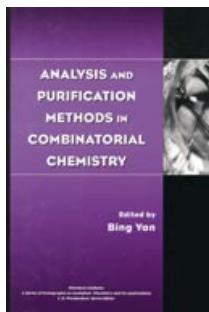


Analysis and Purification Methods in Combinatorial Chemistry



Herausgegeben von Bing Yan. Wiley-Interscience/John Wiley & Sons, New York 2003. 466 S., geb., 99.95 \$.— ISBN 0-471-26929-9

Ein effizienter Einsatz der kombinatorischen Synthese erfordert automatisierte Hochdurchsatz-Analysetechniken einschließlich Datenauswertung und -interpretation, und es existiert bereits eine umfangreiche Literatur zu Analysemethoden in der kombinatorischen Chemie in Form von Übersichtsartikeln oder Büchern. Der Herausgeber war sich sicher bewusst, dass die raschen Fortschritte auf diesem Gebiet die Auswahl aktueller Themen, die eine breite Leserschaft aus unterschiedlichen Disziplinen interessieren könnten, erschweren.

Nach zehn Jahren intensiver Forschung in der kombinatorischen Chemie und Analytik mag man sich sogar fragen, ob es ein solches Buch überhaupt braucht. Richtet sich das Buch an Analytiker, die nicht in kombinatorischer Chemie spezialisiert sind, oder an Wissenschaftler aus der kombinatorischen Chemie, die an neuartigen Instrumenten zur Analyse ihrer Produkte interessiert sind?

Alle meine Kollegen, die intensiv auf diesem Gebiet forschen, haben die Erfahrung gemacht, dass die schnelle Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie/Elektrospray-Massenspektro-

metrie (HPLC/ESI-MS) mit gekoppelter UV-Detektion sowohl für die Analyse als auch für die Reinigung einer Vielzahl von Verbindungen die Methode der Wahl ist. Häufig angewendete Methoden sind die ATR-IR für schnelle Polymerbead-Analysen und die HPLC-MS für Einzelbead-Analysen. Die immer noch zeitaufwändigen und kostspieligen Methoden Gelphasen-NMR und Magic-Angle-Spinning(MAS)-NMR werden, trotz der technischen Fortschritte in jüngster Zeit, selten genutzt.

Mit der kombinatorischen Chemie vertrauten Industriechemikern bietet das Buch kaum neue Informationen. In vier Hauptabschnitte gegliedert, stellen sich Einsteigern in die Thematik 17 Kapitel unterschiedlicher Autoren vor. Der erste Abschnitt, der zur Optimierung kombinatorischer Synthesen dienende Analysemethoden behandelt, beginnt mit einem langatmigen lehrbuchartigen Kapitel zur quantitativen NMR-Analyse, an das sich ein recht spezieller Bericht über ^{19}F -NMR-Gelphasenstudien an Harzen anschließt, wobei der Schwerpunkt auf der exotischen Harzcodierung durch fluorierte Linker liegt. In dem auf S. 53 beginnenden kurzen Kapitel über Einzelbead-FT-IR wird erstmals in dem Buch auf Substanzbibliotheken eingegangen, aber die Autoren versäumen es, auf Publikationen über weitere wichtige Methoden wie die On-Bead-FT-IR-Mikroskopie und die ATR-IR-Spektroskopie hinzuweisen. Die On-Bead-MAS-NMR-Methode zur Reaktionsüberwachung wird am Beispiel von Polyethylenglycol(PEG)-gepfropftem Polystyrol beschrieben. Der erste Abschnitt endet mit einem Überblick über multivariate Methoden in der kombinatorischen Chemie und einer kritischen Übersicht über die massenspektrometrische Analyse von löslichen PEG-Trägern.

