

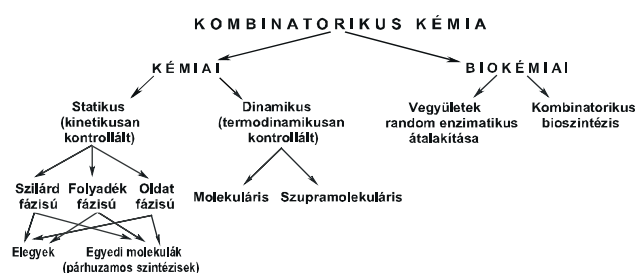
Dinamikus kombinatorikus kémia

HERMECZ István, TÖRÖK Zoltán

Chinoin Rt. (H-1045 Budapest, Tó utca 1-5., Magyarország)

1. Bevezetés

A nagyátersztő képességű biokémiai vizsgálatok (HTS, μ HTS) molekulaéhségének kielégítésére, a nyolcvanas évek elején megfogalmazott gondolat óta [1], a kombinatorikus kémia többféle változata alakult ki (1. ábra) [2-4].



1. Ábra. A kombinatorikus kémia változatainak szemléltetése

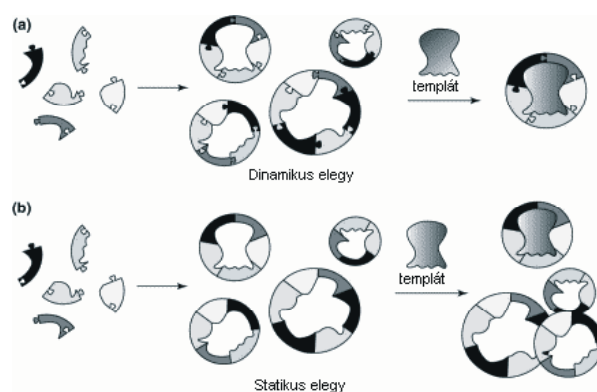
A hagyományos statikus megközelítés során a reaktánsok kombinatorikus variációjának számos változatát alkalmazzák [5]. Az oldatban vagy hordozón (folyadék vagy szilárd fázisban) megvalósított szintézisek során vegyülethalmazokat, vagy párhuzamos utakon egyedi molekulákat állítanak elő. Ezek közös jellemzője, hogy az előállított nagyszámú vegyület közül csak néhány bizonyul aktívnak a biokémiai vizsgálatok során. A lépésről-lépésre építkező, több-kevesebb kémiai lépésben előállított vegyületek szerkezetét és tisztaságát időigényes, részben nagyátersztő képességű kombinált technikák alkalmazásával határozzák meg.

A jelző molekula kiválasztásának/megtalálásának ideje és költségei nagymértékben csökkenthetők lennének, ha a biológiai célpontot közvetlenül bevonhatnánk a fenti eljárásokba, a legjobban kötődő ligandjának kiválasztására. Előnyös lenne, ha a kémiai könyvtár összetétele változna az aktív molekula kiválasztása során, azaz ha a biokémiai screen elősegítené a kedvező ligand képződését, és detektálását. További előny lenne, ha a kötődő aktív vegyületet közvetlenül elemezhetnénk.

A fenti célokat valósítja meg a kilencvenes évek második felében kialakuló új diszciplína, a dinamikus kombinatorikus kémia [6,7].

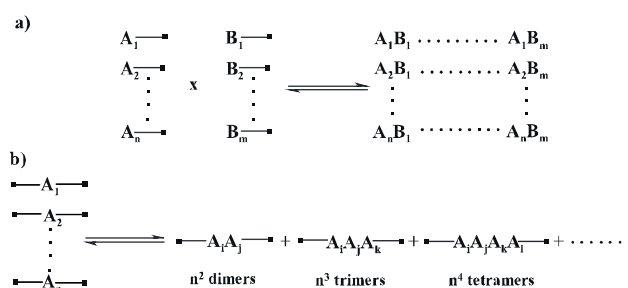
A dinamikus kombinatorikus kémia a biológiai vagy egyéb célmolekula tulajdonságait figyelembe véve, megnöveli a kialakított vegyülettárban a jó minőségű, erősebben kötődő molekulák számát a nem vagy gyenge válasz kiváltására képes molekulákhoz képest. A dinamikus kombinatorikus kémia, ellentétben a hagyományos statikus kombinatorikus kémiával, a vegyülettárakat önszerveződő eljárásokkal állítja elő. A dinamikus kombinatorikus kémiában alkalmazott eljárások lehetővé teszik a kialakult könyvtár tagjai között a folyamatos átalakulást, interkonverziót. Az építőelemek önmaguktól megvalósuló kapcsolódása

reverzibilis reakciókon keresztül virtuálisan az összes lehetséges kombinációt magában foglalja, és lehetővé teszi az alkalmazkodást egy jelenlévő templát molekulához (biológiai vagy egyéb célponthoz), így a legjobban, leghoroszabban kötődő tagok dúsulását a vegyülettár tagjai közötti fennálló dinamikus csere következtében (2. ábra).



2. Ábra. A dinamikus kombinatorikus kémia (a) és a hagyományos, statikus kombinatorikus kémia (b) szemléltetése

A dinamikus kombinatorikus könyvtár, az alkotó elemektől függően, nyitott vagy zárt rendszert képezhet (3. ábra). A kialakuló könyvtárt a nyitott rendszerben elvben végtelen számú, míg a zárt rendszerben véges számú könyvtártag alkothatja [8].

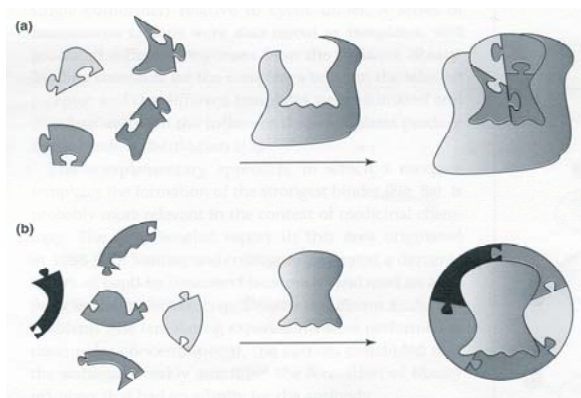


3. Ábra. A nyitott (b), elvben végtelen számú és a zárt (a), meghatározott számú elemet tartalmazó dinamikus kémiai könyvtár szemléltetése

Az alapvető különbség a dinamikus kombinatorikus kémia és a hagyományos statikus kombinatorikus kémia között, hogy a dinamikus kombinatorikus kémia reverzibilis reakciókat, kölcsönhatásokat, míg a hagyományos kombinatorikus kémia irreverzibilis reakciókat alkalmaz az építőelemek kapcsolásánál. A dinamikus kémiai könyvtár tagjainak építőkövei között folyamatos cserélődés történik, azaz a dinamikus kombinatorikus kémiai könyvtár összetétele termodinamikailag, és nem kinetikailag kontrollált, mint a hagyományos statikus kombinatorikus kémiai könyvtár.

Ennek következtében a dinamikus kombinatorikus kémia könyvtár képes külső hatásokra reagálni. Pontosabban, a molekula felismerési folyamatok, amelyek szelektívek a dinamikus kombinatorikus kémia könyvtár egy tagjára, e tagot stabilizálják, azaz a dinamikus rendszer összetételét a stabilizált molekula irányába eltolják a kölcsönhatásokra nem, vagy csak a gyenge kölcsönhatások kialakítására képes molekulákkal szemben. Ez a legnagyobb előnye a dinamikus kombinatorikus kémiának a hagyományos kombinatorikus kémiával szemben.

