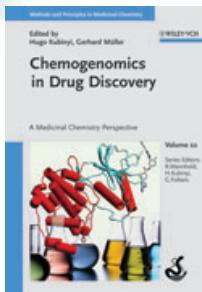


Chemogenomics in Drug Discovery



Band 22 der Reihe „Methods and Principles in Medicinal Chemistry“. Herausgegeben von Hugo Kubinyi und Gerhard Müller. Wiley-VCH, Weinheim 2004. 462 S., geb., 149.00 €.— ISBN 3-527-30987-X

Im Laufe der letzten Dekade wurden seitens der pharmazeutischen und biotechnologischen Industrie erhebliche Mittel in neue Forschungstechnologien investiert. Als Resultat dieses Engagements wurde eine riesige Menge an Daten bekannter chemischer Verbindungen gesammelt und mögliche Zielstrukturen („Targets“) für Arzneistoffe zugänglich gemacht. So konnten mit Methoden der kombinatorischen Chemie große Substanzbibliotheken erzeugt und im Hochdurchsatz-Screening getestet werden, und in Genomprojekten wurden mithilfe moderner Techniken der Molekularbiologie und Bioinformatik komplett Genomsequenzen kartiert. Die Erwartungen der Industrie hinsichtlich eines deutlichen Produktivitätszuwachses haben sich jedoch nicht erfüllt. Im Gegenteil ist die Zahl der pro Jahr in den Markt eingeführten chemischen Wirkstoffe in der Postgenom-Ära zurückgegangen. Mit ein Grund offenbar, warum der Versuch, gewonnene Daten in relevante Erkenntnisse für die Wirkstoffsuche umzumünzen, immer öfter scheitert, ist ein mangelndes Verständnis der Zusammenhänge zwischen „chemischem Strukturraum“ und „biologischem Strukturraum“.

Die Chemogenomik befasst sich mit Untersuchungen biologischer Systeme mithilfe niedermolekularer chemischer Verbindungen. Ziel des vorliegenden Buches ist es, diesen in den ersten Stufen der Wirkstoff-Forschung sehr wichtigen Bereich dem Leser näher zu bringen. Entsprechend liegt der Schwerpunkt auf den chemischen Aspekten der Chemogenomik, die nach Meinung der Autoren bislang vernachlässigt wurden und deren Verständnis dazu beitragen könnte, die Wechselbeziehungen zwischen potenziellen Zielstrukturen und ihren Liganden besser zu verstehen. Die Grundkonzepte der Chemogenomik werden erläutert und ihre Anwendungen in der systematischen Suche nach neuen Wirkstoffen und Zielstrukturen anhand zahlreicher Beispiele veranschaulicht.

Das Buch enthält 15 Kapitel mit Beiträgen industrieller und akademischer Forschungsgruppen. Im ersten von drei Buchteilen werden allgemeine Themen wie privilegierte Strukturen, auf Zielstrukturfamilien gerichtete „master keys“ und die nebeffektbasierte Wirkstoff-Findung besprochen. Es findet sich eine eingehende Diskussion zur Rolle der chemischen Genetik in der Wirkstoffentwicklung und eine detaillierte Übersicht über Methoden zur Beschreibung und zum Vergleich von Bindungsstellen in Proteinen.

Im zweiten Teil werden anhand zahlreicher Beispiele Techniken der Chemogenomik vorgestellt, die in Untersuchungen ausgewählter, pharmazeutisch relevanter Zielstrukturen angewendet wurden. Die Bedeutung der Molekül-informatik, „Chemical Kinomics“ und Proteochemometrie für die Ziel- und Leitstruktursuche wird herausgestellt, und spezielle Zielstrukturfamilien wie G-Protein-gekoppelte Rezeptoren werden diskutiert. In drei Kapiteln werden Kinasen, Ionenkanäle und Phosphodiesterasen behandelt.

