

## Glossar von Begriffen der Kombinatorischen Chemie\*\*

Die Übersetzung basiert auf dem „Glossary of Terms used in Combinatorial Chemistry“ der Commission on Nomenclature and Terminology der Medicinal Chemistry Section der Chemistry and Human Health Division der International Union of Pure and Applied Chemistry, veröffentlicht in *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 2349–2365. Das Original wurde von D. Maclean (Affymax Research Institute, USA), J. J. Bald-

win (Pharmacopeia, Inc., USA), V. T. Ivanov (Shemyakin und Ovchinnikov Institut für Bioorganische Chemie, Moskau, Russland), Y. Kato (Teijin Institute for Bio-Medical Research, Tokio, Japan), A. Shaw (Astra-Zeneca Ltd., Großbritannien), P. Schneider (Novartis, Basel, Schweiz) und E. M. Gordon (Sunesis, Inc., USA) für die Veröffentlichung vorbereitet.

Dem Medicinal Chemistry Section Committee gehörten während der Vorbereitung des Berichts (1998–1999) folgende Personen an: Titularmitglieder: Dr. N. Koga (Präsident, 1998–1999), Dr. T. J. Perun (Sekretär, 1998–1999), Prof. C. R. Ganellin (1992–1999), Prof. J. G. Topliss (1992–1999); assoziierte Mitglieder: Prof. P. R. Andrews (1996–1999), Dr. E. J. Barreiro (1998–1999), Prof. E. Breuer (1998–1999), Prof. Z. Chen (1996–1999), Prof. J. Fischer (1998–1999), Dr. A. Holý (1998–1999), Dr. T. Kobayashi (1996–1999), Prof. A. M. P. Koskinen (1998–1999), Prof. E. Kyburz (1998–1999), Prof. E. A. Luk'Yanets (1998–1999), Dr. A. V. Rama Rao (1998–1999), Prof. A. O. M. Stoppani (1998–1999), Prof. G. Tarzia (1996–1999), Prof. H. V. Wikström (1998–1999).

Die Commission on Nomenclature and Terminology umfasste folgende Personen: Titularmitglied: Dr. P. Lindberg (Vorsitzender, 1996–1999); assoziierte Mitglieder: Prof. W. A. Denny (1998–1999), Dr. E. M. Gordon (1996–1999), Dr. D. Maclean (1998–1999).

Der Working Party on Nomenclature Guidelines for Combinatorial Chemistry in the Synthesis and Screening of Compound Libraries gehörten an: Dr. E. M. Gordon (Vorsitzender), Dr. J. J. Baldwin, Dr. S. Campbell, Dr. K. Chapman, Dr. V. Ivanov, Dr. D. Maclean, Prof. S. Rao, Dr. P. Schneider, Dr. A. Shaw.

**Obmann:** Stefan Bräse\*, **Übersetzer:** Burkard Neuß, Jülich

### Einleitung

Die Entwicklung der Kombinatorischen Chemie hat zahlreiche neue Konzepte und damit verbunden eine umfangreiche Terminologie hervorgebracht. Außerdem wurden durch die Art der Forschung auf diesem Feld Wissenschaftler aus den verschiedensten Disziplinen zusammengeführt: Statistiker können ihre Arbeit mit Biologen und Heterocyclen-Chemikern diskutieren, medizinisch orientierte Chemiker tauschen sich mit Ingenieuren, analytisch arbeitenden Chemikern und Polymerforschern aus. Die International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) erkannte das Verwirrungspos-

tential durch Mangel an Kommunikation auf diesem Gebiet und richtete eine Arbeitsgruppe (innerhalb der Abteilung Human Health, Sektion Medicinal Chemistry) ein, die versuchen sollte, die Terminologie an den Berührungspunkten dieser Forschungsfelder einzufangen und genau zu definieren. Das folgende Glossar ist das Ergebnis dieser Bemühungen. Die Arbeitsgruppe hofft, dass es eine Fundgrube für diejenigen wird, die neu auf diesem Gebiet arbeiten und erstmals mit den Begriffen konfrontiert werden, und dass dadurch

[\*] Prof. Dr. S. Bräse  
Kekulé-Institut für Organische Chemie der Universität  
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn  
Fax: (+49) 228-73-9608  
E-mail: braese@uni-bonn.de

[\*\*] Copyright© der englischen Fassung: International Union of Pure and Applied Chemistry, 1999. – Wir danken der IUPAC für die Genehmigung zum Druck einer deutschen Fassung des als Technical Report bezeichneten Glossars.

Die *Angewandte Chemie* veröffentlicht Übersetzungen von Recommendations und Technical Reports der IUPAC, um die chemische Fachsprache im Deutschen zu fördern. Sauber definierte Begriffe und klare Nomenklaturregeln bilden die Basis für eine Verständigung zwischen den Wissenschaftlern einer Disziplin und sind für den Austausch zwischen Wissenschafts- und Fachsprache sowie Allgemeinsprache essentiell. Alle Übersetzungen werden von einem ausgewiesenen Experten (dem „Obmann“) geprüft, korrigiert und autorisiert. Die nächste Übersetzung (Präsentation der Methoden bei der Publikation von Rechenergebnissen) ist für Heft 8 vorgesehen. Empfehlungen von Themen und Obleuten sind willkommen.

vielleicht auch die Kommunikation zwischen den erfahrenen Forschern klarer wird.

Das Glossar ist nicht als vollständiges Nachschlagewerk der Kombinatorischen Chemie gedacht; dennoch wurde gelegentlich der Versuch gemacht, den Blick über eine streng lexikalische Form der Definition hinaus durch anschauliche Beispiele auszuweiten und den Leser an geeigneten Stellen auf Literaturquellen zu verweisen. Diese wurden nicht unbedingt unter dem Gesichtspunkt ausgewählt, die Entdeckung oder die Einführung eines Begriffs nachzuweisen; stattdessen sollten sie die treffendste Information zum Thema bieten. Im Idealfall handelt es sich um eine Veröffentlichung mit dem jeweiligen Glossar-Begriff als zentralem Gegenstand, in der die wichtigsten Beiträge zu diesem Thema korrekt aufgeführt sind.

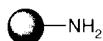
Wegen der diesem Forschungsfeld innenwohnenden Interdisziplinarität war es nicht möglich und auch nicht beabsichtigt, jedes Teilgebiet vollständig abzuhandeln. Vielmehr wurde versucht, die Elemente zu identifizieren, die besonders eng mit der Kombinatorischen Chemie verhaftet sind. So wurde bei den analytischen Verfahren „magic angle spinning“ aufgenommen, während „Massenspektrometrie“ nicht berücksichtigt wurde. Der interessierte Leser wird aber einfach in der Lage sein, detailliertere Abhandlungen über diese spezialisierten Gebiete zu finden.

Bei Warenzeichen wurde die Firma dann angegeben, wenn sie nach Auffassung der Autoren so verbreitet sind, dass sie oft nicht korrekt zitiert werden; dabei wird stillschweigend vorausgesetzt, dass der Leser weiß, was gemeint ist. Dieses Kriterium wurde dem der Vollständigkeit vorgezogen, denn dies würde zu ausufernder Kennzeichnung führen.

Auf einem Gebiet, das sich so schnell weiterentwickelt wie die Kombinatorische Chemie, bedarf ein Schriftstück wie dieses Glossar sicherlich einer baldigen Überarbeitung. Den Autoren des Originaltextes sind Vorschläge für neue Begriffe, Klarstellungen, Literaturzitate und andere Kommentare willkommen, die bei der Entwicklung dieser Zusammenstellung weiterhelfen.

#### Anmerkungen:

- Kursiv gedruckte Wörter verweisen auf andere Einträge im Glossar, bei denen weitere Informationen zu finden sind.
- Eine Kugel steht in chemischen Formeln für ein Partikel aus unlöslichem Material, z.B. ein Polystyrol-Kügelchen. Diese vereinfachte Darstellung soll nicht dazu dienen, die chemische Bindung zu den anhängenden funktionellen Gruppen (wie der primären Aminogruppe im gezeigten Beispiel) zu beschreiben. Detailliertere Informationen sind jeweils in der zitierten Literatur zu finden.

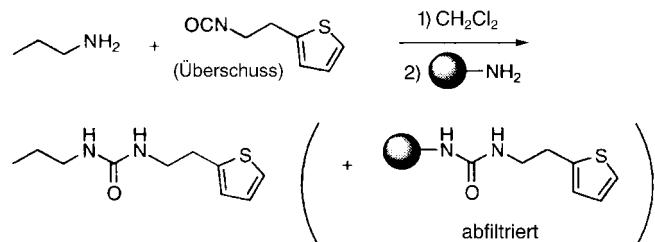


- Anmerkung des Obmanns: Einige in der englischen Sprache weit verbreitete Ausdrücke kann man nicht in die deutsche Sprache übersetzen, ohne dass „Wortungstüme“ entstehen oder sie sinnentfremdet werden. Bei Begriffen, die in der englischen und deutschen Sprache lautähnlich sind (z.B. Linker), wurde der Anglizismus

vorgezogen. Einige der Definitionen sind bereits im Englischen etwas fraglich, sie wurden trotzdem ins Deutsche übertragen, um keine Wertung vorzunehmen. In Klammern gesetzte Begriffe sind alternativ mögliche Begriffe. Nach dem deutschen Begriff ist zusätzlich in Klammern das englische Äquivalent angegeben, außer die beiden Begriffe sind vollkommen identisch.

#### Abfangharz (scavenger resin):

An *festem Träger* fixiertes Reagens, das mit unerwünschtem Material (z.B. überschüssigem Reagens) reagiert und es aus der Lösung entfernt. So kann mithilfe des gezeigten polymergebundenen Amins ein Überschuss an Isocyanat entfernt werden. Siehe auch *Abtrennungsreagens*.<sup>[95–98]</sup>

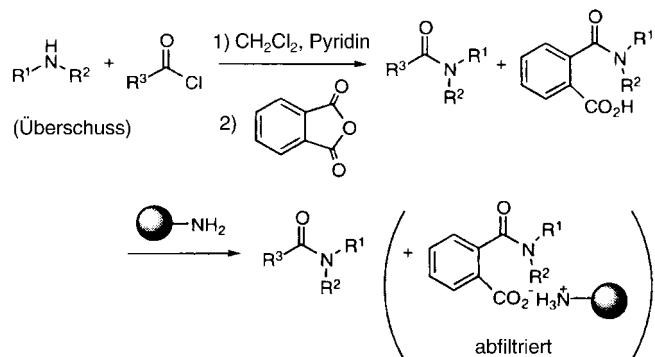


#### Abspaltung (cleavage):

Verfahren zur Freisetzung einer am *festen Träger* hergestellten Verbindung; dadurch wird ein Test oder eine Analyse der Verbindung in flüssiger Phase möglich. Das Auflösen der Verbindung im Anschluss an die *Abspaltung* kann geschwindigkeitsbestimmend sein, nicht der Spaltungsschritt selbst.

