

- [1] W. Uhl, *Z. Naturforsch.*, **B43** (1988) 1113.  
 [2] Z. H. Aiube, C. Eaborn, *J. Organomet. Chem.*, **269** (1984) 217; C. Eaborn, P. B. Hitchcock, J. D. Smith, A. C. Sullivan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1983, 827; N. H. Butrus, C. Eaborn, P. B. Hitchcock, J. D. Smith, J. G. Stamper, A. C. Sullivan, *ibid.* 1986, 969.  
 [3] Über  $\text{Cl}_2\text{Al}(\text{SiMe}_3)_2$  wurde berichtet; es war aber im Rahmen unserer Untersuchungen nicht nachweisbar. C. Eaborn, M. N. El-Kheli, N. Retta, J. D. Smith, *J. Organomet. Chem.*, **249** (1983) 23.  
 [4] S. S. Al-Juaid, C. Eaborn, M. N. A. El-Kheli, P. B. Hitchcock, P. D. Likiss, M. E. Molla, J. D. Smith, J. A. Zora, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1989, 447; R. Boese, P. Paetzold, A. Tapper, R. Ziembinski, *Chem. Ber.* 122 (1989) 1057.  
 [5] F. Glockling, N. S. Hasmane, V. B. Mahale, J. J. Swindall, *J. Chem. Res. Miniprint* 1977, 1201.  
 [6] A. R. Bassindale, A. J. Bowles, M. A. Cook, C. Eaborn, A. Hudson, R. A. Jackson, A. E. Jukes, *Chem. Commun.* 1970, 559.  
 [7] J. W. F. L. Seetz, G. Schat, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, *J. Am. Chem. Soc.*, **104** (1982) 6848.  
 [8] Kristallstruktur von 1: Diffraktometer CAD-4; Mo $\text{K}_{\alpha}$ -Strahlung; Raumtemperatur; Programme VAXSDP und Molen; triklin,  $P\bar{1}$ ;  $a = 888.30(7)$ ,  $b = 900.38(4)$ ,  $c = 1119.01(6)$  pm;  $\alpha = 101.863(4)$ ,  $\beta = 102.179(6)$ ,  $\gamma = 109.576(5)$ ;  $V = 786.3 \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 1$ ;  $\mu = 2.67 \text{ cm}^{-1}$ ; Kristallabmessungen  $0.2 \times 0.2 \times 0.4$  mm;  $\theta/2\theta$ -Scan; 2412 Meßwerte  $> 3\sigma(f)$ ; 236 Parameter; Atome außer H anisotrop, H isotrop verfeinert;  $R = 0.043$ ;  $R_w = 0.043$ . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fach-
- informationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54744, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [9] E. Weiss, T. Lambertsen, B. Schubert, J. K. Cockcroft, A. Wiedenmann, *Chem. Ber.*, **123** (1990) 79; H. Dietrich, *J. Organomet. Chem.*, **205** (1981) 291.  
 [10] B. Tecle, A. F. M. M. Rahman, J. P. Oliver, *J. Organomet. Chem.*, **317** (1986) 267; R. Zerger, W. Rhine, G. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.*, **96** (1974) 6048.  
 [11] J. L. Atwood, T. Fjeldberg, M. F. Lappert, N. T. Luong-Thi, R. Shakir, A. J. Thorne, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 1163.  
 [12] J. C. Huffman, W. E. Streib, *Chem. Commun.* 1971, 911; J. F. Malone, W. S. McDonald, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1972, 2646, 2649.  
 [13] M. Brookhart, M. L. H. Green, L.-L. Wong, *Prog. Inorg. Chem.*, **36** (1988) 1.  
 [14] M. Marsch, K. Harms, L. Lochmann, G. Boche, *Angew. Chem.*, **102** (1990) 334; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **29** (1990) 308.  
 [15] W. E. Rhine, G. Stucky, S. W. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.*, **97** (1975) 6401.  
 [16] W. Uhl, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **570** (1989) 37.  
 [17] W. Bauer, G. Müller, R. Pi, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.*, **98** (1986) 1130; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25** (1986) 1103; D. Stalke, K. H. Whitmire, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990, 833; W. Moene, M. Vos, F. J. de Kanter, G. W. Klumpp, A. L. Speck, *J. Am. Chem. Soc.*, **111** (1989) 3463.

