

Der (2-Phenyl-2-trimethylsilyl)ethyl-(PTMSEL)-Linker – ein neuer, mit Fluorid spaltbarer Anker für die Festphasensynthese von geschützten Peptiden und Glycopeptiden**

Michael Wagner und Horst Kunz*

Professor Lutz F. Tietze zum 60. Geburtstag gewidmet

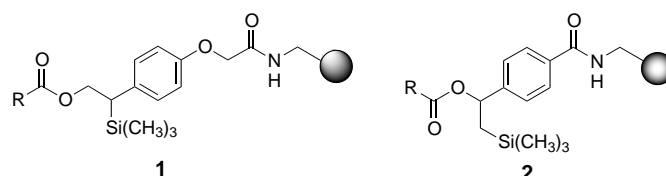
Die Festphasensynthese ist für die schnelle Herstellung von Peptiden und Peptidkonjugaten von besonderer Bedeutung.^[1] Das gilt insbesondere für die kombinatorische Synthese von Verbindungsbibliotheken und Scharen von Einzelverbindungen. Dieses kombinatorische Syntheseprinzip ist inzwischen auf die Herstellung einer Vielzahl von organischen Substanzklassen ausgedehnt worden.^[2]

Eine wichtige Funktion bei allen Festphasensynthesen und kombinatorischen Synthesen an fester Phase erfüllt der Anker. Er muss stabil während der mehrstufigen Synthesen sein, sich aber schlussendlich unter milden Bedingungen und ohne Beeinträchtigung der hergestellten Produkte spalten lassen. Am gebräuchlichsten sind säurelabile Anker,^[1, 2] z. B. vom *p*-Alkyloxybenzylester- und Triphenylmethyl (Trityl, Trt)-Typ.^[3] Bei deren Spaltung können säurelabile Schutzgruppen, etwa in den Aminosäureseitenketten der aufgebauten Peptide, gleichzeitig gespalten werden. Bei sauren und basischen Abspaltungsreaktionen treten häufig unerwünschte Nebenreaktionen an Peptiden ein, unter denen die Aspartimidbildung und die Umacylierung an Aspartyl-Peptiden oft besonders schwer zu vermeiden sind.^[4, 6] Vermeiden lassen sich die meisten dieser Nebenreaktionen, wenn neutral spaltbare Anker, wie Allyl-Anker,^[5] verwendet werden. Wegen ihres geringen sterischen Anspruchs sind die Allyl-Anker-Ester jedoch gegenüber Aminolyse anfällig. Entsprechend neigen sie zur Diketopiperazin-Ablösung auf der Stufe der harzgebundenen Dipeptide, wenn man die basenlabile 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc)-Gruppe als Aminoschutzgruppe verwendet.

Auf (2-Trimethylsilyl)ethylester^[6a] beruhende und mit Fluoridionen spaltbare *p*-Silylmethylbenzyl-,^[7] *p*-Silyloxybenzyl-^[8] und α -Trimethylsilylbenzyl-Anker (SAC)^[9] bieten eine weitere Option zur schonenden Abspaltung der Peptide vom Harz. Aber selbst mit dem empfindlichsten unter diesen, dem SAC-Linker,^[9] muss die Spaltung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat in Dimethylformamid (DMF) vorgenommen werden und ergibt bei einem Tetrapeptid einen Aspartimidanteil von bis zu 80 %. Wurde dagegen Benzyltrimethylammonium-hydrogendifluorid in DMF eingesetzt, war die Spaltungsausbeute bei zwei einfachen Tetrapeptiden unbefriedigend (30–40 %), und das Rohprodukt enthielt das Aspartimid noch bis zu ca. 10 %. Diese Autoren empfehlen

daher für die Spaltung dieses SAC-Ankers selbst die Acidolyse mit 1-proz. Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan, zumal dann bei der Abspaltung auch die Fmoc-Gruppe erhalten bliebe, was bei der Fluoridolyse nicht gelang.^[9, 10]

Der (2-Phenyl-2-trimethylsilyl)ethyl(PTMSEL)-Linker **1** ist ein neuartiger, auf der PTMSE-Schutzgruppe^[11] beruhender Anker für die Peptid-Festphasensynthese nach der Fmoc-Strategie, der die Freisetzung von geschützten und speziell auch Fmoc-geschützten Peptiden und Glycopeptiden in Form der C-terminal freien Säuren ermöglicht. Bei ihm ist die C-O-Bindung nicht in einer Benzylposition und damit geschwächt



