Die approbierte Originalversion dieser Diplom-/Masterarbeit ist an der Hauptbibliothek der Technischen Universität Wien aufgestellt (http://www.ub.tuwien.ac.at).

The approved original version of this diploma or master thesis is available at the main library of the Vienna University of Technology (http://www.ub.tuwien.ac.at/englweb/).

# DIPLOMARBEIT

## „Untersuchung von Kreuzkupplungsmethoden an 2-Halogenthiazolen“

ausgeführt am

INSTITUT FÜR ANGEWANDTE SYNTHESECHEMIE
DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT WIEN

unter Anleitung von

A.o. Prof. DI Dr. techn. PETER STANETTY

und

DI Dr. techn. MICHAEL SCHNÜRCH

durch

MARKUS HOLZWEBER

Hießgasse 11/9

1030 Wien

Matr. Nr.: 9725888

Wien, im Mai 2006

Ein Motto, dass mich das ganze Studium hindurch begleitet hat…

# NEVER GIVE UP!!!!!

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn A. o. Univ.-Prof. DI Dr. techn. Peter Stanetty für die interessante Themenstellung, das große Interesse am Fortgang dieser Arbeit sowie für seine zahlreichen Ratschläge.

Bei meinem Kollegen DI Dr. techn. Michael Schnürch möchte ich mich ebenfalls für seine Unterstützung und sein Interesse am Zustandekommen dieser Diplomarbeit bedanken.

Weiters möchte ich mich bei A. o. Univ.-Prof. DI Dr. techn. Marko Mihovilovic für sein reges Interesse und seine Ratschläge in vielen Arbeitsgruppenseminaren bedanken.

Bei meinen Arbeitskollegen der FG 4, insbesondere Radoslav Flasik, Johanna Hämmerle und Marko Sušnik, die immer für kurze geistige Auflockerung und Spaß am Arbeitsplatz sorgten.

Bei meinen Freunden und Studienkollegen Alina, Bernie, Dragan, Denis, Gabriel, Claudia, Guy, Martin, Matthias und Robert mit denen ich unzählige Stunden bei einigen „Erfrischungsgetränken“ verbracht habe und dabei geholfen haben den Alltag zu vergessen.

Mein Dank gebührt auch allen Mitarbeitern der Fachschaft Chemie, wo ich nicht nur viel Zeit zwischen den Vorlesungen verbracht habe, sondern auch immer gute Ratschläge bei Studienangelegenheiten bekam. Schließlich fand ich dort auch viele Freunde und durfte auch selber jahrelang bei der Studienvertretung mitarbeiten.

Ein besonderes Dankeschön gilt meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, die durch ihre Unterstützung das Zustandekommen der vorliegenden Diplomarbeit erst ermöglicht hat.

# LEGENDE

In der vorliegenden Arbeit hergestellte Substanzen werden mit arabischen Ziffern im Fettdruck gekennzeichnet. Neue oder auf neuem Weg hergestellte Verbindungen wurden zusätzlich durch Unterstreichen hervorgehoben.

Allgemeine Strukturen wurden mit römischen Ziffern gekennzeichnet.

Literaturzitate werden durch hochgestellte arabische Ziffern angegeben.

# INHALTSVERZEICHNIS

**1. EINLEITUNG ..... 1**

**1.1. Problemstellung ..... 3**

**2. KREUZKUPPLUNGEN ..... 4**

**2.1. Historische Entwicklung ..... 4**

**2.2. Die Negishi-Kupplung ..... 5**

**2.3. Die Stille-Kupplung ..... 5**

**2.4. Die Suzuki-Miyaura-Kupplung ..... 5**

**2.5. Der Katalytische Kreisprozess ..... 6**

**3. GASCHROMATOGRAPHIE-MASSENSPEKTROMETRIE ..... 7**

**3.1. Grundlagen ..... 7**

**3.2. Quantifizierungsmethoden ..... 7**

**3.3. Quantifizierung mittels GC/MS ..... 8**

**3.4. Quantifizierung nach der Methode des internen Standards ..... 9**

**4. QUANTIFIZIERUNG DER KREUZKUPPLUNGEN ..... 11**

**4.1. Punktkalibrierung ..... 11**

**4.2. Mehrpunktkalibrierung ..... 12**

**4.3. Zusammenfassung ..... 21**

**5. UNTERSUCHUNG DER KUPPLUNGSARTEN ..... 22**

**5.1. Synthese der Ausgangssubstanzen ..... 22**

**5.2. Die Suzuki-Kupplung** ..... **23**

**5.3. Die Stille-Kupplung** ..... **27**

**5.4. Die Negishi-Kupplung** ..... **29**

**Zusammenfassung** ..... **29**

**6. BORONSÄUREESTER *VIA* MECHANOCHEMIE** ..... **32**

**6.1. Einleitung** ..... **32**

**6.2. Verwendung von Boronsäureestern** ..... **32**

**6.3. Herstellung der Boronsäureester** ..... **33**

**6.4. Diskussion der Ergebnisse** ..... **35**

**6.5. Zusammenfassung** ..... **41**

**7. EXPERIMENTELLER TEIL** ..... **42**

**7.1. Allgemeine Richtlinien** ..... **42**

**7.2. Verwendete Abkürzungen** ..... **43**

**7.3. GC-MS-Analysen** ..... **43**

7.3.1. Probennahme, Aufbereitung und Messung ..... 43
7.3.2. Testreaktion zur Überprüfung der Quantifizierung ..... 43
7.3.3. Reaktion zur Bestimmung der Ausbeute ..... 43

**7.4. Kupplungsreaktionen** ..... **44**

7.4.1. Suzuki-Kupplung – Allgemeine Vorschrift ..... 44
2-Phenylthiazol aus 2-Chlorthiazol ..... 44
2-Phenylthiazol aus 2-Bromthiazol ..... 44
7.4.2. Stille-Kupplung – Allgemeine Vorschrift ..... 44
2-Phenylthiazol aus 2-Chlorthiazol ..... 45
2-Phenylthiazol aus 2-Bromthiazol ..... 45
7.4.3. Negishi-Kupplung – Allgemeine Vorschrift ..... 45
2-Phenylthiazol aus 2-Chlorthiazol ..... 45
2-Phenylthiazol aus 2-Bromthiazol ..... 46

**7.5. Boronsäureester – Allgemeine Vorschrift** ..... **46**

4,4,5,5-Tetramethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan[28] (15) ..... 46
2-(4-Fluorphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (26) ..... 47
2-(3-Methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (27) ..... 47
2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyd (28) ..... 47

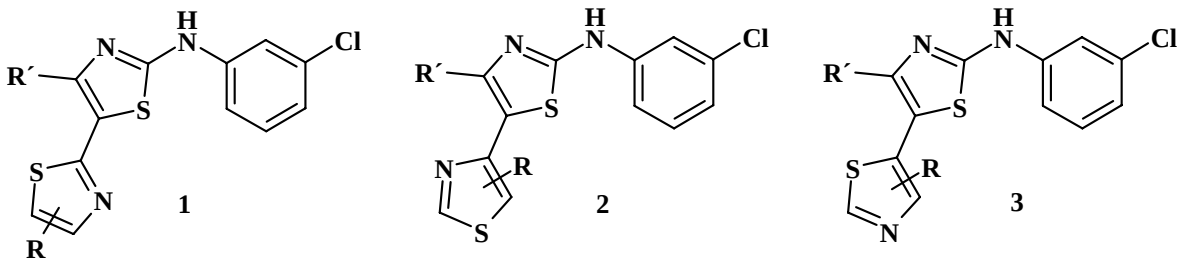
3-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyd[75] (29) ..... 47
4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2,6-dimethylphenyl)-1,3,2-dioxaborolan (30) ..... 48
2-Fluor-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin[71] (31) ..... 48
3-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carbaldehyd (32) ..... 48
2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-3-carbaldehyd (33) ..... 49
4,4,5,5-Tetramethyl-2-phenylethyl-1,3,2-dioxaborolan (34) ..... 49
5,5-Dimethyl-2-Phenyl-1,3,2-dioxaborinan (35) ..... 49
2-(3-Methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan (36) ..... 49
3-(5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)benzaldehyd (37) ..... 50
5,5-Dimethyl-2-(2,6-dimethylphenyl)-1,3,2-dioxaborinan (38) ..... 50
2-Fluor-4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)pyridine (39) ..... 51
2-(5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)thiophen-3-carbaldehyd (40) ..... 51
5,5-Dimethyl-2-phenylethyl-1,3,2-dioxaborinan (41) ..... 52

**8. LITERATUR ..... 53**

# 1. Einleitung

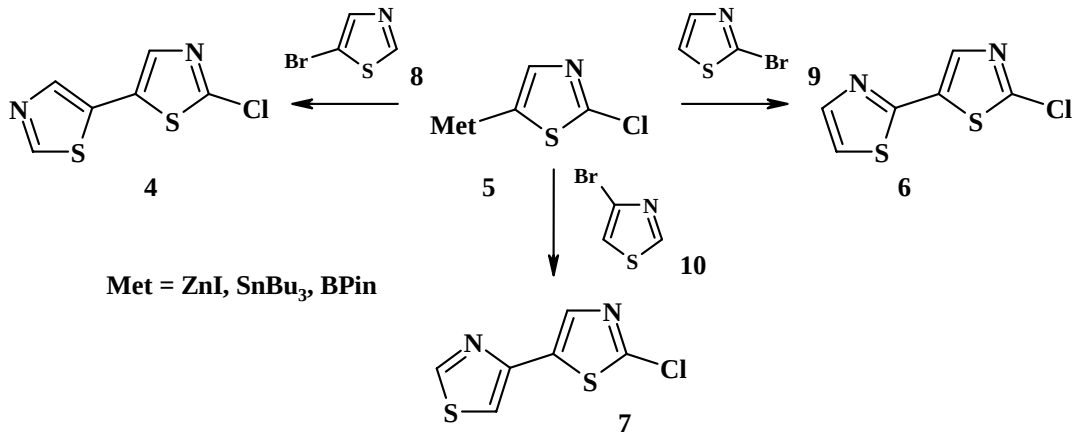
In voran gegangenen Arbeiten von Michael Schnürch[1], die in der Arbeitsgruppe von Prof. Peter Stanetty am Institut für Angewandte Synthesechemie an der Technischen Universität Wien durchgeführt wurden, ist das Thiazol ein wesentliches Strukturelement in der Synthese von potenziellen Proteinkinaseinhibitoren. Dabei handelte es sich um Strukturen, wie sie in Schema 1 dargestellt sind.

**Schema 1**




Ein wichtiger Schritt in der Herstellung dieser Substanzen war die C-C Knüpfung zu den Bithiazolen. Diese wurde über verschiedene Kreuzkupplungen (Negishi, Suzuki und Stille) versucht und auch erreicht (Schema 2).

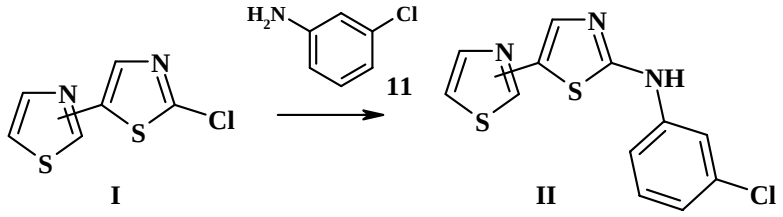
**Schema 2**




Die so erhaltenen Zwischenprodukte (**4**-**7**) konnten dann in einem letzten Schritt der Synthese mit 3-Chloranilin zu den Zielverbindungen umgesetzt werden (Schema 3).