A célmolekula lehet pl. egy receptor a legjobban kötődő szubsztrátok kiválasztására (e folyamat „szubsztrát öntő”, angolul „substrate casting” folyamat), vagy egy ligand a legelőnyösebb szintetikus receptor kiválasztására („receptor formázó”, angolul „receptor moulding” eljárás). Előbbi közelebb áll a gyógyszerkémiail alkalmazáshoz. Ekkor a dinamikus kombinatorikus könyvtár dinamikus egyensúlyban lévő szubsztrátok elegyéből, míg a másik esetben, egyensúlyban lévő mesterséges receptorok elegyéből áll (4. ábra).



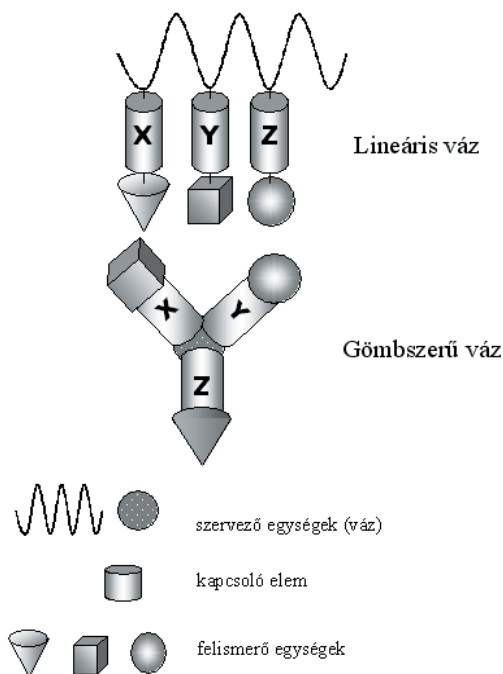
4. Ábra :A „szubsztrát öntő” (substrate casting) (a), és szintetikus „receptor formázó” (receptor moulding) (b) eljárások sematikus ábrázolása a megfelelő dinamikus kombinatorikus könyvtárból.

2. Dinamikus kémiai könyvtár kialakítása

Egy dinamikus könyvtár létrehozásánál három lépést különböztetünk meg: a reverzibilis kapcsolatok kialakítására képes építőelemek kiválasztása, a könyvtár képződéséhez szükséges körülmények megválasztása, amely körülmények között a képződött molekulák interkonverziója biztosított, és végül a kiválasztás feltételeinek biztosítása, például egy biomolekula jelenléte, amelynek receptorához valamely könyvtártag hatékonyan kötődik [6].

Az építőelemeknek néhány fontos tulajdonsággal kell rendelkeznie. Először, reverzibilis kapcsolódásra képes funkciós csoportokat kell tartalmazniuk. Másodsor, a potenciális célmolekulák geometriai és funkcionális terét a lehető legnagyobb mértékben le kell fedniük, különösen a cél-molekulához kapcsolódó felismerő csoportokat illetően. Hasonlóan a statikus kombinatorikus könyvtár tervezéséhez, a kötődésben szerepet játszó kölcsönható csoportok megválasztása elsősorban a korábbi tapasztalatokon, vagy a célmolekulák (kristály) szerkezetének gondos tanulmányozásán alapul. Harmadsor, a felismerő egységek optimális kötődéshez megfelelő geometriát kell

biztosítanunk, amelyet a szervezőegységek (scaffold) megválasztásával érhetünk el (5. ábra). A szervezőegységek lehetnek a felismerő csoportok részei, vagy előnyösebben ezektől el is különülhetnek. Esetenként kapcsoló egységeket és a szervezőegységeket külön kapcsoló egységek köthetik össze. Ezek dinamikus kölcsönhatásokat alakítanak ki egymással.



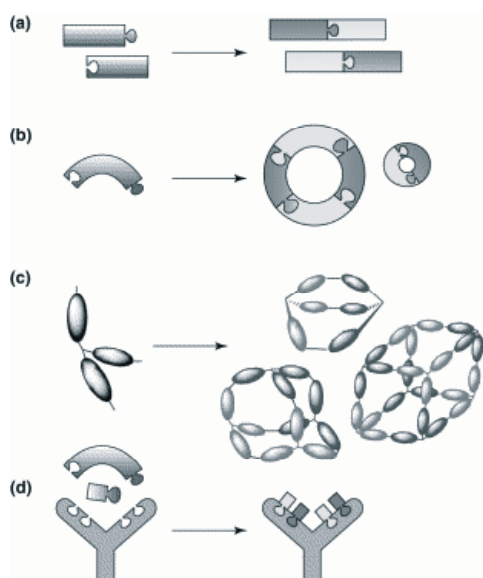
5. Ábra. A dinamikus kémiai könyvtár kialakításához alkalmazott különböző alkotó részek

A szervezőegységek biztosítják a dinamikus kombinatorikus könyvtár alkotóinál az alapeometriát és a reverzibilis kapcsolatok létrehozására alkalmas helyek számát (topicity). A külön szervezőegységek, kapcsolóelemek és kölcsönható felismerő egységek alkalmazása lehetővé teszi, hogy ugyanazon elemeket alkalmazzuk eltérő célmolekuláknál is. Továbbá ilyenkor a geometria és a topicitás könnyen variálható, és a hatékony molekula erőteljesebb dúsulása érhető el. Az alap egységhez kapcsolt jelző elemekkel (tag/reporter group) a könyvtár könnyebb ellenőrzése is elérhető.

A kívánt vegyület koncentrációjának növelése elegendő lehet arra, hogy a jó hozammal, elegendő mennyiségben izolálják a vegyületet a könyvtárból, ami további fontos előny. Kedvező esetben a vegyület könyvtár előállítását és screening-jét egy lépésben lehet elvégezni. Azonban néha szükség lehet további kísérletre, amelyben csak a kiválasztott vegyület alkotóelemeit reagáltatják sztöchiometrikus mennyiségben, nagyobb mennyiség előállítására céljából.

Az egyszerűbb építőelemek esetén a dinamikus és a hagyományos statikus kombinatorikus kémia hasonló szerkezetű vegyületeket generál. Például specifikus kölcsönhatások jelenléte nélkül az egy funkciós építőelemek dimer könyvtárai hasonló összetételűek, függetlenül attól, hogy vajon azok kinetikusan vagy termodinamikailag kontrollált folyamatok eredményei (6a. ábra). Ha az építő elemek vegyértékét, funkciós csoportjainak számát növeljük,

termodinamikai körülmények között, reverzibilis kötések kialakításával komplexebb szerkezetű vegyületek kialakulása érhető el (6b-d. ábrák). A komplexebb szerkezeteknél a kinetikus körülmények nagy valószínűséggel polimerek képződéséhez vezetnek. Ugyanakkor a kis koncentrációban elvégzett az entrópia vezérelt, azaz termo-dinamikailag kontrollált könyvtár elsősorban a kis-molekulasúlyú zárt szerkezetekből áll. Ezen összetettebb szerkezetek más úton sokkal nehezebben hozzáférhetőek.



