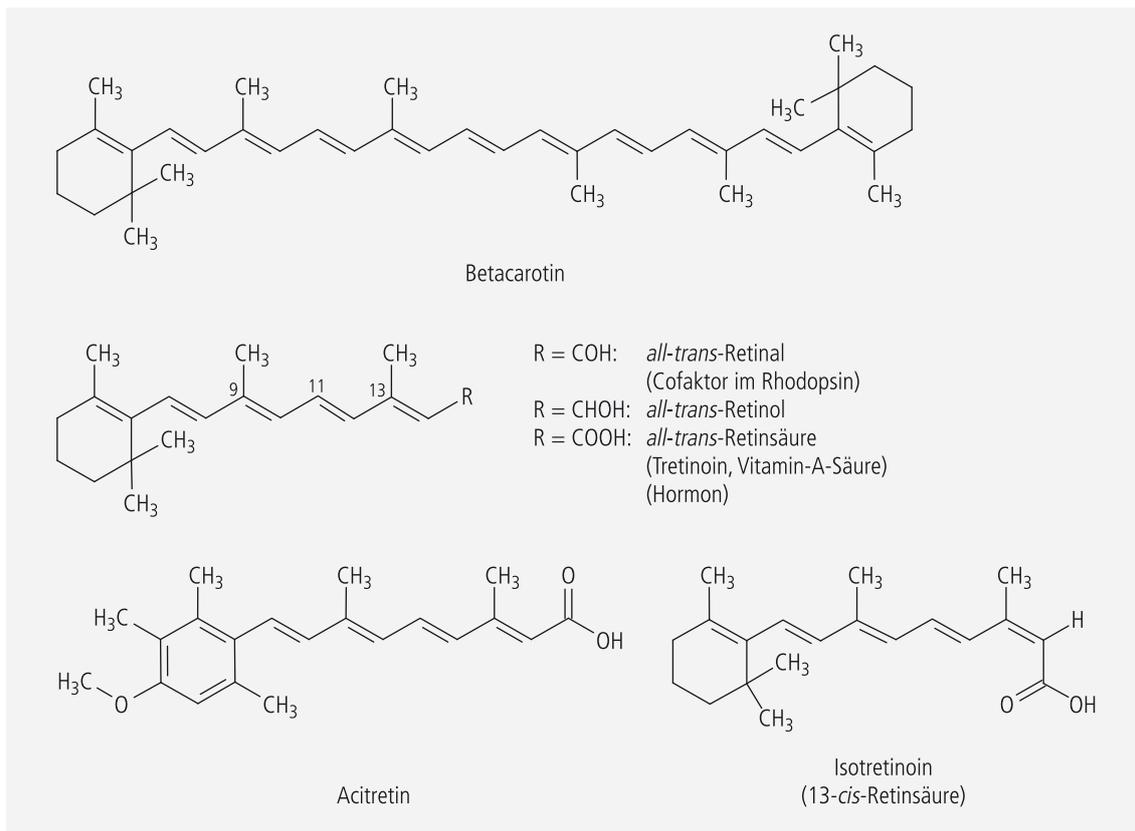


Abb. 5: RIFAMPICIN – die flach liegende Partialstruktur ist das Chromophor.



**ABB. 6: CAROTINOIDE** Hier sind Chromophor und Pharmakophor identisch.

imidazol-Derivat Metronidazol (Abb. 8) interferieren mit der DNA-Funktion von anaeroben Bakterien und Protozoen. Obwohl der Wirkmechanismus dieser Stoffe noch nicht völlig geklärt ist, weiß man, dass die Nitroverbindungen in der Zelle zu wirksamen Metaboliten reduziert werden; die Chromophore besitzen somit Prodrug-Charakter.

Das kaliumsparende Diuretikum Amilorid ist ein chloriertes, basisch substituiertes Pyrazin-

Derivat und stellt als Ganzes ein Chromophor dar.