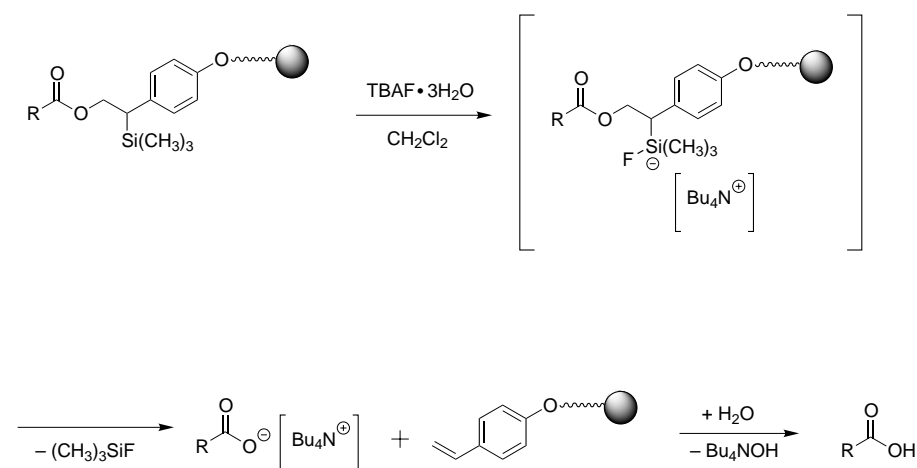
wie beim SAC-Linker **2**,^[9] sondern die C-Si-Bindung. Damit wird er deutlich empfindlicher gegenüber Fluorid und zugleich stabiler gegenüber Säuren. Seine Spaltung gelingt daher schon mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat in CH_2Cl_2 unter nahezu neutralen Bedingungen (Schema 1).

Zur Synthese des Ankers (Schema 2) wird Trimethylvinylsilan **3** mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (mCPBA) zu Trimethylsilyloxiran **4** epoxidiert. Dessen Reaktion mit Lithiumdi[(*p*-1-ethoxyethoxy)phenyl]cuprat, welches in situ durch Lithierung von 1-(4-Bromphenoxy)-1-ethoxyethan mit *n*-Butyllithium und Umsetzung mit Kupfer(I)-iodid erhalten wird, liefert (2-*p*-Ethoxyethoxyphenyl-2-trimethylsilyl)ethanol **5** in 85 % Ausbeute. Die Ethoxyethyl (EE)-Schutzgruppe wird in MeOH unter Katalyse mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) abgespalten. Der PTMSEL-Linker, (2-*p*-Hydroxyphenyl-2-trimethylsilyl)ethanol **6**, wird in 90 % Ausbeute erhalten (76 % bezogen auf **4**).

