

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Strukturisomere	1
1.2	Bedeutung der Chiralität in der Pharmazie	6
1.3	Analytik	9
2	Enantiomerentrennung mit der HPLC	11
2.1	Chromatographie [19, 20]	11
2.1.1	Aufbau einer HPLC Anlage	11
2.1.2	Kenngößen	12
2.2	Thermodynamik	15
2.2.1	Klassische Thermodynamik	16
2.2.2	Statistische Thermodynamik	19
2.2.3	Anwendung auf die Enantiomerentrennung	21
2.3	Das untersuchte System	23
2.3.1	Die stationäre Phase	23
2.3.2	Auswahl der Selektanden	25
2.3.3	Einordnung der Methode	27
2.3.4	Einfluss äußerer Bedingungen	28
2.3.5	Experimentelle Daten	30
2.4	Theoretische Modelle	34

2.4.1	Klassische Modelle	34
2.4.2	Molecular Modelling	36
3	Problemstellung und Zielsetzung	37
4	Methoden	39
4.1	Quantenmechanik	39
4.2	Dichtefunktionaltheorie [87]	45
4.3	Kraftfelder	47
4.3.1	Kräfte zwischen gebundenen Atomen	47
4.3.2	Kräfte zwischen nicht-gebundenen Atomen	50
4.4	Beschreibung von Lösungsmitteln	51
4.4.1	Die freie Lösungsenergie	51
4.4.2	Solvent accessible surface area (SASA)	52
4.4.3	Generalized Born / surface area	52
4.4.4	Self consistent reaction field Rechnungen [91, 94]	53
4.4.5	Bekannte Fehler	54
4.5	Konformationsanalyse	55
4.5.1	Systematische Analyse	55
4.5.2	Grid search	57
4.5.3	Random search	58
4.5.4	Simulated annealing	60
4.5.5	Fragment basierter grid search	60
4.6	Verwendete Software und Parameter	61
4.6.1	Entwickelte Programme	61
4.6.2	Tripos Sybyl	65
4.6.3	Amsol	65
4.6.4	Jaguar	66
4.7	Cambridge Structural Database	68

5	Durchführung und Ergebnisse	69
5.1	Konformationsanalyse des Selektors	69
5.1.1	6-Methoxychinolin	70
5.1.2	Methylcarbaminsäuremethylester	74
5.1.3	Stellung des Chinuclidinrings	76
5.1.4	Tert.-butyl-Carbamoylchinin	84
5.2	Konformationsanalyse der Selektanden	88
5.2.1	<i>S</i> -N-Acetylalanin	88
5.2.2	<i>S</i> -N-Acetylvalin	92
5.2.3	<i>S</i> -N-Benzoylalanin	95
5.2.4	<i>S</i> -N-3,5-Dinitrobenzoylalanin	97
5.3	Interaktionsanalyse	99
5.3.1	Salzbrücke	99
5.3.1.1	Vorgehen bei der Untersuchung der Salzbrücke	99
5.3.1.2	Ergebnisse	101
5.3.2	Systematische Generierung der Komplexe	107
5.3.2.1	Auswahl der Konformere	107
5.3.2.2	Vorgehensweise beim Aufbau	108
5.3.2.3	Minimierung	109
5.4	Komplexe	111
5.4.1	N-Benzoylalanin	111
5.4.1.1	Komplexe des <i>R</i> -N-Benzoylalanins	111
5.4.1.2	Komplexe des <i>S</i> -N-Benzoylalanins	113
5.4.1.3	Zusammenhang zwischen Selektivität und Energiedifferenz	115
5.4.2	N-3,5-Dinitrobenzoylalanin	115
5.4.2.1	Komplexe des <i>R</i> -N-3,5-Dinitrobenzoylalanins	115

5.4.2.2	Komplexe des <i>S</i> -N-3,5-Dinitrobenzoylalanins . . .	117
5.4.2.3	Zusammenhang zwischen Selektivität und Energiedifferenz	118
5.4.3	N-Acetylvalin	119
5.4.3.1	Komplexe des <i>R</i> -N-Acetylvalins	119
5.4.3.2	Komplexe des <i>S</i> -N-Acetylvalins	121
5.4.3.3	Zusammenhang zwischen Selektivität und Energiedifferenz	124
6	Diskussion	127
6.1	Vorgehensweise	127
6.1.1	Reduktion der Freiheitsgrade	127
6.1.2	Evaluierung mithilfe von Kristallstrukturen	128
6.2	Konformationsanalyse	129
6.2.1	Das Triplos Kraftfeld	129
6.2.2	Die semiempirischen Methoden	130
6.2.3	DFT-B3LYP und GGA	130
6.3	Intermolekulare Wechselwirkungen	131
6.3.1	Kraftfeld	131
6.3.2	Semiempirische Methoden	132
6.3.3	DFT-B3LYP und GGA	133
6.4	Die verwendeten Näherungen	134
6.4.1	Zustandssumme	134
6.4.2	Beschränkung der Untersuchung auf die Beschreibung eines einzigen Komplexes	134
6.4.3	Vernachlässigung der Matrix der stationären Phase	135
6.5	Gemeinsamer Bindungsmodus	135
6.6	Ableitung eines Modells für die chirale Erkennung	137

7 Zusammenfassung **140**

Literaturverzeichnis **143**

A Entwickelte Programme **156**

A.1 Header Dateien 156

A.2 C++ Programme 163

A.3 SPL Skripte 171

B OpenDx Programme **178**

C Minimierungsparameter und Keywords **180**