**Heterobicyclen**

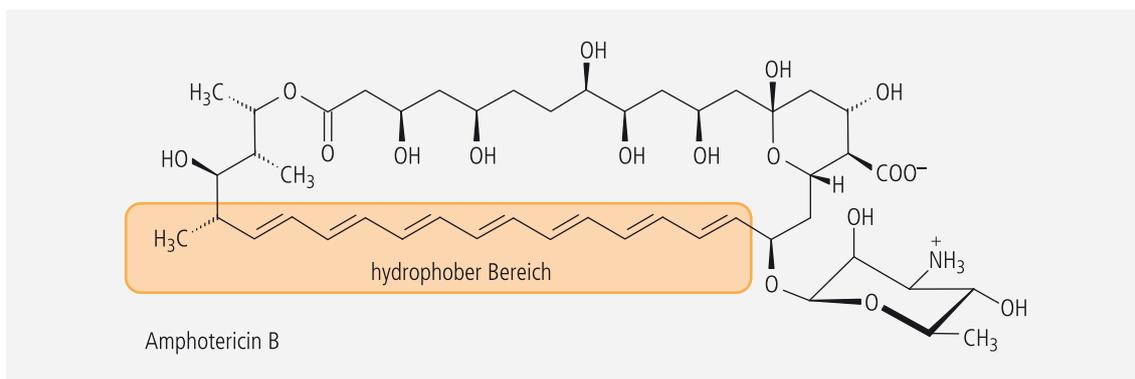
Zu den bicyclischen Verbindungen gehören Indol-, Chinolon-, Benzodiazepin- und Pteridin-Derivate.

Da die Metaboliten des Indolderivats Indometacin (Abb. 9) unwirksam sind, darf man davon ausgehen, dass es in toto als COX-Hemmer agiert.

Die Gyrasehemmer Ciprofloxacin (Abb. 9), Ofloxacin, Pipe-

midsäure – und wie sie alle noch heißen – bilden einen ternären Komplex mit DNA und dem Enzym Gyrase, der durch Magnesium-Ionen stabilisiert wird. Da dabei das intakte Molekül gebunden wird, ist sein Chromophor auch Träger der Wirkung.

Benzodiazepin-Derivate, die als Tranquillanzien, Anxiolytika, Hypnotika, Antiepileptika und Muskelrelaxanzien eingesetzt werden, können dem menschlichen Auge gelb (Nitrazepam, ▷



**ABB. 7:** Mithilfe ihrer lipophilen (hydrophoben) Partialstruktur, die zugleich das Chromophor darstellt, dringen Polyen-Antibiotika (hier: Amphotericin B) in die Zellwand von Pilzen ein und perforieren sie durch Wechselwirkungen mit Ergosterol.

