



Antibiotics



Actions, Origins, Resistance. Von Christopher Walsh. ASM Press, Washington DC 2003. 345 S., geb., 99.95 \$.—ISBN 1-55581-25-6

Weniger als sieben Jahrzehnte sind vergangen, seit die ersten Antibiotika, die Sulfonamide, zur Therapie von bakteriellen Infektionen am Menschen angewendet wurden. Die Entdeckung weiterer potenter Antibiotikaklassen in rascher zeitlicher Folge hat uns in dem Bewusstsein aufwachen lassen, dass – zumindest in den entwickelten Ländern und beim immunkompetenten Patienten – die meisten bakteriellen Infektionskrankheiten heilbar sind. Aktuelle Berichte über die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen und die Entstehung von multiresistenten Erregern machen jedoch deutlich, dass die sichere Kontrolle bakterieller Infektionen durch Antibiotikatherapie ein Privileg ist, an dem wir auch in Zukunft arbeiten müssen. Voraussetzung für die Suche nach neuen Antibiotikaklassen mit Wirksamkeit gegen multiresistente Keime ist ein detailliertes Verständnis der Wirkmechanismen erfolgreicher Antibiotika, der Prinzipien der bakteriellen Resistenzentwicklung sowie der Herkunft und Entstehung der antibiotischen Wirkstoffe.

Walshs umfassende Zusammenstellung aktueller Antibiotikalliteratur folgt in ihrem Aufbau diesen drei Themenblöcken. Im ersten Teil seines Buches

beschreibt er die Mechanismen, durch die klassische und klinisch erfolgreich angewendete Antibiotika das Bakterienwachstum hemmen. Von den Hunderten von beschriebenen Verbindungen mit antibakterieller Aktivität besitzt nur eine geringe Zahl von Strukturklassen eine ausreichende Effektivität und therapeutische Sicherheit für die Anwendung am Menschen. Im Hinblick auf ihre Wirkmechanismen decken die klassischen antibiotischen Erfolgsbeispiele nur wenige Bereiche des bakteriellen Stoffwechsels ab: Zellwandsynthese, Proteinsynthese, DNA- und RNA-Synthese/Reparatur, Folsäurestoffwechsel. Der Leser wird zunächst in die Grundlagen dieser bakteriellen Stoffwechselwege eingeführt und anschließend mit dem aktuellen Kenntnisstand zu den molekularen Wirkmechanismen der verschiedenen Antibiotikaklassen vertraut gemacht, einschließlich Röntgenstrukturinformation zu den Targets und Bindungsmodi der Inhibitoren.

Im zweiten Themenblock wird erläutert, wie sich Bakterien der Antibiotikawirkung widersetzen. Die Erfahrung lehrt, dass, sobald eine neue Antibiotikaklasse zur breiten Anwendung kommt, früher oder später auch resistente Isolate aus der Bakterienpopulation herausselektiert werden. Walsh kommentiert diese Entwicklung zurecht mit den Worten: „Bacterial resistance to antibiotics is not a matter of if but only a matter of when“. Anhand von prominenten Beispielen wird erklärt, wie sich resistente Bakterien dem Antibiotikaeinfluss entziehen: durch Zerstörung des Antibiotikums, durch Ausschleusen des Wirkstoffs aus der Zelle oder Verhinderung seines Eindringens oder aber durch Modifikation des Zielmoleküls. Auch der Bezug zur Autoimmunität der Antibiotikaproduzenten wird diskutiert. Da die meisten bekannten Antibiotika Naturstoffe sind und somit in Bakterien oder Pilzen selbst synthetisiert werden, ist ein Resistenzprinzip häufig bereits im Produzentenstamm verwirklicht und wird aus dieser Quelle zum Teil auch auf Krankheitserreger übertragen.

Mit der Herkunft der Antibiotika befasst sich der dritte Teil des Kompendiums. Von wenigen Ausnahmen abgesehen (Sulfonamide, Trimethoprim,

Chinolone und Oxazolidinone) stammen alle derzeit klinisch angewendeten Antibiotika von Grundkörpern ab, die von Mikroorganismen produziert werden. Angesichts der strukturellen Komplexität vieler antibiotischer Naturstoffe beeindruckt die Biosyntheseleistung im Sekundärstoffwechsel der Antibiotikaproduzenten. Zu den eindrucksvollsten bakteriellen Synthesemaschinen zählen die Enzymkaskaden für die Polyketide und nichtribosomalen Peptidantibiotika, die unter anderem in diesem Abschnitt detailliert erläutert werden.

