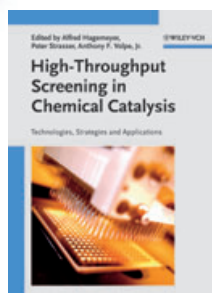




## High-Throughput Screening in Chemical Catalysis



Technologies, Strategies and Applications. Herausgegeben von **Alfred Hagemeyer, Peter Strasser und Anthony F. Volpe, Jr.** Wiley-VCH, Weinheim 2004. 319 S., geb., 139.00 €. — ISBN 3-527-30814-8

Die kombinatorische Chemie und ihre speziellen Verfahren und Instrumente für das Hochdurchsatz-Screening haben einen enormen Einfluss auf die pharmazeutische Chemie ausgeübt und konnten sich damit als routinemäßige Werkzeuge für die Entdeckung und Optimierung neuer Medikamente etablieren. Dieser Erfolg führte zur Anwendung ähnlicher Hochdurchsatztechniken in anderen Forschungsgebieten, etwa den Materialwissenschaften und der Katalyse. Speziell in der Katalyse sind Hochdurchsatztechniken bedeutend weiterentwickelt worden und mittlerweile weit entfernt von einer einfachen Adaption andernorts etablierter Methoden. Dementsprechend stützt sich die Katalysatorforschung auf eine Vielzahl eigens entworfener Verfahren, die nicht nur ein fundiertes chemisches Wissen erfordern, sondern stets auch eine technische Umsetzung im Blick haben.

Einer der kommerziellen Anbieter auf diesem Gebiet ist die 1994 gegründete Firma Symyx Technologies. Unter der Herausgeberschaft dreier Mitarbeiter dieses Unternehmens – Alfred Hagemeyer, Peter Strasser und Anthony F.

Volpe, Jr. – entstand vorliegendes Buch. Die Beiträge sind so ausgesucht, dass die unterschiedlichen Aspekte dieses interdisziplinären Gebietes zwischen Chemie und Ingenieurwesen angemessen widerspiegelt werden. Die Autoren nutzen Beispiele aus der Praxis, um theoretische Aspekte im Kontext realer Screening-Protokolle zu diskutieren, was zur Folge hat, dass die meisten Kapitel als unabhängige Übersichtsartikel gelesen werden können. Die in diesem Buch beschriebene Chemie umfasst vor allem heterogene anorganische Katalyseprozesse von bekannter oder erwarteter industrieller Bedeutung. Polymerisation und Epoxidierung sind die einzigen Beispiele für homogene Katalysen, womit klar wird, dass der Schwerpunkt auf Konzepten, Techniken und Geräten für ein schnelles Screening im Bereich der heterogenen anorganischen Katalyse liegt.

In einem einleitenden Kapitel geben W. H. Weinberg und H. W. Turner zunächst einen allgemeinen Überblick über Hochdurchsatztechniken in der Katalyse und diskutieren dann ein Modell für einen streng hierarchischen Arbeitsfluss, der die Katalysatorentdeckung und -optimierung in drei Stadien unterteilt: Ein Primärscreening dient zunächst dem schnellen Auffinden von Leitstrukturen, wobei Durchsatz durchaus auf Kosten von Präzision in den Vordergrund treten darf, da qualitative Trends in diesem Stadium wichtiger sind als präzise Daten. Im Primärscreening entdeckte Treffer („hits“) werden im darauffolgenden Sekundärscreening verifiziert und gegebenenfalls weiter optimiert. Scale-up-Experimente in Mini- oder Pilotanlagen leiten die dritte Phase ein, in der die nötigen kinetischen Daten ermittelt werden, die einen Kandidaten reif für eine mögliche kommerzielle Verwendung machen sollen.

Die Mehrzahl der in der Folge diskutierten Techniken gehört zum Primärscreening. Sie finden dort Anwendung, wo konventionelle Methoden nicht hinreichend schnell sind, um die Vielzahl der Experimente zu bewältigen. Das Sekundärscreening profitiert meist von einem hohen Grad an Parallelisierung und Automatisierung, wobei die Technik des Einzelexperiments oft wieder etwas mehr konventionellen Experimenten ähnelt. In vielen Kapiteln wird

immer wieder auf dieses Modell zurückgegriffen.

Das zweite Kapitel vertieft verschiedene Hochdurchsatztechniken und bietet eine sorgfältige Bewertung praktischer Aspekte – Katalysatorbereitung, Reaktordesign, parallele und sequenzielle Versuchsprotokolle, Detektion und Analytik. Als wirtschaftlich relevante Gesichtspunkte nehmen Experimentiergeschwindigkeit, Verwendbarkeit von Robotern und Automatisierungsgrad einen hohen Stellenwert ein.