#### Abtrennungsreagens (sequestration-enabling reagent):

Reagens, das unerwünschte Nebenprodukte oder nicht umgesetztes Ausgangsmaterial in eine Form umwandelt, die leichter aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden kann, z.B. durch eine *Festphasenextraktion* oder einen anderen *Phasenwechsel*. So reagiert das gezeigte Anhydrid mit restlichem Amin zu einem sauren Produkt, das dann durch Salzbildung mit einem Amin-Reinigungsharz entfernt wird. Ein Überschuss an Anhydrid wird ebenfalls mit diesem Harz reagieren und kann so aus der Lösung entfernt werden.<sup>[98, 99]</sup>



#### Analytisches Konstrukt (analytical construct):

Werkzeug zur Entwicklung einer Chemie am *festen Träger*, wobei die gewünschte Verbindung in einer Form synthetisiert wird, die die Analyse erleichtert. Dies lässt sich beispielsweise

durch die Einführung eines zusätzlichen *orthogonalen* Linkers zwischen dem festen Träger und dem standardmäßig verwendeten Linker erreichen, sodass die an diese zusätzliche Gruppe gebundene Verbindung zu jedem gewünschten Zeitpunkt während des Verbindungsbaus freigesetzt werden kann.<sup>[1–3]</sup>

#### Aptamer:

Oligonukleotid, das an ein Protein oder eine andere, auch niedermolekulare Zielstruktur spezifisch bindet; Aptamere werden oft in einem iterativen Verfahren mit einer affinitätsbasierten Anreicherung selektiert;<sup>[4–6]</sup> siehe auch *SELEX*.

**ArgoGel** (Warenzeichen der Argonaut Technologies, San Carlos, CA, USA):

*Fester Träger* in Form von *Kügelchen* aus einem *quervernetzten Polystyrolkern* und aufgepropften linearen *Polyethylen glycol(PEG)*-Ketten mit terminalen funktionellen Gruppen.<sup>[7]</sup>

**Auslassbibliothek (Ausschlussbibliothek)** (omission library):

Strategie zur Identifizierung aktiver Verbindungen einer *Bibliothek* durch systematisches Auslassen von *Bausteinen* aus Mischungen. Die Beobachtung verringelter Aktivität in einem bestimmten *Pool* lässt vermuten, dass der Baustein, der bei diesem Pool weggelassen wurde, zur Aktivität beiträgt.<sup>[66]</sup>

**Baustein** (building block):

Eines aus einer Anzahl austauschbarer Reagentien, die in der *kombinatorischen Synthese* von Bibliotheken verwendet werden können. Teil der Struktur, der in das Endprodukt eingebaut wird; siehe auch *Diversitätsreagens*.

**Beladung** (loading):

Charakteristische Eigenschaft eines *festen Trägers*; sie gibt die Menge einer chemischen Verbindung pro Masseneinheit des Trägers an; siehe auch *Kapazität*.

**Bibliothek** (library):

siehe *kombinatorische Bibliothek*.

**Bibliotheken aus Bibliotheken** (libraries from libraries):

Strategie zur Beschleunigung der Bibliotheksherstellung, bei der eine bestehende *Bibliothek* einer relativ kleinen Modifikation unterworfen wird, um eine neue Bibliothek zu erzeugen; damit wird der Großteil der chemischen Entwicklung und der Synthesewiederholung vermieden, die für eine neue Bibliothek notwendig wären.<sup>[56]</sup>

**Bibliotheks-Äquivalent** (library equivalent):

Zahl der Proben, die der Zahl der Verbindungen in der *Bibliothek* entspricht. Wird besonders auf Bibliotheken angewendet, in denen die einzelnen *Kügelchen* codiert sind; hier ist ein Bibliotheks-Äquivalent die Zahl der Kügelchen, die in diesem Fall der Zahl der Verbindungen in der Bibliothek entspricht. Siehe auch *Testäquivalent*.

**Binärkode** (binary code):

Beziehung zwischen einem Satz von *Markierungsgruppen* und den korrespondierenden Liganden, bei der die Identität

des *Bausteins* durch die Anwesenheit oder Abwesenheit einer bestimmten Markierungsgruppe oder einer Kombination von Markierungsgruppen (d.h. die beiden „Bits“ 1 und 0) angezeigt wird; vergleiche auch quantitative oder *Verhältnis-Codierung*.<sup>[13]</sup>

**Chemie an löslichen Trägern (Flüssigphasen-Trägerchemie)**

(liquid phase chemistry):

Syntheseverfahren mit einem makromolekularen *löslichen Träger*.<sup>[58, 59]</sup>

**Chemset:**

Eine Sammlung von zwei oder mehr Elementen einer *Bibliothek*, *Bausteinen* oder Reagentien; bevorzugte Notation im *Journal of Combinatorial Chemistry*<sup>[14]</sup> und geeignet zur Beschreibung von Syntheseverfahren mit Reihen an Verbindungen. Beispielsweise bezeichnet *Chemset 3{1–3}* drei Verbindungen der Bibliothek, hergestellt durch die Reaktion der Reagentien **2{1–3}** mit der Ausgangsverbindung **1**.

**Cluster (Haufen):**

Gruppe von Verbindungen, die bezüglich ihrer Struktur oder ihres chemischen Verhaltens verwandt sind. Die Einteilung von Verbindungen in Cluster wird oft genutzt, um die *Diversität* der Verbindungen zu bewerten oder um Modelle zur Struktur-Wirkungs-Beziehung zu entwickeln; siehe auch *Hauptkomponenten-Analyse*, *Haufenbildung* und *rekursive Verteilung*.<sup>[15–17]</sup>

**Codierung** (encoding):

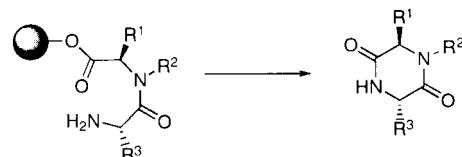
Strategie bei der *Pool/Split-Synthese*, wobei ein Ersatzanalyt mit jedem Element einer *kombinatorischen Bibliothek* verbunden ist. Erreicht wird dies oft durch die Verwendung von *Markierungsgruppen*, die an die Partikel des *festen Trägers*, an denen die Verbindungen der Bibliothek aufgebaut werden, angebracht werden. Dies ermöglicht die Bestimmung des Reaktionsweges, dem jedes einzelne Partikel unterworfen war.<sup>[21]</sup>

**Combichem:**

siehe *Kombinatorische Chemie*.

**Cyclisierende Abspaltung** (cyclative cleavage):

*Abspaltung* als Folge einer intramolekularen Reaktion am *Linker*, bei der ein cyclisches Produkt entsteht. Die Abspaltung kann auch als Reinigungsschritt dienen, wenn *harzgebundene Nebenprodukte* nicht cyclisieren können und daher an den *festen Träger* gebunden bleiben, während das gewünschte Material freigesetzt wird.<sup>[19]</sup> Die gezeigte Bildung von Diketopiperazinen ist ein bekanntes Beispiel einer cyclisierenden Abspaltung.<sup>[19, 20]</sup>



## Decodieren (decode):

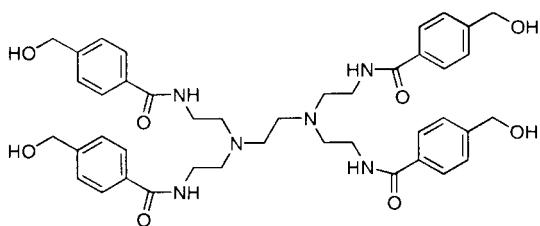
Verwendung eines Ersatzanalyten zur Bestimmung des Reaktionsweges, dem der *feste Träger* unterworfen wurde, um so die Struktur eines Elementes einer *kombinatorischen Bibliothek* (siehe auch *Codierung*) oder die Reaktionssequenz zu seiner Herstellung nachzuvollziehen.<sup>[21]</sup>

## Dekonvolveren (deconvolute):

Die Komplexität verringern; Verfahren zur Optimierung einer interessierenden Aktivität durch Fraktionieren eines *Pools* mit einem gewissen Grad der gewünschten Aktivität (normalerweise durch *Resynthese* oder durch Ausarbeitung einer *partiellen Bibliothek*), sodass ein Satz kleinerer Pools entsteht. Eine Wiederholung dieser Strategie führt zu einer einzelnen Verbindung aus der Bibliothek mit einer (im Idealfall) hohen Aktivität und wird *iterative Dekonvolution* genannt.<sup>[22–24]</sup>

## Dendrimer:

Ein Polymer mit einer regelmäßig verzweigten Struktur. Wird es in geeigneter Weise funktionalisiert (wie die gezeigte Benzylalkohol-substituierte, vierfach verzweigte Verbindung), kann es als *löslicher Träger* verwendet werden; in diesem Fall lässt sich das gewünschte dendrimergebundene Material durch Größenausschluss-Chromatographie isolieren. Dendrimere können auch an ein Polymer gebunden und als *feste Träger* eingesetzt werden; dies erhöht die *Beladung* im Vergleich zu der des Ausgangsharzes erheblich.<sup>[25–28]</sup>



## Deskriptor (descriptor):

Numerische Darstellung einer molekularen Eigenschaft, einschließlich makroskopischer (z. B.  $\lg P$ , Molekulargewicht), zweidimensionaler (2-D-) (Atomkonnektivitäten) oder dreidimensionaler (3-D-) Eigenschaften (Molekülgestalt). Ein vollständiger Satz von Deskriptoren stellt einen *Fingerabdruck* dar.<sup>[16, 29, 30]</sup> Siehe auch *Haufenbildung*, *Cluster*.

## Direkte Aufteilung (direct divide):

Strategie zur Herstellung einer *kombinatorischen Bibliothek* (verwandt mit dem *Pool/Split*-Verfahren), nach der jede Portion des *festen Trägers* ohne vorausgehende Vereinigung aller Fraktionen auf den nächsten Satz von Reaktionsgefäßern aufgeteilt wird. Die entstehende Bibliothek ist (wie eine *Pool/Split*-Bibliothek) *vollständig kombinatorisch*, wobei jedes einzelne Partikel nur eine Verbindung der Bibliothek trägt, und hat eine kleinere Standardabweichung zwischen den Mengen der einzelnen Elemente der Bibliothek.<sup>[34]</sup>

## Diversität (Vielfalt) (diversity):

Fehlende Verwandtschaft innerhalb einer Gruppe von z.B. *Bausteinen* oder *Elementen* einer *kombinatorischen Bibliothek*; sie wird beispielsweise bestimmt anhand von Atomkonnektivitäten, physikalischen Eigenschaften, computergestützten Berechnungen oder der biologischen Aktivität.<sup>[17, 37]</sup>

## Diversitätspunkt (point of diversity):

Teil eines Moleküls oder Stufe in einem Syntheseschema, an dem/auf der unterschiedliche *Bausteine* eingeführt werden können.

