

- 1.** Erläutern Sie den Begriff „Bioisosterie“!
- 2.** Nennen Sie drei Beispiele für den bioisosteren Austausch!
- 3.** Was versteht man unter dem Begriff „Biotransformation“?
- 4.** Welche Phasen der Biotransformation kann man unterscheiden?
- 5.** Nennen Sie Phase-I-Reaktionen!
- 6.** Welche der genannten Reaktionen besitzt die größte Bedeutung?
- 7.** Was ist Cytochrom P450?

1. Unter dem Begriff „Bioisosterie“ versteht man den Austausch funktioneller Gruppen gegen sterisch und elektronisch verwandte Gruppen zur Optimierung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften eines Arzneistoffs ohne Veränderung seiner pharmakologischen Wirkung.
2. Beispiele für den bioisosteren Austausch sind: □ Fluor kann durch Chlor oder eine Nitrogruppe bioisoster ersetzt werden, □ die Carbonsäuregruppe ist bioisoster zum Tetrazolring oder zur Sulfonamidgruppe, □ Carbonsäureamide lassen sich bioisoster durch Thioamide austauschen.
3. Als Biotransformation bezeichnet man die im Körper ablaufende chemische Modifikation von Arzneistoffen und Xenobiotika. Sie erfolgt hauptsächlich in der Leber, daneben aber auch in Niere, Lunge, Blut und Haut, und dient dazu, lipophile Substanzen in hydrophile Metabolite zu überführen, die dann über den Harn oder die Galle ausgeschieden werden können.
4. Die Biotransformation lässt sich in zwei Phasen unterteilen: In der Phase I finden oxidative, reduktive, hydrolytische und decarboxylierende Reaktionen statt. In der sich daran anschließenden Phase II erfolgen in der Regel Konjugationsreaktionen mit aktivierten körpereigenen hydrophilen Verbindungen wie Glucuronsäure oder Gluthation. Die Biotransformation ist kein zielgerichteter Prozess, sondern basiert hauptsächlich auf Enzymen, die eine geringe Substratspezifität aufweisen.
5. Zu den Phase-I-Reaktionen gehören: □ Oxidationen, □ Reduktionen, □ Hydrolysen, □ Eliminationen.
6. Oxidationen sind die wichtigsten Phase-I-Reaktionen. Für den Ablauf dieser Reaktionen sind mikrosomale Monooxygenasen verantwortlich, die als zentralen Baustein das Cytochrom P450 oder eines seiner Isoenzyme aufweisen.
7. Das Cytochrom P450 ist ein membranständiges Hämoprotein, das aus einem zentralen Eisen-Atom und einem Porphyrin-Molekül aufgebaut ist. Während der Oxidationsreaktion findet ein reversibler Valenzwechsel des zentralen Eisen-Atoms von Fe(II) zu Fe(III) statt.

- 1.** Was passiert, wenn die exocyclische Doppelbindung der Thioxanthen-Derivate hydriert wird?
- 2.** Nennen Sie drei Vertreter der Thioxanthene!
- 3.** Wie kann Chlorprothixen nasschemisch nachgewiesen werden?
- 4.** Was sind Butyrophenone?
- 5.** Nennen Sie drei Vertreter aus der Gruppe der Butyrophenone!
- 6.** Worauf beruht der Identitätsnachweis von Haloperidol mit Dinitrobenzol und ethanolischer Kalilauge?
- 7.** Wie unterscheiden sich atypische Neuroleptika von klassischen Neuroleptika?
- 8.** Nennen Sie drei Vertreter aus der Gruppe der atypischen Neuroleptika!

## Lösung

1. Durch Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung kommt es zum Wirkungsverlust der Thioxanthen-Derivate.
2. Zu den Thioxanthenen gehören Chlorprothixen, Zuclopenthixol und Flupentixol.
3. Analog den Phenothiazin-Derivaten geben Thioxanthene mit oxidierend wirkenden, konzentrierten Säuren eine auf der Bildung von Radikalen beruhende Farbreaktion. Chlorprothixen färbt sich nach Zugabe von 65%iger Salpetersäure rot. Wird die Lösung anschließend mit Wasser verdünnt, zeigt sie im UV-Licht eine grüne Fluoreszenz.
4. Butyrophenone sind Neuroleptika, die sich vom 1-Phenylbutan-1-on ableiten und vielfach eine hohe antipsychotische Potenz aufweisen.
5. Haloperidol, Melperon und Pipamperon sind Vertreter der Butyrophenone.
6. Wird Haloperidol mit Dintrobenzollösung und ethanolischer Kalilauge versetzt, so entsteht zunächst eine Violettfärbung, die nach einiger Zeit in Rotbraun übergeht. Die Reaktion beruht auf der in alkalischer Lösung ablaufenden Janovski-Reaktion der aciden  $\alpha$ -Methylen-Funktion ( $\alpha$ -Ketomethylen-Struktur) mit Dinitrobenzol. Dabei ist die zunächst entstehende violette Färbung vermutlich auf das entsprechende Meisenheimer-Salz zurückzuführen, das in Gegenwart von Luftsauerstoff langsam zum rotbraunen Zimmerman-Salz oxidiert wird.
7. Atypische Neuroleptika unterscheiden sich von den klassischen Neuroleptika durch geringere oder fehlende extrapyramidalen UAW bei gleicher antipsychotischer Wirksamkeit sowie durch die Beeinflussung der kognitiven Störungen und der „Minus-Symptomatik“.
8. Zu den atypischen Neuroleptika zählen u. a. Clozapin, Olanzapin und Risperidon.