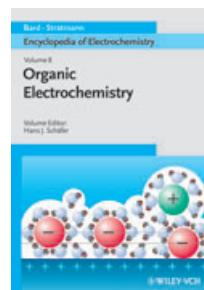
Im dritten Teil steht die Erzeugung von Substanzbibliotheken für das Hochdurchsatz- und virtuelle Screening im Mittelpunkt. Zwei Beiträge beschäftigen sich mit computergestützten Methoden zur Aufklärung physikochemischer Eigenschaften von Wirkstoff-, Leitstruktur- und spezifischen Ligand-Kandidaten. Außerdem behandelt werden harte und weiche Filter, die Vorhersage

physikochemischer Eigenschaften und der ADMET-Parameter, auf Fuzzy-Logik basierende Pharmakophormodelle und binäre Klassifizierung. Zwei Kapitel gehen auf die kombinatorische Synthese von Bibliotheken biologisch aktiver Verbindungen ein.

Alle Beiträge in diesem Buch sind von hoher Qualität und sorgfältig verfasst. Lediglich eine fehlende Bildunterschrift stört den hervorragenden Gesamteindruck. Ein ausführliches Sachwortverzeichnis ist vorhanden, eine Liste verwendeter Abkürzungen fehlt aber leider. Es gelingt dem Buch sehr gut, die große Bedeutung der Chemogenomik und Medizinischen Chemie in den ersten Stufen der Arzneistoffentwicklung zu vermitteln. Allen an moderner Wirkstoff-Forschung interessierten Lesern, besonders Forschern in der pharmazeutischen Industrie, kann die Lektüre empfohlen werden.

Vorliegender Text wurde von der Redaktion übersetzt und basiert auf der im Original englischen Rezension von U. Börjesson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2832

Organic Electrochemistry



Band 8 der Reihe „Encyclopedia of Electrochemistry“. Herausgegeben von Hans J. Schäfer. Wiley-VCH, Weinheim 2004. 653 S., geb., 349.00 €.— ISBN 3-527-30400-2

Die Herausgabe einer Enzyklopädie war schon in der Vergangenheit eine epochale Aufgabe, der sich nur wagemutige Große der Geistesgeschichte gestellt haben (vgl. *Encyclopédie* von D. Diderot und J. d'Alembert 1751–1775). Vielleicht ist hierin der Grund für die Entstehung vieler Handbücher auch zu Teilgebieten der Chemie zu sehen. En-

zyklopädien sind eher selten; nach der von A. J. Bard herausgegebenen *Encyclopedia of the Electrochemistry of the Elements* hat sich kein neues Werk gezeigt. Mit der seit kurzem in Einzelbänden sukzessiv erscheinenden Reihe *Encyclopedia of Electrochemistry*, herausgegeben von A. J. Bard und M. Stratmann, zwei Experten des Gebiets, entsteht ein neuer Versuch, dem enzyklopädischen Anspruch gerecht zu werden. In insgesamt elf Teilbänden wird versucht, den Wissensstand zur Elektrochemie zusammenzutragen. Im hier vorliegenden achten Band hatte H. J. Schäfer das an Hochschulen oft vernachlässigte Gebiet der Organischen Elektrochemie zu bearbeiten, das in der chemischen Industrie in zahlreichen Nischenanwendungen ein wachsendes Interesse findet. Der enormen Vielseitigkeit der Organischen Chemie entsprechend sind die behandelten Stoffgruppen und Reaktionstypen sehr verschieden; naheliegend hat sich der Herausgeber der Mithilfe zahlreicher Autoren (insgesamt 13) versichert.

Vor die Diskussion der diversen Reaktionstypen und Verbindungsklassen sind drei allgemeine Übersichten gestellt. B. Speiser, in der Elektrochemie wie der Organischen Chemie gleichermaßen bekannt durch seine zahlreichen Arbeiten zu Mechanismen elektroorganischer Reaktionen und zur Anwendung der numerischen Simulation zur Deutung elektrochemischer Messungen, stellt in systematischer Form experimentelle Methoden zur Untersuchung elektroorganischer Reaktionen vor. Klassifizierungen von Methoden werden ebenso behandelt wie Fragen der Nomenklatur von Reaktionen. Die gebotene Kürze gestattet allenfalls in Ausnahmen eine etwas detailliertere Darstellung; der Leser wird in der Regel auf Literatur und andere Bände der Enzyklopädie verwiesen. Die Brücke zwischen Laboruntersuchungen und der industriellen Realisierung schlägt der zweite Beitrag in diesem allgemeinen Teil. J. Jörissen behandelt – wiederum in aller Knapheit – prakti-

sche Aspekte der präparativen Elektrochemie von den Komponenten einer Elektrolysezellen bis hin zu gängigen Bauformen. Grundbegriffe werden einführend kurz abgehandelt.