## Diversitätsreagens (diversity reagent):

Verbindung aus einem Satz von Reagentien, die *Diversität* in die Bestandteile einer Bibliothek einführt, im Gegensatz zu einer Verbindung, die zu einer identischen Umsetzung von jedem Bestandteil der Bibliothek führt. Vergleichbar mit *Baustein*, doch kann die Unterscheidung von anderen Verbindungen hilfreich sein, die keine Diversität erzeugen.

## Durchfluss-Cytometrie (flow cytometry):

Methode zur Charakterisierung oder Trennung von Partikeln wie *Harzkügelchen* oder Zellen, normalerweise anhand ihrer relativen Fluoreszenz.<sup>[41]</sup>

## Dynamische Bibliothek (dynamic library):

Sammlung von Verbindungen in dynamischem Gleichgewicht. Wenn die Zusammensetzung der Bibliothek verändert wird, z.B. durch einen Rezeptor, der bestimmte *Elemente* der Bibliothek selektiv bindet, wird die Verschiebung des Gleichgewichts dazu führen, dass der Anteil der Verbindungen, die mit relativ hoher Affinität an das Target binden, steigt.<sup>[38, 39]</sup>

## Eigenschaftsraum (property space):

Vieldimensionale Darstellung eines Satzes von Verbindungen, in der die Achsen quantifizierbare Eigenschaften wie relatives Molekulargewicht,  $c\lg P$  oder molare Refraktivität repräsentieren und in der individuelle Verbindungen durch einen Vektor oder einen Satz von Koordinaten dargestellt werden.

## Element (member):

a) Spezifische Verbindung, die in einer *Bibliothek* enthalten ist; b) das uncharakterisierte Produkt einer Bibliothekssynthese.<sup>[14]</sup>

## Enumeration/Aufzählung (enumeration):

Konzeptionelles Verfahren zur genauen Beschreibung einzelner *Elemente* einer Bibliothek, indem die *generische Struktur* zusammen mit einem spezifizierten Satz von *Resten* dargestellt wird.

## Fester Träger (solid support):

Unlösliches, funktionalisiertes polymeres Material, an das (oft über *Linker*) die Verbindungen der *Bibliothek* oder Reagentien gebunden werden können; dadurch ist eine einfache Abtrennung (durch Filtration, Zentrifugation etc.) von überschüssigem Reagens, löslichen Nebenprodukten oder Lösungsmitteln möglich.<sup>[18, 100, 101]</sup>

**Festphasenextraktion** (solid phase extraction):

Methode zur Reinigung von Proben, wobei entweder die erwünschten oder die unerwünschten Komponenten einer Mischung eine bevorzugte Affinität zu einem festen Material haben. Gibt man die Mischung auf das feste Material, ist eine leichte Abtrennung des gewünschten Materials durch Filtration möglich. Siehe auch *Abtrennungsreagens* und *Abfangharz*.

**Fingerabdruck** (fingerprint):

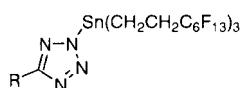
Numerische Darstellung einer Verbindung oder Bibliothek, die in einer einfach rechnerlesbaren Form einen Satz von Eigenschaften (*Deskriptoren*) wie Atomkonnektivität, 3-D-Struktur oder physikalische Eigenschaften beschreibt.<sup>[29, 40]</sup>

**Fluidsystem** (fluidic system):

Gerät zur Synthese oder zum Screening, in dem Flüssigkeiten wie Reagentien oder Testpuffer durch Öffnen und Schließen von Ventilen in einem stationären Netzwerk aus Schläuchen und Vorratsbehältern an genau bestimmte Stellen gebracht werden können. Siehe auch *Robotersystem*.<sup>[42]</sup>

**Fluorige Synthese** (fluorous synthesis):

Ansatz für die Synthese in flüssiger Phase, der sich die Eigenschaft hoch fluorierte Gruppen zunutze macht, aus der wässrigen und den meisten organischen Phasen in eine dritte Phase zu wechseln, die aus einem fluorierten Lösungsmittel besteht. Die gezeigte Verbindung (mit 39 Fluoratomen pro Molekül) kann beispielsweise auf diesem Weg isoliert werden. Die fluorierte Seitenkette wirkt als *löslicher Träger* für die Synthese.<sup>[43]</sup>

**Fokussierte Bibliothek** (focused library):

siehe *gerichtete Bibliothek*.

**Front-Affinitätschromatographie** (frontal affinity chromatography):

Methode zum Screening von Verbindungsgemischen auf ihre Affinität gegenüber einer immobilisierten Zielstruktur.<sup>[44]</sup>

**Fünferregeln** (rules of five):

Auch *Lipinski-Regeln*; Satz von Kriterien für die Vorher sage der oralen Bioverfügbarkeit einer Verbindung auf der Basis einfacher molekularer Eigenschaften (relatives Molekulargewicht,  $c\lg P$ , Zahl der Wasserstoffbrücken-Donoren und -Acceptoren). Wird oft zur Bestimmung des Profils einer *Bibliothek* oder *virtuellen Bibliothek* mit Blick auf den Anteil potentiell wirksamer Verbindungen genutzt, die sie enthält.<sup>[91]</sup>

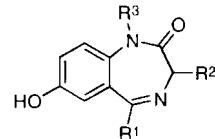
**Gelphase** (gel phase):

Bezeichnung für manche „feste“ Träger, die Eigenschaften zwischen denen von festen und flüssigen Phasen haben, z.B. in

der scheinbaren Beweglichkeit der Phase, wie sie durch NMR-Spektroskopie bestimmt wird.<sup>[45]</sup>

**Generische Struktur** (generic structure):

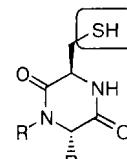
Allgemeine Strukturformel einer Bibliothek, bestehend aus dem *Grundgerüst* und der Kennzeichnung der Positionen, an denen sich die variablen *Reste* befinden. Als Beispiel ist die allgemeine Struktur einer 1,4-Benzodiazepin-2-on-Bibliothek gezeigt.<sup>[46]</sup>

**Genetischer Algorithmus** (genetic algorithm):

Verfahren zur Entwicklung einer Bibliothek, in dem die Eignung einer Eltern-Bibliothek in Bezug auf eine gewünschte Eigenschaft (z.B. die Aktivität in einem biologischen Test oder die rechnergestützt bestimmte *Diversität* des gesamten Verbindungssatzes) anhand einer Fitness-Funktion gemessen wird. Der Entwurf besser geeigneter, abgeleiteter Bibliotheken wird dann nach einem *heuristischen* Verfahren durchgeführt, das Ähnlichkeiten zur genetischen Selektion insofern aufweist, als es Replikation, Mutation, Deletion usw. über eine Reihe von Generationen umfasst.<sup>[47-49]</sup>

**Gerichtete Bibliothek** (directed library):

Bibliothek, die mit einer begrenzten Zahl von *Bausteinen* hergestellt wurde; Basis sind Vorinformationen oder eine Hypothese, die den Typ der Funktionalitäten vorgeben, die für die spezielle Aktivität als wichtig erachtet werden. Beispielsweise enthalten alle Elemente der gezeigten Diketopiperazin-Bibliothek den *Thiol-Pharmakophor*, von dem bekannt ist, dass er mit Metalloproteinasen wechseltwirkt.<sup>[31-33]</sup> Siehe auch *ungerichtete Bibliothek*.

**Gerichtetes Sortieren** (directed sorting):

Technik zur Einteilung einer Mischung partikelgebundener Proben, indem die *Beladung* jedes Partikels identifiziert wird (zum Beispiel anhand der Form, der Markierung oder einer *Radiofrequenz-Codierung*) und das Partikel an eine bestimmte Stelle in einer Synthesematrice übertragen wird; siehe auch *Mischen und Sortieren*.<sup>[35, 36]</sup>

**Grundgerüst** (scaffold):

Kernstück eines Moleküls, das allen Verbindungen einer *kombinatorischen Bibliothek* gemeinsam ist.

**Harz** (resin):

Unlösliches, polymeres Material, das sich einfach durch Filtration von der flüssigen Phase abtrennen lässt; es kann eingesetzt werden, um *Elemente* einer *Bibliothek* (als fester

Träger) zu tragen oder um überschüssiges Reagens oder Reaktionsnebenprodukte abzufangen (siehe *Abfangharz*).<sup>[18]</sup>

## Harzbeladung (resin loading):

siehe *Beladung*.

## Harzkapazität (resin capacity):

siehe *Kapazität*.

## Haufenbildung (Bin-Einteilung, Bündelung) (binning):

Verfahren zur Klassifizierung der *Diversität* einer Gruppe von Verbindungen, indem man verwandte Strukturen, die gemeinsame physikalische oder strukturelle Eigenschaften haben, in „Körbe“ (bins) zusammenfasst. Wird im Allgemeinen dazu genutzt, die Vollständigkeit einer Gruppe hinsichtlich des gewünschten *Eigenschaftsraums* zu ermitteln.<sup>[12]</sup>

## Hauptkomponenten-Analyse (principal components analysis):

Computergestütztes Verfahren zur Reduktion der Komplexität beispielsweise eines Satzes von *Deskriptoren*, indem die Merkmale identifiziert werden, die die Hauptbeiträge zu den beobachteten Eigenschaften leisten, und so die Dimensionalität des relevanten *Eigenschaftsraums* reduziert wird.<sup>[30, 82]</sup>

## Heuristisch (heuristic):

Bezeichnung für „Verfahren, Grundsätze oder Methoden, die [...] etwas zur Erkenntniserweiterung beitragen, ohne selbst die Sicherheit der gewonnenen Erkenntnisse begründen zu können“ (nach H. Schepers in *Historisches Wörterbuch der Philosophie, Band 3* (Hrsg.: J. Ritter), Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt, 1974, Sp. 1115-1120). Werkzeuge wie *genetische Algorithmen* oder *neuronale Netze* verwenden heuristische Methoden, um zu Lösungen zu gelangen, die unter Umständen auf rein empirischen Informationen beruhen und denen kein abgesichertes theoretisches Konzept zugrunde liegt.