6. Ábra. Különböző topicitású építőelemből dinamikus körülmények között képződő molekulák típusának sematikus ábrázolása: a) a monofunkciós építőelemek dimereket, b) a bifunkciós építőelemek makrociklusokat, c) a trifunkciós építőelemek kapszula-szerű molekulákat, d) a vegyes funkciós építőelemek komplex összetételű könyvtárakat szolgáltathatnak

A dinamikus kombinatorikus kémiának nemcsak a fentiekben említett előnyei, de hátrányai is vannak (7. ábra). Ezek közül talán a legfontosabb, hogy egy dinamikus kombinatorikus kémiai könyvtár minden tagjának elegendően oldhatónak kell lennie. Gyakran a kivált termék újra-oldódása olyan lassú, hogy a terméket alkotó építő elemek egyensúlya kinetikusan eltolódik a kivált termék irányába. Továbbá az építőelemek reverzibilis kapcsolata szigorú követelményeket támaszt a dinamikus kombinatorikus kémia könyvtár felépítésénél alkalmazható reakciókkal szemben. Ez nagymértékben csökkenti az alkalmazható reakciók számát. Végezetül a hagyományos kombinatorikus kémiában a reakciók ellenőrzésének lehetősége felülmúlja a dinamikus kombinatorikus kémiában alkalmazhatókét, ahol a kialakult kötések csak a cserélődés leállítása, befagyasztása után rögzíthetők. A hagyományos kombinatorikus kémiában minden létrejött kötés végleges és a későbbi reakciók általában már nem befolyásolják ezeket. Ebből következik, hogy a hagyományos kombinatorikus kémiában kifejlesztett eljárások többsége (pl. a „split-and-mix” eljárás) nem alkalmazható a dinamikus kombinatorikus kémiában.

Dinamikus kombinatorikus könyvtár kialakításakor a megfelelően megválasztott reverzibilis kapcsolódásra képes alkotóelemeket olyan reakciókörülmények között reagáltatják, amelyek biztosítják a dinamikus

egyensúly fennállását a képződött könyvtártagok között. A dinamikus kombinatorikus könyvtár kapcsolatba hozva egy célmolekulával, az egyensúly megbomlik a célmolekulával legkedvezőbb kölcsönhatást kialakító könyvtártag eltávolításával. Ezt követően az átmenetileg megbomlott egyensúly helyre áll az eltávolított könyvtártag újraképződése közben. Minden építőelem reverzibilis kapcsolat kialakítására képes a kombinatorikus elegy egy vagy több tagjával, amely lehetővé teszi egyszerűbb,

Hagyományos kombinatorikus kémia
<ul style="list-style-type: none"> - A felismerési folyamat nem befolyásolja a koncentrációt - A kiválasztott vegyületeket újra kell szintetizálni. - Komplex szerkezetek elérése nehéz
<ul style="list-style-type: none"> - Számos irreverzibilis reakció alkalmazható - Az oldhatatlan könyvtártagok nem okoznak problémát - Az egyes reakciók lépésenként ellenőrizhetők.
Dinamikus kombinatorikus kémia
<ul style="list-style-type: none"> - A felismerési folyamat dúsíthatja a hatékony vegyület(ek)et. - A kiválasztott vegyületek a könyvtárból izolálhatók. - A komplex szerkezetű vegyületek elérése könnyebb
<ul style="list-style-type: none"> - Az alkalmazható reverzibilis reakciók száma korlátozott. - Az összes könyvtártagnak oldhatónak kell lennie. - Reverzibilis reakciók ellenőrzésére kevesebb lehetőség van

7. Ábra. A kombinatorikus kémia előnyei és hátrányai (előnyöket normál betűkkel szedett, hátrányokat dőlt betűvel szedettek mondatok jelzik).

vagy összetettebb könyvtártagok kialakulását. Így valódi dinamikus kombinatorikus könyvtárak alakulnak ki, és minden könyvtártag az építőelemek kombinációja, és minden könyvtártag más lehetséges alkotó elemekkel is folyamatosan kölcsönös átalakulásban van.

3. A dinamikus kombinatorikus könyvtár típusai

A dinamikus kombinatorikus könyvtár kialakítására három változat alakult ki, amelyek azonos módon alakítják ki a könyvtár tagjainak dinamikus egyensúlyát, de eltérnek a screenelési/szelektálási fázisban.

3.1. Adaptív (alkalmazkodó) dinamikus kombinatorikus könyvtár (*adaptive dynamic combinatorial library*)

A dinamikus kombinatorikus könyvtár kialakítását az alkotó elemekből a célmolekula jelenlétében végzik. A célmolekulával a legjobb kölcsönhatást mutató könyvtártag feldúsulását eredményezi a dinamikus reverzibilis reakció következtében a célmolekulát nem tartalmazó dinamikus kombinatorikus könyvtárhoz képest. A screen párhuzamosan történik a könyvtár kialakulásával, ugyanabban az elegyenben.

A legjobb kölcsönhatást mutató könyvtártag kölcsönhatás következtében kikerül a dinamikus kombinatorikus könyvtárból. A dinamikus kombinatorikus könyvtár a reverzibilis reakciók következtében minden fizikai (pH, hőmérséklet, elektromos potenciálváltozás, stb.), vagy kémiai (a rendszerhez új elemek hozzáadása, vagy kivonása) változásra reagál, a megváltozott feltételeknek megfelelő egyensúly kialakításával. Ha tehát a célmolekulának legelőnyösebb kölcsönhatást mutató könyvtártag a kölcsönhatás következtében kikerül a rendszerből, a dinamikus egyensúly következtében pótlódik, így mennyisége feldúsul. A dúsulás mértéke néhány tényezőtől függ, különösképpen a kölcsönhatás (kötődés) erősségétől, és a könyvtár kialakítás módjától.

3.2. Előegyensúlyi dinamikus kombinatorikus könyvtárak (*pre-equilibrated dynamic combinatorial libraries*)

A könyvtár kialakítása dinamikus körülmények között történik, majd a reverzibilis átalakulásokat befagyasztják a körülmények megváltoztatásával, így az azonosítás/screenelés statikus körülmények között történik. Ebben az esetben nem történik dúsulás. Ennek ellenére ez a megközelítés hasznos lehet, amikor érzékeny, kényes biológiai célpontot alkalmaznak, amely nagy mennyiségben nem hozzáférhető. A screen fázist a klasszikus statikus kombinatorikus kémia módszerei szerint végzik. Az aktív komponens azonosítását különböző visszafejtési (dekonvolúció) technikával végzik.

Ugyanezt a technikát alkalmazzák, ha a biológiai célpont nem kompatibilis a dinamikus kombinatorikus könyvtár kialakítási körülményeivel.

3.3. Iteratív (ismétlődő) dinamikus kombinatorikus könyvtárak (*iterative dynamic combinatorial libraries*)

A harmadik megközelítés az iteratív előegyensúlyi eljárás. A dinamikus kombinatorikus könyvtár kialakítása után az elegyet ugyanabban az edényben vagy elkülönítve hozzák kapcsolatba az immobilizált vagy csapdába ejtett molekulával. A megkötött könyvtártagokat elválasztják a nem kötött tagoktól. A kombinatorikus elegyet visszahelyezve a reakcióedénybe hagyják az egyensúlyt újra kialakulni. Ezután megint kölcsönhatásba hozzák a célmolekulával. A fenti műveletek néhányzori ismétlése után, az összegyűjtött aktív vegyületeket elemzik.

4. Molekuláris/szupramolekuláris kölcsönhatások dinamikus kombinatorikus könyvtárak kialakítására

Dinamikus kombinatorikus elegyeket reverzibilis fizikai vagy kémiai folyamatok alkalmazásával hozhatunk létre, amelyekben az egymásba átalakuló állapotok megfelelően kontrollálhatók, és a végtermékek azonosíthatók. Számos kovalens és nem-kovalens reverzibilis kapcsolat (molekuláris/szupramolekuláris) alkalmazható dinamikus könyvtár létrehozására (1-3. táblázatok).

