

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	KOMBINATORISCHE CHEMIE	1
1.2	SYNTHESEMETHODEN	3
1.2.1	Festphasensynthese organischer Moleküle (Solid Phase Organic Synthesis SPOS)	3
1.2.2	Synthese in Lösung	5
1.3	SYNTHESESTRATEGIEN ZUM AUFBAU VON KOLLEKTIONEN AN FESTER PHASE	5
1.3.1	Synthese von Einzelsubstanzen	5
1.3.2	Reaktion mit Reaktand-Mischungen (Premix-Methode)	6
1.3.3	Split/Combine-Methode (Portionierungs-Mischungs-Methode)	6
1.3.4	Laminarsynthese	8
1.4	DIVERSITÄT VON BIBLIOTHEKEN	10
1.5	ANALYTIK IN DER KOMBINATORISCHEN CHEMIE	11
1.6	ASSAYS VON BIBLIOTHEKEN	12
1.6.1	Polymer-gebundene Bibliotheken	12
1.6.2	Bibliotheken in Lösung	13
1.6.2.1	Dekonvolution	13
1.6.2.2	Positional Scanning-Methode	14
2	AUFGABENSTELLUNG	15
3	ERGEBNISSE	17
3.1	ANALYTIK VON KOMBINATORISCHEN ARYLETHERKOLLEKTIONEN DURCH ELEKTROSPRAY-MASSENSPEKTROMETRIE	17
3.1.1	Entwicklung der Festphasensynthese von Arylethern	17
3.1.2	Festphasensynthese von Aryletherkollektionen	23
3.1.3	ESI-MS Untersuchungen von <i>Bibliothek 1</i>	26
3.1.4	2D-MS Analyse der HPLC-MS Daten	27
3.1.5	Tandem Massenspektrometrie von <i>Bibliothek 1</i>	29
3.1.6	ESI-MS Untersuchungen der <i>Bibliotheken 2 und 3</i>	34
3.1.7	Direkte ESI-MS Messungen	35
3.1.8	Tandem MS	37

3.1.9	HPLC-MS	39
3.1.10	Zusammenfassung	42
3.2	FESTPHASENSYNTHESE UND ANALYTIK KOMBINATORISCHER BENZYLcyanID-KOLLEKTIONEN	45
3.2.1	Strukturaufklärung der Diastereomere durch LC-MS	46
3.2.2	Versuche zur Strukturaufklärung der Isomere mit NMR-Spektroskopie	50
3.2.3	Ermittlung von geeigneten Bausteinen zur Bibliothekssynthese	55
3.2.3	Festphasensynthese und Analytik der Modellkollektion XMSA(BC)iPrp	61
3.2.4	Festphasensynthese und Analytik komplexer Benzylcyanid-Kollektionen	65
3.2.5	Biologische Eigenschaften der Benzylcyanid-Kollektionen	73
3.2.6	Dekonvolution der Benzylcyanid-Kollektion XMSA(BC)X'	74
3.2.6	Postmodifikationen der Benzylcyanide	75
3.2.8	Zusammenfassung	80
3.3	FESTPHASENSYNTHESE VON ISOXAZOLIDINEN VIA 1,3-DIPOLARER CYCLOADDITION	83
3.3.1	Synthese mit polymer-gebundenen Olefinen - Methode I	84
3.3.2	Synthese mit polymer-gebundenen Aldehyden - Methode II	87
3.3.3	Synthese mit polymer-gebundenen Hydroxylaminen - Methode III	92
3.3.4	Automatisierte Synthese von Isoxazolidinen	106
3.3.5	Möglichkeiten zur Post-Modifikation der Isoxazolidine	107
3.3.6	Zusammenfassung	114
3.4	FT-IR-MIKROSKOPIE ZUR CHARAKTERISIERUNG VON POLYMER-GEBUNDEN KOLLEKTIONEN	115
3.4.1	Zusammenfassung	124
3.5	COMPUTATIONAL DESIGN, SYNTHESSE UND SCREENING VON „OPTIMAL DIVERSEN“ ISOXAZOLIDINEN	125
3.5.1	Selektion der Bausteine	130
3.5.1.1	Selektion der Aldehyde	130
3.5.1.2	Selektion der Bromcarbonsäuren und Maleinimide	132
3.5.2	Erzeugung einer virtuellen Bibliothek	133
3.5.3	Selektion der „optimal diversen“ Isoxazolidine	134
3.5.3	Synthese der selektierten Isoxazolidine	138
3.5.4	Screening der selektierten Isoxazolidine	140
3.5.5	Zusammenfassung	143

4 EXPERIMENTELLER TEIL	145
4.1 CHEMIKALIEN UND LÖSUNGSMITTEL	145
4.2 ANALYTIK	145
4.2.1 Hochdruckflüssigkeitschromatographie	145
4.2.2 Massenspektrometrie	146
4.2.3 FT-IR-Spektroskopie	147
4.2.4 NMR-Spektroskopie	147
4.2.5 Computational Design von Bibliotheken	147
4.3 FESTPHASENSYNTHESE VON ARYLETHERN	148
4.3.1 Synthese der Einzelverbindungen	148
4.3.2 Synthese der Aryletherbibliotheken	149
4.4 FESTPHASENSYNTHESE VON BENZYL CYANIDEN	152
4.4.1 Ermittlung geeigneter Bausteine:	152
4.4.2 Darstellung von 1,2,4-Oxadiazolen	155
4.4.3 Synthese von Benzylcyanid-Kollektionen:	155
4.5 FESTPHASENSYNTHESE VON ISOXAZOLIDINEN	157
4.5.1 Methode I	157
4.5.2 Methode II	158
4.5.3 Methode III	159
4.5.4 Isoxazolidin-Kollektionen nach Methode III	160
4.5.5 Automatisierte Festphasensynthese von Isoxazolidinen	161
4.5.5 Reduktion polymer-gebundener Isoxazolidine mit $\text{Mo}(\text{CO})_6$	162
4.5.6 Synthese von Isoxazolidinen der 2. Generation	163
 LITERATURVERZEICHNIS	 165