Der zweite Abschnitt behandelt Hochdurchsatz-Analysen von Substanzbibliotheken und beginnt mit einem exzellenten Beitrag über neue NMR-Techniken, darunter die LC-Mikrosulpen-NMR-Technik und die parallele NMR-Detektion. In einem sehr informativen Kapitel zur Kapillarelektrophorese, das sich außerdem durch eine umfassende Bibliographie auszeichnet, wird hauptsächlich die Analyse oberflächenaktiver Substanzen behandelt. Die Kapillar-

elektrophorese und verwandte Verfahren gehören sicher zu den leistungsfähigsten Trenntechniken, eine routinemäßige Anwendung hat sich aber aus mehreren Gründen, z.B. wegen der problematischen Wahl des geeigneten Puffers oder wegen der begrenzten Automatisierbarkeit, nicht durchgesetzt. Ein weiteres Kapitel befasst sich mit grundlegenden Methoden zur Analyse von Split-Pool-Bibliotheken. Entwicklungen zu Split-Pool-Substanzbibliotheken sind noch immer ein aktuelles Thema in der akademischen Forschung. Die Erzeugung, Analyse und Verwendung solcher Bibliotheken mit 100 000 und mehr Verbindungen ist als „wahre kombinatorische Chemie“ anzusehen; prinzipiell ist damit eine sehr schnelle Auffindung von Hits in der Wirkstoffsuche möglich. Im Unterschied zur relativ einfachen Parallelsynthese, die in der Industrie eine große Verbreitung bei der Leitstruktursuche gefunden hat, werden solche komplexen verschlüsselten Substanzbibliotheken nur in einigen speziellen Laboratorien angewendet.

Im dritten Abschnitt werden in drei Kapiteln die sehr wichtigen Methoden zur schnellen Reinigung kombinatorisch synthetisierter Substanzgemische behandelt. Die Verbesserung der Reinheit von Verbindungen – zur möglichen Vermeidung falscher Hits – ist mittlerweile ein zentrales Thema in der kombinatorischen Chemie. Die Beiträge beschäftigen sich mit der vollautomatisierten präparativen HPLC-MS, kostengünstigen parallelen Methoden wie Extraktionen aus flüssiger und fester Phase sowie anderen weniger bekannten Verfahren wie der überkritischen Flüssigkeitschromatographie (SFC). Die aktuellen technischen Möglichkeiten werden anhand von Beispielen industrieller Anwendungen von UV- und MS-gekoppelter HPLC und SFC sowie kommerziell erhältlichen Geräten für die parallele HPLC veranschaulicht.

Im vierten Abschnitt werden Methoden zur Bestimmung der Stabilität von Verbindungskollektionen und ihrer potenziellen Verwendung als Arzneistoffe vorgestellt. Die Beurteilung der Stabilität großer Substanzbibliotheken bereitet besonders nach der Lagerung und dem Lösen in Mikrotiterplatten Probleme. Die Zersetzung anfänglich reiner Kollektionen führt zu hohen

Kosten für das Primärscreening, wie anhand realer Beispiel aus der industriellen Praxis diskutiert wird. Ein knapper Beitrag über die Verwendung von Quarzmikrowaagen zur Detektion von Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen erscheint hier etwas deplatziert, vermisst wird hingegen ein Beitrag über weitaus wichtige Sensortechniken. Erwähnenswert sind zwei kritische und informative Kapitel über die Hochdurchsatz-Analyse physikochemischer Eigenchaften. Das letzte Kapitel beschäftigt sich mit dem Einsatz der LC-MS zur exakten und schnellen Bestimmung von Verteilungskoeffizienten von Verbindungen aus 96er-Titerplatten.

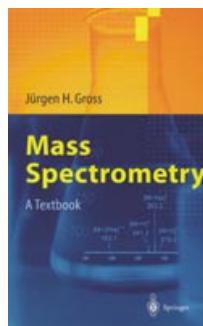
Einige der Autoren versäumen es in ihren Beiträgen, die Bedeutung der vorgestellten analytischen Methoden für die kombinatorische Chemie kritisch abzuwegen. Es wäre wünschenswert gewesen, der Herausgeber hätte in einem separaten Kapitel eine entsprechende Beurteilung vorgenommen. Das Sachwortverzeichnis ist wenig hilfreich und sehr dürftig, z.B. fehlen Stichwörter wie IR-Spektroskopie, UV-Spektroskopie und Massenspektrometrie, einschließlich wichtiger Untereinträge.

Von wenigen Ausnahmen abgesehen, geben die einzelnen Beiträge insgesamt einen guten Überblick über einen Großteil der aktuellen Analyse- und Reinigungsmethoden in der kombinatorischen Chemie. Es ist eine nützliche Einführung für Wissenschaftler, die sich entweder aus der analytischen Chemie oder der organischen Synthesechemie kommend der Thematik annähern wollen.