4.1. Molekuláris alapú, reverzibilis kovalens kötéseket alkalmazó dinamikus kombinatorikus könyvtár

A dinamikus kombinatorikus könyvtárak kialakításában a stabil reverzibilis kötés kialakítására képes funkciócsoportok fontos szerepet töltenek be [9]. Néhányat a 1. táblázatban foglaltunk össze. Mindegyiknek jellegzetes előnyös és hátrányos tulajdonságai vannak.

1. Táblázat. Dinamikus könyvtár képzésére alkalmas reverzibilis, kovalens kötést eredményező reakciók

Karbonilcsoport reakciói	
Imin képződés	$\text{>C=O} + \text{H}_2\text{N-R} \rightleftharpoons \text{>C=N-R}$
Hemiketál képződés	$\text{>C=O} + \text{HO-R} \rightleftharpoons \text{>C(OH)(OR)}$
Átacilezés	$\text{>C(OR}^1\text{)C(OR}^2\text{)} + \text{Y-R}^2 \rightleftharpoons \text{>C(OR}^1\text{)C(OR}^2\text{)} + \text{X-R}^1$
Aldol képződés	$\text{>C(OR}^1\text{)H} + \text{>C(OR}^2\text{)H} \rightleftharpoons \text{>C(OR}^1\text{)CH(OH)C(OR}^2\text{)H}$
Michael reakció	$\text{>C=C(OR}^1\text{)C(OR}^2\text{)H} + \text{H-X} \rightleftharpoons \text{X-CH}_2\text{-C(OR}^1\text{)C(OR}^2\text{)H}$
Diszulfid képződés	$\text{-SH} + \text{HS-} \rightleftharpoons \text{-S-S-}$
Diels-Alder reaction	$\text{>C=C} + \text{>C=C} \rightleftharpoons \text{Cyclohexene}$
Metatézis reakció	$\text{>C=C(R}^1\text{)C(R}^2\text{)C(R}^1\text{)C(R}^2\text{)} \rightleftharpoons \text{>C=C(R}^1\text{)C(R}^2\text{)C(R}^2\text{)C(R}^1\text{)}$
Bórsav észter képződés	$\text{R-B(OH)}_2 + \text{HO-C(R}^1\text{)(OH)-C(R}^2\text{)(OH)} \rightleftharpoons \text{R-B(O-C(R}^1\text{)(OH)-C(R}^2\text{)(OH)-O)}$

Fontos szerepet töltenek be a karbonilcsoport addíciós-eliminációs reakciói, elsősorban az imin, kisebb mértékben a (hemi)acetál, aminál képzés és az aldol kondenzáció. Finom szabályozás érhető el a karbonilcsoport és a nukleofil elektromos tulajdonságainak változtatásán keresztül. Ugyan a primer aminok gyors reverzibilis reakcióban képeznek aldehidekkel imineket, de ebben az esetben vizes közegben az egyensúly erősen a kiindulási vegyületek felé van eltolódva ezért ezek kevésbé alkalmazhatók dinamikus kombinatorikus könyvtárak létrehozására. Hidroxilaminokkal és hidrazinokkal fordított a helyzet: a reakció kinetikája lassúbb, de a kialakult iminek (oximok és hidrazonok) kellő stabilitásúak.

Reverzibilis körülmények között átacilezési reakciók (észterek és alkoholok, illetve savamidok és aminok) átészterezési reakciók szintén alkalmasak dinamikus kombinatorikus könyvtárak létrehozására. További lehetőség az α,β -telítetlen ketonok, nukleofilek Michael reakciója, és a periciklusos reakciók (Diels-Alder reakció) alkalmazása. Az alkének katalitikus metatézise, különösen

vizes oldatban, vonzó lehetőség. Nem-szénatom centrumon történő cserélődési reakciók szintén lehetőséget nyújtanak dinamikus kombinatorikus könyvtár kialakítására. Különösen a tiol – diszulfid interkonverzió, alkohol – borát, és bizonyos mértékig az alkohol – vanadát rendszerek.

4.2. Szupramolekuláris alapú dinamikus kombinatorikus könyvtár

Átmeneti fémek koordinációja hasznos, és jól kontrollálható reverzibilis folyamat, amelyeket gyakran alkalmaznak dinamikus kombinatorikus könyvtárak létrehozására (2. táblázat). A létrejövő komplex stabilitása és geometriája módosítható a megválasztott fémion és ligandumok típusával. A kialakult komplexek versengő elemekkel gyorsan és könnyen megbonthatók. E megközelítés fő hátránya lehet a koordinációs centrum mérete, amelynek ligandumok megkötésére alkalmasnak kell lennie.

Elektrosztatikus kölcsönhatások, hidrogénhidak kialakulása is létrehozhat dinamikus rendszereket, melyeket összetételét szerencsés esetben kovalens kötések kialakításával rögzíteni lehet. Hátrány, hogy vizes közegben nagyon nehéz ilyen rendszereket kialakítani.

2. Táblázat. Dinamikus könyvtár képzésére alkalmas szupramolekuláris kölcsönhatások

Fém koordináció	M^{n+}	nL	\rightleftharpoons	$(ML_n)^{n+}$
Elektrosztatikus kölcsönhatás	$R-COO^-$	$H_3N^+-R^1$	\rightleftharpoons	$R-COO^{\dots}H_3N^+-R^1$
Hidrogénhíd kialakulása	$>C=O$	$H-N-C=O$	\rightleftharpoons	$>C=O \cdots H-N-C=O$
Donor-akceptor kölcsönhatás	D	A	\rightleftharpoons	(D,A)

4.3. Reverzibilis intramolekuláris folyamatokon alapuló dinamikus kombinatorikus könyvtár

A molekulák konfigurációs és konformációs mobilitása, változása inherensen dinamikus folyamatok, amelyek elvben alkalmasak dinamikus kombinatorikus könyvtárak létrehozására (3. táblázat). Különösen azokban az esetekben, amelyeknél az egyes konfigurációs/konformációs változások önmagukban komplexként, vagy egy liganddal/receptorral kölcsönhatásban kellő stabilitásúak ahhoz, hogy tanulmányozhatók legyenek.

Ilyen folyamat lehet egy kettőskötés E-Z izomerizációja, gyűrű inverzió és kötés körüli rotáció. Különösen a fotokémiailag vagy termikusan mobil kettőskötés izomerizációja eredményezhet kellően stabil dinamikus kombinatorikus könyvtárat. A gyorsan változó folyamatok nehezen izolálható eredményei (pl. rotamerek) néha in situ oldatban tanulmányozhatóak.

Folyamatosan változó (fluxionális) rendszerek szerkezeti változásai [mint pl. a tautomeria és az intramolekuláris átrendeződések (ilyen a bullvalin folytonos Cope-átrendeződése)], „intrinsic” dinamikus karaktere potenciálisan hasznos dinamikus kombinatorikus könyvtárak előállítására. Ezeket ez ideig azonban nem alkalmazták, részben az általuk reprezentált korlátozott

virtuális könyvtár, másrészt a folyamatok limitált kontrollálhatósága és befagyaszthatósága következtében.