1. Was versteht man unter der Apomorphin-Umlagerung?
2. Welche Nachweisreaktionen beruhen auf der Apomorphin-Umlagerung?
3. Was passiert, wenn Morphin mit Kaliumhexacyanoferrat(III)- und Eisen(III)-chlorid-Lösung versetzt wird?
4. Wie wird Morphin biotransformiert?
5. Welche strukturellen Voraussetzungen sind zur Bindung einer Substanz an Opioid-Rezeptoren notwendig?

1. Die Apomorphin-Umlagerung ist eine säurekatalysierte Umlagerung des Morphinan-Grundgerüstes, deren treibende Kraft das Bestreben des Rings C zur Aromatisierung ist. Voraussetzung für die Apomorphin-Umlagerung sind eine Hydroxygruppe in Position 6, eine C-6-C-7-Doppelbindung, ein quartäres C-Atom in Position 13 sowie ein Proton an Position 14.
2. Die Reaktionen nach Fröhde (Violettfärbung mit Schwefelsäure/Ammoniummolybdat), Husemann (Rotfärbung mit Schwefelsäure/Salpetersäure), Mandelin (Violettfärbung mit Schwefelsäure/Ammoniumvanadat) und Pellagri (organische Phase rot, wässrige Phase grün mit Schwefelsäure/Neutralisation/Iod/Ausschütteln in Diethylether) beruhen auf der säurekatalysierten Umlagerung von Morphin zum Apomorphin. Alle Morphin-Derivate mit einer Hydroxygruppe in 6-Stellung und einer Doppelbindung zwischen C-7 und C-8 (also auch Codein, Ethylmorphin u.a.) zeigen diese Umlagerung.
3. Wird Morphin mit Kaliumhexacyanoferrat(III)- und Eisen(III)-chlorid-Lösung versetzt, bildet sich eine blaue Färbung. In einem radikalischen Reaktionsmechanismus wird Pseudomorphin gebildet, das mit Eisen(III)-Ionen die Blaufärbung verursachen soll. Die Blaufärbung resultiert jedoch auch aus der Reduktion von Hexacyanoferrat(III) zum Hexacyanoferrat(II), welches mit Eisen(III)-Ionen das Berliner Blau bildet.
4. Morphin unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Effekt und wird an der phenolischen Hydroxyfunktion glucuronidiert. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich als 3-O-Glucuronid. Oxidative N-Demethylierung spielt nur eine untergeordnete Rolle.
5. Wichtige Voraussetzung für die Bindung einer Substanz an Opioid-Rezeptoren ist das Tyramin-Motiv, welches dem terminalen Tyrosin-Rest der natürlichen Agonisten entspricht. Die Bindung an den Opioid-Rezeptor erfolgt dabei hauptsächlich über zwei Wasserstoffbrücken-Bindungen, die z.B. im Morphin zur Fixierung des protonierten Stickstoffs und der phenolischen Hydroxygruppe beitragen. Codein, dessen phenolische Hydroxygruppe im Vergleich zum Morphin verethert wurde, besitzt eine deutlich vermindernde Affinität zu Opioid-Rezeptoren.

- 1.** Benennen Sie drei Vertreter der Schleifendiuretika!
- 2.** Welche Leitstrukturen besitzen Schleifendiuretika?
- 3.** Wie kann Furosemid dargestellt werden?
- 4.** Beschreiben Sie das Verhalten von Furosemid in Gegenwart von Licht!
- 5.** Wie kann die photochemische Stabilität von Furosemid erhöht werden?
- 6.** Mit welchen nasschemischen Nachweisreaktionen kann Furosemid identifiziert werden?
- 7.** Wo greifen Schleifendiuretika im Organismus an?