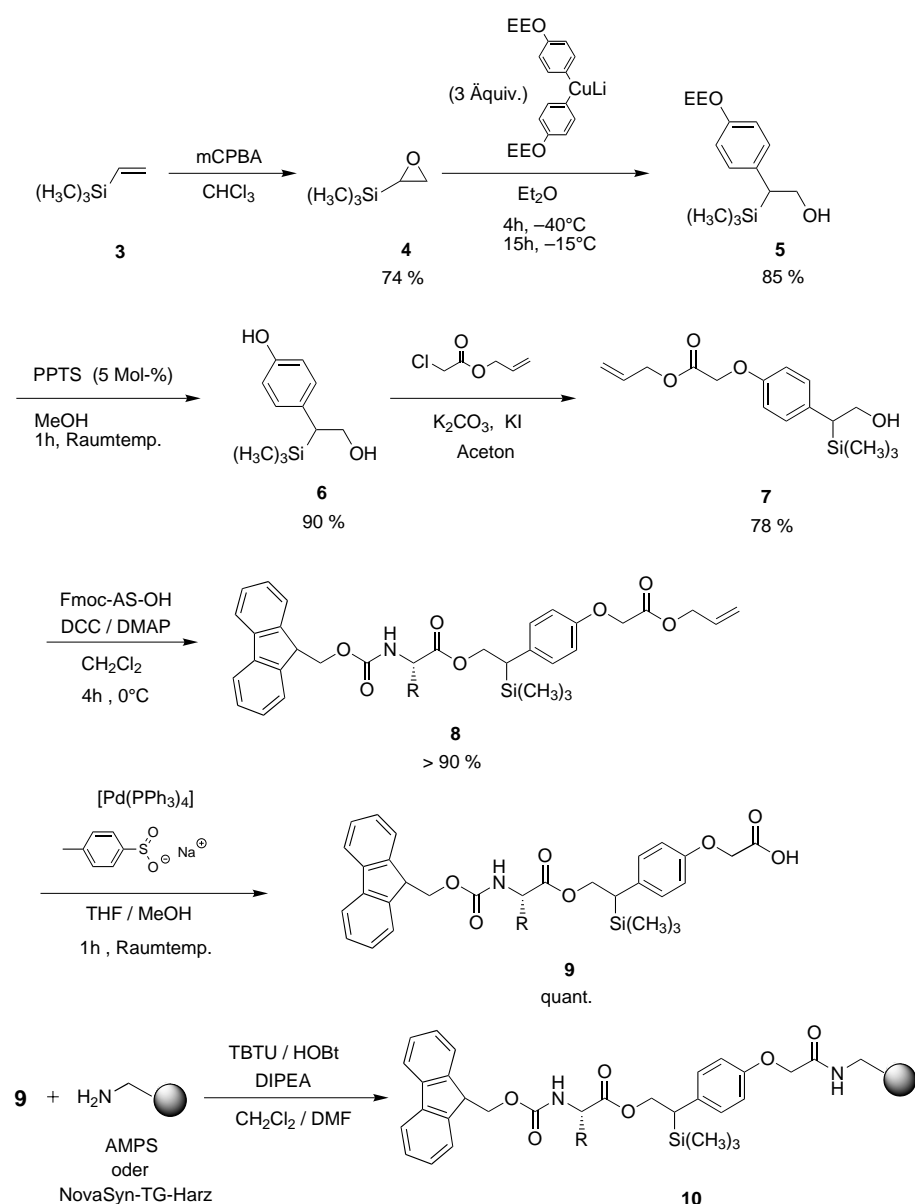
Das Polymer wird über die phenolische OH-Funktion angebunden (Schema 2). Die *N*-Acyl-Aminosäure wird in Lösung an den Anker gekuppelt. Eine Veresterung an fester Phase geht oft mit einer Racemisierung einher. Der Alkohol **6** wird mit Chloressigsäureallylester zu 4-[2-Hydroxy-1-(trimethylsilyl)ethyl]phenoxyessigsäureallylester **7** umgesetzt. Die Acylierung mit der Fmoc-geschützten Aminosäure (Fmoc-AS-OH), in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und katalytischen Mengen 4-Dimethylaminopyridin (DMAP)^[12] liefert die als Allylester geschützte Verbindung **8** (Ausbeuten: > 90 %). Der Allylester in **8** wird quantitativ mit $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und *p*-Toluolsulfonsäure-Natriumsalz^[13] oder einem anderen Allyl-Abfangeagens^[14] gespalten und gibt die verankerbare Carbonsäure **9** (Ausbeute ca. 54 % über fünf Stufen ausgehend von **4**), die unter Verwendung von *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), *N*-Hydroxybenzotriazol (HOBT) und Diisopropylethylamin (DIPEA)^[15] in DMF/ CH_2Cl_2 an ein aminofunktionalisiertes Polymerharz gebunden wird. Als Harze wurden Aminomethylpolystyrol (AMPS; ACT, 200–400 mesh, Beladung 1.00 mmol g^{-1}) und aminofunktionalisiertes Tentagel-Harz^[16] (NovaSyn-TG-Aminoharz; Novabio-

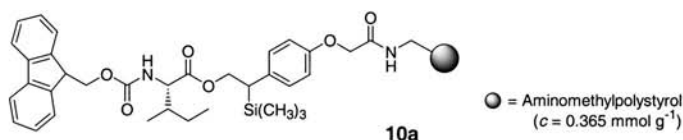
[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. M. Wagner
Institut für Organische Chemie der Universität
Duesbergweg 10–14, 55099 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-3924786
E-mail: hokunz@mail.uni-mainz.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Volkswagenstiftung und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. M.W. dankt der Boehringer-Ingelheim-Stiftung für ein Stipendium.



Schema 1. Fluorid-induzierte Spaltung des PTMSEL-Linkers.