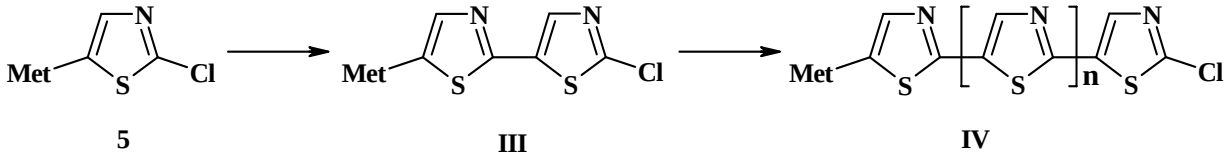
[1] Schnürch M., Dissertation, TU Wien, **2005**

**Schema 3**




Die angestrebten Bithiazole konnten jedoch vielfach - je nach der angewendeten Methode - nur mit mäßigen Ausbeuten erhalten werden. Dies wurde zunächst auf eine mögliche Zersetzung des metallierten Eduktes während der Reaktion zurückgeführt. Weitere Arbeiten an diesem Problem führten zur Vermutung, dass auch eine nicht erwartete mehrfache Homokupplung des Metallorganyls mit dem Chlor in 2-Position zur Erklärung herangezogen werden könnte (Schema 4).

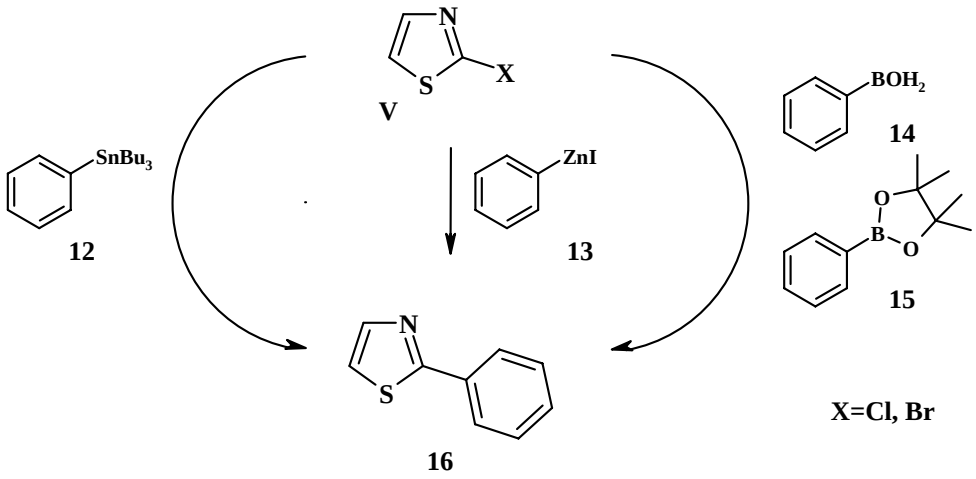
**Schema 4**



## 1.1. Problemstellung

Die vorliegende Diplomarbeit beschäftigt sich mit einer systematischen Untersuchung der verschiedenen Kreuzkupplungsmethoden am 2-Chlorthiazol und 2-Bromthiazol (Schema 5). Dadurch sollten neue Erkenntnisse zur Erklärung der geringen Ausbeuten in der Synthese der Bithiazole gewonnen werden Desweiteren sollte auch festgestellt werden, welche Kupplungspartner für eine mögliche Kupplung in 2-Position besonders geeignet sind, bzw. mit welchen das Halogen in 2-Position nicht reagiert und daher für einen späteren nucleophilen Tausch verfügbar bleibt.

**Schema 5**




Die Reaktionen sollten mittels GC-MS verfolgt und quantifiziert werden. Ein wesentliches Ziel war es somit auch, dieses Gerät zur Quantifizierung der Kreuzkupplung zu etablieren. Weiters sollten damit auch Nebenprodukte identifiziert und gegebenenfalls auch quantifiziert werden.

# 2. Kreuzkupplungen

Nachdem sich diese Arbeit mit Kreuzkupplungen beschäftigt, wird in diesem Kapitel zunächst ein kurzer Überblick über diese vorangestellt. Tiefergreifende Informationen können in der Literatur nachgelesen werden.[2,3,4]

## 2.1. Historische Entwicklung

Kreuzkupplungen zwischen Metallorganylen ($R^1M$) und organischen Elektrophilen ($R^2X$) unter Zuhilfenahme von Gruppe 8-10 Metallkatalysatoren sind eine der bedeutendsten Reaktionen zur Knüpfung von C-C Bindungen (Schema 6). Erstmals wurde 1941 beobachtet, dass Grignard-Reagenzien in Gegenwart von Metallsalzen unter Ausbildung einer C-C Bindung mit Arylhalogeniden reagieren. In den 60er und 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts wurden die Reaktionen von Li und Mg Reagenzien durch die Anwesenheit von Kupfer[5,6] deutlich verbessert.

**Schema 6**

$$\mathbf{R^1M + R^2X \longrightarrow R^1\text{-}R^2 + MX}$$

Die Entwicklung von Nickel und Palladium katalysierten Kupplungsreaktionen haben diese Methode verbessert und etabliert. Mittlerweile wurden schon viele Reviews zu diesem Thema veröffentlicht, die im speziellen auch die Negishi-Kupplung[7,8,9,10,11,12], die Stille-Kupplung[13,14,15,16] und die Suzuki-Kupplung[17,18] behandeln.

---

[2] Negishi, Ei-Ichi *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **2002**
[3] Diederich F. and Stang P. J. *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**
[4] Miyaura N. *Cross-Coupling Reactions – A Practical Guide*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2002**
[5] Posner G. H. *Org. React.*, **1975**, *22*, 253-400
[6] Lipshutz B. H. *Organometallics in Synthesis*, Wiley, New York, **1994**
[7] Negishi E. *Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry*, Plenum Press, New York, **1978**, 285-317
[8] Negishi E. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 340-348
[9] Negishi E. Current *Trends in Organic Synthesis*, Pergamon, New York, **1983**, 269-280
[10] Negishi E., Takahashi T., Akiyoshi K. *Catalysis of Organic Reactions*, Marcel Dekker, New York, **1988**, 381-407
[11] Negishi E., Liu F. *Cross Coupling Reactions*, VCH, Weinheim, **1998**, 1-47
[12] Negishi E. *Organozinc Reagents: A Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, **1999**, 213-243
[13] Stille J. K. *Pure Appl. Chem.*, **1985**, 57, 1771-1780
[14] Stille J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 508-524
[15] Farina V., Krishnamurthy V., Scott W. J. *Org. React.*, **1997**, *50*, 1-652
[16] Mitchell T. N. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 167-202
[17] Miyaura N., Suzuki A. *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 1771-1780
[18] Suzuki A. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 49-97

## 2.2. Die Negishi-Kupplung[19]

Das Negishi-Protokoll kann im Prinzip als eine Kreuzkupplung mit Metallorganylen mittlerer Reaktivität wie z.B. Zink definiert werden. Sie stellt eine Reaktion mit einer wünschenswerten Kombination von hoher katalytischer Aktivität mit hoher Chemoselektivität dar. Sie werden meist durch Transmetallierung eines Lithiumorganyls oder Grignard-Reagenz hergestellt. Sie sind wie Li- und Mg-Organyle auch sehr empfindlich gegenüber Feuchtigkeit, daher werden sie nicht isoliert, sondern gleich mit einem geeigneten Elektrophil umgesetzt.

## 2.3. Die Stille-Kupplung[20]

Das Stille-Protokoll wird als palladiumassistierte C-C Knüpfung von organischen Elektrophilen mit Zinnorganylen bezeichnet. Ihr Vorteil beruht auf der hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und den milden Reaktionsbedingungen. Die Unempfindlichkeit der Zinnorganyle gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff erleichtert auch deren Isolierung und Lagerung. Ihr einziger Nachteil liegt in der hohen Toxizität, weshalb man Zinnorganyle mit extremer Vorsicht hantieren sollte. Es ist heute eine sehr gut etablierte Reaktion und findet daher auch viele Anwendungen in der Synthese von bioaktiven Substanzen.

## 2.4. Die Suzuki-Miyaura-Kupplung[21]

Die palladiumkatalysierte Reaktion organischer Elektrophile, wie Halogenide oder Triflate, mit Bororganylen in Anwesenheit einer Base wird als Suzuki-Miyaura-Reaktion bezeichnet. Sie ist heute eine exzellente Methode zur Knüpfung von C-C-Bindungen. Ihre Vorteile liegen vor allem in der leichten Zugänglichkeit der Substrate, den milden Reaktionsbedingungen, Stabilität gegenüber Feuchtigkeit, hoher Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, guter Regio- und Stereoselektivität, Ungiftigkeit der Bororganyle und in der einfachen Aufarbeitung des Reaktionsgemisches.

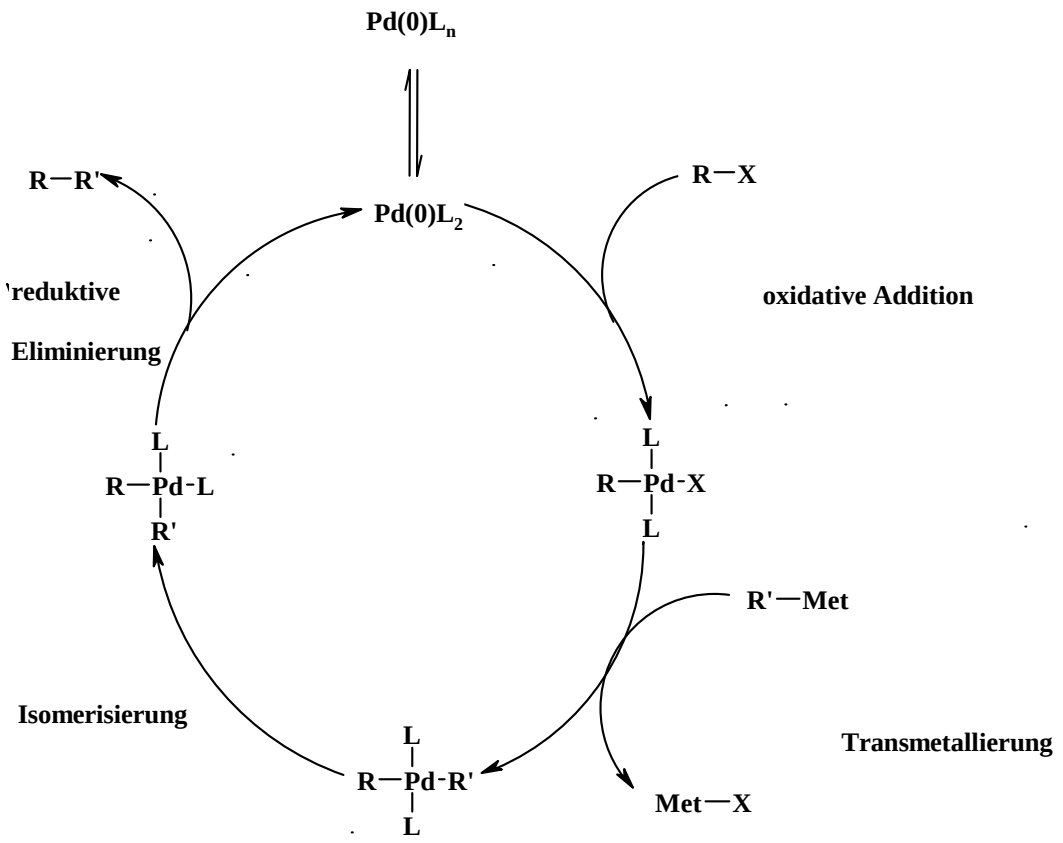
---

[19] Negishi, Ei-Ichi *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **2002**, 229-247
[20] Negishi, Ei-Ichi *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **2002**, 263-284
[21] Negishi, Ei-Ichi *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **2002**, 249-262

## 2.5. Der Katalytische Kreisprozess

Der katalytische Kreisprozess wurde schon 1972 von Kumada und dessen Mitarbeitern[22] vorgeschlagen und hat prinzipiell auch heute noch seine Gültigkeit. Dieser beinhaltet die essentiellen Schritte der oxidativen Addition, Transmetallierung und reduktiven Eliminierung (Schema 7).