Die folgenden Kapitel leiten den Leser durch Optimierungsstudien, in denen Synthesen von Katalysatorbibliotheken auf Wafern, deren Calcination und röntgenographische Charakterisierung sowie unterschiedliche Reaktortypen (Well, Chip) erklärt werden. Viele hilfreiche Abbildungen illustrieren die Screening-Hardware und ihre Abmessungen. Darüber hinaus wird spezielle Software zur Nachbearbeitung und Visualisierung der erhaltenen Daten vorgestellt.

Kapitel 6 befasst sich mit den Möglichkeiten genetischer Algorithmen, neuronaler Netzwerke und anderer Suchalgorithmen und zeigt damit auf, wie das Arbeiten mit Hochdurchsatzmethoden von mathematischen Optimierungen begleitet werden kann. Das gleiche Thema wurde bereits weniger detailliert im vorausgegangenen Kapitel behandelt und wird nochmals in Kapitel 10 diskutiert. Den Kontext bilden dort Optimierungsstudien an Katalysatoren für Epoxidierungen, Isomerisierungen von Paraffinen, Wasser-gasgleichgewichtsverschiebungs- und Selox-Prozesse (selektive Oxidation von CO in Gegenwart von Wasserstoff).

Die folgenden Kapitel behandeln einmal mehr Instrumente für das Screening. Die Autoren bewerten die Vorteile der Infrarot-Thermographie und von Gas-Sensoren für eine schnelle Detektion katalytischer Aktivität und verweisen auch auf mögliche Fallstricke. Detaillierte Fallstudien (CO-Oxidation, Propanoxidation und DeNO<sub>x</sub>-Katalyse) unterstreichen erneut die Vorteile dieser Instrumente: kurze Ansprechzeiten, die Möglichkeit zum parallelen Experimentieren und die relativ niedrigen Kosten. Ein weiterer Beitrag beschäftigt sich mit der Elektrokatalyse und zeigt exemplarisch das Design einer Biblio-

thek von dünnen Filmen als jeweils einzelne Elektrodenfelder. Aktivität lässt sich direkt mit einem Mehrkanalpotentiostaten oder indirekt unter Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen nachweisen, die z. B. auf lokale Änderungen des pH-Wertes reagieren. Erwähnenswert ist ein Unterkapitel zur titankatalysierten homogenen Epoxidierung, das eine Optimierungsstudie zur Synthese von Silsesquioxanen durch hydrolytische Kondensation von Organosilanen beschreibt. Diese bilden mit Titan stabile Komplexe, die wiederum als homogene Modellverbindungen für Titan auf Kieselgel angesehen werden.

Das Buch schließt mit einer Übersicht über homogene Olefinpolymerisationskatalysatoren und fasst darin nochmals die Ansprüche bezüglich Planung, Reaktordesign und Screeningprotokoll zusammen, die das Experimentieren mit Hochdurchsatzmethoden stellt. Veranschaulicht wird dies am Beispiel der Entdeckung und Optimierung einer neuen Katalysatorfamilie für die Copolymerisation von Ethylen mit 1-Octen.

Vor drei Jahren erschien das *Handbook of Combinatorial Chemistry*, in das ebenfalls mehrere Forscher von Symyx Technologies ihre Erfahrungen in der Katalyse, Prozessentwicklung und den Materialwissenschaften eingebracht hatten.<sup>[1]</sup> Die Herausgeber vorliegenden Buches hatten sich der Aufgabe gestellt, nun ein eigenständiges Werk herauszubringen, das sich ausschließlich mit diesem Teilgebiet der kombinatorischen Chemie befasst. *High-Throughput Screening in Chemical Catalysis* bietet ausführliche Übersichtsartikel zum Thema und zahlreiche detaillierte Fallstudien zur Illustration. Die Aussagen jedes einzelnen Kapitels sind klar, und die Aufmachung des Buches ist ansprechend. Eine Fülle an graphischem Material und Informationen zur Experimentierhardware betonen den Fokus des Buches, der, wie der Buchuntertitel bereits verrät, nicht auf der zugrunde liegenden Chemie, sondern auf Techniken, Strategien und Anwendungen liegt. Allerdings scheint der Titel des Buches etwas irreführend, da fast ausschließlich chemische Großprozesse behandelt werden. Es ist bedauerlich, dass nur wenige Beispiele aus der homogenen Katalyse diskutiert werden und sowohl enantioselektive homogene Katalysen

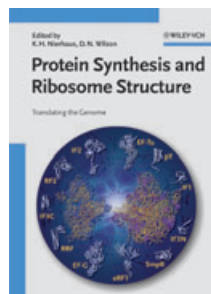
als auch Biokatalysen komplett ausgespart bleiben. Dennoch wird sich dieses Buch für den am Thema interessierten Leser als sehr informativ, lehrreich und vielleicht auch stimulierend erweisen.