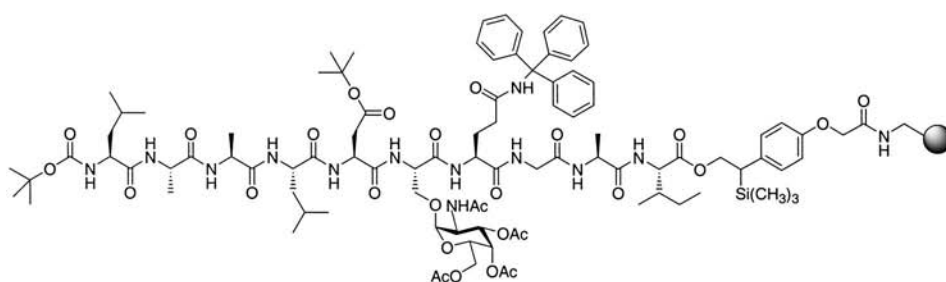


- automatisierte Synthese:
 - 1) Fmoc-Abspaltung; Kupplung von Fmoc-Ala-OH; Capping
 - 2) Fmoc-Abspaltung; Kupplung von Fmoc-Gly-OH; Capping
 - 3) Fmoc-Abspaltung; Kupplung von Fmoc-Gln(Trt)-OH; Capping
 - 4) Fmoc-Abspaltung
- manuelle Kupplung:

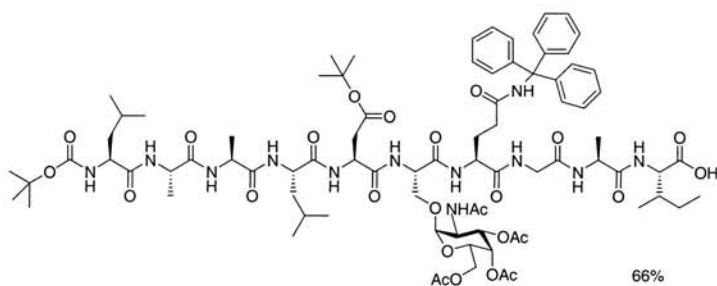
Kupplung von Fmoc-Ser(α Ac₃GalNAc)-OH (3 Äquiv.) mit HATU / HOAt
- automatisierte Synthese:

Capping

 - 5) Fmoc-Abspaltung; Kupplung von Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Capping
 - 6) Fmoc-Abspaltung; Kupplung von Fmoc-Leu-OH; Capping
 - 7) Fmoc-Abspaltung; Kupplung von Fmoc-Ala-OH; Capping
 - 8) Fmoc-Abspaltung; Kupplung von Fmoc-Ala-OH; Capping
 - 9) Fmoc-Abspaltung; Kupplung von Boc-Leu-OH; Capping



(2x)
 2 Äquiv. TBAF · 3H₂O
 CH₂Cl₂
 25 min, Raumtemp.



Boc-Leu-Ala-Ala-Leu-Asp(OtBu)-Ser(α Ac₃GalNAc)-Gln(Trt)-Gly-Ala-Ile-OH

Schema 3. Synthese eines Glycopeptids aus dem LI-Cadherin der Ratte.

beladung im Polymer **10a**.^[21] Bemerkenswert sind zwei Punkte: a) Im Unterschied zu anderen Silyl-Ankern, die mit TBAF in DMF, NMP oder auch THF gespalten werden müssen, können unter den milden Bedingungen der Spaltung des PTMSEL-Ankers Nebenreaktionen, wie die Bildung von Aspartimiden und umgelagerten Aspartyl-Peptiden, weitgehend unterdrückt werden. (Bei der Spaltung des SAC-Linkers **2** mit Benzyltrimethylammonium-hydrogendifluorid (BTAHF), die unvollständig ablief, wurde die Aspartimid-Bildung ebenfalls unterdrückt.^[9] Allerdings ist nicht belegt, dass dieser, bereits mit 1 % Trifluoressigsäure in CH₂Cl₂ zerlegbare Anker durch Fluorid und nicht durch die zur Hälfte neutralisierte Flusssäure gespalten wird.) b) Während der Spaltung des PTMSEL-Ankers sind die meisten der in der Peptidchemie üblichen Schutzgruppen (selbst Fmoc, siehe Schema 4) sowie auch basenempfindliche glycosidische Bindungen und Schutzgruppen in