**Schema 7**




Man muss dennoch bedenken, dass zwar viele der einzelnen Teilschritte schon gut dokumentiert wurden, der Mechanismus aber noch nicht vollständig aufgeklärt ist.

[22] Tamao K., Sumitani K., Kumada M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4374-4376

# 3. Gaschromatographie-Massenspektrometrie

## 3.1. Grundlagen[23,24]

Unter GC/MS wird die Kopplung eines Gaschromatographen (GC) mit einem Massenspektrometer (MS) verstanden. Hierbei dient die GC zur Auftrennung eines Gemisches und die MS zur Detektion, Identifizierung und gegebenenfalls auch zur Quantifizierung der einzelnen Komponenten. Die Gaschromatographie ist jedoch nur für die Auftrennung von unzersetzt verdampfbaren Flüssigkeiten und Feststoffen einsetzbar. Dazu wird eine kleine Menge der zu untersuchenden Substanz in den Trägergasstrom injiziert. Die verdampfte Probe wird von diesem in die Trennsäule, die eine geeignete stationäre Phase (fest oder flüssig) enthält. Dort erfolgt die Auftrennung des Gemisches durch unterschiedliche Verteilung (flüssige stationäre Phase) oder Adsorption (feste stationäre Phase). Die getrennten Komponenten verlassen in bestimmten Zeitabständen die Säule und passieren den Detektor.

Als Ionisierungsmethoden werden üblicherweise chemische Ionisation (CI) oder Elektronenstoßionisation (EI) verwendet, wobei EI heutzutage Standard in allen GC-MS Kopplungen ist. Diese Verfahren werden in der Literatur[24] genauestens beschrieben.

## 3.2. Quantifizierungsmethoden[25]

Heutzutage werden im Wesentlichen fünf Methoden zur Quantifizierung beschrieben: Die 100% Methode, der Normierungsstandard, die Additionsmethode, die Methode des externen Standards und die Methode des internen Standards. Allerdings liefern nur die Verfahren mit internen oder externen Standard verlässliche quantitative Ergebnisse. Bei der 100% Methode wird die Summe aller Peakflächen gleich 100% gesetzt und jeder Einzelpeak als Flächenprozent ausgewertet. Dabei wird allerdings vorausgesetzt, dass jede Komponente die gleiche Empfindlichkeit im Detektor aufweist. Dies wird aber immer nur näherungsweise erfüllt. Beim Normierungsstandard erfolgt die Berechnung über einen Hilfspeak (Verunreinigung oder interner Standard), der sowohl im Kalibrierstandard (enthält die zu analysierenden Substanzen) als auch in der Probe enthalten ist. Dieses Verfahren stellt eine Kombination aus externem und internem Standard dar. Bei der Additionsmethode wird der Probe eine bekannte Menge der zu analysierenden Substanz zugemischt. Im resultierenden zweiten Chromatogramm wird daher der Peak größer ausfallen als im ersten. Die

[23] Oehme M. *Praktische Einführung in die GC/MS-Analytik mit Quadrupolen*, Hüthig GmbH, Heidelberg, **1996**
[24] Hübschmann H-J. *Handbook of GC/MS*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**
[25] Kolb B. *Gaschromatographie in Bildern*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, 205-217

Flächendifferenz entspricht der zugesetzten Menge und somit kann auf die ursprünglich in der Probe enthaltene Menge rückgerechnet werden. Sie ist in der Chromatographie weniger gebräuchlich und wird eher in spektroskopischen Verfahren verwendet.

## 3.3. Quantifizierung mittels GC/MS

Das Massenspektrometer ist aufgrund seiner sicheren Identifizierung, hohen Selektivität und sehr geringen Nachweisgrenze der leistungsfähigste Detektor in der Gaschromatographie. Zusätzlich ermöglicht diese Detektion die Verwendung von isotopenmarkierten Substanzen als Standard, was die Genauigkeit der Analysenergebnisse erhöht.

Grundvoraussetzung für die Quantifizierung ist, dass diese Messungen in einem möglichst linearen Bereich durchgeführt werden. Der Hauptvorteil des Massenspektrometers gegenüber anderen spezifischen Detektoren ist ein großer linearer Bereich, der sich über vier Größenordnungen[23] erstrecken kann.

**Bild 1**

## 3.4. Quantifizierung nach der Methode des internen Standards

Nachdem dies das Verfahren mit den meisten Vorteilen ist und folglich danach ausgewertet wurde, wird hier näher auf diese Thematik eingegangen.

Der Probe wie auch dem Kalibrierstandard wird eine zusätzliche Komponente, der interne Standard oder innere Standard, hinzugefügt. Dieser dient als relative Bezugsgröße für die Berechnung der Responsefaktoren. Der Kalibrierstandard für die GC-MS braucht neben dem internen Standard nur die zu analysierenden Substanzen enthalten.

Substanzen, die als interner Standard in Frage kommen, müssen einigen Voraussetzungen genügen. Einerseits müssen sie in einem Retentionszeitfenster des Chromatogramms eluieren, d.h. dürfen nicht mit anderen Verbindungen ko-eluieren, andererseits müssen sie in größtmöglicher Reinheit verfügbar sein. Wenn sie als Referenz zur Kontrolle einer Reaktion eingesetzt werden sollen, dürfen sie zusätzlich nicht mit den Edukten oder Produkten reagieren, d.h. sie müssen inert sein.

Die Berechnung beruht auf der Beziehung, dass sich Mengen (Stoffmenge, Masse, Konzentration) zweier Stoffe so verhalten wie ihre korrigierten Peakflächen ($A_i/A_{IS}$).
Über den Referenzstandard, der bekannte Mengen der zu quantifizierenden Substanz sowie des verwendeten internen Standards enthält, wird der Responsefaktor relativ zum internen Standard berechnet.

$$RF_i = \frac{W_i \times A_{IS}}{W_{IS} \times A_i}$$

| | | |
|---|---|---|
| wobei: | $RF_i$ | relativer Responsefaktor der Verbindung i |
| | $W_i$ | Menge der Verbindung i |
| | $W_{IS}$ | Menge des internen Standards |
| | $A_i$ | Fläche der Verbindung i |
| | $A_{IS}$ | Fläche des internen Standards |

Der relative Responsefaktor kann auch direkt aus der Steigung der Geraden einer Mehrpunktkalibrierung (Verdünnungsreihe) erhalten werden.

Mit Hilfe des $RF_i$ und der zur Probe zugesetzten Menge an internen Standard kann die Gesamtmenge der Verbindung i wie folgt berechnet werden.

$$W_{T,i} = W_{T,IS} \times \frac{A_i}{A_{IS}} \times RF_i$$

| | | |
|---|---|---|
| wobei: | $W_{T,i}$ | Totalmenge an Verbindung i |
| | $W_{T,IS}$ | Totalmenge an internen Standard, der zur Probe zugesetzt wurde |
| | $A_i$ | Fläche der Verbindung i in der Probe |
| | $A_{IS}$ | Fläche des internen Standards in der Probe |

Damit wurde die Gesamtmenge der Substanz i in der Probe anhand der zur Reaktion zugesetzten Menge an internem Standard berechnet. Somit werden nicht nur Ungenauigkeiten in der Probennahme beseitigt, sondern auch etwaige Verluste bei der Probenaufbereitung eliminiert.

# 4. Quantifizierung der Kreuzkupplungen

Zur Quantifizierung und Verfolgung der Reaktionen wurde die Methode des internen Standards gewählt. Diese hat den Vorteil, dass unterschiedliche Probenvolumina aufgrund der Verhältnisbildung für das Resultat nicht von Belang sind. Als interner Standard wurde zuerst Cyclododecan gewählt, da sich diese Substanz einerseits während der Reaktion inert verhält, andererseits nicht mit den zu untersuchenden Substanzen ko-eluiert.

## 4.1. Punktkalibrierung

Dies ist die einfachste Methode zur Kalibrierung der zu untersuchenden Edukte und Produkte. In den ersten Untersuchungen der Kupplung von 2-Chlorthiazol nach dem Suzuki-Protokoll mit Phenylboronsäure konnten folgenden Produkte bzw. Nebenprodukte identifiziert werden: Biphenyl, 2,2´-Bithiazol und 2-Phenylthiazol. Biphenyl entsteht durch Homokupplung von Phenylboronsäure, 2,2´-Bithiazol durch Homokupplung von 2-Chlorthiazol. Diese Reaktion wurde auch für die ersten Quantifizierungsversuche herangezogen.
Zur Punktkalibrierung wurden diese Verbindungen zusammen mit dem internen Standard direkt in ein GC-Vial eingewogen und mit Lösungsmittel (1.3 ml) aufgefüllt. Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1**

| | 2-Phenylthiazol | Biphenyl | 2,2´-Bithiazol | Cyclododecan |
|---|---|---|---|---|
| Einwaage [mg] | 4.0 | 2.1 | 1.4 | 1.3 |
| Area [counts] | 42980308 | 26093308 | 6354056 | 13602705 |
| M [g/mol] | 161.23 | 154.21 | 168.24 | 168.33 |
| Molarer RRF [ ] | 1.017 | 0.919 | 2.307 | 1.000 |

Zur Verfolgung der Konzentartionsänderungen des 2-Chlorthiazols wurde eine Punktkalibrierung aus einer Messung vor dem Start jeder Reaktion durchgeführt.
Mit diesen Daten wurde nun eine Reihe von Testreaktionen durchgeführt und versucht die Edukte und Produkte über die Zeit zu verfolgen. Aufgrund der Rechnung konnte während und am Ende der Reaktion anhand der entstandenen Produkte nicht auf die eingesetzte Stoffmenge an 2-Chlorthiazol rückgerechnet werden (Summe Edukt und Produkte).

Bei näheren Untersuchungen mittels GC-MS konnten noch kleine Mengen an Thiazol und Benzol als Nebenprodukte nachgewiesen werden. Thiazol entsteht durch Dehalogenierung von 2-Chlorthiazol und Benzol durch Deboronierung der Phenylboronsäure.
Um genauere Werte für die Responsefaktoren zu bekommen, wurden Werte herangezogen, die aus einer Verdünnungsreihe erhalten wurden.

## 4.2. Mehrpunktkalibrierung

Wie schon vorher erwähnt, ergab die Punktkalibrierung keine zufrieden stellenden Ergebnisse. Daher wurde zu einer Mehrpunktkalibrierung gewechselt, um den Responsefaktor genauer aus der Steigung der Kalibriergeraden zu erhalten. Dazu wurde eine Verdünnungsreihe (Einwaage in 25 ml) mit allen Edukten und identifizierten Produkten hergestellt. Folgende Verdünnungen wurden gemessen: 1:10, 2:10, 3:10, 4:10 und die Stammlösung. Auch eine Standardlösung an internen Standard (100 mg in 10 ml) wurde hergestellt. Von den Lösungen wurde je 1 ml mit je 100 µl Standard versetzt und gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Bild 2 zeigt die Eichgeraden der einzelnen Substanzen.