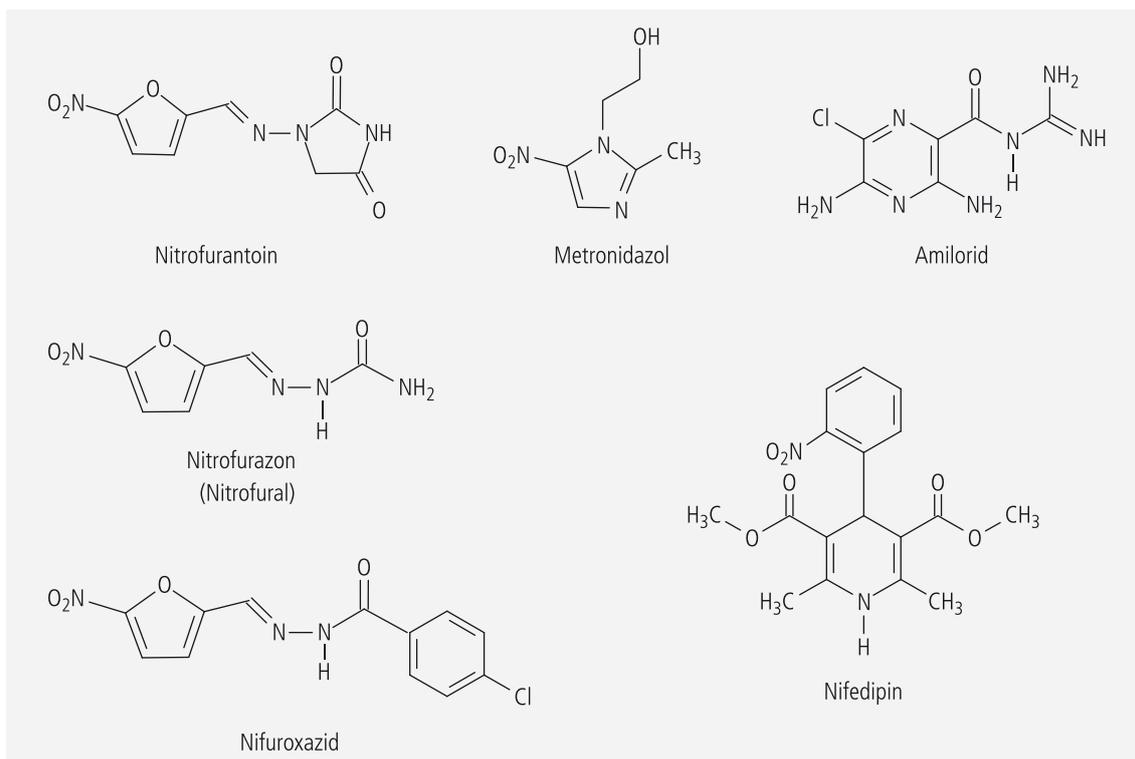


ABB. 8: ARZNEISTOFFE MIT MONOHETEROCYCLISCHER GRUNDSTRUKTUR.

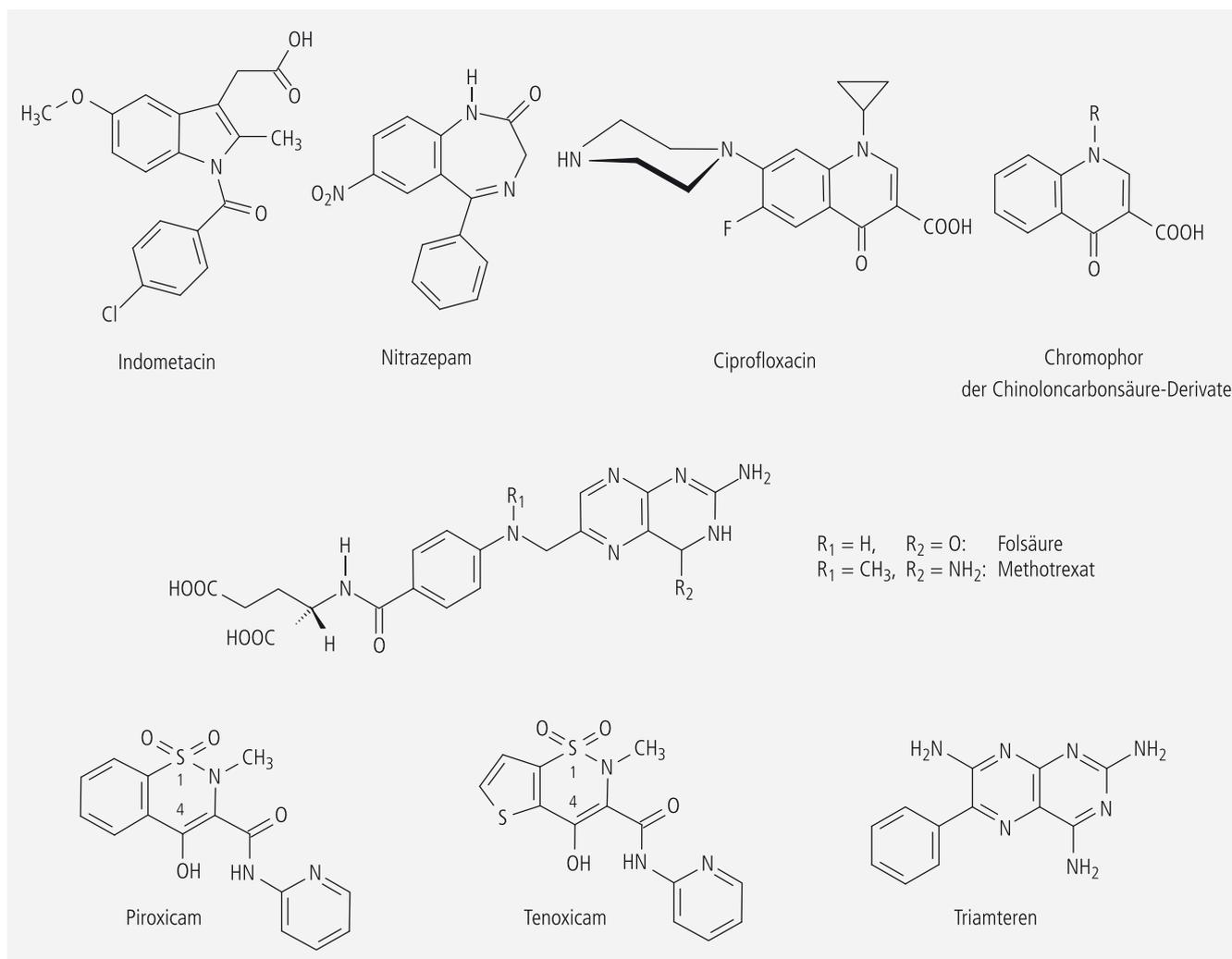


ABB. 9: ARZNEISTOFFE MIT HETEROBICYCLISCHER GRUNDSTRUKTUR.