## BUCHBESPRECHUNGEN

**Buchbesprechungen werden auf Einladung der Redaktion geschrieben. Vorschläge für zu besprechende Bücher und für Rezessenten sind willkommen. Verlage sollten Buchankündigungen oder (besser) Bücher an folgende Adresse senden: Redaktion Angewandte Chemie, Postfach 101161, W-6940 Weinheim, Bundesrepublik Deutschland. Die Redaktion behält sich bei der Besprechung von Büchern, die unverlangt zur Rezension eingehen, eine Auswahl vor. Nicht rezensierte Bücher werden nicht zurückgesandt.**

## Pharmaforschung im Überblick

**Comprehensive Medicinal Chemistry. The Rational Design, Mechanistic Study and Therapeutic Application of Chemical Compounds.** 6 Bände. Herausgegeben von C. Hansch, P. G. Sammes und J. B. Taylor. Pergamon Press, Oxford 1990. Geb. \$ 1995.00 (Einzelband: \$ 350.00). – ISBN (Gesamtwerk) 0-08-032530-0

**Band 1: General Principles.** Bandherausgeber: P. D. Kennett, XV, 811 S. – ISBN 0-08-037057-8

Der erste Band der Reihe ist thematisch sehr heterogen; es wird versucht, die Entwicklung der Medizinischen Chemie als Chronologie der Einführung neuer Pharmaka und als Geschichte der Pharma-industrie nachzuzeichnen. Die unter-

schiedlichen Rahmenbedingungen und Ausgangspositionen der Industrie im deutschsprachigen Raum, in England und in den USA und die daraus resultierende, unterschiedliche Entwicklung werden diskutiert. Die Rolle des Gesetzgebers und der öffentlichen Kontrollinstanzen (FDA z. B.) bei der Durchsetzung von Qualitätsmaßstäben wird als wichtiger Faktor herausgestellt, der zur Stärkung der deutschen und amerikanischen Pharmaunternehmen schon vor dem ersten Weltkrieg führte.

Die Chronologie der Einführung von Wirkstoffen ist weiter chronologisch noch vollständig beschrieben. Sicher ist eine erschöpfende Behandlung dieses Themas im gegebenen Rahmen nicht erreichbar, dennoch sucht man vergebens nach manchen Meilensteinen, z. B. lipidsenkenden Aryloxy-carbonsäuren („Fibrate“), HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren („Lovastatin“) und Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridintyp; dagegen wird Verbindungen wie LSD, Tetrahydrocannabinol und Chloramin-T ein ihrer Bedeutung nicht entsprechender breiter Umfang eingeräumt. Antibakterielle Wirkstoffe und ihre Entwicklung werden eingehend diskutiert, allerdings nur auf Peneme und Cephepe begrenzt. Keine Erwähnung finden dagegen die Chinolone und die Carba-peneme. Der wichtige Beitrag der Azole zur Therapie der Mycosen wird ebenfalls ignoriert. Kurze Abhandlungen über ägyptische, griechische und arabische Medizin neben zwei eigenständigen Kapiteln über chinesische und indische Volksmedizin vervollständigen diese – nicht immer gelungene – historische Einführung.

Der zweite Teil „Targets of Biological Active Molecules“ gelangt in der logischen Einteilung von Grundzügen der Anatomie und Physiologie über die Zell-Architektur zu den eigentlichen makromolekularen Targets und leitet hierbei Prinzipien der allgemeinen Pharmakologie, z. B. der Rezeptorthorie, ab.