**Bild 2**

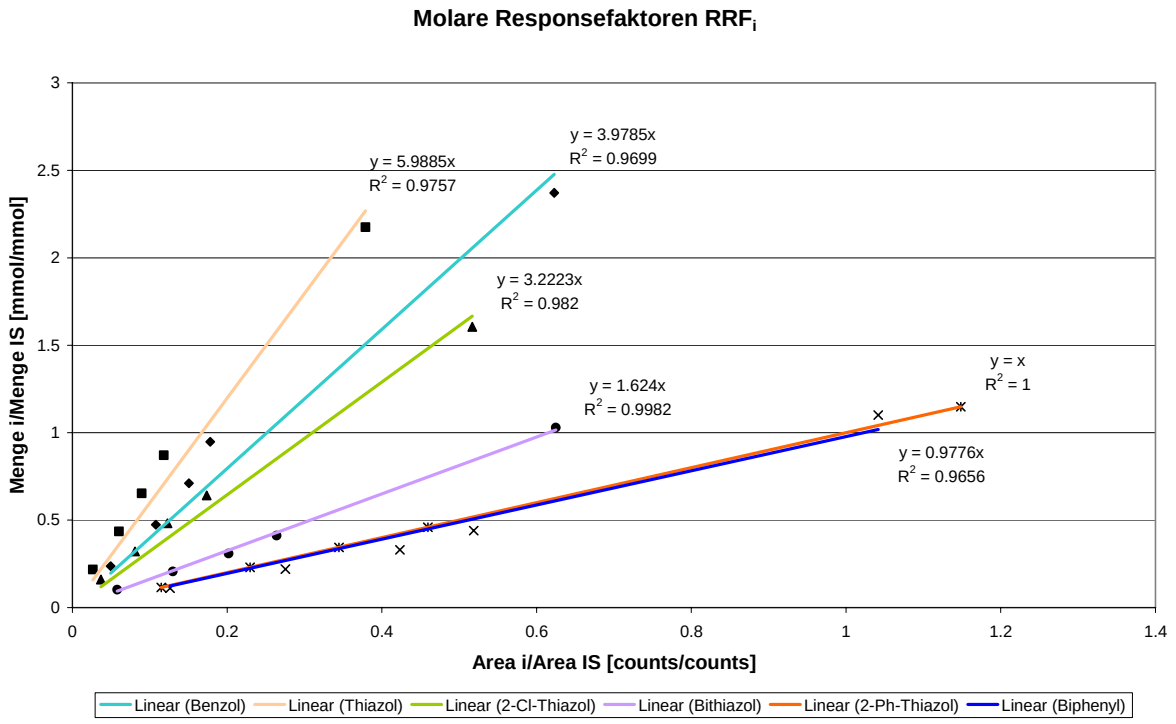
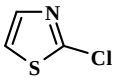
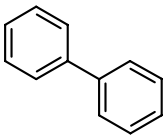
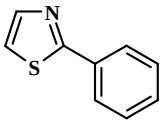
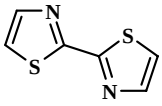


**Tabelle 2**

| Substanz | Einwaage [mg] in 25 ml | Molarer Responsefaktor RRF |
|---|---|---|
| **17** | 27.5 | 3.979 |
| **18** | 27.5 | 5.989 |
|  **19** | 28.5 | 3.222 |
|  **20** | 25.2 | 0.978 |
|  **16** | 26.3 | 1.000 |
|  **21** | 25.7 | 1.624 |

Obwohl das Bestimmtheitsmaß der Geradengleichungen schon sehr hoch sind, konnten auch hier wieder keine zufrieden stellenden Ergebnisse erzielt werden. Die Summe der Stoffmengen (Edukt und Produkte) am Ende der Reaktion wich zu stark von den eingesetzten ab. Auch bei der Messung vor dem Start der Reaktion konnte die eingesetzte Menge an 2-Chlorthiazol nicht genau quantifiziert werden. So konnten z.B. von 1.67 mmol nur 1.09 mmol wieder gefunden werden (entspricht 65 % der eingewogenen Menge).

Betrachtet man die Graphik genauer, so erkennt man, dass der Messpunkt mit der konzentriertesten Lösung (Stammlösung, ca. 1 mg/ml) einen wesentlichen Einfluss auf die Steigung der Geraden und somit direkt auf den RRF hat.

Somit wurde erneut eine Verdünnungsreihe hergestellt. Die Konzentrationen wurden nun so gewählt, dass Messpunkte in konstanten Intervallen im Bereich bis ca. 1 mg/ml erhalten wurden. Die Verdünnungen waren nun 1:10, 2:10, 4:10, 6:10, 8:10 und die Stammlösung selbst. Nachdem sich Cyclododecan in polaren Lösungsmitteln nicht leicht und nur langsam

löst (Reaktionen wurden in Dioxan durchgeführt), wurde ein weiterer Standard herangezogen. Die Wahl fiel auf 1-Methylnaphthalin, da diese Substanz ebenfalls inert ist und nicht mit den zu analysierenden ko-eluiert aber zusätzlich auch flüssig ist. Dies sollte die Lösungsprobleme eliminieren. Für den Standard wurden 49.5 mg Cyclododecan und 52.5 mg 1-Methylnaphthalin eingewogen und auf 10 ml verdünnt. Wieder wurden je 1 ml der Verdünnungen mit 100 µl Standard versetzt und gemessen. Bilder 3 und 4 veranschaulichen die so erhaltene Messreihe.

**Bild 3**

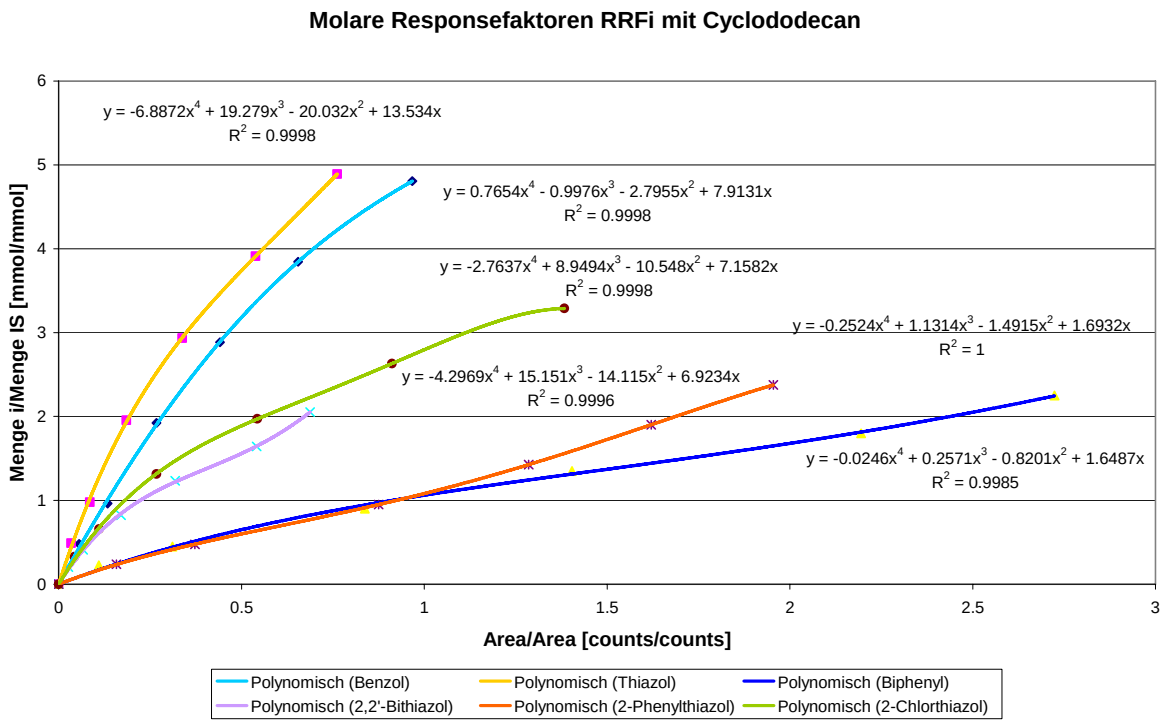
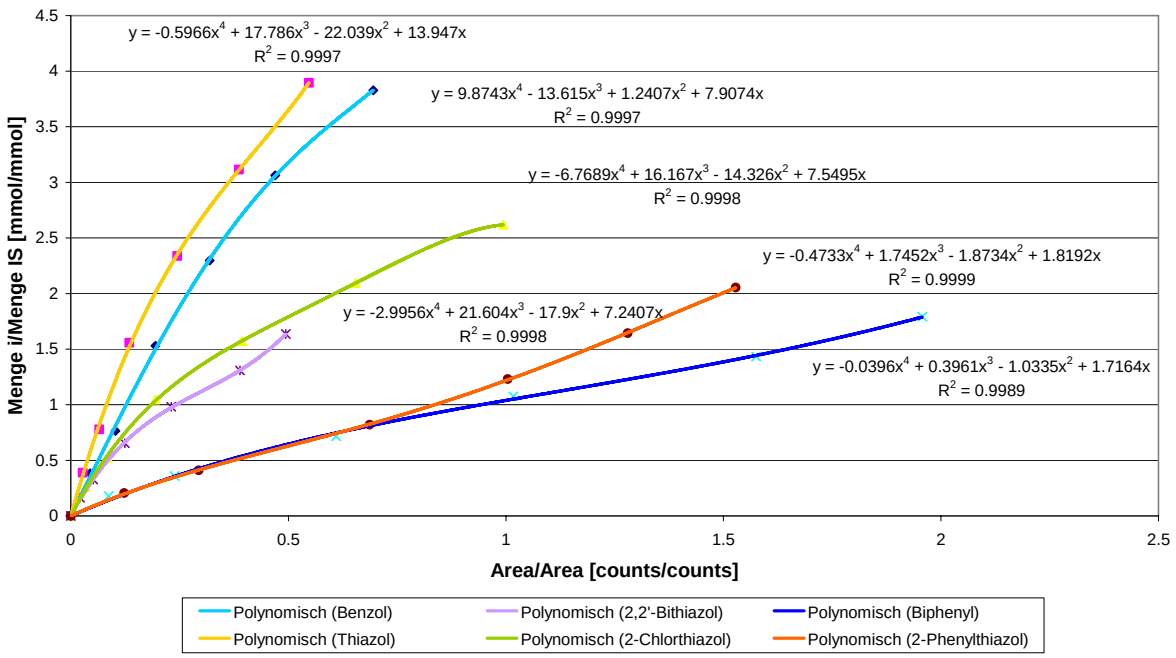


**Bild 4**




Aus den Messpunkten wurde ersichtlich, dass eine lineare Regression nicht den Verlauf exakt wiedergeben würde. Eine Polynomfunktion vierten Grades entspricht dem Kurvenverlauf am Besten mit einem Bestimmtheitsmaß von über 99.9 %. Mit diesen Daten wurde nun wieder eine schnelle Testreaktion in der Mikrowelle durchgeführt und die molaren Mengen der entstandenen Produkte bzw. des nicht umgesetzten Eduktes berechnet. So konnten 105 % bzw. 108 % der eingesetzten Menge (0.836 mmol) ermittelt werden (Tabelle 3).