3. Táblázat. Dinamikus könyvtár képzésére alkalmas reverzibilis intramolekuláris folyamatok

Konfigurációs	$Z-E$ izomerizáció	$\begin{array}{c} \diagdown \\ X=Y \\ \diagup \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \diagup \\ X=Y \\ \diagdown \end{array}$
Konformációs	Belső rotáció	$\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ N-A \\ \\ B \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} O \\ \parallel \\ N-B \\ \\ A \end{array}$ $\begin{array}{c} A \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ B \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} A \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ B \end{array}$
	Gyűrű inverzió	$\begin{array}{c} A \\ \diagup \\ \text{Cyclohexane} \\ \diagdown \\ B \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} A \\ \diagdown \\ \text{Cyclohexane} \\ \diagup \\ B \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{M} \\ \text{Cyclohexane} \\ \text{M} \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{M} \\ \text{Cyclohexane} \\ \text{M} \end{array}$
Szerkezeti	Tautomeria	$\begin{array}{c} \text{C} \\ \diagup \\ N-H \\ \diagdown \\ O \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{C} \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ OH \end{array}$
	Gyűrű-lánc	$\begin{array}{c} O \\ \diagup \\ \text{Cyclohexane} \\ \diagdown \\ N-H \\ \\ R^1 \\ \\ R^2 \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} OH \\ \diagup \\ \text{Cyclohexane} \\ \diagdown \\ N \\ \\ R^1 \\ \\ R^2 \end{array}$
	Fluxionális	$X \cdots \cdots \rightleftharpoons \cdots \cdots X$

Ahhoz, hogy a fenti molekuláris/szupramolekuláris rendszerek előnyösen alkalmazhatók legyenek a dinamikus kombinatorikus kémiában, fontos, hogy a kialakult dinamikus kombinatorikus könyvtár összetétele rögzíthető legyen, azaz a reverzibilis dinamikus folyamatok befagyaszthatók legyenek. Például külső paraméterek (pH, hőmérséklet, oldószer elegy összetétel) változtatásával, vagy adott reagens (oxidáló/redukáló reagens) hozzáadásával. Ily módon könnyebb a rögzített könyvtár analizését elvégezni és a legelőnyösebb könyvtárat azonosítani.

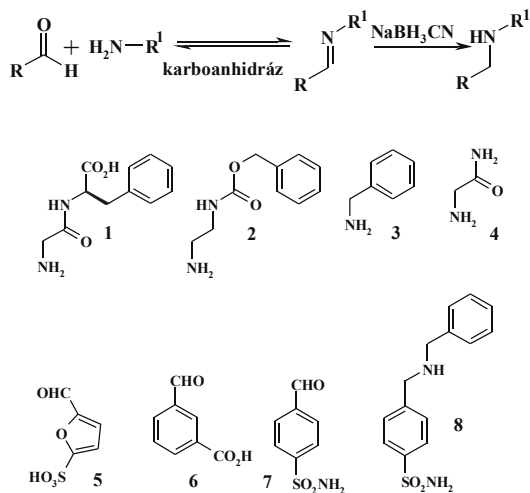
Egy dinamikus kombinatorikus könyvtár létrehozásánál egyidejűleg nem csak egy típusú kölcsönhatást alkalmazhatunk. Két vagy több reakció, kölcsönhatás alkalmazása nagymértékben megnövelheti a vegyülettár diverzitását. Az egyensúlyok eltérő irányokban működhetnek igen komplex sokdimenziós dinamikus kombinatorikus könyvtár kialakulását eredményezve, amely ezáltal sokkal hatékonyabban fedi le a farmako-kémiai teret.

Az alkalmazott kémiai/fizikai rendszereket előnyösen egymást kiegészítő módon választják meg, hogy ezek külön-külön kontrollálhatóak legyenek. Ilyen rendszer lehet például a fémkoordináció és imin csere folyamatának kombinációja.

A megnövelt diverzitás kevesebb építőelem alkalmazását teszi lehetővé, ezzel egy kisebb, arányosabb, jobban ellenőrizhető vegyülettár hozható létre.

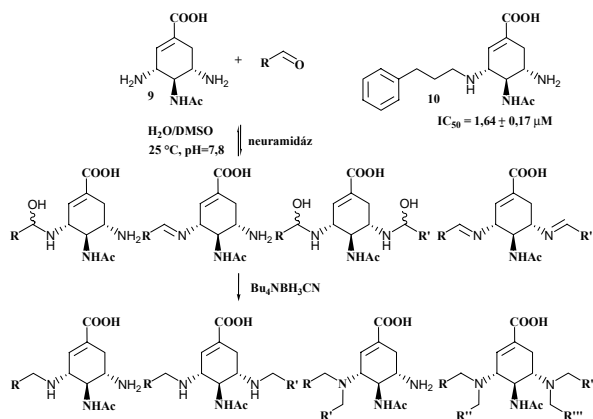
5. Alkalmazási példák

Az imin-képződés és -cseré (transziminálás) az egyik vonzó reakció dinamikus kombinatorikus könyvtár kialakítására, mert vizes közegben is megvalósítható, és gyors cserélődés mellett gyorsan vezet egyensúlyra.



8. Ábra. Vizelethajtó, karboanhidráz gátló vegyületeket tartalmazó kémiai könyvtár előállítása

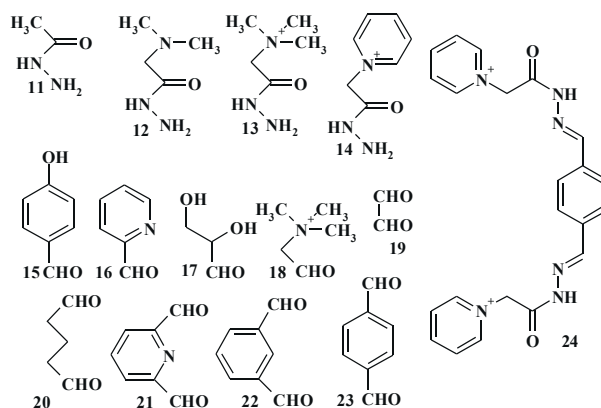
Huc és *Lehn* a 8. ábrán látható 1-4 aminokat és 5-7 aldehideket karboanhidráz enzim jelenlétében reagáltatták közel fiziológias körülmények között vízben (25 °C, pH = 6) [10]. A reagáló partnerek megválasztásánál ismert inhibitorok szerkezetét vették figyelembe. A megválasztott komponensek között volt olyan, amely az enzim Zn²⁺ iont tartalmazó kötőhelyével kölcsönhatás kialakítására képes szulfonamidcsoportot tartalmazott, továbbá voltak olyanok, amelyek az enzim szomszédos hidrofób felületével léphettek kölcsönhatásba lipofil karakterük következtében. Az aminokat feleslegben alkalmazták, hogy az enzim felületén található aminocsoportok reakcióját visszaszorítsák. A cserélődési reakciókat a kialakult imincsoportok NaBH₃CN-del végzett redukciójával szüntették be. Az egyensúlyi elegyek kialakítását enzim jelenléte nélkül és jelenlétében is elvégezték. Utóbbi esetben a legerősebben kötődő 8 szulfonsavamid mennyisége megduplázódott a többiek rovására.



9. Ábra. Influenza vírus ellenes vegyületek azonosítása

Hochgürtel és munkatársai aldehidek és a 9 diamin vizes reakcióelegyből neuramidáz és tetrabutylammonium-cianobórhidrid jelenlétében a hatékony (IC₅₀ = 1,64±0,17 μM) influenza ellenes hatású 10 neuramidáz gátló vegyületet azonosították (7. ábra) [11]. Enzim jelenléte nélkül egy komplex reakcióelegy képződött. Enzim jelenlétében végezve az inkubálást a 10 vegyület mennyisége igen jelentősen feldúsult.