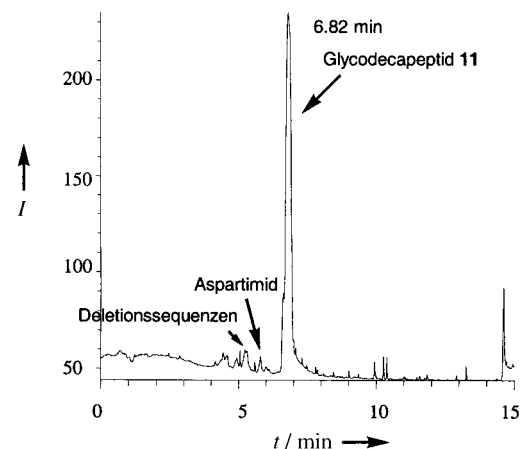
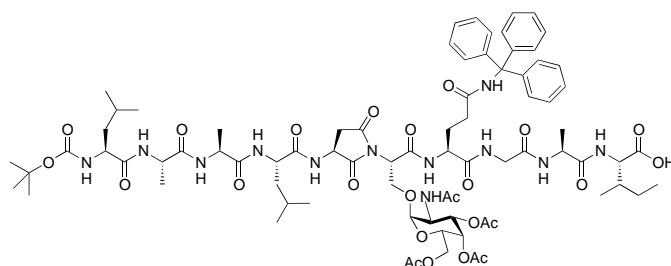


Abbildung 1. HPLC-Chromatogramm des Glycopeptids **11** direkt nach der Abspaltung vom polymeren Träger.^[21]

Abbildung 1 zeigt das Chromatogramm (HPLC) des Rohproduktes **11**, welches nach Spaltung des PTMSEL-Ankers erhalten wurde. Die einzelnen Substanzen wurden durch HPLC-MS-Analyse identifiziert. Der Hauptpeak (92 %) entspricht dem gewünschten Produkt. Als Nebenprodukte wurden das Aspartimid enthaltende Glycopeptid **12** (2 %) und verschiedene Deletionssequenzen (zusammen ca. 4 %) identifiziert. Es trat weder eine β -Eliminierung am glycosylierten Serin-Fragment noch eine Deacetylierung auf. Die Reinigung durch präparative HPLC lieferte das Glycopeptid in 66 % Ausbeute bezogen auf die Anfangs-



Glycopeptidsynthesen stabil. So können geschützte Glycopeptide von der Festphase abgelöst und direkt in Fragmentkondensationen eingesetzt werden.

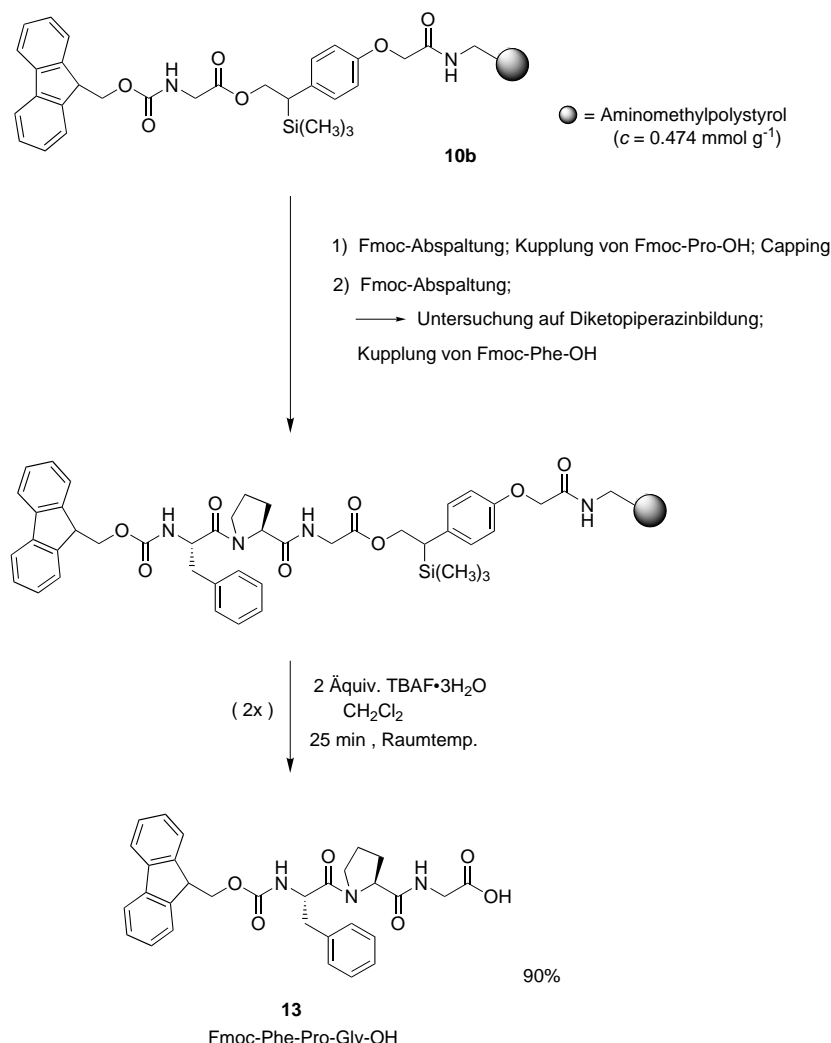
Der PTMSEL-Anker ist sterisch so anspruchsvoll, dass bei Abspaltungen der Fmoc-Gruppe kein Verlust an polymergebundenem Dipeptid durch Aminolyse zum Diketopiperazin verzeichnet wird, was vor allem bei Sequenzen wie Pro-Pro-Anker, Tyr-Pro-Anker, Pro-Gly-Anker zu befürchten wäre. Schema 4 zeigt die Festphasensynthese des Tripeptids Fmoc-Phe-Pro-Gly-OH **13**. Selbst bei dieser Sequenz trat keine Diketopiperazinbildung ein, was durch Beladungsbestimmungen nach jeder gekuppelten Aminosäure und durch HPLC-MS-Analyse des Filtrats der Fmoc-Abspaltung auf der Stufe der zweiten Aminosäure (Pro) untersucht wurde. Die chromatographische Reinigung lieferte das gewünschte, N-terminal Fmoc-geschützte Tripeptid in 90 % Ausbeute bezogen auf die Beladung in **10b**.