**Tabelle 3**

| Edukt bzw. Produkte | | Cyclododecan | | 1-Methylnaphthalin | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Area | Area | Mol | Area | Mol |
| Benzol | 381934 | 6251368 | 0.392 | 7479049 | 0.388 |
| Thiazol | 30802 | 6251368 | 0.055 | 7479049 | 0.055 |
| 2-Chlorthiazol | 33480 | 6251368 | 0.032 | 7479049 | 0.032 |
| Biphenyl | 301297 | 6251368 | 0.064 | 7479049 | 0.065 |
| 2-Phenylthiazol | 2429964 | 6251368 | 0.410 | 7479049 | 0.429 |
| 2,2´-Bithiazol | 222708 | 6251368 | 0.190 | 7479049 | 0.192 |
| Summe [a] | | | 0.877 | | 0.900 |

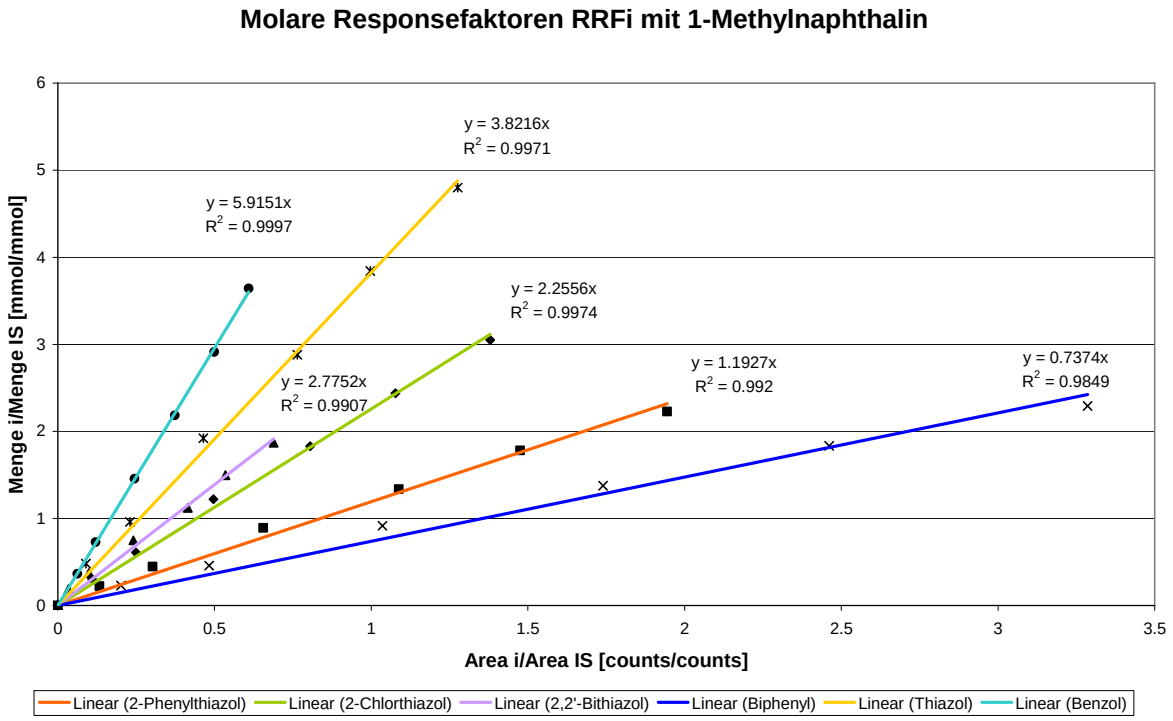
[a] nur 2-Chlorthiazol und daraus entstandene Produkte

Damit wurden bisher die genauesten Resultate erzielt. Jedoch nach Diskussion dieser Verdünnungsreihe mit Prof. Rosenberg[26] kam man zu dem Schluss, dass dieser sigmoide Kurvenverlauf der Kalibrierkurven auf eine Übersättigung des Detektors zurückzuführen ist. Damit wird nicht mehr in einem linearen Bereich gemessen, das allerdings eine Voraussetzung für eine exakte Quantifizierung darstellt.

Mit diesen Ergebnissen wurde erneut eine Verdünnungsreihe hergestellt. Nun wurde darauf geachtet, dass der Detektor nicht gesättigt wird und Mengen so eingewogen werden, dass die von der Stammlösung ca. 200 ng auf den Detektor treffen (Einwaage ca. 5 mg in 25 ml). Folgende Verdünnungen wurden gemessen: 1:10, 2:10, 4:10, 6:10, 8:10 und die Stammlösung. Für die Standardlösung wurde darauf geachtet, dass bei einem Einspritzvolumen von 1 µl in die GC-MS in etwa 100 ng in den Detektor gelangen. Dies entspricht einer Einwaage von 10 mg internem Standard in 10 ml Lösungsmittel, wenn wieder je 1 ml Verdünnung mit je 100 µl Standardlösung gemessen wird. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Bild 5 und 6 veranschaulichen die so erhaltene Messreihe.

[26] Rosenberg E., *Private Mitteilung*, Institut für Chemische Technologien und Analytik, TU-Wien

## Bild 5


Molare Responsefaktoren RRFi mit 1-Methylnaphthalin
y = 3.8216x
R2 = 0.9971
y = 5.9151x
R2 = 0.9997
y = 2.2556x
R2 = 0.9974
y = 2.7752x
R2 = 0.9907
y = 1.1927x
R2 = 0.992
y = 0.7374x
R2 = 0.9849
Menge i/Menge IS [mmol/mmol]
Area i/Area IS [counts/counts]
0
1
2
3
4
5
6
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
Linear (2-Phenylthiazol)
Linear (2-Chlorthiazol)
Linear (2,2'-Bithiazol)
Linear (Biphenyl)
Linear (Thiazol)
Linear (Benzol)

## Bild 6

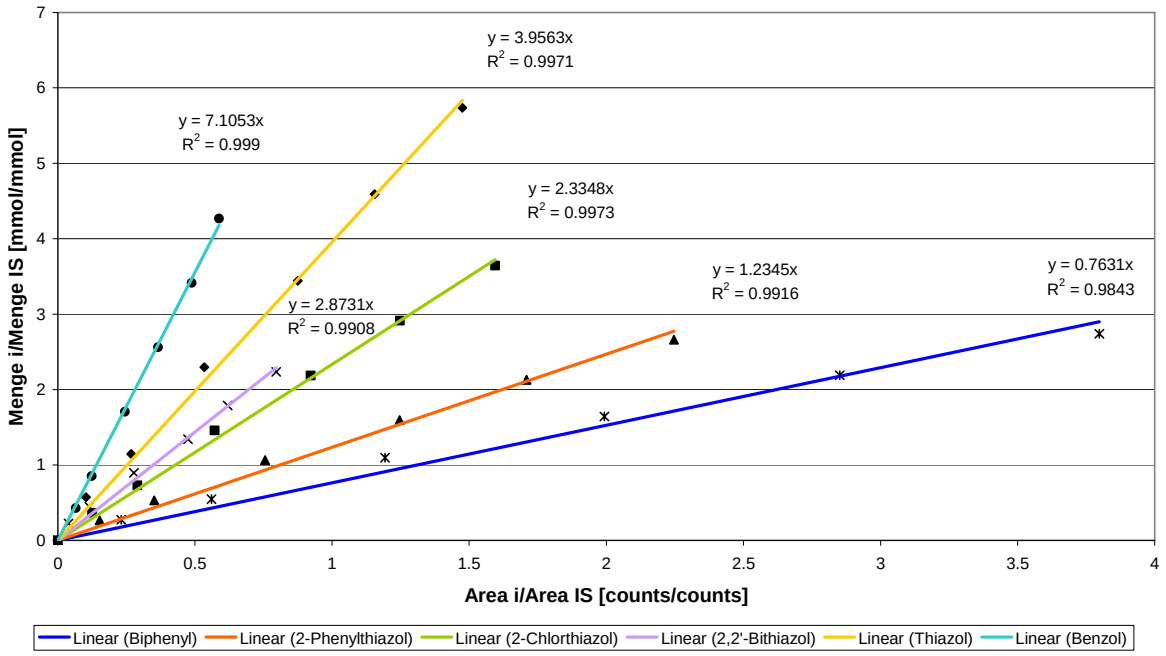
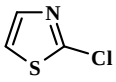
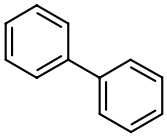
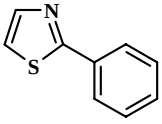
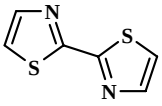

Molare Responsefaktoren mit Cyclododecan
y = 3.9563x
R2 = 0.9971
y = 7.1053x
R2 = 0.999
y = 2.3348x
R2 = 0.9973
y = 2.8731x
R2 = 0.9908
y = 1.2345x
R2 = 0.9916
y = 0.7631x
R2 = 0.9843
Menge i/Menge IS [mmol/mmol]
Area i/Area IS [counts/counts]
0
1
2
3
4
5
6
7
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
Linear (Biphenyl)
Linear (2-Phenylthiazol)
Linear (2-Chlorthiazol)
Linear (2,2'-Bithiazol)
Linear (Thiazol)
Linear (Benzol)

**Tabelle 4**

| Substanz | Einwaage [mg] in 25 ml | Molarer Responsefaktor RRF | |
|---|---|---|---|
| | | Cyclododecan | 1-Methylnaphthalin |
| **17** | 5.1 | 7.105 | 5.915 |
| **18** | 7.4 | 3.956 | 3.822 |
|  **19** | 6.6 | 2.335 | 2.256 |
|  **20** | 6.4 | 0.763 | 0.737 |
|  **16** | 6.5 | 1.235 | 1.193 |
|  **21** | 5.7 | 1.873 | 2.775 |

Wie man aus Bild 5 und 6 erkennen kann, werden Kalibriergeraden mit einem ausgezeichneten Bestimmtheitsmaß erhalten. Anhand dieser Daten wurde erneut eine schnelle Testreaktion auf der Mikrowelle durchgeführt und ausgewertet. So konnten vor dem Start der Reaktion 0.724 mmol (IS = Cyclododecan) bzw. 0.764 mmol (IS = 1-Methylnaphthalin) 2-Chlorthiazol von ursprünglich eingesetzten 0.834 mmol berechnet werden (entspricht 87 bzw. 92 % der ursprünglichen Menge). Bei der Berechnung der Produkte und nicht umgesetzten Edukte konnten 82 % bzw. 84 % der eingesetzten Menge ermittelt werden. Auch stimmte die berechnete Ausbeute (50 %) an 2-Phenylthiazol sehr gut mit der tatsächlich isolierten (49 %) überein. Benzol konnte nicht eindeutig quantifiziert werden, da es zum Teil mit einer unbekannten Substanz (Verunreinigung aus der Säule) ko-eluiert. Dasselbe Problem trat auch bei der Erstellung des Responsefaktors für Benzol auf, wodurch der Wert dafür, trotz des

guten Bestimmtheitsmaßes, nicht exakt ist. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

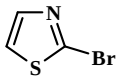
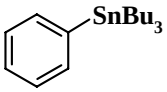
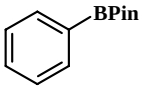
**Tabelle 5**

| Edukt bzw. Produkte | | Cyclododecan | | 1-Metylnaphthalin | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Area | Area | Mol | Area | Mol |
| Benzol | -- | 2386882 | -- | 2211168 | -- |
| Thiazol | 21704 | 2386882 | 0.030 | 2211168 | 0.031 |
| 2-Chlorthiazol | 107979 | 2386882 | 0.087 | 2211168 | 0.091 |
| Biphenyl | 264952 | 2386882 | 0.071 | 2211168 | 0.073 |
| 2-Phenylthiazol | 928925 | 2386882 | 0.403 | 2211168 | 0.416 |
| 2,2´-Bithiazol | 75706 | 2386882 | 0.077 | 2211168 | 0.079 |
| Summe [a] | | | 0.684 | | 0.696 |

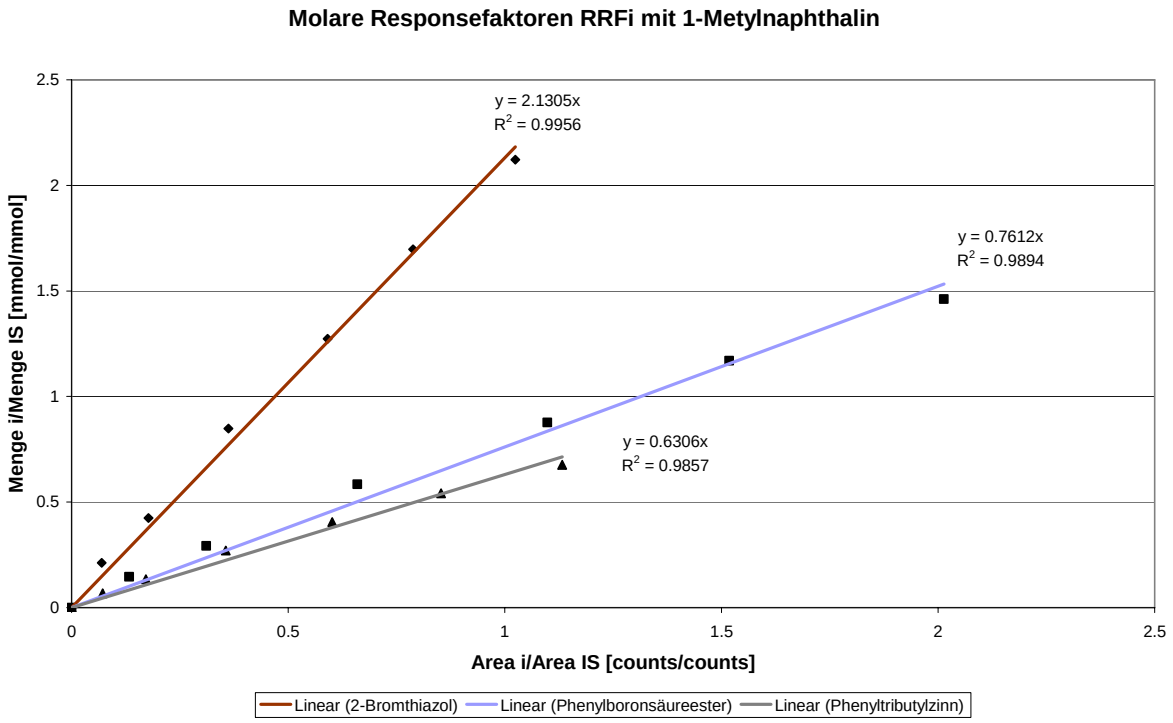
[a] nur 2-Chlorthiazol und daraus entstandene Produkte

Mit diesen zufriedenstellenden Resultaten wurde analog zur oben beschriebenen Vorgangsweise eine Verdünnungsreihe für 2-Bromthiazol, Phenyltributylzinn und Phenylboronsäurepinakolester hergestellt und vermessen. Aus den Steigungen der erhaltenen Geraden wurden die entsprechenden relativen Responsefaktoren berechnet und in Tabelle 6 angeführt. Bild 7 und 8 zeigen das lineare Verhalten der drei Substanzen.