Christian Markert  
Institut für Chemie  
Universität Basel (Schweiz)

DOI: 10.1002/ange.200385264

- [1] *Handbook of Combinatorial Chemistry: Drugs, Catalysts, Materials* (Hrsg.: K. C. Nicolaou, R. Hanco, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, 2002.

### Protein Synthesis and Ribosome Structure



Translating the Genome. Herausgegeben von Knud H. Nierhaus und Daniel N. Wilson. Wiley-VCH, Weinheim 2004. 579 S., geb., 179,00 €.—ISBN 3-527-30638-2

Das Forschungsgebiet der Protein-Biosynthese hat sich in den letzten Jahren rasant entwickelt. Die Strukturaufklärung der Ribosomen mithilfe von Elektronenmikroskopie und Röntgenkristallographie ermöglichte es, genaue Einblicke in dieses komplizierte biochemische System zu gewinnen und hunderte von früheren Veröffentlichungen über Translation neu zu bewerten. Die meisten biochemischen und biophysikalischen Arbeiten hielten dieser Prüfung stand. Obwohl in den vergangenen fünfzig Jahren viele Übersichtsartikel und Tagungsbände zu verschiedenen Aspekten der Translation erschienen sind, fehlte ein aktuelles Buch, das die wichtigsten Themen im Zusammenhang erscheinen lässt. Knud H. Nierhaus und Daniel N. Wilson, beide am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin, das als eines der wichtigsten Zentren der Translationsforschung in Deutschland und in der Welt gilt,

haben diese Aufgabe übernommen. Die langjährige Erfahrung, hervorragende Kenntnis der Materie und sehr gute Kontakte zu anderen führenden Arbeitsgruppen auf diesem Gebiet gewährleisten eine gelungene Auswahl von Themen und Autoren. Das Ergebnis ist ein mehr als 500 Seiten starkes Buch mit über 2100 Zitaten, 150 Abbildungen und vielen Tabellen.

Entsprechend den Trends in der molekularen Genetik sind einige traditionelle Themen aus dem Bereich der prokaryotischen Translation (tRNA, Aminoacyl-tRNA Synthetasen, Kinetik der Translation, Elongationszyklus) zugunsten aktueller Themen wie Biosynthese der eukaryotischen Ribosomen, RNA-Struktur, Abbau der RNA, Regulation der Initiation bei der Protein-Biosynthese in Eukaryoten, Recoding in Pro- und Eukaryoten oder Protein-Faltung in den Hintergrund getreten. Die detaillierten strukturellen und mechanistischen Erkenntnisse über die Translation in Prokaryoten können in vielen Fällen in einer verallgemeinerten Form auf die komplexen eukaryotischen Systeme übertragen werden, um so biomedizinisch relevante Fragen der eukaryotischen Systeme besser verstehen zu lernen. Dieses Ziel, das die Autoren vor Augen haben, wird an mehreren Stellen des Buches deutlich, so etwa bei der Diskussion von Mutationen der Gene der menschlichen mitochondrialen tRNAs oder von Regulationsvorgängen bei der Initiation der Translation in Eukaryoten, bei der ausführlichen Übersicht über die Struktur und Wirkung der Antibiotika auf die Translation oder im Kapitel über Protein-Targeting und Protein-Faltung. Ein weiteres eingehend behandeltes Thema mit medizinischer und biotechnologischer Bedeutung ist die Termination der Translation und die Verwendung von Stopp-Codons für den Einbau nichtnatürlicher Aminosäuren oder die Expression viraler Gene.

Das Buch enthält 13 Kapitel und beginnt mit einem wissenschaftshistorischen Beitrag von H.-J. Rheinberger über 40 Jahre Forschung zur Protein-Biosynthese. Im folgenden Kapitel „Structure of the Ribosome“ beschreibt G. Blaha hochaufgelöste Ribosomenmodelle der Kristallstrukturanalyse und deren Verallgemeinerung. K. Nier-