Der PTMSEL-Linker ist daher für Festphasensynthesen von geschützten Peptiden und Glycopeptiden nach der Fmoc-Strategie besonders geeignet. Seine Spaltung vom polymeren Träger verläuft einfach, ohne absolutierte Lösungsmittel oder teure Chemikalien und liefert die Peptide in nahezu reiner

Form. Die meisten gebräuchlichen Schutzgruppen (Fmoc, Boc, Benzyloxycarbonyl (Z), Allyloxycarbonyl (Aloc), *tert*-Butyl, Benzyl, Allyl, Trityl, Acetyl etc.) sind während der milden Spaltung des PTMSEL-Ankers stabil, sodass orthogonale, dreidimensionale Schutzgruppenstrategien angewendet werden können. Sonst leicht ablaufende Aspartimidbildungen werden weitgehend unterdrückt. Bei basenlabilen O-Glycopeptiden treten keine Nebenreaktionen ein. Der neue Linker ist sterisch so anspruchsvoll, dass keine Diketopiperazinbildungen auf der Stufe des an das Polymer gebundenen Dipeptids eintreten.

Eine Festphasensynthese nach der Boc-Strategie ist allerdings nicht möglich, da der PTMSEL-Linker durch TFA gespalten wird. Diese Labilität wurde bereits bei der PTMSEL-Schutzgruppe^[11] beschrieben.

Eingegangen am 11. Juli,
veränderte Fassung am 4. Oktober 2001 [Z17477]



Schema 4. Synthese eines Fmoc-geschützten Tripeptids mit der zur Diketopiperazinbildung neigenden Sequenz Pro-Gly.

- [1] a) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149; b) G. B. Fields, R. L. Noble, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, 35, 161; c) P. Lloyd-Williams, F. Albericio, E. Giralt, *Tetrahedron* **1993**, 49, 11065.
- [2] *Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: G. Jung), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [3] a) S. S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1328; b) M. Mergler, R. Tanner, J. Gosteli, P. Grogg, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4005; c) K. Barlos, O. Chatzi, D. Gatos, G. Stavropoulos, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, 37, 513.
- [4] a) „Synthese von Peptiden“: E. Wünsch, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th ed.* 1952–, Vol. XV, **1979**; b) M. Bodanszky, J. Martinez, *Synthesis* **1981**, 333; c) Y. Yang, W. V. Sweeney, K. Schneider, S. Thörnquist, B. T. Chait, J. P. Tam, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9689; d) H. Zhang, Y. Wang, W. Voelter, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8767; e) I. Schön, O. Nyeki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 393.
- [5] O. Seitz, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1995**, 105, 901; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 803.
- [6] a) P. Sieber, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 2711; b) E. Wünsch, L. Moroder, O. Keller, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1981**, 362, 1289.
- [7] R. Ramage, C. A. Barron, S. Bielecki, D. W. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4105.
- [8] D. G. Mullen, G. Barany, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5240.
- [9] H.-G. Chao, M. S. Bernatowicz, P. D. Reiss, C. E. Klimas, G. R. Matsueda, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1746.
- [10] M. Ueki, M. Amemiya, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6617.
- [11] M. Wagner, H. Kunz, *Synlett* **2000**, 400.
- [12] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 522.
- [13] M. Honda, H. Morita, I. Nagakura, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8932.
- [14] M. Ciommer, H. Kunz, *Synlett* **1991**, 593.
- [15] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillissen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1927.
- [16] W. Rapp, L. Zhang, E. Bayer in *Innovation & Perspectives in Solid Phase Synthesis, 1st International Symposium* (SPCC UK Ltd., Birmingham), **1990**, S. 205.