Die umfassende, detailgetreue und dennoch übersichtliche Beschreibung des aktuellen Wissensstandes zu den molekularen Eigenschaften klinisch etablierter Antibiotikaklassen ist sicher eine der Stärken des Buches. Darüber hinaus setzt Walsh zahlreiche Schlaglichter durch Beschreibung von Strukturklassen, die erst kürzlich den Markt erreicht haben oder sich in späten Phasen der klinischen Entwicklung befinden (z.B. Daptomycin, Linezolid, Ramoplanin oder Synergid). Ein weiterer umfangreicher Themenkomplex befasst sich mit den Quellen und Suchstrategien für neue antibiotische Substanzklassen und neuartige Wirkorte (Targets). Ausgehend von den Erkenntnissen der bakteriellen Genomanalysen erläutert Walsh pharmazeutische Target-Findungsstrategien und zahlreiche Targets oder Stoffwechselprozesse, die in Screeningprogrammen pharmazeutischer Firmen in jüngster Vergangenheit diskutiert und bearbeitet wurden oder aktuell verfolgt werden (z.B. Fettsäurebiosynthese, Isoprenoid-synthese, Aminoacyl-tRNA-Synthetasen, Peptid-Deformylase, Methionin-Aminopeptidase, Transglycosylasen, Sortase, Quorum-Sensing-Systeme und Zweikomponenten-Regulationssysteme). Ebenfalls beschrieben werden die Herkunft neuer Substanzpools, Strategien der kombinatorischen Medizinalchemie, zielgerichtete Bibliotheken und kombinatorische Biosynthese.

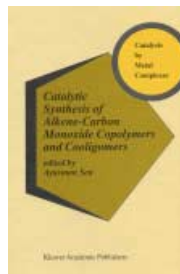
Die Stärke des Kompendiums liegt darin, dass die unterschiedlichen Bereiche der Antibiotikaforschung – Wirkmechanismen, Biosynthese, Resistenzentwicklung und die Suche nach neuen Wirkstoffen – zeitnah, umfassend und dennoch prägnant in einem Band

zusammengefasst sind, und dass auch der Brückenschlag zwischen Grundlagenforschung und industrieller Anwendung zwanglos gelingt. Seine Aktualität bezieht das Werk aus der Zusammenstellung von kürzlich publizierten molekularen Mechanismen und der Beschreibung neuartiger Wirkstoffe und Targets. Die Monographie ist unterhaltsam geschrieben, ansprechend illustriert, und Details, die den Textrahmen sprengen würden, sind in Tabellenform übersichtlich zusammengestellt. Im Gesamturteil ist das Buch sehr zu empfehlen und setzt den aktuellen Standard für ein allgemeines Nachschlagewerk zum Thema Antibiotika.

Heike Brötz-Oesterhelt
Bayer HealthCare AG
Pharmaforschungszentrum,
Antibiotikaforschung
Wuppertal

DOI: 10.1002/ange.200385085

Catalytic Synthesis of Alkene–Carbon Monoxide Copolymers and Cooligomers



Herausgegeben von
Ayusman Sen. Kluwer
Academic/Plenum
Publishers, New York
2003. 325 S., geb.,
148.00 €.—ISBN
1-4020-1129-6

Die Entdeckung, dass perfekt alternierende Polyketone durch homogene Katalyse mithilfe von Palladiumverbindungen unter milden Bedingungen – was Druck und Temperatur anbetrifft – synthetisiert werden können, hat den Forschungen auf den Gebieten Katalyse und Synthese von Thermoplasten neue Impulse verliehen. Wegen des Einsatzes kostengünstiger Monomere und beachtenswerter Materialeigenschaften der Polyketone hat sich in den letzten 20 Jahren nicht nur ein akademisches, sondern auch ein industrielles Interesse ent-

wickelt. Die Anwendung dieses Prozesses in der Industrie führte zur Vermarktung von Terpolymeren aus Kohlenmonoxid, Ethylen und Propen als technische Kunststoffe.

