

Teubner Studienbücher Chemie

Jutta Eichler

Kombinatorische Chemie

Teubner Studienbücher Chemie

Herausgegeben von

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Elschenbroich, Marburg

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h. c. Friedrich Hensel, Marburg

Prof. Dr. phil. Henning Hopf, Braunschweig

Die Studienbücher der Reihe Chemie sollen in Form einzelner Bausteine grundlegende und weiterführende Themen aus allen Gebieten der Chemie umfassen. Sie streben nicht die Breite eines Lehrbuchs oder einer umfangreichen Monographie an, sondern sollen den Studenten der Chemie – aber auch den bereits im Berufsleben stehenden Chemiker – kompetent in aktuelle und sich in rascher Entwicklung befindende Gebiete der Chemie einführen. Die Bücher sind zum Gebrauch neben der Vorlesung, aber auch – anstelle von Vorlesungen geeignet. Es wird angestrebt, im Laufe der Zeit alle Bereiche der Chemie in derartigen Lehrbüchern vorzustellen. Die Reihe richtet sich auch an Studenten anderer Naturwissenschaften, die an einer exemplarischen Darstellung der Chemie interessiert sind.

Jutta Eichler

Kombinatorische Chemie

Konzepte und Strategien



B. G. Teubner Stuttgart · Leipzig · Wiesbaden

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Dr. Jutta Eichler

Studium der Pharmazie in Greifswald, Promotion in Bioorganischer Chemie (Peptidsynthese) bei M. Bienert in Berlin 1991. Postdoc, Senior Scientist und Assistant Member am Torrey Pines Institute for Molecular Studies, San Diego, USA, 1991 bis 1998. Director of Combinatorial Chemistry, Graffinity Pharmaceutical Design GmbH, Heidelberg, 1998/1999. Seit 2000 Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH Braunschweig, seit 2001 dort Leiterin der Nachwuchsgruppe Konformationelle Protein-Ligand-Interaktionen. Arbeitsgebiet: Erforschung von Protein-Ligand-Interaktionen mit Hilfe synthetischer Peptide und kombinatorischer Peptidbibliotheken.

1. Auflage März 2003

Alle Rechte vorbehalten

© B. G. Teubner GmbH, Stuttgart/Leipzig/Wiesbaden, 2003

Der Verlag Teubner ist ein Unternehmen der Fachverlagsgruppe BertelsmannSpringer.
www.teubner.de



Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Umschlaggestaltung: Ulrike Weigel, www.CorporateDesignGroup.de

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier.

ISBN-13:978-3-519-00353-3

e-ISBN-13:978-3-322-80034-3

DOI: 10.1007/978-3-322-80034-3

Vorwort

Obwohl die kombinatorische Chemie ein relativ junges Forschungsgebiet ist, hat sie in den letzten 10 Jahren eine rasante Entwicklung genommen, die in einer großen Anzahl von Publikationen dokumentiert ist. Um es den auf dem Gebiet der kombinatorischen Chemie tätigen Wissenschaftlern zu erleichtern, bei dieser Flut von Berichten den Überblick zu behalten, wurden mehrere Internetseiten mit entsprechenden Literatur-Datenbanken eingerichtet (Portal: www.combi-web.com). Außerdem erschienen zahlreiche Übersichtsarbeiten zu den einzelnen Themenkomplexen der kombinatorischen Chemie sowie mehrere Bücher, die die Arbeiten der verschiedenen Gruppen zusammenfassen.

Anders als solche Artikel und Bücher, deren Ziel es ist, einen möglichst umfassenden Überblick über alle relevanten Arbeiten zu geben, wendet sich dieses Buch, das auf Vorlesungsskripten beruht, an Studenten und andere "Einsteiger" in die Thematik. Es ist ein Versuch, die grundlegenden Konzepte und Strategien der kombinatorischen Chemie zusammenhängend und im Kontext ihrer historischen Entwicklung anschaulich und kompakt darzustellen und zu erläutern. Dabei wird zugunsten von Klarheit und Verständlichkeit bewusst auf den Anspruch der Vollständigkeit in der Aufzählung aller Anwendungen und Modifikationen der einzelnen Konzepte und Strategien verzichtet. Um es dem/der interessierten Leser/in zu erleichtern, sich über die eine oder andere Thematik vertiefend zu informieren, wird auf weiterführende Literatur zu den einzelnen Themen sowie Originalarbeiten zu den wichtigsten Konzepten oder Methoden verwiesen.