Als Abschluss der allgemeinen Einführung und gleichermaßen als Übersicht zu den folgenden elf Kapiteln dient ein Vergleich chemischer und elektrochemischer Methoden der organischen Synthese. Aus eigener reicher Erfahrung schöpfend räumt der Autor mit beliebten Vorurteilen gegenüber elektrochemischen Verfahren auf und skizziert gut nachvollziehbar ihre Vorteile wie auch ihre Grenzen.

Kathodische und anodische Umsetzungen von Kohlenwasserstoffen werden von Heinze und Schäfer in den beiden folgenden Kapiteln umfassend dargestellt. Matsumura sowie Kashimura und Ishifune diskutieren im Anschluss Oxidation und Reduktion sauerstoffhaltiger Verbindungen. Halogenatome verleihen einem Molekül besondere Eigenschaften unter reduzierend wie oxidierend wirkenden Bedingungen; die sich daraus ergebenden mechanistischen und präparativen Aspekte stellt Peters in einem Kapitel vor. In entsprechender Weise gehen Joukov und Simonet bei Schwefelverbindungen vor. Die präparativen Aspekte der Elektrochemie von Stickstoffverbindungen werden durch Moeller abgehandelt; hier fällt allerdings auf, dass nach wenigen Seiten zu Amiden und Aminen Naturstoffe in den Vordergrund treten. Wie vom Autor im ersten Satz seines Beitrags treffend bemerkt, hätte dieses Kapitel besser „Elektrochemie der Amine und Amide“ geheißen. Ausgehend von einem anderen Ansatzpunkt – der Elektrosynthese von Naturstoffen, Feinchemikalien und Pharmazeutika – stellt Little eine Auswahl von Verfahren der elektroorganischen Synthese mit Blick auf Zielverbindungen vor. Die Elektrochemie der Heterocyclen behandelt Moinet in sehr systematischer Weise; anodische wie kathodische Prozesse mit und ohne Cyclisierung werden entsprechend der resultierenden

Kupplung oder Funktionalisierung vorgestellt. Selektivitätsfragen bei elektroorganischen Reaktionen diskutieren Fuchigami, Nonaka und Schäfer mit Blick auf die verschiedenen Formen der Selektivität und die typischen Unterschiede zwischen anodischen und kathodischen Prozessen. Die bei elektrochemischen Prozessen oftmals als nicht weiter interessant abgetanen Reaktionen von an der Gegenelektrode erzeugten Säuren oder Basen könnten ebenfalls synthetisch genutzt werden; hierzu vermittelt Nielsen eine aktuelle Übersicht. Indirekte elektrochemische Synthesen, bei denen ein benötigtes Oxidations- oder Reduktionsmittel elektrochemisch erzeugt und nach Reaktion mit dem Substrat elektrochemisch regeneriert wird, sind bei unbefriedigendem Verlauf der direkten elektrochemischen Umsetzung oft eine wichtige Synthesealternative, entsprechend dieser Bedeutung nimmt das Kapitel von Torii hierzu breiten Raum ein. In einem letzten Kapitel behandelt Heinze leitfähige Polymere. Entsprechend dem Ziel des Gesamtwerkes beschränkt sich die Darstellung auf mechanistische Aspekte der Elektropolymerisation sowie des Redoxverhaltens der Polymere.

Ein umfangreiches Register beschließt den mit großer Sorgfalt hergestellten Band. Bei seinem erheblichen Preis wird er sicher in den Bibliotheken Aufnahme finden, in denen bereits andere Bände dieses Werkes vorhanden sind. Allein gestellt wird er den Vergleich mit dem Buch *Organic Electrochemistry* (Hrsg.: H. Lund, O. Hammerich, Marcel Dekker, New York, 2001) antreten müssen. Vergleichbarer Umfang und ähnliche Aktualität machen die Entscheidung hier schwer.

Rudolf Holze
Institut für Chemie
Technische Universität Chemnitz

DOI: 10.1002/ange.200485244