- [17] D. Berndorff, R. Gessner, B. Kreft, N. Schnoy, A. M. Lajous-Petter, N. Loch, W. Reuter, M. Hortsch, R. Tauber, *J. Cell Biol.* **1994**, *125*, 1353.
- [18] a) H. Paulsen, J.-P. Hölck, *Carbohydrate Res.* **1982**, *109*, 89; b) H. Kunz, S. Birnbach, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 354, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *98*, 360; c) T. Rosen, J. M. Lico, D. T. W. Chu, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1580.
- [19] L. A. Carpino, A. El-Faham, C. Minor, F. Albericio, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 201.
- [20] Vorschrift zur Abspaltung: Das Harz wird mit 2 Äquiv. TBAF · 3 H₂O (0.2 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) versetzt und 25 min geschüttelt. Es wird filtriert und dreimal mit 10 mL CH₂Cl₂ gewaschen. Die Filtrate werden mit 10 mL H₂O versetzt, um noch vorhandenes Fluorid zu entfernen. Der Abspaltvorgang wird mit ca. 0.7 Äquiv. TBAF · 3 H₂O (0.07 mmol, 2 Äquiv. bezogen auf noch auf dem Harz verbliebenes Produkt) wiederholt. Nach zweimaligem Waschen der vereinigten CH₂Cl₂-Lösungen mit Wasser wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Peptid fällt in nahezu reiner Form an.
- [21] $R_t = 6.82$ min (Luna C18-2/75 × 4.6 mm, 3 µm; 1 mL min⁻¹; A: H₂O, B: CH₃CN; 0–0.75 min: 20 % B in A, 0.75–10 min: 20 % B in A bis 100 % B, 10–12.5 min: 100 % B, 12.5–13.5 min: 100 % B bis 20 % B in A, 13.5–15 min: 20 % B in A); $[\alpha]_D^{25} = 1.96$ ($c = 0.90$ in MeOH); ¹H-NMR (400 MHz, [D₆]DMSO, ¹H, ¹H-COSY): $\delta = 8.53$ (s, 1H; ω -NH, Q), 8.08–8.14 (m, 3H; NH, D, S, A), 7.85–7.98 (m, 5H; NH, 2 × A, Q, L, G), 7.61 (d, 1H; NH, GalNAc, $J = 8.6$ Hz), 7.14–7.26 (m, 15H; Trt), 6.85 (d, 1H; NH-Urethan, L, $J = 7.43$ Hz), 5.28 (s, 1H; H-4'), 5.00 (dd, 1H; H-3', $J_{H3,H4} = 2.74$, $J_{H3,H2} = 11.74$ Hz), 4.85 (d, 1H; H-1', $J_{H1,H2} = 3.13$ Hz), 4.56–4.64 (m, 1H; D^a), 4.47–4.52 (m, 1H; S^a), 3.94–4.40 (m, 9H; 3 × A^a, I^a, Q^a, L^a, H-2', H-5', H-6'), 3.88–3.92 (m, 2H; L^a, H-6'), 3.72–3.76 (m, 2H; G^a), 3.60–3.64 (m, 2H; S^b), 2.71–2.73 (m, 1H; D^b), 2.45–2.49 (m, 1H; D^b), 2.32–2.38 (m, 2H; Q^b), 2.07 (s, 3H; CH₃, NHAc), 1.71–1.94 (m, 12H; 3 × CH₃, OAc, I^b, Q^b), 1.52–1.59 (m, 2H; L^b), 1.36 (s, 9H; 3 × CH₃, Boc), 1.33 (s, 9H; 3 × CH₃, *t*Bu), 1.33–1.42 (m, 5H; 2 × L^b, I^b), 1.11–1.18 (m, 10H; 3 × A^b, I^b), 0.79–0.86 (m, 18H; 4 × L^b, I^b, I^b); ¹³C-NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO, Breitband, DEPT): $\delta = 172.86$, 172.69, 172.18, 172.11, 172.02, 171.53, 170.39, 170.19, 170.04, 169.97, 169.91, 169.71, 169.34, 169.05, 168.22, 168.11, 156.03 (C=O), 145.00 (C_{ipso}, Trt), 128.61 (C_{para}, Trt), 127.54 (C_{ortho}, Trt), 126.41 (C_{meta}, Trt), 97.29 (C-1'), 80.39 (C_{quart}, Boc), 78.34 (C_{quart}, *t*Bu), 69.37 (C_{quart}, Trt), 67.51 (C-3'), 66.96 (S^b), 66.83 (C-4'), 65.92 (C-5'), 61.14 (C-6'), 56.04 (I^a), 52.66, 52.39, 52.20 (2 × L^a, S^a), 50.87, 49.28, 48.08, 47.95, 47.59, 46.57 (D^a, Q^a, 3 × A^a, C-2'), 41.61 (G^a), 40.37, 40.22 (2 × L^b), 36.92 (D^b), 36.08 (I^b), 32.39 (Q^a), 27.89 (3 × CH₃, Boc), 27.66 (Q^b), 27.37 (3 × CH₃, *t*Bu), 24.46 (I^b), 23.94, 23.82 (2 × L^b), 22.69, 22.33, 21.21, 20.22 (4 × CH₃, Acetyl), 20.18, 20.13 (4 × L^b), 18.05, 17.67, 17.38 (3 × A^b), 15.24 (I^b), 11.08 (I^b); MALDI-TOF-MS (cca-Matrix, Positiv-Ionen-Modus): m/z : 1709.3 [$M+Na$]⁺, 1725.2 [$M+K$]⁺, 1731.3 [$M+2Na$]⁺.