Substituierte, farbige Heterocyclen	
<b>monocyclisch</b>	
Dihydropyridine	
Nifedipin	gelb
Nimodipin	hellgelb
Nitrendipin	gelb
Furane	
Nifuroxazid	leuchtend gelb
Nitrofural (Nitrofurazon)	gelb
Nitrofurantoin	gelb
Imidazol: Metronidazol	weiß bis schwach gelblich
Pyrazin: Amilorid	blaugelb bis grünlich
<b>bicyclisch</b>	
Indol: Indometacin	weiß bis gelb
Chinolone	
Ciprofloxacin	blaugelb
Ofloxacin	hellgelb
Pipemidsäure	gelb
Pteridine	
Folsäure u. Methotrexat	gelb bis orange
Triamteren	gelb
Benzodiazepine	
Nitrazepam	gelb
Chlordiazepoxid	weiß bis hellgelb
Midazolam (tricyclisch!)	weiß bis gelblich
Thiazine	
Benzothiazin: Piroxicam	weiß bis schwach gelb
Thienothiazin: Tenoxicam	gelb
<b>tricyclisch</b>	
Acridin: Ethacridinlactat	gelb
Isoalloxazin: Riboflavin	gelb bis orange
Phenoxazone: Actinomycine, Dactinomycin	orangerot
<b>tetracyclisch</b>	
(Dihydro-) Porphyrine*	rot
Corrin: Cyanocobalamine (Vitamine B <sub>12</sub> )	dunkelrot

\* Hämatorporphyrin, Verteporfin, Temoporfin

Abb. 9), weiß bis gelblich (Chlordiazepoxid) oder weiß (Lorazepam, Oxazepam, Tenazepam) erscheinen. Das gilt auch für die tricyclischen Vertreter dieser Arzneistoffgruppe (z. B. Alprazolam weiß, Midazolam weiß bis gelblich). Benzodiazepine binden als unveränderte Moleküle an Untereinheiten von GABA-Rezeptoren und werden dadurch wirksam. Die anhaftenden Substituenten verändern die pharmakokinetischen Eigenschaften. Ihre Wirkung ist also an das Chromophor gebunden, das auch dann als Chromophor anzusehen ist, wenn die Sub-

stanz unserem Auge weiß erscheint (viele Insekten z. B. sehen Verbindungen farblich, die uns farblos erscheinen). Das B-Vitamin Folsäure und ihr Antagonist Methotrexat (Abb. 9) sind Pteridin-Derivate. Zur Entfaltung ihrer Wirkung muss ihre chromophore Partialstruktur über die Dihydro- zur Tetrahydro-Form reduziert werden. Das Chromophor stellt demnach ein partielles Prodrug dar. Ein synthetisches Pteridin ist ferner das Diuretikum Triamteren, das insgesamt ein Chromophor repräsentiert (Abb. 9). Oxicame vom Typ des Piroxicams oder Tenoxicams (Abb. 9) stellen substituierte Benzothiazine bzw. Thienothiazine dar, die als COX-Hemmer entzündungshemmende und analgetische Wirkungen zeigen. Strukturelle Wirkungsvoraussetzungen sind eine chromophore Teilstruktur und eine vinyloge Säurefunktion.

### Heterotricyclen

Farbige Acridin-, Isoalloxazin- und Phenoxazin-Derivate gehören zu den tricyclischen Verbindungen.

### „Weiß bis gelb oder schwach gelblich“

Wenn ein Arzneistoff im Europäischen Arzneibuch im Abschnitt „Eigenschaften“ als weiß bis gelblich (wie Indometacin) oder als weiß bis schwach gelblich (wie Diclofenac-Kalium/Natrium) bezeichnet wird, so handelt es sich dabei nicht um einen weißen Stoff, der durch einen gelben Stoff verunreinigt ist. Denn die Farbe (Farbigkeit) einer Verbindung wird nicht nur durch das darin enthaltene Chromophor bestimmt, sondern auch von Kristallfeld-, Beugungs- und Interferenzprozessen beeinflusst. Dagegen können Angaben „weiß bis fast weiß“ oder „weiß bis schwach grauweiß“ u. U. auch auf grenzwertigen Verunreinigungen beruhen.