1. Furosemid, Torasemid und Piretanid gehören zu den Schleifendiuretika.
2. Obwohl die Schleifendiuretika eine chemisch sehr heterogene Gruppe darstellen, sind zwei große Entwicklungslinien erkennbar: zum einen die sulfamoylsubstituierten Aminobenzoësäure-Derivate (Furosemid) und zum anderen Etacrynsäure und verwandte Substanzen.
3. Zur Darstellung von Furosemid wird zunächst 2,4-Dichlorbenzoësäure mit Chlorsulfonsäure in 5-Stellung chlorosulfoniert und bei 0°C mit konzentriertem Ammoniak in das entsprechende Sulfonamid übergeführt. Von den beiden Chloratomen des Sulfonamids lässt sich das reaktivere mit überschüssigem Furfurylamin unter Bildung von Furosemid nucleophil substituierten.
4. Furosemid ist sowohl in fester als auch in wässriger Lösung photochemisch instabil. Die zunächst farblosen Lösungen färben sich durch Lichteinwirkung erst gelb, dann gelbbraun und schließlich rotbraun. Dabei werden durch photochemische Hydrolyse zunächst die disubstituierte Anthranilsäure und 2-Hydroxymethylfuran gebildet. Letzteres reagiert photochemisch weiter zu Lävulinsäure.
5. Eine Erhöhung der photochemischen Stabilität von Furosemid kann durch Zusatz von Antioxidanzien wie Natriumsulfit, Methionin oder Cystein erreicht werden.
6. Wird Furosemid in salzsaurer Lösung unter Rückfluss erhitzt, erfolgt eine hydrolytische Spaltung in die entsprechende disubstituierte Anthranilsäure und in 2-Hydroxymethylfuran. Das Anthranilsäure-Derivat wird anschließend diazotiert und mit Naphthylethylendiamin zu einem rotvioletten Azofarbstoff gekuppelt. Furosemid liefert weiterhin aufgrund seiner primären Amingruppe einen durch Kondensation mit Dimethylaminobenzaldehyd-Lösung (Ehrlichs Reagenz) gebildeten roten Farbstoff.
7. Schleifendiuretika entfalten ihre Wirkung durch Hemmung des  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ -Carriers in der luminalen Zellmembran im dicken aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife. Aufgrund ihres Angriffsorts sind Schleifendiuretika stark wirksame (High-ceiling-)Diuretika.

- 1.** Nennen Sie Schilddrüsenhormone!
- 2.** Wie sind L-Thyroxin und Liothyronin aufgebaut?
- 3.** Skizzieren Sie den Ablauf der Biosynthese von Thyroxin und Liothyronin!
- 4.** Welche physiologische Bedeutung besitzen Schilddrüsenhormone?
- 5.** Welche Struktur-Wirkungsbeziehungen bestehen bei Schilddrüsenhormonen?

1. Die Schilddrüse produziert, neben dem Peptidhormon Calcitonin, die beiden Stoffwechsel-steuernden Hormone L-Thyroxin und Liothyronin.
2. L-Thyroxin und Liothyronin stellen homologe iodierte Thyronin-Derivate dar. Sie leiten sich von der Aminosäure L-Thyrosin ab.
3. Die Biosynthese von L-Thyroxin und Liothyronin beginnt mit der Aufnahme von Iodidionen, die gegen ein Konzentrationsgefälle aktiv aus dem Blut aufgenommen werden und in den Epithelzellen der Schilddrüse gespeichert werden (Iodination). Die Thyroidperoxidase oxidiert die Iodidionen zu elementarem Iod (Iodisation) und iodierte anschließend die Thyrosinreste des Thyreoglobulins. Thyreoglobulin stellt die Speicherform der Schilddrüsenhormone dar. In einem zweiten Schritt werden nach dem Prinzip der Phenolkupplung über radikalische Zwischenstufen die iodierten Thyrosinreste zu L-Thyroxin oder Liothyronin gekuppelt. Durch anschließende Proteolyse werden die Hormone freigesetzt und können ins Blut abgegeben werden.
4. Die physiologische Wirkung der Schilddrüsenhormone wird fast ausschließlich durch Liothyronin vermittelt. Es weist eine ca. 4-fach höhere Wirksamkeit auf als L-Thyroxin. Liothyronin wird hauptsächlich durch Iodabspaltung aus L-Thyroxin gewonnen und bewirkt eine Beschleunigung der Stoffwechselprozesse sowohl bei Kohlenhydraten als auch bei Eiweißen und Fetten.
5. Die hormonelle Aktivität von L-Thyroxin und Liothyronin ist an die L-Konfiguration des Grundgerüsts gebunden. Die Iod-Substituenten sind dagegen nicht essenziell für die Hormonwirkung und können gegen andere Substituenten ausgetauscht werden. Durch die sterisch anspruchsvollen Iod-Substituenten sind die beiden Phenylringe nicht in einer Ebene angeordnet. Offensichtlich spielt das Volumen der Substituenten eine Rolle, da größere Substituenten als Methylgruppen in den Positionen 3 und 5 zu inaktiven Verbindungen führen. Inaktiven Verbindungen entstehen auch durch Verschiebung der Substituenten von den Positionen 3 und 5 nach 2 und 6.