Naturstoffe sind biologisch validierte Startpunkte im Strukturraum zur Entwicklung von Substanzbibliotheken: Festphasensynthese von Analoga des Protein-Phosphatase-Inhibitors Dysidiolid**

Dirk Brohm, Susanne Metzger, Ajay Bhargava, Oliver Müller, Folker Lieb und Herbert Waldmann*

Die kombinatorische Synthese von Substanzbibliotheken an der festen Phase ist eine Schlüsseltechnologie zur Auf-
findung von Protein-Liganden und -Inhibitoren, insbesondere bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe und chemischer Werkzeuge für das Studium biologischer Prozesse. Um bei diesem Prozess eine hohe Effizienz zu erreichen, sind wirkungsvolle Strategien für das Design von Substanzbibliotheken von größter Bedeutung. In dieser Arbeit beschreiben wir einen strukturbasierten Ansatz zur Lösung dieses fundamentalen Problems. Das grundlegende Prinzip dieses Ansatzes ist, das strukturelle Grundgerüst biologisch aktiver Naturstoffe, die von der Evolution für die Bindung an bestimmte Proteindomänen selektioniert wurden, als Basis für die Entwicklung von Substanzbibliotheken zu verwenden. Darüber hinaus belegen wir, dass die zentrale Herausforderung für diesen Ansatz, die vielstufige Synthese von Naturstoffen und ihrer Analoga an der festen Phase, erfolgreich bewältigt werden kann.

Proteine können als modular aufgebaute Biomoleküle betrachtet werden, die aus individuellen Domänen als Grundbausteinen zusammengesetzt sind. Dabei scheint die Gesamtzahl aller verfügbarer Proteindomänen eingeschränkt zu sein.^[1] Es ist daher zu erwarten, dass in neu entdeckten Proteinen mit stark variierenden Funktionen und Aktivitäten die gleichen oder strukturell nah verwandte Domänen in verschiedenen Kombinationen und Zusammensetzungen als

[*] Prof. Dr. H. Waldmann, Dipl.-Chem. D. Brohm
Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie
Abteilung Chemische Biologie
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-133-2499
E-mail: herbert.waldmann@mpi-dortmund.mpg.de
und
Universität Dortmund, Fb. 3, Organische Chemie
Dipl.-Chem. D. Brohm
Semaia Pharmaceuticals
Emil-Figge-Straße 76–80, 44227 Dortmund (Deutschland)
Dr. S. Metzger
Bayer AG, Pharmaforschung
PH-R LSC-NP, Geb. 6200, 40789 Monheim (Deutschland)
Dr. A. Bhargava
Bayer Corporation
400 Morgan Lane, West Haven, CT 06525 (USA)
Dr. O. Müller
Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie
Abteilung Strukturelle Biologie
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)
Dr. F. Lieb
Bayer AG, Zentrale Forschung und Entwicklung
ZF-LSC-SH, Geb. Q18, 51368 Leverkusen (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Bayer AG unterstützt.