Aufgrund der erfreulichen Knappheit der Einführung in die Anatomie und Physiologie kann auch beim eigentlichen

Adressaten dieses Kapitels, dem Nicht-Biologen, die Neugier nicht voll erfüllt werden; hier wären Literaturangaben der einschlägigen Handbücher nützlich. Schwer verständlich ist, daß ein für die Pharmakologie so wichtiges Gebiet wie die glatte Muskulatur sich unter den Überschriften „Musculoskeletal System“ und „The Neuromuscular Junction“ verbirgt und dort ein Schattendasein fristet. Bei der ansonsten gut gelungenen Einführung in die Nierenphysiologie vermißt man eine klare und umfassende Erläuterung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Die ZNS-Physiologie ist nach anatomischen Gesichtspunkten übersichtlich gegliedert. Dies gilt auch für die Besprechung der „Endocrine Glands“ und der Hormone; hier fällt auf, daß neuere Erkenntnisse z. B. über ANP, EDRF oder Endothelin unerwähnt bleiben. Gerade wegen der gebotenen Knappheit erwartet man eine klare und unmißverständliche Darstellung, die aber keinesfalls im Widerspruch zum Lehrbuchwissen stehen darf (z. B. Hagen-Poiseuillesche Beziehung oder Autoregulation der Niere). Bei der vereinfachten Darstellung der komplexen Zusammenhänge im Immunsystem vermittelt das Kapitel gute Basis-Information. Vergleichsweise schmaler Raum wird dem AIDS-Problem eingeräumt. Grundbegriffe der allgemeinen Pharmakologie sowie deren quantitativer Charakter werden anhand von Beispielen erläutert. Die Beiträge „The Concept of Bioselectivity“ und „Bioselectivity“ hätten durch Zusammenlegung oder bessere Abstimmung viel an Prägnanz gewonnen.

Der dritte Teil („Bioactive Materials“) beginnt mit einer gelungenen Darstellung des Dualismus Struktur/Wirkung, deren Wichtigkeit bei der Klassifizierung von Wirkstoffen und den sich daraus ergebenden Schwierigkeiten. Die Komplexität der Suche nach neuen Arzneimittel-Leitstrukturen wird in beiden darauffolgenden Kapiteln dem Außenstehenden verdeutlicht. Aber auch der Experte findet hier durchaus neue Betrachtungsweisen, die zum Nachdenken anregen, z. B. die Abwägung von Vor- und Nachteilen der verschiedenen Organisationsstrukturen, in denen multidisziplinäre Wirkstoffsuche betrieben wird. Zwei Kapitel beschäftigen sich mit natürlichen Wirkstoffen, wobei jedoch ausschließlich Hormone behandelt werden. Teilweise verliert sich die Abhandlung sehr in für den Außenstehenden wenig interessanten experimentellen Details. Übersichtlich ist dagegen der Abschnitt über die Nachweismethoden. Die großen Fortschritte, die molekularbiologische Techniken auf diesem Gebiet ermöglichen, werden aber leider nur in Ansätzen aufgezeigt. Daran schließt sich ein lesenswertes Kapitel an, das die vielen Schwierigkeiten vermittelt, denen sich ein in der Verfahrensentwicklung tätiger Chemiker heute gegenüber sieht. Auch dem mit dieser Materie weniger Vertrauten werden die Zwänge deutlich, die häufig zu einer vom Laborverfahren total veränderten Synthesestrategie führen.

Das Gesamtgebiet der Molekularbiologie der Gene, der Genstruktur und der Klonierungstechniken wird nur lückenhaft dargestellt, erkenntlich auch an den nur 40 Literaturzitaten. Es wäre besser gewesen, durch Verweise auf einschlägige Lehrbücher Raum zu sparen, um ihn dem Gebiet der Genexpression und -manipulation zu widmen, das im nachstehenden Kapitel äußerst knapp behandelt wird. Vieles wird am Rande zwar erwähnt; der Informationsgehalt aber bleibt eher dürfsig. Das letzte Kapitel („Genetic Engineering: Commercial Applications“) behandelt die therapeutische Anwendung von gentechnisch hergestellten Proteinen und paßt, von der Thematik her, bestens in dieses Werk. Man vermisst aber einen Hinweis auf gentechnisch hergestellte Antikörper.