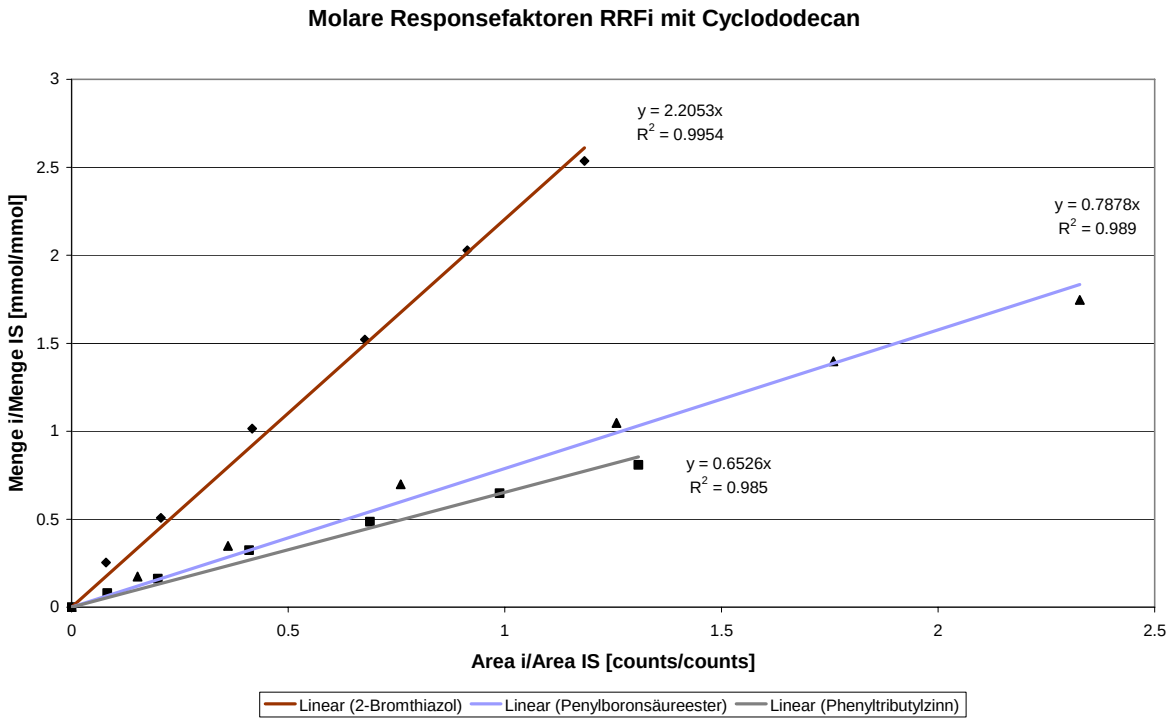
**Tabelle 6**

| Substanz | Einwaage [mg] in 25 ml | Molarer Responsefaktor RRF | |
|---|---|---|---|
| | | Cyclododecan | 1-Methylnaphthalin |
|  **9** | 6.3 | 2.205 | 2.131 |
|  **12** | 4.5 | 0.653 | 0.631 |
|  **15** | 5.4 | 0.788 | 0.761 |

## Bild 7


Molare Responsefaktoren RRFi mit 1-Metylnaphthalin
y = 2.1305x
R2 = 0.9956
y = 0.7612x
R2 = 0.9894
y = 0.6306x
R2 = 0.9857
Menge i/Menge IS [mmol/mmol]
Area i/Area IS [counts/counts]
0
0.5
1
1.5
2
2.5
Linear (2-Bromthiazol)
Linear (Phenylboronsäureester)
Linear (Phenyltributylzinn)

## Bild 8


Molare Responsefaktoren RRFi mit Cyclododecan
y = 2.2053x
R2 = 0.9954
y = 0.7878x
R2 = 0.989
y = 0.6526x
R2 = 0.985
Menge i/Menge IS [mmol/mmol]
Area i/Area IS [counts/counts]
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
Linear (2-Bromthiazol)
Linear (Penylboronsäureester)
Linear (Phenyltributylzinn)

## 4.3. Zusammenfassung

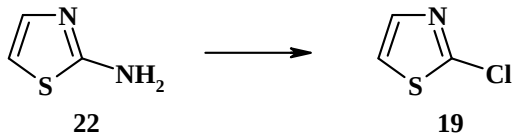
Die Grenzen der GC-MS-Kopplung bezüglich der quantitativen Analyse konnten eruiert werden. Durch schrittweise Eliminierung der systematischen Fehler konnte der lineare Bereich des Detektors ermittelt, und die für die Quantifizierung benötigten relativen Responsefaktoren berechnet werden. Anhand dieser Daten konnten in weiterer Folge die Reaktionen, wie sie in Schema 4 dargestellt sind, über die Zeit verfolgt und quantitativ ausgewertet werden.

# 5. Untersuchung der Kupplungsarten

## 5.1. Synthese der Ausgangssubstanzen

Ausgangssubstanzen für die Untersuchungen der verschiedenen Kupplungsarten waren das 2-Bromthiazol und das 2-Chlorthiazol. Letzteres wurde auf klassischem Weg *via* Sandmeyer-Reaktion aus dem preisgünstigen 2-Aminothiazol analog einer Arbeitsvorschrift von Bowden[27] hergestellt (Schema 7).

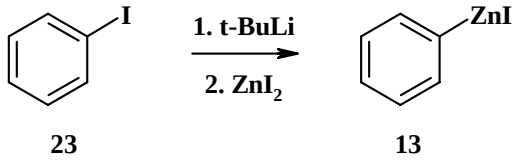
**Schema 7**




Da für die GC-MS-Analysen sehr reine Substanzen benötigt werden, wurde das 2-Chlorthiazol zweimal über eine verspiegelte Vigreuxkolonne (20 cm) destilliert und daher mit einer Ausbeute von nur 24 % erhalten.

Das 2-Bromthiazol, die Phenylboronsäure und das Phenyltributylzinn wurden bei Sigma-Aldrich erworben. Phenylzinkiodid wurde *via* Metall-Halogen-Tausch aus Iodbenzol mit *t*-BuLi und anschließendem Quenchen mit Zinkiodid *in situ* generiert (Schema 8).

**Schema 8**




Phenylboronsäurepinakolester wurde durch Verreiben von Phenylboronsäure mit Pinakol gemäß einer Arbeit von Kaupp *et al*.[28] hergestellt. Dieser berichtet, dass diese Zyklisierungen quantitativ durch Verreiben oder in stöchiometrischer Schmelze durchgeführt werden können. In ihrer Arbeit wird ausschließlich Phenylboronsäure als Schutzgruppe für Diole, Aminoalkohole und Diamine mit ausgezeichneten Ergebnissen verwendet. Inspiriert von diesen Resultaten wurde die Möglichkeit der Anwendung dieser Methode für die Herstellung

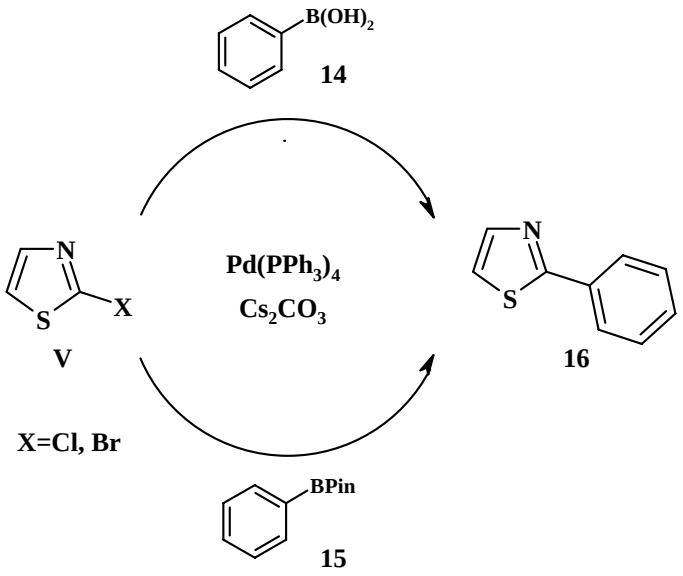
[27] Bowden M. C. *UK Patent Appliction GB 2323595 A*, **1998**
[28] Kaupp G., Naimi-Jamal M.R., Stepanenko V. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4156-4160

einer breiten Auswahl an Boronsäureestern untersucht. Diese Reaktionen werden in Kapitel 6 ausführlich beschrieben.

## 5.2. Die Suzuki-Kupplung

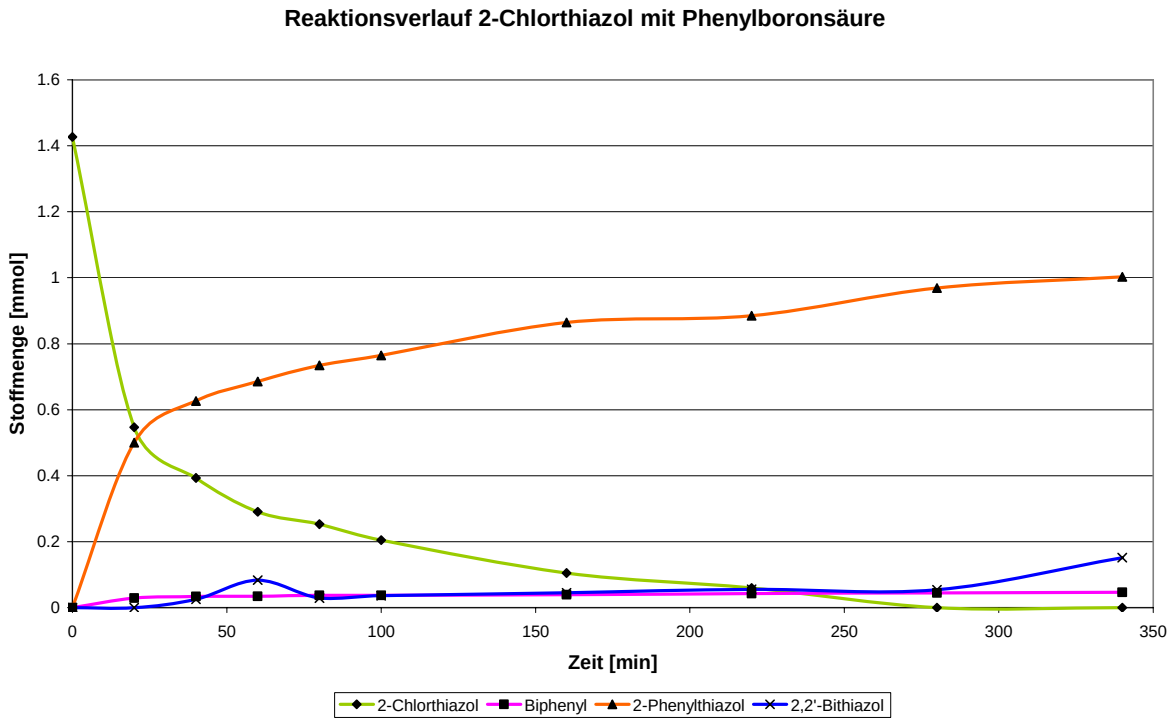
2-Halogenthiazole (X=Cl, Br) wurden mit Phenylboronsäure bzw. dem entsprechenden Pinakolester in Dioxan gekuppelt (Schema 8). Wie von Michael Schürch[1] als Optimum für die Kupplung von Thiazolen festgestellt, wurde Cäsiumkarbonat als Base und $Pd(PPh_3)_4$ als Katalysator verwendet.