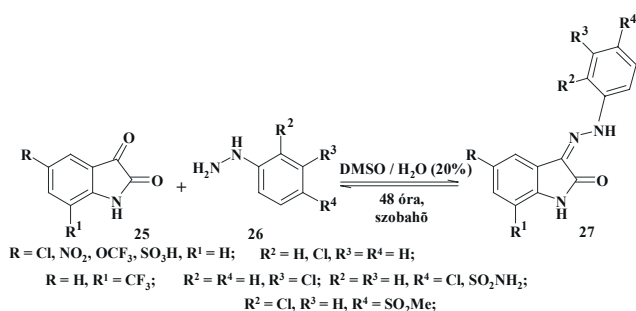
Az elektromos rájából (*Torpedo marmorata*) izolált acetilkolin-észteráz gátlását vizsgálták 11-14 savhidrazinból 15-18 aldehiddel és 19-23 dialdehiddel képzett egyensúlyi reakcióelegyben, amely mind a 66 lehetséges acilhidrazont tartalmazta [12]. Ez esetben a termékek nagyobb stabilitása lehetővé tette, hogy redukció nélkül azonosítsák a C=N kettőskötést tartalmazó termékeket. Az enzim két egymáshoz közeli kötőhelyet tartalmaz. Az egyik aktív hely egy mélyedés alján, a másik, amelyet „perifériás” kötőhelynek hívnak, a mélyedés peremén található. Az enzim hatékony gátlásához a két kötőhely egyidejű gátlása szükséges. Mindkét kötőhely szelektíven köt meg pozitív töltésű funkciócsoportot, mint amilyen például kvaterner ammóniumcsoport. A legaktívabb származéknak (K_i = 1,09 nM, α_{Ki} = 2,80 nM) az a 14 hidrazinból és a 23 dialdehiddel képződött 24 dipiridinium származék bizonyult, amely az optimális távtartó elemet tartalmazta. Ezt az aktív vegyületet dinamikus visszafejtéssel (dekonvolúcióval), a kiindulási elemek fokozatos eltávolításával azonosították.



10. Ábra. Acetil kolinészteráz enzim gátló acilhidrazon könyvtár szintézise

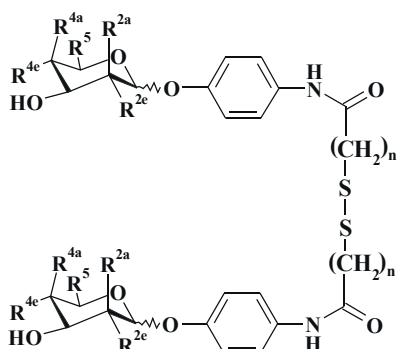
Congreve és munkatársai röntgendiffrakciós módszert alkalmaztak a dinamikus egyensúlyban lévő reakcióelegy leghatékonyabb vegyületének azonosítására (11. ábra) [13]. A 25 izatin származékok és 26 hidrazinok reakciójában képződő lehetséges harmincféle 27 hidrazon reakcióelegybe ciklin-függő kináz-2 fehérje egykristályait merítve horgászták ki a leghatékonyabb gátló vegyületet (27, R = Cl, R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = SO₂NH₂). Az egykristály komplex röntgendiffrakciós vizsgálata a szerkezet meghatározása mellett információt nyújtott a kötődés módjáról is. A dinamikus kombinatorikus kémia ezen változatát a szerzők dinamikus kombinatorikus röntgendiffrakciós kristallográfiának nevezték el.

Diszulfid cserélődési reakciót a 12. ábrán látható 28-33 cukor homo-dimereket tartalmazó dinamikus könyvtár kialakításánál alkalmazták [14]. A kiindulási homo-



11. Ábra. Ciklin-függő kináz-2 gátló dinamikus kémiai könyvtár kialakítása

dimerekben a két cukor egységet összekötő elemben UV aktív fenilamid egységeket és $(\text{CH}_2)_n\text{-S-S-(CH}_2)_n$ láncot helyeztek el, melynek hosszát a metilén-csoportok számával ($n=2,3$) szabályozták. A kialakított dimer könyvtárakat a hisztokémiai festésben alkalmazott Concovalin A-hoz történő kötődés vizsgálatára alkalmazták. Az adaptív körülmények alkalmazásakor **28-31** homo-dimerekből, az előegyensúlyi körülmények alkalmazásakor pedig **28-33** homo-dimerekből indultak ki.



Vegyület	α/β	R ^{2a}	R ^{2e}	R ^{4a}	R ^{4e}	R ⁵	n
28 Man/Man	α	OH	H	H	OH	CH ₂ OH	3
29 Ara/Ara	β	H	OH	OH	H	H	2
30 Xyl/Xyl	β	H	OH	H	OH	H	2
31 GalC₂/GalC₂	β	H	OH	OH	H	CH ₂ OH	2
32 GalC₃/GalC₃	β	H	OH	OH	H	CH ₂ OH	3
33 Glc/Glc	β	H	OH	H	OH	CH ₂ OH	2

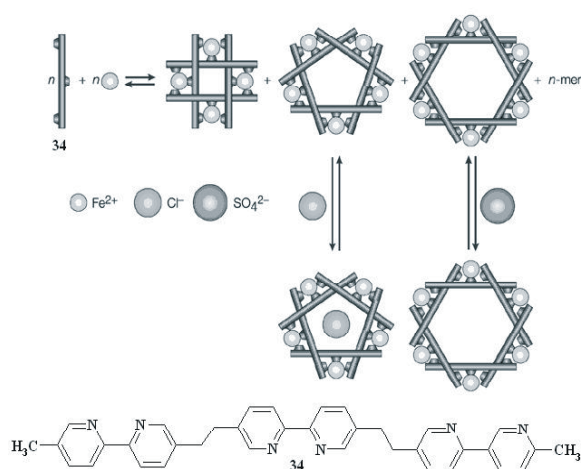
Man = D-mannóz; Ara = L-arabinóz; Xyl = D-xilóz;
Gal = D-galaktóz; Glc = D-glukóz

12. Ábra. Concovalin-A gátló cukor vegyületek dinamikus kémiai könyvtár kialakítása.

Puffer oldatban pH=7,4 értéken az egyes dimerek között dinamikus cserélődés áll fenn, így mind a 10 ill. 21 lehetséges dimer képződött közel azonos mennyiségben. A cserélődést a pH érték 5-re állításával fagyasztották be. Adaptív körülmények között, a szefaróz gyöngyökhöz kötött Concovalin-A jelenlétében a tíztagú könyvtárból egy homo-dimer (Man/Man) és 3 hetero-dimer (Man/Xyl, Man/Alu, és Man/GalC₂) kötődött, míg a 21 tagú előegyensúlyban képződött vegyületkönyvtárból 6 kötődő dimert azonosítottak (az említett 4 dimer mellett még a Man/GalC₃ és Man/Glu hetero-dimereket). Mindkét esetben

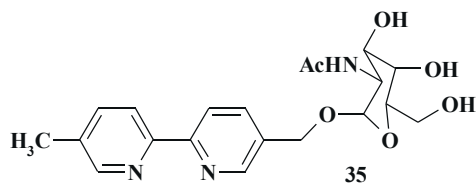
a homo-dimer **28** Man/Man volt a legjobban kötődő cukor vegyület, amelynek mennyisége kb. 2,1-szer több volt az adaptív könyvtárban, mint az előegyensúlyal létrehozott könyvtárban.

Érdekes példa található biológiai dinamikus könyvtár alkalmazására [15]. Phe-Leu és Tyr-Gly-Gly di- és tripeptidből termolizin oldható proteázzal reverzibilis peptidkönyvtárat képeztek. Az edényt termolizin számára átjárhatatlan félig áteresztő membránnal kettéválasztották, és az edény másik felébe endorfint kiválasztó antitestet helyeztek el. Az első kamrában a termolizin a peptidket aminosavakra bontotta, míg a másik kamrában az antitest az aminosavakat a Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu összetételű pentapeptidé konvertálta, és így fokozatosan eltolta az egyensúlyt, feldúsítva e komponens.



