

Kombinatorische Rezensionen

Fundamental Toxicology for Chemists. Herausgegeben von *J. H. Duffus* und *H. G. J. Worth*. Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1996. 329 S., Broschur 29.50 £.—ISBN 0-85404-529-5

Die Toxikologie hat sich als Folge der an sie gestellten Anforderungen – wie das Abschätzen der Gefährdung durch Chemikalien und das Einschätzen von Risiken – zu einem interdisziplinären Fach aus Chemie, Biologie, Medizin und Pharmakologie entwickelt. Das macht sich auch im Bereich der universitären Lehre bemerkbar. So werden an deutschen Universitäten in diesem Fach Vorlesungen für Naturwissenschaftler angeboten, die für Chemiestudenten Pflichtveranstaltungen sind. Die Bedeutung des Fachs für Chemiker läßt sich auch an der Wahl des Namens der neuen GDCh-Fachgruppe „Umweltchemie und Ökotoxikologie“ ablesen. Die Ökotoxikologie untersucht vorwiegend das Gefahrenpotential von Umweltchemikalien und entwickelt vorbeugende Maßnahmen zum Schutz der Umwelt.

Das Buch wurde von der „International Union of Pure and Applied Chemistry“ gefördert und ist in erster Linie als einführendes Lehrbuch für die Ausbildung von Chemikern im Rahmen der Studiengänge für „Undergraduates“ an englischen und amerikanischen Universitäten gedacht. Es besteht aus 21 Kapiteln, die von 16 verschiedenen Autoren verfaßt wurden. Nach einer Einführung in allgemeine Grundsätze und Methoden der Toxikologie folgen Kapitel über Toxikokinetik und Toxikodynamik, Interpretation von Daten, Risikobewertung, Risikomanage-

ment, Exposition und Monitoring, Mutagenität, Karzinogenität, Reproduktionstoxikologie, Immuntoxikologie, Haut-Toxizität, Inhalationstoxikologie, Lebertoxikologie, Nierentoxikologie, Neurotoxikologie, Verhaltenstoxikologie, Ökotoxikologie, sowie über Radionuclide, Biozide und Pestizide, sicheren Umgang mit Chemikalien, bis zu einem Curriculum des Faches „Toxikologie für Chemiker“ und einem Glossar der häufig gebrauchten Begriffe in der Toxikologie. Der Inhalt des Buches deckt sich weitgehend mit dem Curriculum einer Toxikologie-Vorlesung für Naturwissenschaftler an einer deutschen Universität. Von daher könnte das Buch sowohl eine wertvolle Begleitung für eine Vorlesung über Toxikologie für Chemiker als auch eine Einführung in die Toxikologie im Selbststudium sein.

Aber wie immer bei Lehrbüchern mit mehreren Autoren besteht die Gefahr, daß die Kapitel unterschiedliche Qualität aufweisen. Es ist Sache der Herausgeber, dies zu verhindern, was bei dem vorliegenden Buch nicht besonders gelungen ist. Einige Kapitel sind sogar äußerst dürftig. Beispielsweise befaßt sich der Autor des Kapitels über Mutagenität ausführlich mit der Struktur und Funktion der DNA und dem genetischen Code, jedoch fehlen ausführliche Beschreibungen und illustrative Darstellungen so gängiger toxikologischer Verfahren wie des Ames-Tests oder des HPRT/TK-Mutagenitätstests an kultivierten Säugerzellen wie V79. Es fällt auch auf, daß die Betrachtung der Beziehung zwischen der chemischen Struktur und den entsprechenden toxikologischen Eigenschaften – was gerade der Denkweise der Chemiker entgegen käme – zu kurz kommt.

Das Buch muß sich darüber hinaus auch messen lassen an den in den letzten Jahren auf den Markt gekommenen deutschsprachigen Lehrbüchern über Toxikologie. Vergleicht man die Monographie beispielsweise mit dem kürzlich erschienenen Buch von Greim und Deml, das bereits in dieser Zeitschrift besprochen wurde (*Angew. Chem.*, 1997, 107, 307), so kann sie nicht mithalten. Auch das neue Buch von Dekant und Vamvakas ist als Einführung für Chemiker wesent-

lich besser und gründlicher konzipiert als diese Monographie, die daher bestenfalls als ergänzende Lektüre für die Grundvorlesung in Toxikologie empfohlen werden kann.