**Schema 9**

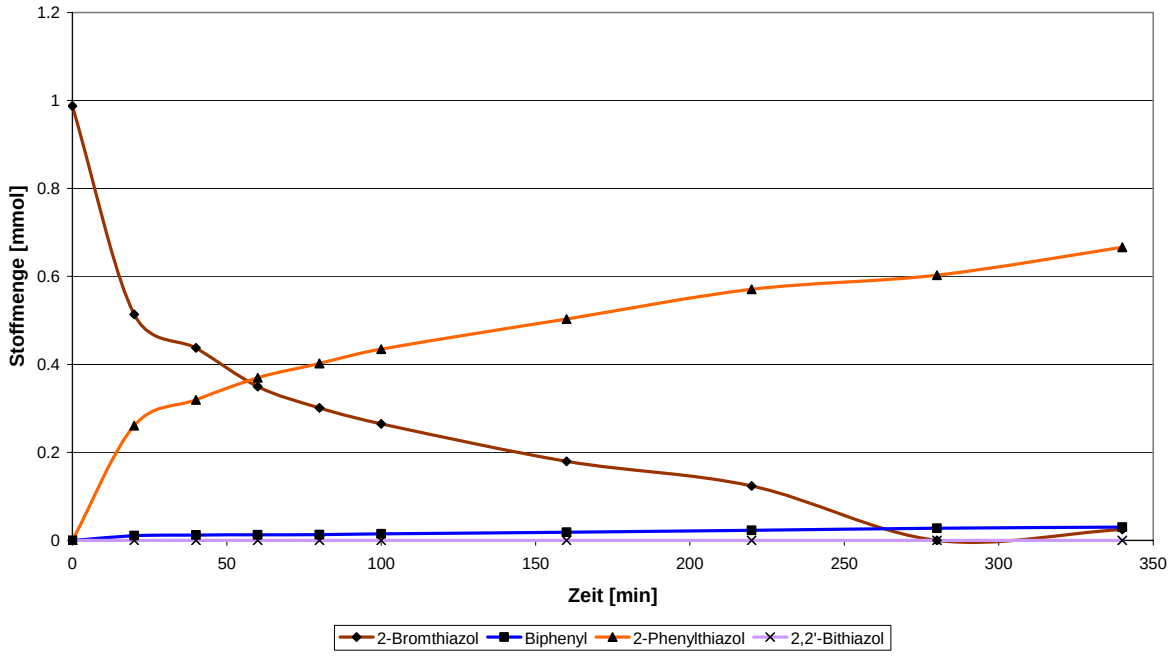



Nach dem Start der Reaktion wurden in regelmäßigen Abständen Proben gezogen, um den Verlauf der Reaktion zu bestimmen. Bild 9 und 10 zeigen den Reaktionsverlauf der Kupplung mit Phenylboronsäure.

## Bild 9




## Bild 10



Beide Reaktionen verlaufen ungefähr gleich schnell, sodass man sagen kann, dass es keinen Unterschied in der Wahl des Halogens macht. Auch die Ausbeuten (genaue Einwaagen siehe Experimenteller Teil, Kapitel 7.4.1.) sind ähnlich (X = Cl: 60 %, X = Br: 54 %). Zu bemerken ist allerdings, dass bei der Kreuzkupplung mit 2-Bromthiazol 2,2'-Bithiazol nur in Spuren entsteht (Signal/Noise-Verhältnis im Chromatogramm zu klein). Bei beiden Reaktionen entstehen etwa 2.5 % Biphenyl aus Phenylboronsäure als Nebenprodukt.

Bei der Kreuzkupplung mit dem Pinakolester kann man aus Bild 11 und 12 erkennen, dass diese Reaktion sehr langsam verläuft. Dies ist auf die hohe Stabilität bzw. geringere Reaktivität des Boronsäureesters zurückzuführen.

**Bild 11**

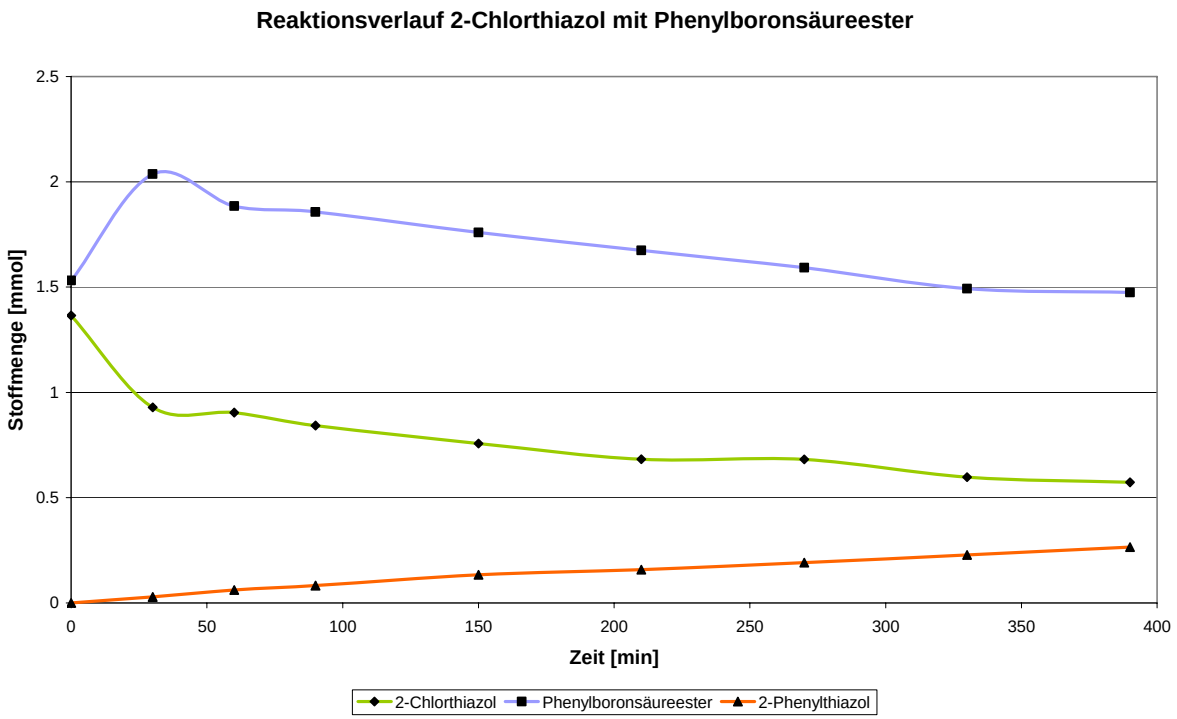
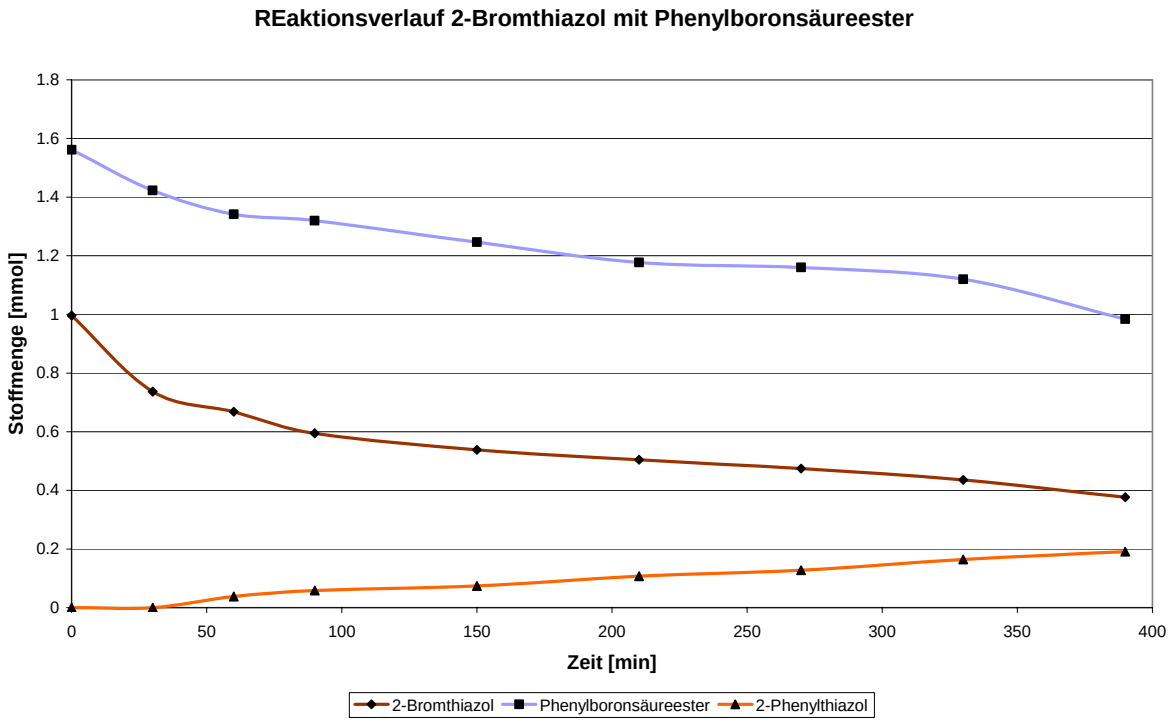


**Bild 12**

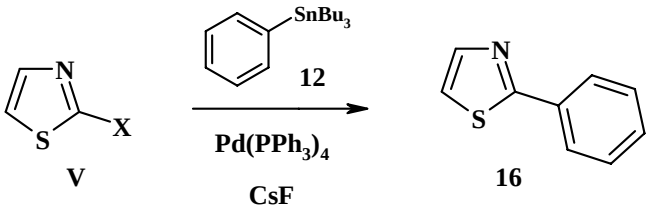



Überraschenderweise verlaufen beide Reaktionen mit ähnlicher Reaktionsgeschwindigkeit. Nach etwa 6.5 Stunden sind in beiden Fällen 16 % 2-Phenylthiazol (genaue Einwaagen siehe Experimenteller Teil, Kapitel 7.4.1.) entstanden. Auch sind sie kaum von Nebenprodukten begleitet, sodass erst nach 22 Stunden 8 % (X = Cl) bzw. 7 % (X = Br) Biphenyl und 13 % (X = Cl) bzw. 7 % (X = Br) 2,2'-Bithiazol) entstanden ist. Alle Ausbeuten sind in Tabelle 7 (Seite 30) am Ende des Kapitels zusammengefasst.