Im letzten, ebenfalls sehr heterogenen Teil („Socio-economic Factors of Drug Development“) werden folgende Themen behandelt: Entscheidungsbefugte Institutionen, Orga-

nisation und Finanzierung der medizinischen Forschung, Gesundheitssysteme, klinische Pharmakologie, Tierversuche, Patentwesen. Fast alle Ausführungen der vier erstgenannten Themenkomplexe beziehen sich auf die Situation in Großbritannien und den USA. Es wäre für ein internationales Standardwerk wünschenswert gewesen, auch auf die Verhältnisse in der Europäischen Gemeinschaft einzugehen, die in Zukunft immer mehr an Bedeutung gewinnen wird, und auch, wenigstens kurz, die Besonderheit des japanischen Arzneimittelzulassungsverfahren zu beschreiben. Abgesehen von diesen Vorbehalten geben die meisten Kapitel einen guten, knappen Überblick zum jeweiligen Thema. Gesonderte Abschnitte widmen sich den zur Zeit sehr aktuellen Aspekten der „Good Clinical Practice“ (GCP), „Good Manufacturing Practice“ (GMP) und „Postmarketing Surveillance“ (PMS).

*Fazit:* Allgemein haben die Autoren bei ihrem Versuch, die breiten Gebiete umfassend zu bearbeiten, Basis-Information vermittelt und in sehr unterschiedlichem Ausmaß von ihrer Möglichkeit Gebrauch gemacht, auf weiterführende Literatur zu verweisen. Man wünscht sich mehr Querverweise auf vertiefende Ausführungen in anderen Kapiteln oder Bänden des Werks, das hierdurch zweifellos enorm gewinnen würde.

*John E. Butler, Rainer Groß  
Gert Gruenwaldt, Paul Rounding,  
Axel Unterbeck, Thomas Weihrauch*

**Band 2: Enzymes and other Molecular Targets.** Bandherausgeber: P. G. Sammes. XVII, 887 S. – ISBN 0-08-037058-6

In Band 2 des Werkes findet sich neben der Abhandlung enzymatischer Prozesse die Besprechung von Wirkstoffen, die einerseits mit der Synthese der bakteriellen Zellwand interferieren und andererseits Nucleinsäuren beeinflussen. Nach einer allgemeinen Einführung in Enzymstruktur, Nomenklatur und Klassifikation, Mechanismen der Katalyse und Inhibition sowie Resistenz- und Toleranzentwicklung gegen antimikrobielle Wirkstoffe wird eine Reihe von wichtigen Enzymen und Enzymsystemen vorgestellt. Es ist natürlich unmöglich, auf relativ begrenztem Platz (immerhin über 500 Seiten) einen vollständigen Überblick über dieses komplexe Gebiet zu geben. Die Auswahlkriterien orientieren sich offensichtlich überwiegend an der pathophysiologischen Bedeutung sowie der pharmakologischen Beeinflußbarkeit. Im folgenden werden einige Kapitel exemplarisch besprochen.

Der Artikel über Protease-Inhibitoren (D. H. Rich, University of Wisconsin) beschränkt sich auf die Darstellung niedermolekularer Inhibitoren, wobei Renin- und ACE-Inhibitoren den Schwerpunkt bilden. Leider fehlt etwas der Bezug zu Biologie und Medizin. Positiv zu erwähnen ist die Einbeziehung von Röntgenstrukturdaten und die Diskussion von „Molecular Mechanics“-Rechnungen. Das Kapitel über Enzymkaskaden, Koagulation, Fibrinolyse und Haemostase (M. P. Taylor, Warner Lambert Company) gibt den Verlauf der Haemostase, Fibrinolyse und Gerinnung im großen und ganzen recht gut wieder. Zu bemängeln sind jedoch die Schemata, die übersichtlicher gestaltet werden könnten und im Vergleich mit den Formeln im Druck zu klein geraten sind. Während bei der Fibrinolysetherapie auf moderne Entwicklungen der Molekularbiologie hingewiesen wird (Einsatz von rTPA), kommen diese bei der Betrachtung der Blutgerinnung (z. B. Behandlung der Haemophilie mit rFVIII als Alternative zu den Plasmakonzentraten) zu kurz. Insgesamt ist die molekularbiologische Seite unterrepräsentiert, z. B. die Klonierung der Blutfaktoren mit den daraus erwachsenen Möglichkeiten. Dagegen bieten die Kapitel