Johannes Döhmer
Institut für Toxikologie
und Umwelthygiene
Technische Universität München

Dieter Lenoir
Institut für Ökologische Chemie
GSF-Forschungszentrum für Umwelt
und Gesundheit, Neuherberg

Wirkstoffdesign. Von *H.-J. Böhm*, *G. Klebe* und *H. Kubinyi*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1996. 599 S., Broschur 98.00 DM. — ISBN 3-8274-0012-0

Obwohl in den letzten Jahren einige Bücher erschienen sind, die sich mit verschiedenen Aspekten der medizinischen Chemie befassen, ist die deutschsprachige Literatur nicht reich an Lehrbüchern, die sich ausgiebig der Beschreibung des schöpferischen Prozesses bei der Auf- und Entdeckung von neuen Arzneimitteln widmen. Der vorliegende Band füllt in überzeugender Art und Weise diese Lücke. Auf ca. 600 Seiten werden die Grundlagen der Arzneimittelforschung (Teil I, Kap. 1–6), die Leitstruktur-Suche und -Optimierung (Teil II, Kap. 7–12), Experimentelle und Theoretische Methoden (Teil III, Kap. 13–19), Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen und Design-Methoden (Teil IV, Kap. 20–25) und letztlich die Erfolge beim rationalen Design von Wirkstoffen (Teil V, Kap. 26–31) umfassend dargestellt. Fast jedes Kapitel endet entweder mit einer kurzen Zusammenfassung, Aussichten für die Zukunft oder einer „take home message“.

In Teil I wird, nach einer allgemeinen Einführung, in der die Anfänge der Arzneitherapie auf Erfahrungen aus der Naturheilkunde und Volksmedizin zurückge-



Diese Rubrik enthält Buchbesprechungen und Hinweise auf neue Bücher. Buchbesprechungen werden auf Einladung der Redaktion geschrieben. Vorschläge für zu besprechende Bücher und für Rezensenten sind willkommen. Verlage sollten Buchankündigungen oder (besser) Bücher an die Redaktion Angewandte Chemie, Postfach 101161, D-69451 Weinheim, Bundesrepublik Deutschland, senden. Die Redaktion behält sich bei der Besprechung von Büchern, die unverlangt zur Rezension eingehen, eine Auswahl vor. Nicht rezensierte Bücher werden nicht zurückgesandt.

führt werden, der Rahmen definiert, in dem sich die Arzneimittelforschung bewegt. Hier werden die chemische Synthese, in vitro und in vivo Modelle, computerunterstützte Methoden, ebenso wie wirtschaftliche und ethische Aspekte kritisch beleuchtet. Hochinteressant sind die Beiträge, die den Faktor „Zufall“ in der Arzneimittelforschung hervorheben, sowie die Beispiele, die die klassische Suche nach neuen Medikamenten beschreiben. Sowohl in der klassischen als auch in der später als rational bezeichneten Arzneimittelforschung spielen Kenntnisse des biologischen Wirkmechanismus eine bedeutende Rolle. Die Diskussion über Membranen, Enzyme und ihre Inhibitoren, Rezeptoren (das Schlüssel-Schloß-Prinzip von E. Fischer ist immer noch allgegenwärtig) und ihre Agonisten bzw. Antagonisten, Ionenkanäle und Transporterproteine vermitteln die Komplexität der Vorgänge, die bei der Entwicklung eines Medikaments berücksichtigt werden müssen. Wie die Autoren sehr treffend bemerken, sind Wirkmechanismen „ein Kapitel ohne Ende“. In diesem Zusammenhang kann das Verständnis der Kräfte und Vorgänge, die die Wechselwirkung zwischen einem Ligand und einem Protein bestimmen, zur raschen Optimierung einer Leitstruktur führen. Außerdem wird der außerordentliche Beitrag von Wassermolekülen und die Bedeutung des Konzeptes der Lipophilie bei diesen Wechselwirkungen ausgiebig dokumentiert. Das letzte Kapitel vom Teil I ist einem hochaktuellen Thema gewidmet: Optische Aktivität und biologische Wirkung. Die Entscheidung, ob ein chiraler Wirkstoff als Racemat oder reines Enantiomer entwickelt werden soll, wird heute in der Pharmaindustrie intensiv diskutiert und abgewogen.

Der Ausgangspunkt der Forschung nach neuen Arzneimitteln ist die Suche nach Leitstrukturen und deren anschließende Optimierung. Verschiedene Methoden der Leitstruktursuche werden in Teil II des Buches beschrieben. Entsprechend dem Anspruch der Autoren, aktuelle Methoden zu vermitteln, wird auch der Einsatz der kombinatorischen Chemie anhand von Beispielen und Leitstrukturen erörtert. Eine Leitstruktur ist jedoch nur der Anfang einer Reihe von synthetischen Aktivitäten, Analysen und biologischen Experimenten, die zu einer Optimierung der gewünschten Wirkung führen sollen. Fehlende Bioverfügbarkeit, Überwindung der Blut-Hirn-Schranke sowie schlechte Verträglichkeit können zur alternativen Entwicklung eines Prodrugs anhalten. Schließlich ist der Ersatz von peptidischen Wirkstoffen oder Hormonen durch Pepti-

domimetika ein Weg, die Problematik der Verabreichung von Peptiden zu überwinden. Vor dem Hintergrund proteinogener Wirkstoffe wird die Gentechnologie als eigenständige Wissenschaft in Kapitel 12 ausführlich beleuchtet. In diesem Abschnitt werden die Erfolge beim Einsatz der Gentechnologie in der Therapie unterstrichen (Insulin, Interferone, Impfstoffe), aber auch auf das riesige, nicht ausgeschöpfte Potential der Methode hingewiesen.