## Hochdurchsatz-Screening (HTS) (high-throughput screening):

Verfahren zur schnellen Überprüfung der Aktivität von Proben einer *kombinatorischen Bibliothek* oder einer anderen Sammlung von Verbindungen, oft durch paralleles Testen in Mikrotiterplatten mit 96 oder mehr Vertiefungen. Eine Durchsatzgeschwindigkeit von 100 000 und mehr Tests pro Tag wird als „Ultrahochdurchsatz-Screening“ (UHTS) bezeichnet.<sup>[50]</sup>

## In-Silico-Screening (in silico screening):

siehe *virtuelles Screening*.

## In-situ-Gerüstbildung (in situ scaffold formation):

Prozess, bei dem ein *Grundgerüst* während der Bibliotheksherstellung gebildet wird, das *Reste* von mindestens zwei *Bausteinen* enthält; vergleiche: *vorgebildetes Grundgerüst*.

## IR-Thermographie (IR thermography):

Infrarot-thermographisches Screening-Verfahren, bei dem die Reaktionswärme einer Vielzahl von Proben gleichzeitig

gemessen wird. Wird besonders beim Screening von Bibliotheken auf potentielle Katalysatoren eingesetzt.<sup>[51]</sup>

## Iterative Dekonvolution (iterative deconvolution):

Vielstufige Anwendung der *Dekonvolution*, bei der schrittweise kleinere *Teilbibliotheken* hergestellt und getestet werden, um einzelne aktive Elemente einer *kombinatorischen Bibliothek* zu identifizieren.<sup>[22-24]</sup>

## Kaiser-Test (Kaiser test):

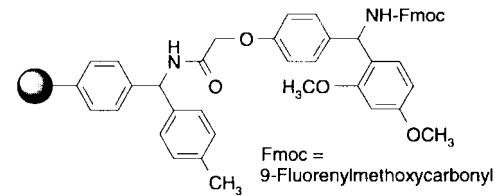
Analytische Methode zur Bestimmung primärer Amine; besonders nützlich zur Analyse harzgebundener Verbindungen, weil das chromophore Produkt in die Lösung freigesetzt und kolorimetrisch quantifiziert werden kann.<sup>[52, 53]</sup>

## Kapazität (capacity):

Die Menge an Material, die an einen *festen Träger* gebunden werden kann; kann größer sein als die *Beladung*, z.B. wegen sterischer Effekte an der Oberfläche des Trägers.

## Knorr-Harz (Knorr resin):

Amidfreisetzender, säurelabiler *fester Träger*.<sup>[54]</sup>



## Kombinatorisch (combinatorial):

Die Kombination (im Sinne von Verbindung, [geistige] Verknüpfung, Zusammenstellung) oder Kombinatorik ((Begriffs)aufbau nach bestimmten Regeln; Teilgebiet der Mathematik, das sich mit den Anordnungsmöglichkeiten gegebener Dinge (Elemente) befasst) betreffend (*Duden, das große Fremdwörterbuch*, 1994).

## Kombinatorische Bibliothek (combinatorial library):<sup>[\*]</sup>

Eine Gruppe von Verbindungen, die durch *Kombinatorische Chemie* zugänglich wird; sie kann aus einer Sammlung von *Pools* oder *Teilbibliotheken* bestehen. Die Zusammensetzung kann mit der *Chemset*-Notation beschrieben werden.

## Kombinatorische Chemie (combinatorial chemistry):

Verwendung eines *kombinatorischen* Verfahrens zur Herstellung von Gruppen von Verbindungen aus Gruppen von Bausteinien.

## Kontrollierte Freisetzung (controlled release):

siehe *partielle Freisetzung*.

## Kügelchen (Korn) (bead):

(Normalerweise sphärisches) Partikel des *festen Trägers*.

[\*] Zur Begriffsbildung siehe auch den Essay von R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2001**, *103*, 3439–3443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3337–3340.

**Leitersynthese** (ladder synthesis):

Strategie zum Aufbau einer *Bibliothek*, bei der nach jedem Einbau eines *Bausteins* ein aliquoter Teil der Verbindung blockiert wird, sodass die Probe schließlich eine Mischung aller möglichen verkürzten Produkte enthält. Dies kann so durchgeführt werden, dass ungefähr äquimolare Mengen jeder verkürzten Form vorliegen und so maximale *Diversität* erzielt wird, oder so, dass von jedem Zwischenprodukt im Vergleich zum Endprodukt nur eine kleine Menge vorliegt. Im letzteren Falle dient die Analyse des Produktmusters zur Identifizierung der Vorläuferverbindungen und wird *Leitercodierung* genannt.<sup>[55]</sup>

**Linker** (linker, tether):

Difunktionelle chemische Einheit, die eine Verbindung an einen *festen* oder einen *löslichen Träger* anheftet und die gespalten werden kann, um die Verbindung freizusetzen. Eine sorgfältige Auswahl des Linkers ermöglicht eine *Abspaltung* der Verbindung unter Bedingungen, die mit ihrer Stabilität und mit der Testmethode vereinbar sind.<sup>[57]</sup>

**Lipinski-Regeln** (Lipinski's rules):

siehe *Fünferregeln*.

**Löslicher Träger** (soluble support):

Eine gebundene Gruppe, allen *Bibliothekselementen* gemeinsam, die diese unter den Bedingungen der Bibliotheks-synthese in Lösung hält, mit deren Hilfe aber, wenn gewünscht, die Bibliothekselemente leicht durch einen einfachen physikalischen Prozess von den meisten anderen löslichen Komponenten getrennt werden können. Dieser Prozess wurde *liquid phase chemistry* genannt (siehe *Chemie an löslichen Trägern*). Beispiele für lösliche Träger sind lineare Polymere wie *Polyethylenglycol*, *Dendrimere* oder fluorierte Verbindungen, die sich selektiv in fluorreichen Lösungsmitteln anreichern (siehe *fluorige Synthese*).<sup>[59, 102]</sup>

**Magic Angle Spinning (MAS):**

Messverfahren der Festkörper-NMR-Spektroskopie, bei dem das Probenröhrchen mit hoher Geschwindigkeit und in einem definierten Winkel, dem magischen Winkel, zur Rotation gebracht wird. Dadurch wird die Linienvbreiterung durch Inhomogenitäten in der Probe vermieden. Man erhält eine hohe Auflösung und hohe Empfindlichkeit, was für Spurenanalysen oder die Untersuchung von *Harzen* für die Festphasensynthese sehr nützlich ist.<sup>[60]</sup>

**Makroporöses Harz** (macroporous resin):

Ein Polymer, das ein bleibendes Netzwerk von Poren unabhängig von seinem Quellungszustand enthält. Diese Harzklasse zeigt deshalb eine bessere Lösungsmitteltoleranz als *Gelphasen*.<sup>[18]</sup>

**Markierungsgruppe** (tag):

a) *Element* aus einem Satz von Ersatzanalyten, die zum *Decodieren* genutzt werden; b) der Verbindung angehängte funktionelle Gruppe, die deren Abtrennung aus einer Mischung ermöglicht (siehe *Phasenwechsel*).<sup>[21, 99]</sup>

**Markush-Struktur** (Markush structure):

Ähnlich einer *generischen Struktur*, aber insofern flexibler, als die Substituenten an der Kernstruktur nicht präzise bezeichnet werden, z.B. „Alkyl“ anstatt „CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH“.

**Maske** (mask):

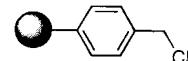
Vorrichtung, die als Permeationsbarriere für ein Reagens wirkt (oft Licht – siehe *Photolithographie*). Ein Lochmuster in der Maske ermöglicht den selektiven Durchtritt des Reagens; dadurch wird ein entsprechendes Muster bei der Ablagerung des Reagens oder der photochemischen Entfernung einer Schutzschicht auf der Oberfläche hinter der Maske erzeugt. Auf diese Weise wird die Herstellung *räumlich adressierbarer Bibliotheken* möglich.<sup>[61, 62]</sup>

**Matrixsynthese/Anordnungssynthese** (array synthesis):

Art der *Parallelsynthese*, bei der sich die Reaktionsgefäße in einer spezifischen räumlichen Anordnung befinden; Beispiele sind die Vertiefungen einer 96er Mikrotiterplatte oder *Stäbchen*, die in einer Halterung fixiert sind.<sup>[8–10]</sup>

**Merrifield-Harz** (Merrifield resin):

p-(Chlormethyl)-substituiertes Polystyrol:<sup>[63]</sup>

**Mesh** (mesh size):

Maschengröße in einem Sieb, wird oft als Maß für die Partikelgröße verwendet, z.B. bei *festen Trägern*. Ein *Harz*, dessen Partikelgröße mit 100–200 mesh angegeben wird, fällt durch ein 100-mesh-Filter, wird aber von einem 200-mesh-Filter zurückgehalten und besteht aus Partikeln mit einem Durchmesser zwischen 75 und 150 µm. Leider gibt es mehrere Standardskalen für diese Messungen, die sich geringfügig voneinander unterscheiden.

**Monomer** (monomer):

*Element* eines Satzes von *Bausteinen*, das wiederholt in eine *Bibliothek* eingebaut werden kann, sodass ein Satz von Verbindungen mit repetitiver Struktur entsteht, z.B. Aminosäuren in einer Peptidbibliothek.

**MPS:**

Multiple Parallelsynthese (siehe *Parallelsynthese*).

**Multiple Simultansynthese** (multiple simultaneous synthesis):  
siehe *Parallelsynthese*.**Neuronales Netz** (neural network):

Technik zur Optimierung einer gewünschten Eigenschaft mithilfe eines Satzes von Objekten, die zuvor in Bezug auf diese Eigenschaft charakterisiert wurden („Trainingssatz“). Charakteristika der *Elemente* des Trainingssatzes, die mit der gewünschten Eigenschaft korrelieren, bleiben im „Gedächtnis“ und werden genutzt, um ein Modell zu erzeugen. Mit diesem werden neue Elemente mit der gewünschten Eigenschaft selektiert, oder die Passfähigkeit eines unbekannten Elementes wird vorhergesagt.<sup>[64, 65]</sup>

## Nullreagens (null reagent):

Verfahren, bei dem aus einem Satz von *Pools* einer an einer bestimmten Stelle der *kombinatorischen Synthese* keiner Reaktion unterworfen wird. Es ist oft nötig, dies als Nullereignis zu registrieren, um bei den Computeraufzeichnungen der *Bibliothek* die Kongruenz zu wahren.

