

INHALTSVERZEICHNIS

1 Kurzzusammenfassung.....	1
2 Einleitung.....	2
2.1 Einfluss von Fluor in organischen Molekülen	5
2.1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften von Fluor.....	5
2.1.2 Acidität, Basizität und Lipophilie von Organofluorverbindungen.....	7
2.1.3 Bioisosterie von Fluorverbindungen	8
2.2 Strategien zur Darstellung von Organofluorverbindungen	10
2.3 Wirkstoffentwicklung mittels kombinatorischer Chemie	12
3 Aufgabenstellung	15
4 Hauptteil	16
4.1 Darstellung fluorierter Verbindungen via Festphasensynthese durch die Entwicklung neuartiger Schwefel-Linker	16
4.1.1 Methoden zur Darstellung fluorierter Verbindungen.....	16
4.1.1.1 Elektrophile Einführung von Fluorsubstituenten	16
4.1.1.2 Nukleophile Einführung von Fluorsubstituenten	17
4.1.2 Stand der Forschung.....	19
4.1.3 Synthesestrategie.....	20
4.1.4 Analytik-Methoden an der festen Phase.....	21
4.1.5 Festphasensynthese <i>gem</i> -difluorierter Verbindungen	24
4.1.5.1 Entwicklung der Methode	24
4.1.5.1.1 Darstellung des Dithiol-Linker-Systems	26
4.1.5.1.2 Vorversuche zur Dithianbildung am Modellsystem in flüssiger Phase..	28
4.1.5.1.3 Immobilisierung von Carbonylen und Abspaltung zu <i>gem</i> -Difluorverbindungen	29
4.1.5.2 Modifikationen der Linker-gebundenen Substrate.....	33
4.1.5.2.1 Amidbindungen	33
4.1.5.2.2 Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen.....	36
4.1.5.2.3 WITTIG- und HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktionen	43
4.1.5.2.4 Alkylierung durch Umpolung am Dithian-Linker	45

4.1.5.3	Synthese von drei Bibliotheken <i>gem</i> -difluorierter Verbindungen	46
4.1.5.3.1	Bibliothekssynthese von 5-(1,1-Difluorethyl)biphenyl-3-carboxamiden 48	
4.1.5.3.2	Bibliothekssynthese von 5-(1,1-Difluorethyl)biphenyl-3-carbon- säureestern	53
4.1.5.3.3	Bibliothekssynthese von <i>N</i> -(5-(1,1-Difluorethyl)biphenyl-3-yl)amiden . 56	
4.1.6	Festphasensynthese von Trifluormethylarylethern	60
4.1.6.1	Entwicklung der Methode	60
4.1.7	Festphasensynthese trifluormethylierter Aromaten	68
4.1.7.1	Entwicklung der Methode	68
4.1.7.2	Modifikationen der Linker-gebundenen Substrate	72
4.1.7.2.1	Synthese trifluormethylierter Ester	73
4.1.7.2.2	Synthese trifluormethylierter Carbamate	77
4.1.7.2.3	Synthese trifluormethylierter Arylether	78
4.1.7.2.4	SUZUKI-Kupplungen mit immobilisierten Arylhalogeniden	79
4.1.7.2.5	Versuche zur Kupfer-vermittelten Diarylether-Synthese	81
4.1.7.2.6	Metathese-Reaktionen	83
4.2	Direkte Trifluormethylierung von Aromaten und <i>N</i>-Heteroaromaten in flüssiger Phase	89
4.2.1	Methoden zur direkten Trifluormethylierung	89
4.2.1.1	Nukleophile Trifluormethylierung	89
4.2.1.2	Radikalische Trifluormethylierung	90
4.2.1.3	Elektrophile Trifluormethylierung	91
4.2.2	Direkte Trifluormethylierung von Aromaten und <i>N</i> -Heteroaromaten	93
4.2.2.1	Stand der Forschung	93
4.2.2.2	Synthese und Vergleich hypervalenter Iod(III)-CF ₃ -Reagenzien	95
4.2.2.3	Zink-vermittelte Trifluormethylierung von <i>N</i> -Phenylpyrrol und Indolen	98
4.2.2.4	Trifluormethylierung verschiedener <i>N</i> -Heteroaromaten unter Verwendung von Silicium-Additiven	103
4.2.2.5	Trifluormethylierung von Aromaten unter Verwendung von Silicium- Additiven	106
5	Zusammenfassung und Ausblick	109
5.1	Darstellung fluorierter Verbindungen <i>via</i> Festphasensynthese durch die Entwicklung neuartiger Schwefel-Linker	109
5.2	Direkte Trifluormethylierung von Aromaten und <i>N</i>-Heteroaromaten in flüssiger Phase	113

6 Experimenteller Teil	115
6.1 Allgemeines	115
6.1.1 Analytik und Geräte	115
6.1.2 Lösungsmittel und Reagenzien	117
6.1.3 Präparatives Arbeiten	118
6.1.4 Analytik von Festphasenreaktionen	119
6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	123
6.2.1 Vorschriften für Synthese an der festen Phase	123
6.2.2 Vorschriften für Synthese in flüssiger Phase	131
6.3 Synthese und Charakterisierung der Einzelverbindungen	132
6.3.1 Synthesen zu Kapitel 4.1.5	132
6.3.2 Synthesen zu Kapitel 4.1.6	212
6.3.3 Synthesen zu Kapitel 4.1.7	216
6.3.4 Synthesen zu Kapitel 4.2.2	248
7 Abkürzungsverzeichnis	253
8 Literaturverzeichnis	257
9 Anhang	269
9.1 Curriculum Vitae.....	269
9.2 Publikationen und Konferenzbeiträge	271
9.3 Danksagung.....	273