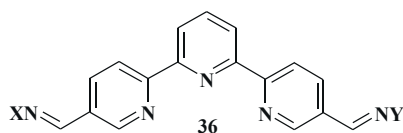
13. Ábra. A **34** trisz-2,2'-piridil és vas(II) sók dinamikus kémiai könyvtára.

A **34** trisz-2,2'-bipiridil fém kationokkal különböző kör alakú spirális négyzögű, ötszögű, hatszögű komplex kationt képezhet (virtuális könyvtár) a piridin-gyűrűk nitrogénatomjai és a fém kation részvételével [16, 17]. A **34** 2,2'-bisz-bipiridilből és vas(II)kloridból etilén-glikolban 170 °C-on egy a trisz-2,2'-bipiridilt és vas(II) iont 1:1 arányban tartalmazó öt egységet tartalmazó ötszögű kör alakú dupla csavar képződik, amely egy 1,75 Å átmérőjű belső üreget képez, amely magában foglal egy kloridiont (átmérője 1,8 Å) (13. ábra). E komplexben minden fém ion hat nitrogénatommal van koordinálva, amelyek közül minden két-két nitrogén atom más-más **34** trisz-2,2'-bipiridilhez tartozik. Ha a kloridiont, a nagyobb térgényű szulfát anionra cserélték, akkor egy hat egységéből álló hatszögű, ugyancsak kör alakú duplacsavar képződött, amely egy nagyobb belső üreget képez [17]. Ha a szulfát anion kloridionra cserélték, melegítés után visszakapták az ötszögű komplexet. Ugyancsak hatszögű komplexek képződtek Fe(BF₄)₂ és FeSiF₆ sók alkalmazásakor, míg FeBr₂ só jelenlétében az öt- és hattagú komplex kb. 1:1 arányban volt jelen. Ez esetekben az anionok templátként működtek, amelyek szabályozzák a létrejövő komplexek szerkezetét. Nikkel sók jelenlétében eltérő szerkezetű, [Ni₃L₃]⁶⁺ összetételű tripla csavart komplex kation képződik függetlenül az anion minőségétől [18].



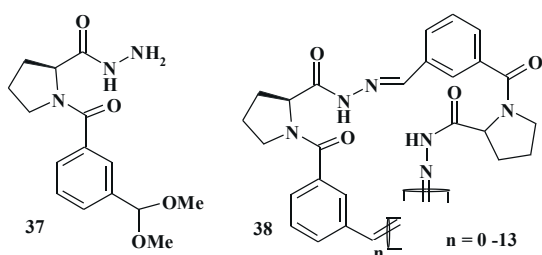
A nem-szimmetrikusan helyettesített **35** 2,2'-bipiridil oldatát vas(II)kloriddal reagáltatva négy sztereoizomer komplex jött létre, amelyben egy vas(II)ion három **35** 2,2'-bipiridillel koordinálódik. Ha az egyensúlyi elegyhez egy ekvivalens *Vicia villosa* B₄ lektint adtak, az egyensúlyi elegy összetétele megváltozott, és az eredetileg 15%-ban jelenlévő sztereoizomer mennyisége 85%-ra nőtt. Ha más eredetű lektint alkalmaztak, másik diasztereomer dúsult fel. [19].

Egy dinamikus kémiai könyvtár létrehozásánál egyidejűleg két vagy több reverzibilis elemet is alkalmazhatnak.



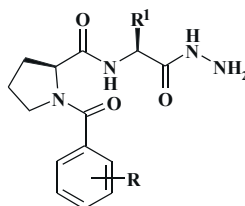
X = OR, NHCOR¹, Y = OR², NHCOR³
 R = Me, Et, PhCH₂; R¹ = Me, PhCH₂, 3-Py, 4-HOPh;
 R² = Me, Et, PhCH₂; R³ = Me, PhCH₂, 3-Py, 4-HOPh;
 3-Py = 3-piridil

Goral és munkatársai a háromtagú **36** tripiridin származékokat kobalt(II)ionnal reagáltatták [20]. A hidrazon és oxim részek cseréje savas körülmények között játszódik le. A pH értékét semleges értékre állítva a cserélődési folyamat leáll. E mellett a kobalt(II)ion két tripiridin származékkal reverzibilis komplexet alkot. A kobalt(II)ion körüli koordinatív cserét a kobalt(II)ion kobalt(III)ionná történő oxidációval lehet megszüntetni. Ily módon egy nagyon komplex könyvtárt hoztak létre.



Az **37** prolin származék kloroformos oldata trifluoecetsav jelenlétében 6 óra reakcióidő után 2-15 tagú ciklusos **38** vegyületek elegyét tartalmazta, amelyben a ciklusos trimer a fő termék. Három nap múlva az egyensúly beállása után reverzibilis elegyben kb. 88%-ban a ciklusos dimer a főtermék. Az oligomerek belső üregükben kvaterner ammónium sók képesek megkötni. A kvaternersótól függően az egyensúlyi oligomerek összetétele változik. Az elegyhez négy mól tetraetilammónium-jodidot adva az egyensúlyi elegyben a ciklusos dimer mennyisége kb. 60%-ra csökkent, míg a ciklusos trimer mennyisége kb. 18%-ra, és a magasabb ciklusos oligomereké 22%-ra nőtt. Etiltrimetilammónium-jodid jelenlétében az összetétel: kb. 20% ciklusos dimer, 77% ciklusos trimer, és ciklusos 3% magasabb oligomer.

Acetilkin klorid jelenlétében az egyensúlyi elegy mintegy egy 90% ciklusos trimert, és csak 10% ciklusos dimert tartalmaz [21].



39 R = *p*-CH(OMe)₂, R¹ = CH₂Ph,

40 R = *m*-CH(OMe)₂, R¹ = CH₂Ph,

41 R = *p*-CH(OMe)₂, R¹ = CH₂

Sanders és munkatársai **39-41** dipeptid-hidrazidokat is alkalmazta dinamikus kombinatorikus könyvtárak létrehozására [22,23]. A kialakuló könyvtár tagjai többféle nem-kovalens kölcsönhatás kialakítására képesek, beleértve a hidrogén-híd képzést, a Lewis sav-bázis, a π-π, és a kation-π kölcsönhatásokat. Sav katalizálta körülmények között CHCl₃-MeOH 98:2 térfogatarányú elegyében a termodinamikai egyensúly 1-5 napon belül állt be. Templát molekula jelenléte nélkül képzett egyensúlyi elegyben dimert és különböző tagszámú ciklusos oligomert azonosítottak HPLC és elektron-spray ionizációs tömegspektrometriás vizsgálatokkal. A **39** és **41** vegyületekből képzett egyensúlyi elegyben a tetramer, míg a **40** vegyületből képzett egyensúlyi elegyben a dimer volt a főtermék.

Az egyensúlyi elegyekhez LiI-ot és NaI-ot adva **39** és **41**-ből képzett könyvtárakban legalább 95%-ban trimer termék dúsult fel a többi könyvtártag rovására. A **40** építő elemből, amely az aldehid-funkciót meta helyzetben tartalmazza, eltérő koordinációs képességű könyvtár alakult ki. Az említett sók hatására a már kezdetben is domináns dimer felé tolódott el az egyensúlyi összetétel több mint 98%-ban. Az anion változtatása (Cl⁻, CF₃COO⁻) nem befolyásolta az egyensúlyokat, jelezve, hogy a jód anionnak nincs szerepe a komplex képzésben.