## Orthogonalität (orthogonality):

a) Eigenschaft von Schutzgruppen oder *Linkern*, die das Entfernen, die Modifikation oder die *Spaltung* einer solchen Struktur erlaubt, ohne dass andere beeinträchtigt werden; b) Strategie, *Bibliothekselemente* so in *Pools* zusammenzufassen, dass die einzelnen Verbindungen in mehr als einem Pool vertreten sind und in jedem Pool mit anderen Verbindungen der *Bibliothek* gemischt sind. So lässt sich ein *Treffer* leichter identifizieren, denn er muss in allen aktiven Pools vorkommen, und das trifft dann nur auf jeweils eine Verbindung zu.<sup>[67, 68]</sup>

## Örtliche Trennung (Lokale Abgrenzung, Örtliche Isolation) (site isolation):

Eigenschaft *fester Träger*, dass in ihnen die funktionellen Gruppen durch das polymere Gerüst getrennt sind, weshalb nur ein reduziertes Maß an Reaktion zwischen den Gruppen beobachtet wird, obwohl sie sich in räumlich enger Nachbarschaft befinden. Wird auch als *Pseudo-Verdünnung* bezeichnet.

## Parallelsynthese (parallel synthesis):

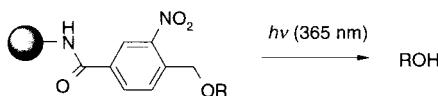
Strategie, nach der Sätze diskreter Verbindungen gleichzeitig in räumlich getrennten Reaktionsgefäßen oder Mikrokompartmenten ohne Austausch von Zwischenprodukten während des Verbindungsaufbaus synthetisiert werden. Gegen Teil: *Pool/Split*.

## Partielle Bibliothek (partial library):

Partiell aufgebaute *Bibliothek* (oder ein Teil davon), die dazu bestimmt ist, vervollständigt zu werden, wenn erste Struktur-Eigenschafts-Beziehungen aufgeklärt wurden. So wird zum Beispiel ein Teil eines *Pools* von Zwischenprodukten nicht mit dem abschließenden *Baustein* verknüpft, bis der optimale *Rest* an der Schlussposition bekannt ist; so wird vermieden, diesen Pool aus den Ausgangsmaterialien synthetisieren zu müssen.<sup>[69]</sup>

## Partielle Freisetzung (partial release):

*Abspaltungsmethode*, mit der eine Verbindung von einem *festen Träger* in einzelnen Portionen, z.B. durch die Verwendung *orthogonaler Linker* oder durch kontrollierte Anwendung des Spaltungsreagens oder der Spaltungsbedingungen, freigesetzt werden kann. Photospaltbare Linker, wie der gezeigte, sind besonders geeignet, weil die Spaltungsreaktion durch ein einfaches Ein- und Ausschalten des Lichts gesteuert werden kann;<sup>[70, 71]</sup> Alternativbegriffe: *kontrollierte Freisetzung, stufenweise Freisetzung*.

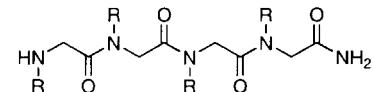


## PEG:

siehe *Polyethylenglycol*.

## Peptoid:

Oligomer aus repetitiven, N-substituierten Glycin-Einheiten:<sup>[72, 73]</sup>



## Phagen-Display (phage display):

Verwendung eines genetisch manipulierten Phagen, um Peptide als Segmente seiner nativen Oberflächenproteine zu präsentieren. Peptidbibliotheken lassen sich in Populationen von Phagen mit verschiedenen Gensequenzen produzieren.<sup>[74-76]</sup>

## Pharmakophor (pharmacophore):

Die Gesamtheit der sterischen und elektronischen Faktoren, die notwendig sind, um supramolekulare Wechselwirkungen mit einer spezifischen biologischen Zielstruktur sicherzustellen.<sup>[77, 78]</sup>

## Phasenwechsel (phase switch):

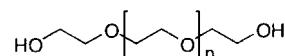
Methode zur Isolierung einer Verbindung, wobei das gewünschte Material ausreichend unterschiedlich von Reagenzien, Nebenprodukten und Verunreinigungen gehalten wird, sodass es durch einfache physikalische Verfahren wie Filtration oder Extraktion abgetrennt werden kann. Dies kann durch Anbringen einer *Markierungsgruppe*, zum Beispiel eines hochfluorierten *Restes* (siehe *fluorige Synthese*), oder mithilfe anderer *Abtrennungsreagentien* geschehen.<sup>[43]</sup>

## Photolithographie (photolithography):

Verfahren, durch das mithilfe von *Masken* Lichtmuster erzeugt werden, die chemische Umsetzungen nur an bestimmten Stellen einer lichtempfindlichen Oberfläche zulassen. Die Kopplung verschiedener *Bausteine* an definierte Stellen dient der Herstellung *räumlich adressierbarer* Anordnungen von Verbindungen.<sup>[61]</sup>

## Polyethylenglycol (PEG) (poly(ethylene glycol)):

Polymer (siehe Formel), das als *löslicher Träger* oder (als Ppropfcopolymer mit einer Polystyrolmatrix) als Spacer bei der *kombinatorischen Synthese* eingesetzt wird; siehe *Tenta-Gel*, *ArgoGel*. Der lösliche Träger kann Hydroxygruppen an beiden Enden tragen, die Enden können aber auch (teilweise) blockiert oder mit zusätzlichen funktionellen Gruppen modifiziert sein.<sup>[59]</sup>



## Pool/Split:

Strategie zum Aufbau einer *kombinatorischen Bibliothek*. Der *feste Träger* wird in mehrere gleich große Portionen aufgeteilt, von denen jede mit einem einzigen *Baustein* zur Reaktion gebracht wird. Beim Vereinigen dieser Portionen

entsteht ein einziger Ansatz des festen Trägers, der eine Mischung der Komponenten trägt. Die Wiederholung dieses Prozesses des Aufteilens, Kuppelns und Vereinigens liefert eine Bibliothek, in der jedes einzelne Trägerpartikel eine definierte Verbindung der Bibliothek trägt; die Zahl der Verbindungen ergibt sich als Produkt aus der Zahl der Bausteine, die bei jedem Schritt eingebaut werden (d.h. *vollständig kombinatorisch*).<sup>[79, 80]</sup>

#### Pool:

a) Eine *Teilbibliothek*; b) Verfahren zum Kombinieren und Mischen von Bibliothekskomponenten oder Teilbibliotheken. Siehe *Pool/Split*

#### Positionsanalyse (positional scan):

Strategie zur Identifizierung individueller Komponenten von Interesse in einer *Bibliothek*, indem so viele *Teilbibliotheken* hergestellt werden, wie in der gesamten Bibliothek *Bausteine* verwendet werden. In jedem *Pool* wird ein *Diversitätspunkt* durch Einbau eines bestimmten Bausteins konstant gehalten, während an den anderen Positionen alle möglichen Bausteine verwendet werden.<sup>[81]</sup>

#### Privilegierte Struktur (privileged structure):

Teilstruktur, die der Verbindung, die sie enthält, wünschenswerte (oft wirkstoffähnliche) Eigenschaften verleiht. Besteht oft aus einem halbstarren *Grundgerüst*, das viele hydrophobe *Reste* anordnen kann, ohne zu kollabieren (z.B. das gezeigte Diazepam, in dem die Diphenylmethaneinheit eine Assoziation der aromatischen Ringe verhindert).<sup>[83]</sup>



#### Pseudoverdünnung (pseudo-dilution):

siehe *örtliche Trennung*.

#### Quervernetzung (crosslinking):

Eigenschaft eines *festen Trägers*, der aus polymerem Material besteht, dessen Stränge untereinander verbunden sind. Sie resultiert oft aus der Verwendung multifunktioneller Monomere in der Polymerisationsreaktion, z.B. von Divinylbenzol bei der Herstellung von Polystyrol. In solchen Fällen wird das Ausmaß der Quervernetzung oft als Anteil des multifunktionellen Monomers im Reaktionsgemisch ausgedrückt. Das Ausmaß der Quervernetzung bestimmt unter anderem die physikalischen Eigenschaften des festen Trägers, beispielsweise das Quellverhalten in unterschiedlichen Lösungsmitteln.<sup>[18]</sup>

#### Radiofrequenz-Codierung (radiofrequency encoding):

Strategie zur Identifizierung von *Bibliothekselementen*, indem sie physikalisch mit einem Satz elektronischer Vorrichtungen verbunden werden, die charakteristische Radio-

frequenzsignale nach Anregung durch eine Energiequelle im Radiofrequenzbereich aussenden. Diese Signale können genutzt werden, um den Reaktionsweg jeder Probe durch die Synthese hindurch zu verfolgen.<sup>[21, 84]</sup>

#### Räumlich adressierbar (spatially addressable):

Bezeichnet die Möglichkeit, zumindest einen Teil der Struktur eines *Bibliothekselements* oder eines *Pools* aufgrund der räumlichen Lokalisierung des Elements oder Pools identifizieren zu können.<sup>[8, 10]</sup>

#### Reagentien-Effizienz (reagent efficiency):

Das Verhältnis der Zahl der synthetisierten *Bibliothekselemente* zur Zahl der Verbindungen, die in der *vollständig kombinatorischen Bibliothek* mit den gleichen *Bausteinen* enthalten wären. Eine niedrigere Reagentien-Effizienz ist manchmal wünschenswert, um die Zahl der zu synthetisierenden oder zu testenden Verbindungen zu reduzieren, z.B. indem man die Zahl der Verbindungen, von denen man eine hohe Aktivität erwartet, in einer durch *Parallelsynthese* hergestellten Bibliothek maximiert.<sup>[86]</sup>

#### Reagentien-Verteilung (reagent partitioning):

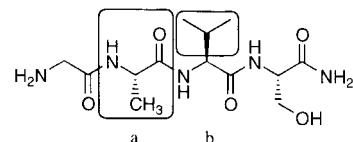
Phänomen, dass die Konzentration einer Verbindung aufgrund der physikochemischen Eigenschaften beispielsweise des *festen Trägers* innerhalb eines Trägerpartikels höher oder niedriger ist als in der umgebenden Lösung.<sup>[87]</sup>

#### Rekursive Verteilung (recursive partitioning):

Verfahren zur Identifizierung komplexer Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in großen Gruppen, indem die Verbindungen auf der Basis der statistisch signifikantesten *Deskriptoren* in eine Hierarchie kleinerer und homogenerer Untergruppen aufgeteilt werden. Siehe auch *Cluster*, *Hauptkomponenten-Analyse*.<sup>[88, 89]</sup>

#### Rest (residue):

Teil einer chemischen Struktur, der auf einen bestimmten *Baustein* zurückgeführt werden kann, wie der Alaninrest (a) im gezeigten Peptid; Teil eines Bausteins, der in das Endprodukt eingebaut ist, aber nicht Teil des *Grundgerüsts* ist, wie die Valin-Seitenkette (b).