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinen akademischen Lehrern, Professor Michael Bienert (Berlin) und Dr. Richard Houghten (San Diego), sowie bei allen Kollegen, mit denen zusammen ich bisher die

Welt der Peptide und kombinatorischen Chemie kennenlernen und erforschen konnte, für ihre Unterstützung und Anregung bedanken. Unsere gemeinsame Forschungsarbeit und die vielen erkenntnisfördernden Gespräche sind auf die eine oder andere Art in dieses Buch eingegangen. Mein Dank gilt ebenfalls Wilfriede und Rolf-Dieter Eichler sowie Dr. Ronald Frank für kritisches Lesen des Manuskripts und wertvolle Hinweise.

Braunschweig, Oktober 2002

Jutta Eichler

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	11
1.1	Kombinatorische Chemie - Warum und wozu?	11
1.2	Kombinatorik in der Chemie - Begriffe und Definitionen	13
2	Festphasensynthese als methodischer Grundpfeiler der kombinatorischen Chemie	18
2.1	Das Prinzip und die Vorteile der Festphasensynthese	18
2.2	Festphasensynthese von Peptiden	22
2.3	Trägermaterialien für die Festphasensynthese	28
3	Synthetische Peptide - Ausgangspunkt der kombinatorischen Chemie	30
3.1	Warum gerade Peptide?	30
3.2	Kartierung und Charakterisierung von Proteinbindungsstellen mit Hilfe synthetischer Peptide	32
3.3	Multiple Peptidsynthesen	36
3.3.1	Teebeutel-Methode	36
3.3.2	Stäbchen-Methode	37
3.3.3	Peptidarrays auf kontinuierlichen Oberflächen	41
4	Kombinatorische Peptidbibliotheken	45
4.1.	Peptidgemische für komplexe Peptidbibliotheken	46
4.1.1	Strategien für die Herstellung von Peptidgemischen	47

4.2	Bibliotheksformate und Screening-Strategien	52
4.2.1	Bibliotheken im "Eine-Perle-ein-Peptid"-Format	52
4.2.2	Bibliotheken, die aus definierten Gemischen bestehen	56
5	Vom Peptid zu besser geeigneten Wirkstoff-Strukturen	64
5.1	Peptidbibliotheken mit eingeschränkten Strukturen	65
5.2	Nichtproteinogene Bausteine für Peptidbibliotheken	67
5.3	Peptidomimetika-Bibliotheken	68
5.3.1	Peptoid-Bibliotheken	68
5.3.2	Peptidbibliotheken mit reduzierten und/oder alkylierten Peptidbindungen	70
5.3.3	Nichtpeptidische Oligomer-Bibliotheken	74
5.4	Bibliotheken heterocyclischer Verbindungen	76
5.4.1	Kollektionen heterocyclischer Einzelverbindungen	78
5.4.2	Heterocyclenbibliotheken im Eine-Perle-eine-Verbindungs-Format	81
5.4.2.1	Codierungsstrategien für nichtpeptidische Bibliotheken an einzelnen Harzperlen	82
5.4.3	Komplexe Gemische heterocyclischer Verbindungen	85
5.5	Trägergebundene Reagenzien	86
6	Analyse und Charakterisierung kombinatorischer Bibliotheken	89
6.1	Analyse trägergebundener Substanzarrays	90
6.2	Analyse von Bibliotheken im eine-Perle-eine-Verbindungs-Format	91
6.3	Analyse komplexer Substanzgemische	96
6.4	Monitoring von Reaktionen an fester Phase	98

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	9
7 Automatisierung und Miniaturisierung	101
7.1 Halbautomatische parallele Festphasensynthese	102
7.2 Vollautomatische parallele Festphasensynthese	105
Literaturverzeichnis	111
Sachverzeichnis	118