

Ligand Design in Medicinal Inorganic Chemistry

Die medizinische anorganische Chemie ist ein lebendiges Forschungsfeld, und die Bedeutung der Liganden ist seit der Entdeckung der Antikrebswirkung einer so einfachen Verbindung wie Cisplatin und der Entwicklung zahlreicher Analoga nach seiner klinischen Zulassung offensichtlich. Häufig modifizieren schon geringfügige Änderungen der Ligandenstruktur die biologischen Eigenschaften des Pharmakophors beträchtlich. Durch den Aufstieg zielgerichteter Therapien, den Einsatz anderer Metalle und die Vergrößerung des Anwendungsbereichs haben sich die Designstrategien für Metallkomplexe und Liganden verfeinert. Die Ergebnisse fasst Tim Storr in seinem Buch *Ligand Design in Medicinal Inorganic Chemistry* zusammen.

Das einführende Kapitel 1 erläutert die Rollen von Metallionen in biologischen Systemen und die Bedeutung der Homöostase, die Entwicklung der medizinischen anorganischen Chemie und einige Meilensteine der letzten Jahre. In Kapitel 2 berichten Hambley und Klein über Fortschritte bei Platin-Antikrebsverbindungen, insbesondere die Einführung von Liganden, um die Selektivität dieser toxischen Wirkstoffe zu erhöhen und ihre Verfolgung in biologischen Systemen durch Fluoreszenzmessungen zu ermöglichen.

Es folgen einige Kapitel über die Anwendung von Metallkomplexen und die Rolle der Liganden in Bezug auf Bildgebungsverfahren. Radiopharmaka und die große Bedeutung der Liganden zur Bildung stabiler Komplexe stehen im Mittelpunkt von Kapitel 3, anschließend werden optische Bildgebungsagentien, Sensoren und Lumineszenzsonden diskutiert, die hauptsächlich in Zellen eingesetzt werden. Auch Fortschritte bei der Untersuchung der Metallverteilung in Organellen und der Biokonjugation kommen zur Sprache. Kontrastmittel für die Kernspintomographie (MRI) und die Faktoren, die ihre MRI-Antwort bestimmen, werden in Kapitel 12 behandelt. Neulingen wird dabei nützliches Hintergrundwissen vermittelt.

Kohlenhydrattransporter sind seit einiger Zeit als Targets interessant. Besonders mit Hinblick auf Tumoren und entzündetes Gewebe wurden Radiomarker auf Kohlenhydratbasis zur Bildgebung eingesetzt, wie Mikata und Gottschaldt herausstellen, auf ähnlichen Strategien könnte auch ein selektiver Wirkstofftransport aufbauen. Die biologischen Eigenschaften von Schiff-Base-Liganden scheinen von der Gegenwart von Metallionen abzuhängen. Mehrere Ligandenarten werden vorgestellt, die meisten für die Krebstherapie (wie das wohlbekannte Triapin), und ihr Potenzial für die

Bildgebung sowie zur Behandlung der Chagas-Krankheit werden besprochen. Malariatherapien mit metallhaltigen Substanzen werden von Navarro und Biot in Kapitel 8 diskutiert; sie zeigen das Potenzial von Au-, Pt-, Ru- und weiteren Verbindungen, besonders aber von Ferrocenderivaten des Chloroquin. Goldverbindungen werden zur Behandlung der rheumatischen Arthritis eingesetzt, und die Entwicklung neuer Derivate lässt ihr Potenzial für die DNA-unabhängige Krebschemotherapie und als antiparasitäre Substanzen erkennen (Kapitel 9).

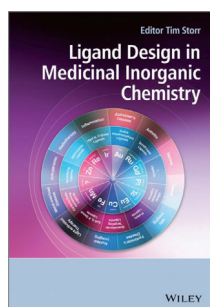
Einige Metallionen erfüllen schon in Spuren Mengen wichtige Aufgaben für die Hirnfunktion. Das Design von Liganden, um Metall-Protein-Wechselwirkungen bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson zu modulieren (Kapitel 10), belegt das Potenzial von Chelatliganden in der medizinischen anorganischen Chemie. Solche Liganden sind auch bei der Behandlung von Kupfer- und Eisen-Überkonzentrationen (Wilson-Krankheit bzw. Hämochromatose) von Bedeutung. Kapitel 11 fasst gut etablierte Therapeutika und das Design neuer Wirkstoffgenerationen zusammen. Martin et al. zeigen in Kapitel 14 die Möglichkeiten von Chelatliganden bei der Inhibierung von Metalloproteinen auf, die als Angriffsziele bei der Behandlung von Krebs, Bluthochdruck und Asthma im Gespräch sind.

Die Photoaktivierung von Krebschemotherapeutika könnte deren Selektivität verbessern und Nebenwirkungen mindern, etwa durch einen Wechsel des Oxidationszustands oder die Auslösung eines Ligandenaustauschs, wie in Kapitel 13 für Komplexe von Pt, Ru und anderen Metallen diskutiert. Mögliche Anwendungen abseits der Krebstherapie werden ebenfalls angesprochen. Ruthenium in der Krebstherapie und der Einsatz von Liganden nach biologischem Vorbild stehen im Mittelpunkt des letzten Kapitels. Neben den etablierten Ruthenium(III)-Komplexen sind auch Verbindungen vertreten, die für zielgerichtete Anwendung entwickelt wurden.

Alles in allem ist das Buch gut geschrieben, und es gibt einen Überblick zum Ligandendesign in der medizinischen anorganischen Chemie. Die Kapitel über Bildgebung hätten allenfalls zusammengelegt werden können, und während einige Kapitel sich auf die Liganden konzentrieren, wie es der Buchtitel erwarten lässt, halten sich andere an das Metall. Das Buch erreicht sein Ziel als einführende Lektüre für Doktoranden und Neueinsteiger, es bietet aber auch gestandenen medizinischen Anorganikern noch nützliche Informationen.

Christian Hartinger
University of Auckland (Neuseeland)

DOI: 10.1002/ange.201412260



Ligand Design in Medicinal Inorganic Chemistry
Herausgegeben von Tim Storr. John Wiley & Sons, Hoboken, 2014. 472 S., geb., € 149.00.—ISBN 978-1118488522