Günther Jung
Institut für Organische Chemie
Universität Tübingen

DOI: 10.1002/ange.200385151

Mass Spectrometry



A Textbook. Von Jürgen H. Gross. Springer Verlag, Heidelberg 2004. 518 S., geb., 64.15 €.—ISBN 3-540-40739-1

Endlich ist ein aktuelles Lehrbuch der Massenspektrometrie erschienen, umfassend was die einzelnen Bereiche und Methoden anbetrifft, umfassend aber auch was den Literaturnachweis angeht. Ein gelungenes Werk – Lehrbuch und Nachschlagewerk zugleich –, das der studentischen Lernbegierde und dem Wissensdurst des Praktikers gleichermaßen gerecht wird.

Für die Organochemiker aller Ausbildungsstufen, die die Massenspektrometrie nicht zu ihrem Lebensinhalt gemacht haben, wird es zunehmend schwieriger, die teilweise umwälzenden Resultate neuer Anwendungen und Methoden der Massenspektrometrie, die in der chemischen, biochemischen und auch biologischen Literatur präsentiert werden, richtig verstehen und bewerten zu können. Was verbirgt sich hinter Kürzeln wie MALDI, ESI-MS oder gar MSⁿ? Was kann man damit machen? Sie vielleicht zur Lösung eigener Forschungsprobleme heranziehen? Klare Antworten auf diese und ähnliche Fragen lassen sich mühelos im vorliegenden Buch von Jürgen Gross finden.

Das Buch ist in zwölf Kapitel eingeteilt. Jedes hat ein ausführliches Literaturverzeichnis, in dem die im Text zitierten Arbeiten aufgeführt sind. In Kapitel 1 (Introduction) sind darüber hinaus einführende Bücher und Klassiker der Massenspektrometrie sowie Monographien zu speziellen Teilgebieten aufgelistet. In diesem Kapitel werden für das Verständnis des Folgenden besonders wichtige Aspekte (Terminologie, grundsätzlicher Aufbau eines Massenspektrometers) behandelt.

Chemie und Physik von Ionen in der Gasphase stehen im Mittelpunkt von Kapitel 2. Behandelt werden Themen wie die Quasigleichgewichtstheorie, Ionisation, Bindungsenergie, Ionisationsenergie, Gasphasenbasizität usw. Das für die Massenspektrometrie so bedeutungsvolle, vom Organiker meist vernachlässigte Gebiet der Isotope (Kapitel 3) schließt die allgemeinen Grundlagen ab. Kapitel 4 widmet sich der Instrumentierung mit einer ausführlichen Erörterung von Flugzeit-, Magnetsektor- und Quadrupol-Instrumenten, Ionenfallen, der Ionencyclotronresonanz und von Detektoren. In den Kapiteln 5 und 6 wird die in der Massenspektrometrie heute wohl noch am meisten verwendete Ionisierungsmethode, die Elektronenstoßionisation (EI) und das Verhalten (Fragmentierung) ionisierter organischer Moleküle ausführlich diskutiert. Es folgen Kapitel über chemische Ionisation, Feldionisation und Felddesorption, Fast-Atom-Bombardment, matrix-unterstützte Laserdesorptionsionisation und Elektrosprayionisation. Die Modifikationen von Ionisierungsmethoden sind sinnvoll als Unterkapitel der jeweiligen Hauptmethoden angeführt. Den Schluss den Buches nehmen die gekoppelten Methoden GC-MS, LC-MS und MS-MS ein. Nicht unwichtig ist das Problem der Anschaffung eines Massenspektrometers – insbesonders dann, wenn es sich um den Kauf eines „Institutsgerätes“ handelt –, bei der es viele Forschungs- und Anwendungsinteressen zu berücksichtigen gilt; auch hierzu gibt der Autor ein paar nützliche Hinweise.

Das Konzept des Buches und dessen Ausführung verraten, dass der Autor etwas von seinem Gebiet versteht. Dieses wertvolle und verständlich geschriebene Werk ist ohne Einschränkung als Nachschlagewerk und als Lehrbuch für Chemiker, insbesondere für Organiker, zu empfehlen.

Manfred Hesse
Organisch-chemisches Institut
Universität Zürich
Zürich (Schweiz)