Der dritte Teil des Buches mit dem Titel „Experimentelle und theoretische Methoden“ beginnt mit einem Kapitel, in dem die Grundlagen der Röntgenstrukturanalyse, der Elektronenmikroskopie und der NMR-Spektroskopie dargestellt werden. Obwohl diese Methoden für das Wirkstoffdesign von unbestreitbarer Bedeutung sind, zählt dieses Kapitel zu den schwächeren in diesem Band, da die Diskussion über Röntgenstrukturen zu lang, und die in zwei bis drei Seiten abgehandelte NMR-Spektroskopie zu kurz ist. In den weiteren Kapiteln des dritten Teiles wird die Beschreibung der Struktur von Biomolekülen (Peptidbindung, Proteinfaltung, Schleifen usw.) eingeführt. Ferner werden dem Leser die Methoden des Molecular Modelling (Kraftfeld- und quantenmechanische Verfahren, Berechnung von Moleküleigenschaften und Moleküldynamik) nahegebracht. In diesem und in den nachfolgenden Kapiteln über Konformationsanalyse, Molekülvergleiche und Pharmakophorhypothesen, Bindungsmodus von Liganden und Proteinmodellierung schöpfen die Autoren aus ihrem ganzen Wissen, und es gelingt ihnen, ihre Rüstzeuge und Thesen dem Leser klar und deutlich zu vermitteln.

Quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen waren vor der Entwicklung von schnellen Rechnern ein nützliches Werkzeug für den Chemiker in der Arzneimittelforschung. Teil IV des Buches befaßt sich mit den klassischen Verfahren von Hansch und Free-Wilson. Hier wird das Konzept der Lipophilie in Zusammenhang mit der biologischen Wirkung als dritte Dimension und auch die Erkenntnis, daß man Moleküle nicht als Gerüste miteinander vergleichen soll, diskutiert. Vielmehr müssen die Eigenschaften der Moleküle (Lipophilie, Potential, Wasserstoffbrückenbindungsbildung, Volumen usw.), die für den Erkennungsprozeß zwischen Protein und Ligand verantwortlich sind, zum Vergleich herangezogen werden.

Die letzten hundert Seiten sind den modernen Methoden und einer ersten Bilanz des strukturbasierenden Wirkstoffdesigns gewidmet. Anhand gut illustrierter Bei-

spiele werden die Erfolge bei der Konzeption und Entwicklung von Enzyminhibitoren und Rezeptoragonisten in hochaktuellen Indikationen vorgestellt, ohne den abschließenden Hinweis aus der Praxis zu vergessen, daß alles in der Realität deutlich komplizierter ist.

Die Literatur am Ende eines jedes Kapitels, die bis Anfang 1996 berücksichtigt wird, dient dazu, das allgemeine oder das spezielle Wissen des Lesers über die besprochenen Themen zu vertiefen. Hier wäre es vielleicht sinnvoller, bei der Vielfalt der vermittelten Informationen – wo nötig – auf die Literatur im Text als Zitat hinzuweisen, für Experten wäre eine umfangreichere Literaturliste von Vorteil.

Das Buch ist in einer sehr klaren und einladenden Art geschrieben. Die vielen ansprechenden Beispiele, Grafiken, Bilder und Abbildungen aus der Geschichte und Methodik der Arzneimittelforschung, die in den Text eingestreut sind, machen das Lesen zu einem Vergnügen. Besonders interessant sind auch die Überlegungen der Autoren zu Grenzen der Methoden und zu ethischen Themen der Arzneimittelentwicklung, wobei oft mit Kritik in eigener Sache nicht gespart wird. Im Zeitalter der Automatisierung ist das computergestützte Wirkstoffdesign kaum aus dem Alltag eines jeder Chemikers, der in der Pharmaindustrie arbeitet, wegzudenken. Dieses Buch wird die Erwartungen sowohl des Spezialisten als auch die des Anfängers voll und ganz erfüllen.

*Bernhard Kutscher,
Emmanuel-E. Polymeropoulos
ASTA Medica Aktiengesellschaft,
Frankfurt/Main*

Crop Protection Agents from Nature. Natural Products and Analogues. Herausgegeben von *L. G. Copping*. The Royal Society of Chemistry, London, 1996. 501 S., geb. 129.50 £.— ISBN 0-85404-414-0

Pflanzenschutz tut not. Das bezweifelt niemand, der sich verantwortliche Gedanken um die Sicherung der benötigten Mengen und Qualitäten an preisgünstigen landwirtschaftlichen Produkten für 5 Milliarden Menschen macht. Alle haben sich seit 50 Jahren an die sehr gute und verlässliche Versorgung aus der modernen Hochleistungslandwirtschaft gewöhnt. Aus dem allgemeinen Bewußtsein ist weitgehend verdrängt, daß der chemische Pflanzenschutz diese historisch gesehen unglaubliche Leistungssteigerung ermöglicht hat. Der Blick der Öffentlichkeit fällt nicht mehr auf diesen Nutzen, sondern