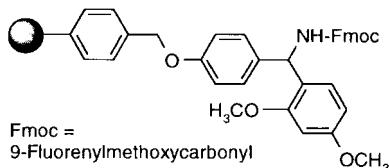
#### Resynthese (re-synthesis):

Synthese einzelner *Elemente* oder *Pools* einer *kombinatorischen Bibliothek*, normalerweise, um interessante Eigenschaften, die beim ersten Screening gefunden wurden, weiter zu verfolgen – in größerem Maßstab und/oder größerer Reinheit als in der Originalpräparation.

# IUPAC-EMPFEHLUNGEN

## Rink-Harz (Rink resin):

Amidfreisetzender, säurelabiler *fester Träger*: {4-[Amino(2,4-dimethoxyphenyl)methyl]phenoxy}polystyrol.<sup>[90]</sup>



## Robotersystem/Robotisches System (robotic system):

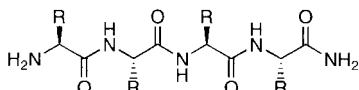
Automatische Vorrichtung, mit der Materialien durch die Bewegung eines Transportmechanismus relativ zum Bestimmungsort bewegt werden oder umgekehrt. Siehe auch *Fluidsystem*.<sup>[42]</sup>

## Röntgen-Photoelektronenspektroskopie (XPS) (X-ray photoelectron spectroscopy):

Technik zur Bestimmung der chemischen Elemente, aus denen eine feste Oberfläche zusammengesetzt ist, durch die Messung der Energie von Elektronen, die nach Anregung mit Röntgen-Strahlen verschiedener Frequenzen emittiert werden. In der *Kombinatorischen Chemie* an der Festphase lässt sie sich nutzen, indem ein Traceratom in den *Linker* eingebaut wird.<sup>[113]</sup>

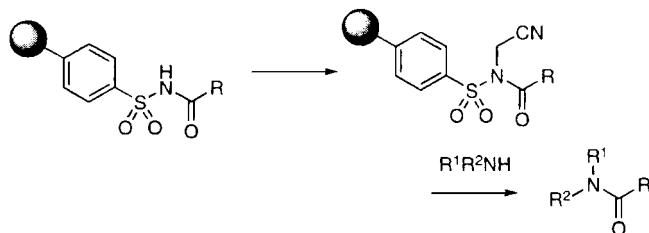
## Rückgrat (backbone):

Ein *Grundgerüst* mit annähernd linearer Konfiguration. In der *generischen Struktur* eines Tetrapeptids (siehe Formel) stellt das repetitive Polyamid-Gerüst (alles mit Ausnahme der Seitenketten R, siehe *Rest*) das Rückgrat dar.



## Safety-catch Linker:

*Linker*, bei dem die *Abspaltung* nicht wie üblich durch eine einstufige Reaktion, sondern durch zwei aufeinander folgende unterschiedliche Reaktionen erreicht wird; dadurch lässt sich der Zeitpunkt der Freisetzung der Verbindung besser steuern. So muss das gezeigte Sulfonamid-Harz erst alkyliert werden, um es für die Spaltung durch nucleophile Substitution zugänglich zu machen.<sup>[92–94]</sup>



## SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment):

Systematische Evolution von Liganden durch exponentielle Anreicherung; Prozess zur Identifizierung von *Aptameren*

durch die iterative Anreicherung von Oligonukleotid-Mischungen mit Blick auf ihre Fähigkeit, eine Zielstruktur zu binden.<sup>[4–6]</sup>

## Sortieren und Mischen (sort and combine):

Anwendung des *gerichteten Sortierens*, um den Aufbau einer *Bibliothek* zu erleichtern. Verwandt mit dem *Pool/Split*-Verfahren, wird aber öfter bei makroskopischen *festen Trägern* (wie *Stäbchen* und verwandten Trägern) angewendet, bei denen sich jedes *Element* der Bibliothek nur auf einem oder auf wenigen Trägern befindet.

## SPE:

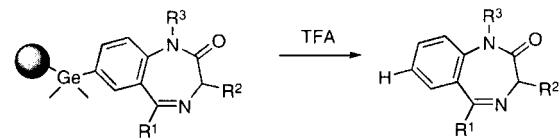
*Festphasenextraktion*.

## Split/Pool:

siehe *Pool/Split*.

## Spurloser Linker (traceless linker):

*Linker*, der nach der *Abspaltung* keine *Reste* an der Zielverbindung hinterlässt, d.h., er wird durch ein Wasserstoffatom ersetzt, wie bei dem gezeigten säurelabilen germaniumbasierten Linker.<sup>[108–110]</sup>



## Stäbchen (Pin):

Längliche Vorrichtung, deren Spitze als *fester Träger* fungiert. Eine Anordnung solcher Stäbchen wird meist so befestigt, dass Gruppen dieser Stäbchen gleichzeitig in Lösungsmittel oder Reagenzien eingetaucht und aus diesen herausgezogen werden können, sodass die Herstellung einer *Bibliothek* durch *Parallelsynthese* möglich ist.<sup>[8]</sup>

## Stochastisch (Zufallsbasiert) (stochastic):

Zufallsabhängig (*Duden, das große Fremdwörterbuch*, 1994). Begriff, der oft auf solche kombinatorischen Prozesse angewendet wird, die zufällige Schritte zur Probennahme umfassen, wie die Selektion von *Kügelchen* aus einer *codierten Bibliothek* oder manche Methoden des Bibliotheksdesigns.<sup>[103]</sup>

## Stufenweise Freisetzung (tiered release):

siehe *partielle Freisetzung*.

## Submonomer-Synthese (sub-monomer synthesis):

Prozess, der zu einem Oligomer führt, in dem jeder Monomerrest aus zwei oder mehr *Bausteinen* besteht. Dieser Ansatz wurde zur *Peptoid*-Synthese genutzt.<sup>[72]</sup>

## SURF (Synthetic Unrandomization of Randomized Fragments):

Synthetische Ordnung ungeordneter Fragmente; Strategie zur Identifizierung aktiver *Elemente* einer Mischung, verwandt mit *Dekonvolvieren* und *Positionsanalyse*.<sup>[104]</sup>

**„Teebeutel“ (tea-bag):**

Reaktionsgefäß, das aus einem porösen Netz besteht, welches das *Harz* einschließt, aber den Durchtritt von Reagentien und Lösungsmitteln erlaubt, wenn das Gefäß in einen geeigneten zweiten Behälter getaucht wird. Mehrere Teebeutel können in einem einzigen Behälter behandelt werden, ohne dass die eingeschlossenen Harze vermischt werden; die Behandlung zahlreicher Teebeutel ermöglicht die Herstellung von *Bibliotheken* nach dem *Pool/Split*-Verfahren oder durch *gerichtetes Sortieren*.<sup>[105]</sup>

**Teilbibliothek** (sub-library):

Teilmenge einer *kombinatorischen Bibliothek*, räumlich getrennt vom Rest der Bibliothek, im Allgemeinen mit einem oder mehreren konstant gehaltenen *Bausteinen*; siehe auch *Pool*.

**Templat** (template):

siehe *Grundgerüst*.

**TentaGel** (Warenzeichen der Rapp Polymere GmbH, Tübingen, Deutschland):

*Fester Träger* in Form von *Kügelchen*, der aus einem *quervernetzten* Polystyrolkern und aufgepfropften linearen *Polyethylenglykolketten* mit terminalen funktionellen Gruppen besteht.<sup>[106, 107]</sup>

**Testäquivalent** (assay equivalent):

Aliquoter Teil einer *Bibliothek*, der das Screening der gesamten Bibliothek in einem einzigen Testansatz ermöglicht. Wird besonders bei Bibliotheken angewendet, die nach dem Prinzip des Teilens/Mischens (*Split/Pool*) hergestellt wurden, und betrifft dort die Zahl der Partikel, die benötigt werden, um eine Bibliothek zu testen. Das Testäquivalent besteht im Allgemeinen aus einer bestimmten Zahl von *Bibliotheks-Äquivalenten*. Die dazu notwendige Statistik findet sich in [11].

**Thematische Bibliothek** (thematic library):

siehe *gerichtete Bibliothek*.

**Treffer (Hit)** (hit):

Verbindung einer *Bibliothek*, deren Aktivität einen vorher definierten, statistisch relevanten Schwellenwert überschreitet.

**Treffer-Validierung** (hit explosion):

Verfahren zur Ermittlung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen um einen *Treffer* herum, indem man neue Bibliotheken oder Serien von Analoga synthetisiert, bei denen man *Bausteine* und/oder *Grundgerüste* verwendet, die mit den bei der Herstellung des Treffers eingesetzten verwandt sind.

**Ungerichtete Bibliothek** (unbiased library):

*Bibliothek*, die aus *Bausteinen* und einem *Grundgerüst* aufgebaut wurde, ohne auf eine spezielle Zielstruktur ausgerichtet zu sein.<sup>[33]</sup>

**Universelle Bibliothek** (universal library):

Hypothetische Sammlung von Verbindungen, die für alle Testansätze Aktivitäten enthält; *Bibliothek* mit nützlichen Aktivitäten für viele Testsysteme.

**Verhältnis-Codierung** (ratio coding):

Codierungs-Strategie, in der die relative Menge der *Markierungsgruppen* die Information über die Identität der Verbindung vermittelt. Für einen gegebenen Satz von Markierungsgruppen kann mehr Information weitergegeben werden als mit der *binären Codierung*, aber die Interpretation ist komplexer.<sup>[2, 85]</sup>

**Virtuelle Bibliothek** (virtual library):

*Bibliothek*, die nicht physisch existiert, sondern nur in elektronischer Form oder auf dem Papier entworfen wurde. Die *Bausteine* für eine solche Bibliothek existieren vielleicht nicht, und die Synthesestufen zu einer solchen Bibliothek sind möglicherweise experimentell nicht gesichert. Diese Bibliotheken werden zum Entwerfen und Bewerten möglicher Bibliotheken verwendet.<sup>[48]</sup>

**Virtuelles Screening** (virtual screening):

Selektion von Verbindungen über die Bewertung ihrer Eigenschaften in einem Computermodell; auch *In-Silico-Screening* genannt.<sup>[17, 111]</sup>

**Vollständig kombinatorisch** (fully combinatorial):

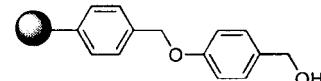
Enthält (zumindest theoretisch) alle möglichen Kombinationen der *Bausteine*. *Pool/Split-Bibliotheken* sind im allgemeinen vollständig kombinatorisch, während Bibliotheken aus einer *Parallelsynthese* dies nicht sein müssen. Siehe auch *Reagentien-Effizienz*.