Beim Ethacridin (Abb. 10), dessen Anwendung als Antidiarrhikum allerdings problematisch ist, sind Chromophor und Pharmakophor wiederum identisch. Die Bezeichnungen Riboflavin oder Lactoflavin für Vitamin B<sub>2</sub> weisen schon darauf hin, dass es ein gelbes Chromophor enthält. Es ist das 7,8-Dimethyl-isoalloxazin, das ein Redoxsystem darstellt (Abb. 10), auf dem die Funktionen der Flavin-Enzyme beruhen. Der chromophore Teil des Vitamins ist also eindeutig der Wirkungsträger. Die tricyclischen Actinomycine als DNA-interkalierende Wirkstoffe wurden eingangs schon erwähnt; ihre chromophore Partialstruktur ist ein carboxyliertes Phenoxazin (Abb. 4).

### Heterotetracyclen

Farbige tetracyclische Verbindungen sind einige Porphyrinabkömmlinge (Abb. 11), die zur photodynamischen Therapie eingesetzt werden, wie Hämatorporphyrin, Verteporfin oder Temoporfin. In diesen Fällen ist das Chromophor die *Conditio sine qua non*, da es nach Applikation des Wirkstoffs und geeigneter Bestrahlung den tumorschädigenden Effekt auslöst (siehe „Photodynamische Therapie“ in DAZ 2003, S. 3362 bis 3368). Zu nennen sind hier auch die Cobalamine (Vitamin-B<sub>12</sub>-Gruppe), welchen als Gerüst das Corrin (Abb. 11) mit dreiwertigem Kobalt als Zentralatom zugrunde liegt. Corrin unterscheidet sich vom Porphyrin durch einen – aus Sicht der Biosynthese – nachträglich eingebauten „Webfehler“. Im zentrosymmetrischen Porphyrin sind vier Pyrrol-Einheiten durch je eine Methin-Gruppe ringförmig miteinander verbunden. Das Corrin unter-

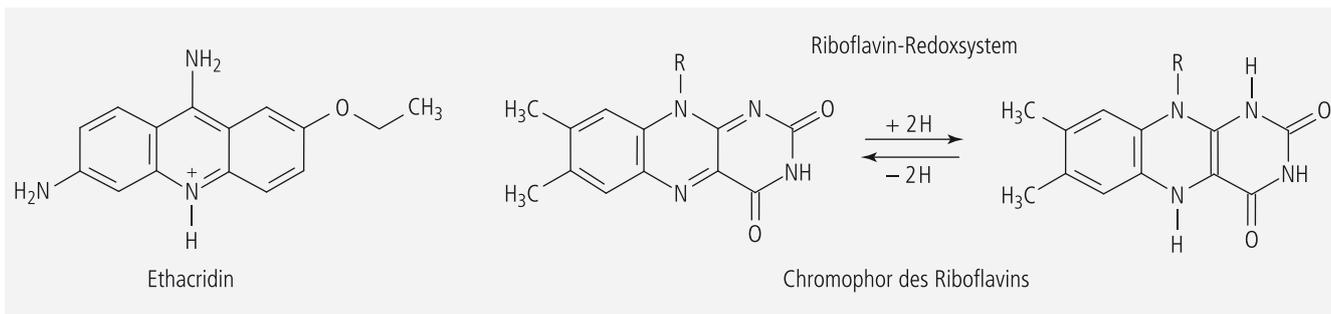


Abb. 10: WIRKSTOFFE MIT HETEROTRICYCLISCHER GRUNDSTRUKTUR.

scheidet sich davon durch das Fehlen einer Methingruppe zwischen Ring A und Ring D und eine geringere Anzahl von Doppelbindungen, was seiner Farbkraft aber keinen Abbruch tut. Das Cobalamin mit der höchsten praktischen Bedeutung ist das dunkelrote Cyanocobalamin. Es wird zur Substitutionstherapie bei perniziöser Anämie eingesetzt. Die Funktion der Cobalamine als Coenzyme verschiedener Stoffwechselprozesse ist an das intakte Molekül mit zentralem Chromophor gebunden. **Azofarbstoffe**, die heute noch als Arzneimittel verordnet werden, sind Olsalazin und Sulfasalazin (Abb. 1). Die beiden intestinalen Antiphlogistika stellen Prodrugs dar, die zu 5-Aminosalicylsäure, dem eigentlichen Wirkstoff, metabolisiert werden.