Verschiedene Aspekte dieser katalytischen Reaktion wurden bereits in den letzten Jahren in Übersichtsartikeln beschrieben. Das vorliegende Buch ist jedoch eine komplette Abhandlung über dieses Thema und ist deshalb sehr willkommen, zumal es von hervorragenden Experten auf diesem Gebiet verfasst wurde. Die katalytische Polymer-synthese ist, wie der Titel schon andeutet, das zentrale Thema des Buchs. Bei der Beschreibung werden Schwerpunkte auf mechanistische Betrachtungen und das Katalysatordesign gelegt. Der Leser muss sich bewusst sein, dass Themen wie Polymereigenschaften, Reaktivität usw. nicht behandelt werden.

Der Schilderung der Vorzüge und Möglichkeiten dieser Reaktion im einleitenden Kapitel folgt in Kapitel 2 eine detaillierte Erklärung, warum ein Palladiumkatalysator in dieser Reaktion erforderlich ist. Die Vielseitigkeit dieser Katalysatoren, die nach feinen Abstimmungen unterschiedliche Produkte, hochmolekulare Polyketone, aber auch einfache Ester, Aldehyde oder Ketone, liefern können, wird eingehend beschrieben. Die Autoren fassen größtenteils ihre eigenen Untersuchungen zusammen, infolgedessen hat dieses Kapitel den Charakter eines persönlichen Forschungsberichts.

Bezugnehmend auf diese Vielseitigkeit werden in Kapitel 3 Wege aufgezeigt, wie durch die Steuerung der Parameter, die die einzelnen Stufen der Reaktion beeinflussen, selektiv niedermolekulare Cooligomere synthetisiert werden können. Die aktuelle, lebendige Beschreibung der Rolle der Katalysatoren, basierend auf der Überarbeitung mehrerer Untersuchungen des Mechanismus, ist beachtenswert.

In Kapitel 4 wird die Synthese von Co- und Terpolymeren unter industriellem Aspekt betrachtet. Eine Voraussetzung für die Entwicklung dieser Reaktion zu kommerziell nutzbaren Verfahren war die kontrollierbare Durchführung in einem Multiphasensystem. Dieses Kapitel ist eine interessante Ergänzung zu den mechanistischen Aus-

führungen in Kapitel 5 zum Ketten-transfer in metallorganischen Pd-katalysierten Reaktionen. Das Thema wird didaktisch geschickt präsentiert, sodass dieser Beitrag eine breite Leserschaft erreicht.

Genau betrachtet überlappen die Themen in den Kapiteln 2, 3 und 5 zu einem gewissen Teil. Dies ist allerdings kein Nachteil, denn die verschiedenen Autoren beschreiben den Mechanismus der Copolymerisation unter jeweils anderen Blickwinkeln.

Die Synthese regio- und stereoregularer Polyketone durch Copolymerisation von 1-Alkenen, hauptsächlich Propen und Styrol, und Kohlenmonoxid wird in den Kapiteln 6 und 7 vorgestellt. Da diese Polyketone stereogene Zentren enthalten, können durch enantioselektive Katalyse aus achiralen Monomeren optisch aktive Polymere erhalten werden. Die Faktoren, die die Regiospezifität und Stereochemie der Produkte in Abhängigkeit von der Symmetrie des katalytischen Systems beeinflussen, werden eingehend erörtert. Dabei wurden die Ergebnisse von Arbeiten über Synthesen stereoregularer und irregulärer Polyketone sorgfältig aufbereitet.

Auch im 8. Kapitel wird auf den Mechanismus der Olefin-Kohlenmonoxid-Polymerisation eingegangen, wenngleich unter einem mehr allgemeinen Aspekt. Dieses relativ kurze Kapitel vermittelt dem Leser kaum Einblicke in den Reaktionsmechanismus, die er nicht schon in den vorherigen Kapiteln 2, 3 und 5 erhalten hat. Den Abschluss bildet Kapitel 9, das die theoretischen Forschungen über die katalytische Copolymerisation von Alkenen und polaren Monomeren zusammenfasst. Der stete Vergleich der theoretischen Überlegungen mit experimentellen Daten ist sehr nützlich und zeigt eine gute Übereinstimmung von Theorie und Praxis.

Dass Ni^{II}-katalysierte Copolymerisationen von Alkenen mit CO weitgehend unerwähnt bleiben, enttäuscht etwas. Denn zum einen waren diese Reaktionen sehr wichtig für die historische Entwicklung dieses Gebiets, zum anderen wurden Ni^{II}-Katalysatoren als Alternative zu den kostspieligen Pd-Systemen intensiv untersucht. Besonders im Hinblick auf das zentrale Thema