**Vorgebildetes Grundgerüst** (preformed scaffold):

Ein *Grundgerüst*, das als eine Einheit in die *Bibliothek* eingebaut wird; vgl.: *In-situ-Gerüstbildung*.

**Wang-Harz** (Wang resin):

Säurelabiles *Harz*, das Verbindungen erzeugt, die eine Carbonsäuregruppe tragen: [(4-Hydroxymethylphenoxy)methyl]polystyrol.<sup>[112]</sup>

**Zufallsbibliothek** (random library):

siehe *ungerichtete Bibliothek*.

[1] „A photolabile carbamate based dual linker analytical construct for facile monitoring of solid phase chemistry: ‚TLC‘ for solid phase?“: S. C. McKeown, S. P. Watson, R. A. E. Carr, P. Marshall, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2407–2410.

[2] „Isotope or mass encoding of combinatorial libraries“: H. M. Geysen, C. D. Wagner, W. M. Bodnar, C. J. Markworth, G. J. Parke, F. J. Schoenen, D. S. Wagner, D. S. Kinder, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 679–688.

[3] „Direct monitoring of organic reactions on solid supports“: M. R. Carrasco, M. C. Fitzgerald, Y. Oda, B. H. Kent, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6331–6334.

[4] „Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase“: C. Tuerk, L. Gold, *Science* **1990**, *249*, 505–510.

[5] „In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands“: A. D. Ellington, J. W. Szostak, *Nature* **1990**, *346*, 818–822.

- [6] „Nucleic acid selection and the challenge of combinatorial chemistry“: S. E. Osborne, A. D. Ellington, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 349–370.
- [7] „On the development of new poly(styrene-oxyethylene) graft copolymer resin supports for solid-phase organic synthesis“: G. W. Gooding, S. Baudart, T. L. Deegan, K. Heisler, J. W. Labadie, W. S. Newcomb, J. A. Porco, Jr., P. van Eikeren, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 113–122.
- [8] „A priori delineation of a peptide which mimics a discontinuous antigenic determinant“: H. M. Geysen, S. J. Rodda, T. J. Mason, *Mol. Immunol.* **1986**, *23*, 709–715.
- [9] „Diversomers: an approach to nonpeptide, nonoligomeric chemical diversity“: S. H. DeWitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. Reynolds-Cody, M. R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 6909–6913.
- [10] „Spatially addressable combinatorial libraries“: M. C. Pirrung, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 473–488.
- [11] „Two new criteria for choosing sample size in combinatorial chemistry“: P.-L. Zhao, R. Zambias, J. A. Bolognese, D. Boulton, K. Chapman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 10212–10216.
- [12] „Beyond mere diversity: tailoring combinatorial libraries for drug discovery“: E. J. Martin, R. E. Critchlow, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 32–45.
- [13] „Complex synthetic chemical libraries indexed with molecular tags“: M. H. J. Ohlmeyer, R. N. Swanson, L. W. Dillard, J. C. Reader, G. Asouline, R. Kobayashi, M. Wigler, W. C. Still, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 10922–10926.
- [14] „Instructions to Authors“: *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 11A.
- [15] „Similarity searching and clustering of chemical structure databases using molecular property data“: G. M. Downs, P. Willett, W. Fisanick, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1994**, *34*, 1094–1102.
- [16] „Use of structure–activity data to compare structure-based clustering methods and descriptors for use in compound selection“: R. D. Brown, Y. C. Martin, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1996**, *36*, 572–584.
- [17] „Molecular diversity and its analysis“: D. Gorse, A. Rees, M. Kaczorek, R. Lahana, *Drug Discovery Today* **1999**, *4*, 257–264.
- [18] „Preparation, structure, and morphology of polymer supports“: D. C. Sherrington, *Chem. Commun.* **1998**, 2275–2286.
- [19] „Reductive alkylation on a solid phase: synthesis of a piperazine-dione combinatorial library“: D. W. Gordon, J. Steele, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 47–50.
- [20] „A simple procedure for the solid phase synthesis of diketopiperazine and diketomorpholine derivatives“: A. K. Szardenings, T. S. Burkoth, H. H. Lu, D. W. Tien, D. A. Campbell, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6573–6593.
- [21] „Encoding methods for combinatorial chemistry“: A. W. Czarnik, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 60–66.
- [22] „Generation and use of synthetic peptide combinatorial libraries for basic research and drug discovery“: R. A. Houghten, C. Pinella, S. E. Blondelle, J. R. Appel, C. T. Dooley, J. H. Cuervo, *Nature* **1991**, *354*, 84–86.
- [23] „Deconvolution of combinatorial libraries for drug discovery: theoretical comparison of pooling strategies“: D. A. M. Konings, J. R. Wyatt, D. J. Ecker, S. M. Freier, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2710–2719.
- [24] „Deconvolution of combinatorial libraries for drug discovery: experimental comparison of pooling strategies“: L. Wilson-Lingardo, P. W. Davis, D. J. Ecker, N. Hebert, O. Acevedo, K. Sprankle, T. Brennan, L. Schwarcz, S. M. Freier, J. R. Wyatt, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2720–2726.
- [25] „Dendritic macromolecules: synthesis of starburst dendrimers“: D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Macromolecules* **1986**, *19*, 2466–2468.
- [26] „Dendritic and star polymers: classification, nomenclature, structure representation, and registration in the DuPont SCION database“: J. L. Schultz, E. S. Wilks, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, *38*, 85–99.
- [27] „Dendrimer-supported combinatorial chemistry“: R. M. Kim, M. Manna, S. M. Hutchins, P. R. Griffin, N. A. Yates, A. M. Bernick, K. T. Chapman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 10012–10017.
- [28] „Solid-phase dendrimer synthesis and the generation of super-high-loading resin beads for combinatorial chemistry“: V. Swali, N. J. Wells, G. J. Landley, M. Bradley, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4902–4903.
- [29] „DIVSEL and COMPLIB—Strategies for the design and comparison of combinatorial libraries using pharmacophoric descriptors“: S. D. Pickett, C. Luttmann, V. Guerin, A. Laoui, E. James, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, *38*, 144–150.
- [30] „Identification of a preferred set of molecular descriptors for compound classification based on principal components analysis“: L. Xue, J. Godden, H. Gao, J. Bajorath, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1999**, *39*, 699–704.
- [31] „Identification of highly selective inhibitors of collagenase-1 from combinatorial libraries of diketopiperazines“: A. K. Szardenings, V. Antonenko, D. A. Campbell, N. DeFrancisco, S. Ida, L. Shi, N. Sharkov, D. Tien, Y. Wang, M. Navre, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1348–1357.
- [32] „Protease inhibitor libraries“: D. V. Patel, D. A. Campbell in *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery* (Hrsg.: E. M. Gordon, J. F. Kerwin, Jr.), Wiley-Liss, New York, **1998**, S. 189–199.
- [33] „Synthetic strategies in combinatorial chemistry“: M. R. Spaller, M. T. Burger, M. Fardis, P. A. Bartlett, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 47–53.
- [34] „Synthesis of combinatorial libraries“: J. J. Baldwin, E. G. Horlbeck, US-Pat. 5663046.
- [35] „Eine neue Markierungstechnik für die kombinatorische Chemie nach der „Misch-und-Sortier“-Methode“: J. W. Guiles, C. L. Lanter, R. A. Rivero, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 967–970; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 926–928.
- [36] „Lasercodierung in der kombinatorischen Chemie“: X.-Y. Xiao, C. Zhao, H. Potash, M. P. Nova, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 799–801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 780–781.
- [37] „Quantifying diversity“: Y. C. Martin, R. D. Brown, M. G. Bures in *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery* (Hrsg.: E. M. Gordon, J. F. Kerwin, Jr.), Wiley-Liss, New York, **1998**, S. 369–385.
- [38] „Strategien zur dynamischen Verknüpfung von kombinatorischer Synthese und Screening“: A. Ganesan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2989–2992; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2828–2831.
- [39] „Use of molecular recognition to drive chemical evolution: mechanisms of an automated genetic algorithm implementation“: A. V. Eliseev, M. I. Nelen, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 825–834.
- [40] „Pharmacophore Fingerprinting 1. Application to QSAR and focused library design“: M. J. McGregor, S. M. Muskal, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1999**, *39*, 569–574.
- [41] „Flow cytometry: a versatile tool for all stages of drug discovery“: J. Nolan, S. Laver, E. R. Prossnitz, L. A. Sklar, *Drug Discovery Today* **1999**, *4*, 173–180.
- [42] „Automated synthesis: new tools for the organic chemist“: N. W. Hird, *Drug Discovery Today* **1999**, *4*, 265–274.
- [43] „Trennsstrategien in der organischen Synthese: von der Planung zur Praxis“: D. P. Curran, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1230–1255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174–1196. Berichtigung: D. P. Curran, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2569; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2292.
- [44] „Front-Affinitätschromatographie im Mikromaßstab mit massenspektrometrischer Detektion: eine neue Methode zum Screening von Substanzbibliotheken“: D. C. Schriemer, D. R. Bundle, L. Li, O. Hindsgaul, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3625–3628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3383–3387.
- [45] „Methods for combinatorial organic synthesis—The use of fast C-13 NMR analysis for gel phase reaction monitoring“: G. C. Look, C. P. Holmes, J. P. Chinn, M. A. Gallop, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7588–7590.
- [46] „Design, synthesis, and evaluation of small-molecule libraries“: J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 132–143.
- [47] „Applications of genetic algorithms in molecular diversity“: L. Weber, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 381–385.
- [48] „Using a genetic algorithm to suggest combinatorial libraries“: R. P. Sheridan, S. K. Kearsley, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1995**, *35*, 310–320.
- [49] „Genetic algorithms in molecular recognition and design“: P. Willett, *Trends Biotechnol.* **1995**, *13*, 516–521.