### Weitere farbige Arzneistoffe

Die gelben Tetracycline (Abb. 12) besitzen chromophore Teilstrukturen, die wesentlich zu ihrer antibiotischen Wirkung beitragen. Der präferenzielle COX-2-Hemmer Nimesulid (in Deutschland nicht als Humanarzneimittel zu-

gelassen) ist ein Sulfonamid mit einer Nitrobenzolgruppe (Abb. 12). Im Gegensatz zu den eingangs erläuterten Sulfonamiden mit einer Azogruppe ist Nimesulid kein Prodrug, sondern in unveränderter Form wirksam. Die Farbigkeit anorganischer Salze und Verbindungen beruht

Farbige Elemente, die als Arzneistoffe benutzt wurden (heute obsolet), sind Schwefel und Iod.

**Schlussbemerkung.** Wenn Sie einen Chemiker, einen Apotheker oder einen Arzt fragen, ob es viele farbige Arzneistoffe gibt (ich habe es getan), so lautet die

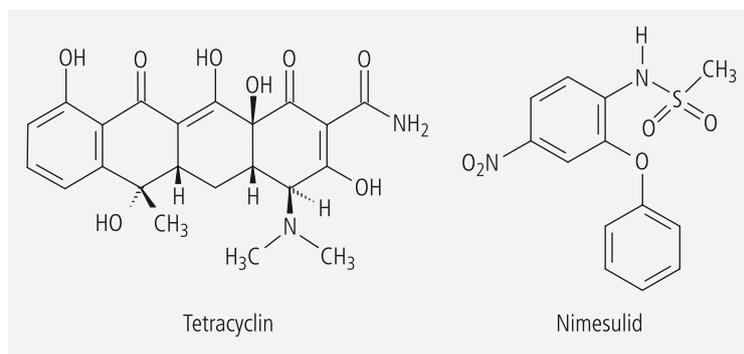


Abb. 12: Beim (nicht-planaren) Tetracyclin sind nur Teilstrukturen chromophor (links und rechts oben). Nimesulid verdankt seine Farbe der Nitrobenzolgruppe. Es ist ein Sulfonamid, das als COX-Hemmer wirkt.

in der Regel auf der Farbe des darin enthaltenen Metallatoms oder Metallkations, z. B.:  
 Bismut gelb,  
 Eisen(II) grün,  
 Eisen(III) bräunlich,  
 Kupfer(II) grün bis blau,  
 Mangan rosa,  
 Natrium gelb.

Antwort meistens „nein, höchstens einige wenige“.  
 Würde man nach der Beteiligung der farbgebenden Strukturen an der pharmakologischen Wirkung von Arzneistoffen fragen, so wäre die Antwort vermutlich „selten“.  
 Der aufmerksame Leser des vorliegenden Essays wird diese Meinungen revidieren müssen. ◀

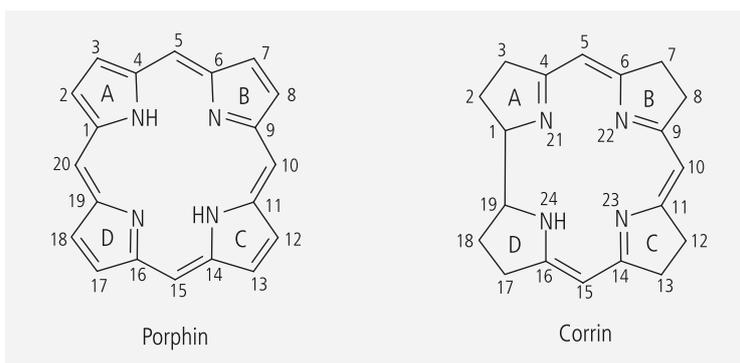


Abb. 11: TETRACYCLISCHE Grundgerüste von Porphyrinen und Cobalaminen.

### Autor

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h. c.  
 Hermann J. Roth  
 Friedrich-Naumann-  
 Str. 33,  
 76187 Karlsruhe  
 www.h-roth-kunst.com  
 info@h-roth-kunst.com