Újabbán Sanders és munkatársai **39** építő elemből CHCl₃-DMSO 95:5 térfogatarányú oldatában képeztek dinamikus kémiai könyvtárt. A könyvtár kialakulását NMR-rel kísérték nyomon **39** 20 mM-os oldatában 43 ekvivalens CF₃COOH jelenlétében. Néhány perc elteltével lineáris oligomereket detektáltak. 1 óra elteltével 2-6 tagú ciklusos oligomerek voltak jelen döntően. Az egyensúly 3 nap múlva állt be. Az egyensúlyi elegyben az előbbi oligomerek mellett nagyobb tagszámú ciklusos oligomerek is kimutathatók voltak.

Az egyensúlyi elegyhez 200 mM acetilkolin kloridot adva a ciklusos oligomerekkel összemérhető mennyiségben lineáris oligomerek is megjelentek. Három nap elteltével a ciklusos dimer volt a fő termék, de a 25. perctől kezdődően megjelent egy, két ciklusos trimert tartalmazó [2]-katenán (**42**), amely 44 nap elteltével 70%-ra dúsult. Ezt az 1:1 arányú katenán-acetilkin komplexet 67%-ban izolálni is tudták. Nem tudták meghatározni, hogy a két lehetséges diasztereomerből melyik izomert kapták. Ezúttal a ligand hatására olyan molekula képződött, amelyet a ligand nélküli egyensúlyi elegyben nem tudtak kimutatni. Úgy becsülték, hogy a ligand jelenléte több mint három nagyságrenddel növelte meg a **42** [2]-katenán mennyiségét. A statisztikailag jelentősen kedvezőtlen katenán képződés az acetilkolin erős exoterm kötődése következtében került előtérbe.



42

Izotermál titrálási kaloriméterrel több komplex kötődési állapotát is meghatározták [katenán-acetilcolin komplex $K = 1,4 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ (entalpia változás: $\Delta H = 22,9 \text{ kJ M}^{-1}$, entrópia változás: $\Delta S = +17,8 \text{ kJ M}^{-1}$), ciklusos trimer-acetilcolin komplex $K = 1,5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, ciklusos tetramer-acetilcolin komplex $K = 5,7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$]. Megállapították, hogy az erős kötődésért az acetilcolin trimetilammónium része a felelős. Az egyik metilcsoportot etilcsoportra cserélve a kötődési állandó század részre csökkent ($K = 1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$). Ezzel szemben az acetilcsoport cseréje butiril-csoportra minimális változást eredményezett. A 41 ciklohexil-csoportot tartalmazó építőelemből képzett dinamikus kombinatorikus könyvtár hasonló eredményt adott, jelezve, hogy az aromás fenilcsoport alapvetően nem vesz részt a kötődési folyamatban. Ez esetben a katenán-acetilcolin komplex kötődési állandója $K = 3,0 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ volt.

6. Összefoglalás

A kombinatorikus kémia egyik újabb változata az oldatban, építőelemek reverzibilis kapcsolódásával megvalósuló dinamikus kombinatorikus kémia. A dinamikus kémiai könyvtár kialakításánál reverzibilis kovalens kötések és/vagy szupramolekuláris kölcsönhatások játszanak szerepet. A dinamikus kémiai könyvtárban a reverzibilis folyamatok révén az összes, virtuális szerkezet előfordulhat. Külső hatásokra (pl. hőmérséklet, pH, koncentrációváltozás) a termodinamikailag egyensúlyban lévő könyvtár összetétele megváltozhat. Biológiai célmolekula jelenlétében a legjobban kötődő komponens az oldatból kiválik, és a megbomlott egyensúly a többi könyvtártag rovására helyre áll. Ez lehetőséget ad biológiailag aktív jelző molekulák gyors azonosítására. Az áttekintés második része számos irodalmi példát mutat be a dinamikus kombinatorikus kémia gyakorlati alkalmazására.

Dynamic combinatorial chemistry

Dynamic combinatorial chemistry is based on the reversible combination of different building blocks to form dynamic combinatorial libraries. Since the formation of products occurs under thermodynamic control, product distributions depend only on the relative stabilities of the members of libraries. Spontaneous assembly of the building blocks through reversible chemical reactions (reversible covalent bond formation and/or supramolecular interactions) virtually encompasses all possible

Irodalom

1. Furka, Á. *Drug Discovery Today* **2002**, 7, 1-4.
2. Furka, Á.; Sebestyén, F.; Asgedom, M.; Dibó, G. *Int. J. Peptide Protein. Res.* **1991**, 37, 487-493.
3. Houghten, R.A.; Pinilla, C.; Blondelle S. E.; Appel, J.R.; Dooley, C. T.; Cuervo, J. H. *Nature* **1991**, 354, 84-86.
4. Lam, K. S.; Salmon, S. E.; Hers, E. M.; Hruby V. J.; Kazmierski, W. M.; Knapp R. J. *Nature* **1991**, 354, 82-84.
5. Bata, I.; Hermeicz, I. *Kombinatorikus Kémia, A Kémia Újabb Eredményei*, Akadémiai Kiadó: Budapest **2000**, 87, 1-224.
6. Ramström, O.; Lehn, J.-M. *Nature Reviews Drug Discovery* **2002**, 1, 26-36.
7. Otto, S.; Furlan, R. L. E.; Sanders, J. K. M. *Drug Discovery Today* **2002**, 7, 117-125.
8. Huc, I.; Nguyen, R. *Comb. Chem. High T. Scr.* **2001**, 4, 53-74.
9. Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 898-952.
10. Huc, I.; Lehn, J.-M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 2106-2110.
11. Hochgürtel, M.; Kroth, H.; Piecha D.; Hofmann, M.W.; Nicolau, C.; Krause, S.; Schaaf O.; Sonnenmoser, G.; Eliseev, A. V. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 3382-3387.
12. Bunyapiboonsri, T.; Ramström, O.; Lohmann, S.; Lehn, J.-M.; Peng, L.; Goeldner M. *ChemBioChem* **2001**, 2, 438-444.
13. Congreve, M. S.; Davis, D. J.; Devine, L.; Granata, C.; O'Reilly, M.; Wyatt, P. G.; Jhoti, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4479-4482.
14. Ramström, O.; Lehn, J.-M. *ChemBioChem* **2000**, 1, 41-48.
15. Swann, P. G. *Biopolymer* **1996**, 40, 617-625.
16. Hasenknopf, B.; Lehn, J.-M.; Kneisel, B. O.; Baum, G.; Fenske, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1838-1840.
17. Hasenknopf, B.; Lehn, J.-M.; Boumediene, N.; Dupont-Gervais, A.; Van Dorsselaer, A.; Kneisel, B.; Fenske, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10956-10962.
18. Krämer, R.; Lehn, J.-M.; De Cian, A.; Fischer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 703-706.
19. Sakai, S.; Shigemasa, Y.; Sasaki, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8145-8147.
20. Goral, V.; Nelen, M. I.; Eliseev, A. V.; Lehn, J.-M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, 98, 1347-1352.
21. Furlan, R. L. E.; Ng, Y.-N.; Cousins, G. R. L.; Redman, J. E.; Sanders, J. K. M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 771-778.
22. Robert, S. L.; Furlan, R. L. E.; Otto, S.; Sanders, J. K. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1625-1633.
23. Lam, R. T. S.; Belenguer, A.; Roberts, S. L.; Naumann, C.; Jarrosson, T.; Otto, S.; Sanders, J. K. M. *Science* **2005**, 308, 667-669.

combinations. It allows the establishment of adaptive processes owing to the dynamic interchange of the library constituents. Presence of a target ligand or receptor creates a driving force that favours the formation of the best-binding member in a self-screening process. The second part of this article presents some practical application of the dynamic combinatorial chemistry surveying the literature.