- [50] „Drug screening—Beyond the bottleneck“: A. Dove, *Nat. Biotechnol.* **1999**, *17*, 859–863.
- [51] „Thermographic selection of effective catalysts from an encoded polymer-bound library“: S. J. Taylor, J. P. Morken, *Science* **1998**, *280*, 267–270.
- [52] „Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides“: E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossing, P. I. Cook, *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595–598.
- [53] „Quantitative monitoring of solid-phase peptide synthesis by the ninhydrin reaction“: V. K. Sarin, S. B. H. Kent, J. P. Tam, R. B. Merrifield, *Anal. Biochem.* **1981**, *117*, 147–157.
- [54] „A comparison of acid labile linkage agents for the synthesis of peptide C-terminal amides“: M. S. Bernatowicz, S. B. Daniels, H. Koster, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4645–4648.
- [55] „Oligosaccharide mimetics obtained by novel, rapid screening of carboxylic acid encoded glycopeptide libraries“: P. M. St. Hilaire, T. L. Lowary, M. Meldal, K. Bock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13312–13320.
- [56] „Libraries from libraries“: Chemical transformation of combinatorial libraries to extend the range and repertoire of chemical diversity“: J. M. Ostresh, G. M. Husar, S. E. Blondelle, B. Dorner, P. A. Weber, R. A. Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 11138–11142.
- [57] „Solid support linker strategies“: B. J. Backes, J. A. Ellman, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 86–93.
- [58] „Liquid phase synthesis of peptides“: E. Bayer, M. Mutter, *Nature* **1972**, *237*, 512–513.
- [59] „Organic synthesis on soluble polymer supports: liquid phase methodologies“: D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489–510.
- [60] „Influence of resin structure, tether length, and solvent upon the high-resolution  $^1\text{H}$  NMR spectra of solid-phase-synthesis resins“: P. A. Keifer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1558–1559.
- [61] „Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis“: S. P. A. Fodor, R. J. Leighton, M. C. Pirrung, L. Stryer, A. T. Lu, D. Solas, *Science* **1991**, *251*, 767–773.
- [62] „A class of cobalt oxide magnetoresistance materials discovered with combinatorial synthesis“: G. Bríceño, H. Chang, X. Sun, P. G. Schultz, X. D. Xiang, *Science* **1995**, *270*, 273–275.
- [63] „Solid-Phase Peptide Synthesis. 1. The synthesis of a tetrapeptide“: R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.
- [64] J. Gasteiger, J. Zupan, *Neural Networks for Chemists: An Introduction*, VCH, Weinheim, **1993**.
- [65] „Neuronale Netze in der Chemie“: J. Gasteiger, J. Zupan, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 510–536; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 503–527.
- [66] „Sub-library composition of peptide libraries: potential application in screening“: A. Furka, *Drug Dev. Res.* **1994**, *33*, 90–97.
- [67] „Preparation and screening against acetylcholinesterase of a non-peptide, ‚indexed‘ combinatorial library“: M. C. Pirrung, J. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1240–1245.
- [68] „Orthogonal combinatorial chemical libraries“: B. Déprez, X. Williard, L. Bourel, H. Coste, F. Hyafil, A. Tartar, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5405–5406.
- [69] „Recursive deconvolution of combinatorial chemical libraries“: E. Erb, K. D. Janda, S. Brenner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 11422–11426.
- [70] „Multiple release of equimolar amounts of peptides from a polymeric carrier using orthogonal linkage–cleavage chemistry“: M. Lebl, M. Pátek, P. Kočík, V. Krchňák, V. J. Hruby, S. E. Salmon, K. S. Lam, *Int. J. Peptide Prot. Res.* **1993**, *41*, 201–203.
- [71] „Synthesis of a small molecule combinatorial library encoded with molecular tags“: J. J. Baldwin, J. J. Burbaum, I. Henderson, M. H. J. Ohlmeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5588–5589.
- [72] „Efficient method for the preparation of peptoids [oligo(*N*-substituted glycines)] by sub-monomer solid-phase synthesis“: R. N. Zuckermann, J. M. Kerr, S. B. H. Kent, W. H. Moos, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10646–10647.
- [73] „Discovery of nanomolar ligands for 7-transmembrane G-protein-coupled receptors from a diverse (*N*-substituted) glycine peptoid library“: R. N. Zuckermann, E. J. Martin, D. C. Spellmeyer, G. B. Stauber, K. R. Shoemaker, J. M. Kerr, G. M. Figliozzi, D. A. Goff, M. A. Siani, R. J. Simon, S. J. Banville, E. G. Brown, L. Wang, L. S. Richter, W. H. Moos, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2678–2685.
- [74] „Peptides on phage: a vast library of peptides for identifying ligands“: S. Cwirla, E. A. Peters, R. W. Barrett, W. J. Dower, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 6378–6382.
- [75] „Searching for peptide ligands with an epitope library“: J. K. Scott, G. P. Smith, *Science* **1990**, *249*, 386–390.
- [76] „Phage display“: G. P. Smith, V. A. Petrenko, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 391–410.
- [77] „Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC recommendations 1998)“: C. Wermuth, C. R. Ganellin, P. Lindberg, L. Mitscher, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1129–1143.
- [78] „Pharmacophore identification“: C. Wermuth, T. Langer in *3D QSAR in Drug Design* (Hrsg.: H. Kubinyi), Escom, Leiden, **1998**, S. 117–136.
- [79] „Combinatorial libraries by portioning and mixing“: A. Furka, W. D. Bennett, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1999**, *2*, 105–122.
- [80] „The ‚one-bead-one-compound‘ combinatorial library method“: K. S. Lam, M. Lebl, V. Krchňák, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 411–448.
- [81] „A review of the utility of soluble peptide combinatorial libraries“: C. Pinilla, J. Appel, S. E. Blondelle, C. T. Dooley, B. Dorner, J. Eichler, J. M. Ostresh, R. A. Houghten, *Biopolymers (Pept. Sci.)* **1995**, *37*, 221–240.
- [82] „Multivariate parametrization of 55 coded and non-coded amino acids“: J. Jonsson, L. Eriksson, S. Hellberg, M. Sjöstrom, S. Wold, *Quant. Struct.–Act. Relat.* **1989**, *8*, 204–209.
- [83] „Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists“: B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. Chang, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235–2246.
- [84] „Radiofrequenz-verschlüsselte kombinatorische Chemie“: K. C. Nicolaou, X.-Y. Xiao, Z. Parandoosh, A. Senyei, M. P. Nova, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2476–2479; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2289–2291.
- [85] „Improved methods for encoding and decoding dialkylamine-encoded combinatorial libraries“: W. Fitch, T. A. Baer, W. Chen, F. Holden, C. P. Holmes, D. Maclean, N. Shah, E. Sullivan, M. Tang, P. Waybourn, S. M. Fischer, C. A. Miller, L. R. Snyder, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 188–194.
- [86] „The effectiveness of reactant pools for generating structurally diverse combinatorial libraries“: V. J. Gillet, P. Willett, J. Bradshaw, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1997**, *37*, 731–740.
- [87] „Direct infrared spectroscopic analysis of reagent partitioning in polystyrene bead supported solid phase reaction chemistry“: D. E. Pivonka, D. L. Palmer, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 294–296.
- [88] „Recursive partitioning analysis of a large structure – activity data set using three-dimensional descriptors“: X. Chen, A. Rusinko III, S. S. Young, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, *38*, 1054–1062.
- [89] „Analysis of a 2<sup>9</sup> full factorial chemical library“: S. S. Young, D. M. Hawkins, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2784–2788.
- [90] „Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin“: H. Rink, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3787–3790.
- [91] „Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings“: C. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug. Deliv. Res.* **1997**, *23*, 3–25.
- [92] „Safety catch principle in solid phase peptide synthesis“: G. W. Kenner, *J. Chem. Soc. D.* **1971**, 636–637.
- [93] „Safety-catch and multiply cleavable linkers in solid-phase synthesis“: M. Pátek, M. Lebl, *Biopolymers* **1998**, *47*, 353–363.
- [94] „Activation method to prepare a highly reactive acylsulfonamide ‚safety-catch‘ linker for solid-phase synthesis“: B. J. Backes, A. A. Virgilio, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3055–3056.
- [95] „Use of solid supported nucleophiles and electrophiles for the purification of non-peptide small molecule libraries“: S. W. Kaldor, M. G. Siegel, J. E. Fritz, B. A. Deressman, P. J. Hahn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7193–7196.
- [96] „Polymer-supported quenching reagents for parallel purification“: R. J. Booth, J. C. Hodges, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882–4886.

- [97] „Chemical library purification strategies based on principles of complementary molecular reactivity and molecular recognition“: D. L. Flynn, J. Z. Crich, R. V. Devraj, S. L. Hockerman, J. J. Parlow, M. S. South, M. S. Woodard, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4874–4881.
- [98] „Solid-supported reagent strategies for rapid purification of combinatorial synthesis products“: R. J. Booth, J. C. Hodges, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 18–26.
- [99] „In situ chemical tagging: tetrafluorophthalic anhydride as a sequestration enabling reagent in the purification of solution-phase combinatorial libraries“: J. J. Parlow, W. Naing, M. S. South, D. L. Flynn, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7959–7962.
- [100] „Supports for solid-phase organic synthesis“: M. Winter in *Combinatorial Peptide and Non-Peptide Libraries* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**, S. 465–509.
- [101] „Matrix-assisted synthetic transformations: a mosaic of different contributions. 1. The pattern emerges“: D. Hudson, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 330–360.
- [102] „Liquid-phase combinatorial synthesis“: H. Han, M. M. Wolfe, S. Brenner, K. D. Janda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 6419–6423.
- [103] „Stochastic algorithms for maximizing molecular diversity“: D. K. Agrafiotis, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1997**, *37*, 841–851.
- [104] „Deconvolution of combinatorial libraries for drug discovery: a model system“: S. M. Freier, D. A. M. Konings, J. R. Wyatt, D. J. Ecker, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 344–352.
- [105] „General method for the rapid solid-phase synthesis of large numbers of peptides“: R. A. Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 5131–5135.
- [106] „PEG grafted polystyrene tentacle polymers: physico-chemical properties and application in chemical synthesis“: W. Rapp in *Combinatorial Peptide and Non-Peptide Libraries* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**, S. 425–464.
- [107] „Auf dem Weg zur chemischen Synthese von Proteinen“: E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 117–133; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 113–129.
- [108] „Germanium and silicon linking strategies for traceless solid-phase synthesis“: M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2885–2893.
- [109] „Selenium-linking strategy for traceless solid-phase synthesis: direct loading, aliphatic C–H bond formation upon cleavage and reaction monitoring by gradient MAS NMR spectroscopy“: T. Ruhland, K. Andersen, H. Pedersen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9204–9211.
- [110] „Solid-supported benzotriazoles: synthetic auxiliaries and traceless linkers for the combinatorial synthesis of amine libraries“: A. Paio, A. Zaramella, R. Ferritto, N. Conti, C. Marchioro, P. Seneci, *J. Comb. Chem.* **1991**, *1*, 317–325.
- [111] „Virtual screening—an overview“: W. P. Watters, M. T. Stahl, M. A. Murcko, *Drug Discovery Today* **1998**, *3*, 160–178.
- [112] „*p*-Alkoxybenzyl alcohol resin and *p*-alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide resin for solid phase synthesis of protected peptide fragments“: S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328–1333.
- [113] „X-ray photoelectron spectroscopy analysis of solid-phase reactions using 3-brominated Wang resin“: S.-E. Yoo, Y.-D. Gong, J.-S. Seo, M. M. Sung, S. S. Lee, Y. Kim, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 177–180.