## 5.3. Die Stille-Kupplung

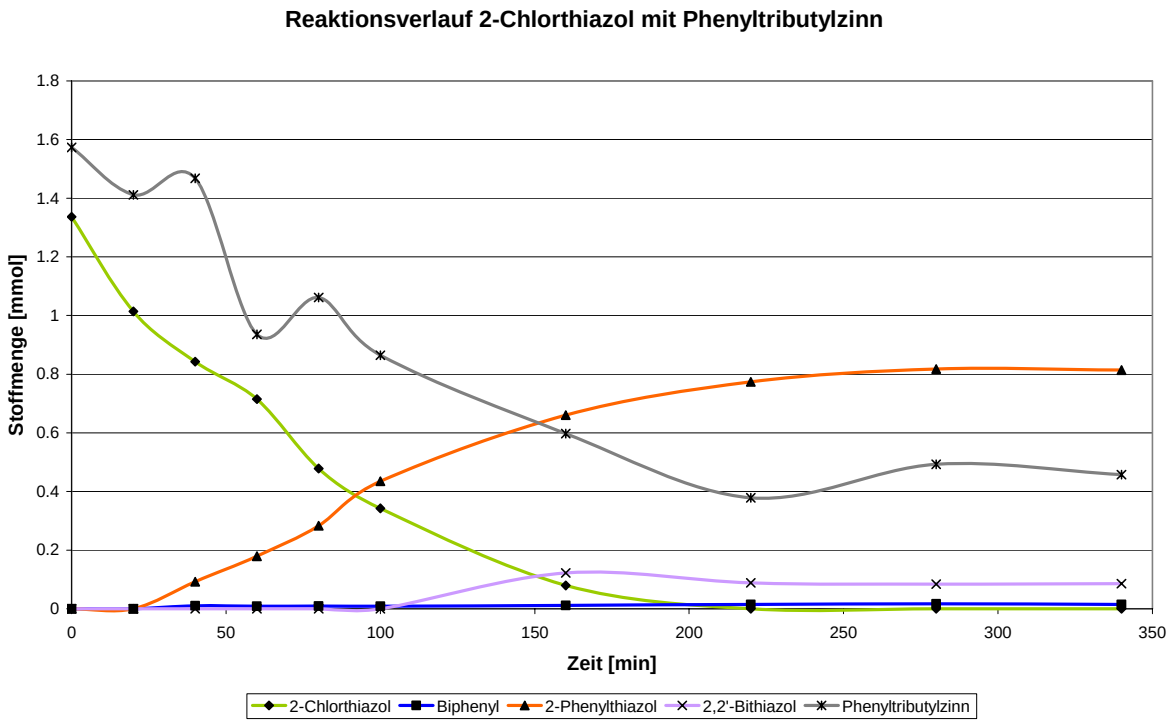
Ausgehend von 2-Halogenthiazolen (X= Cl, Br) wurde mit Phenyltributylzinn gekuppelt. Als Lösungsmittel wurde wieder Dioxan gewählt und als Katalysator $Pd(PPh_3)_4$ (Schema 8). Zusätzlich wurden noch 2.2 eq. Cäsiumfluorid hinzugefügt. Littke und Fu[29] beschreiben in ihrer Arbeit, dass diese Zugabe nicht nur die Aufarbeitung durch die *in situ* Entstehung von unlöslichem Tributylzinnfluorid erleichtert, sondern auch die Reaktivität des Zinnorganyls und damit die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht wird.

**Schema 10**



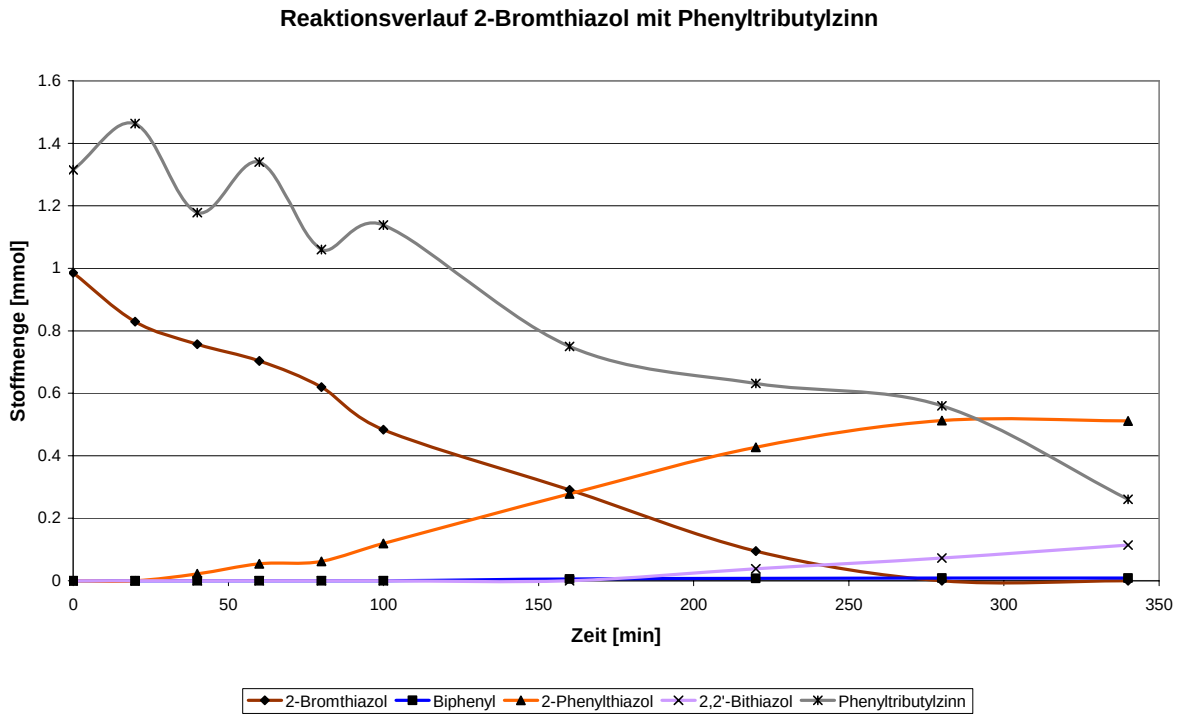

Es wurden nach Start der Reaktion in regelmäßigen Abständen Proben für die GC-MS Analyse gezogen. Damit konnte die Reaktion über die Zeit verfolgt werden (Bild 13 und 14).

**Bild 13**




[29] Littke A. F., Fu G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2411-2413

**Bild 14**

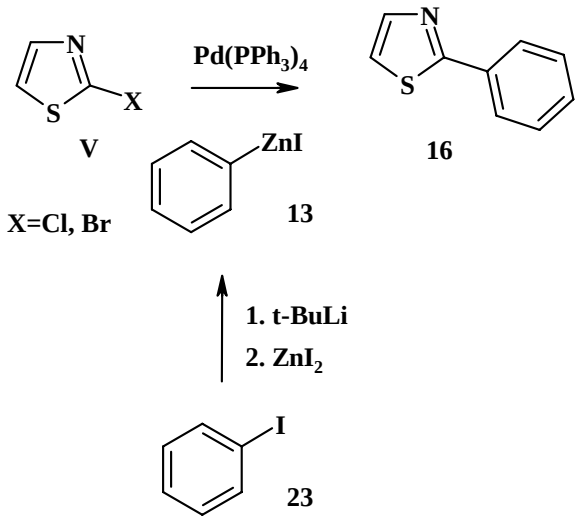



Unter den gewählten Reaktionsbedingungen konnte mit 2-Chlorthiazol nach 220 min vollständiger Umsatz erzielt werden und die Ausbeute (genaue Einwaagen siehe Experimenteller Teil, Kapitel 7.4.2.) auf 49 % an 2-Phenylthiazol berechnet werden. Im Falle des 2-Bromthiazols konnte erst nach 280 min vollständiger Umsatz festgestellt werden. Auch die Ausbeute mit 42 % 2-Phenylthiazol war etwas schlechter. Die Ausbeuten (auch Nebenprodukte) sind in Tabelle 7 (Seite 30) am Ende des Kapitels zusammengefasst.

## 5.4. Die Negishi-Kupplung

Hier sollten die 2-Halogenthiazole mit Phenylzinkiodid in absolutem THF mit $Pd(PPh_3)_4$ gekuppelt werden (Schema 11). Phenylzinkiodid sollte *via* Li-I-Tausch aus Iodbenzol und anschließender Transmetallierung mit Zinkiodid hergestellt werden.

**Schema 11**



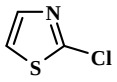
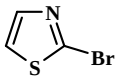
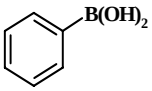
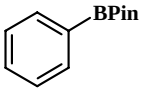
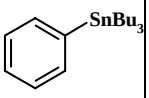
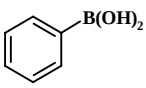
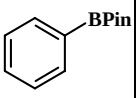
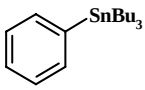
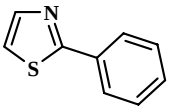
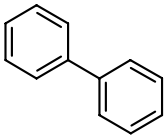
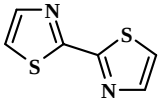

Allerdings konnten hier, im Rahmen dieser Diplomarbeit keine verwertbaren Resultate erzielt werden. Der Grund liegt in der Herstellung des Phenylzinkiodids, da nicht festgestellt werden konnte, ob es überhaupt gebildet wird. Aus GC-MS Analysen vor dem Start und während der Reaktion konnte nicht umgesetztes Iodbenzol festgestellt werden. Daraus kann man zwar folgern, dass der Metall-Halogen-Tausch nicht vollständig war, man kann aber nicht schließen, dass die Transmetallierung erfolgreich war. Bei beiden Reaktionen wurden geringe Mengen an 2-Phenylthiazol nachgewiesen, was jedoch nicht den Schluss zulässt, dass Zinkspezies entstanden ist. Man kann nämlich nicht ausschließen, dass Phenyllithium nukleophil am 2-Halogenhiazol angreift.

Hier müssen noch einige Optimierungen, vor allem in der Herstellung des Zinkorganyls, durchgeführt werden. Aus Zeitmangel konnte dies im Rahmen dieser Diplomarbeit leider nicht mehr realisiert werden.

## Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl 2-Bromthiazol als auch 2-Chlorthiazol unter den gewählten Bedingungen via Suzuki und Stille gekuppelt werden konnten. Tabelle 7 fasst die erhaltenen Ausbeuten der Produkte und Nebenprodukte nochmals übersichtlich zusammen.

**Tabelle 7:** Angaben in mmol, Ausbeuten in % in Klammer

| Ausgangs-produkt |  **19** | | |  **9** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Methode |  **14** |  **15** |  **12** |  **14** |  **15** |  **12** |
|  **16** | 1.00 (60 %) | 0.54 (32 %) | 0.81 (49 %) | 0.67 (55 %) | 0.39 (32 %) | 0.51 (42 %) |
|  **20** | 0.05 (3 %) | 0.02 (3 %) | 0.02 (3 %) | 0.03 (2 %) | 0.01 (1 %) | 0.01 (1 %) |
|  **21** | 0.15 (18 %) | 0.11 (13 %) | 0.09 (11 %) | 0 | 0.04 (7 %) | 0.11 (18 %) |
| **17** | Spuren | Spuren | Spuren | Spuren | Spuren | Spuren |
| **18** | Spuren | Spuren | Spuren | Spuren | Spuren | Spuren |
| Nicht Umgesetztes Ausgangs-produkt | 0 | 0.05 (3 %) | 0 | 0.03 (3 %) | 0.10 (8 %) | 0 |

Somit ist es prinzipiell möglich, dass eine Polymerisation, wie sie in Schema 4 dargestellt ist, eintreten kann. Folglich lassen sich mit diesen Erkenntnissen die niedrigen Ausbeuten in den Arbeiten von Michael Schnürch[1] erklären. Daher kann man letztlich sagen, dass ein Wechsel des Halogens von Chlor zu Fluor diese unerwünschte Polymerisation verhindern würde und gleichzeitig, wie in der Einleitung erwähnt, den nukleophilen Tausch mit Anilinderivaten erleichtern. 2-Fluorthiazol kann aus 2-Aminottiazol durch eine Balz-Schiemann-Diazotierung in 63 % Ausbeute nach einer Arbeitsvorschrift von Grünert, Schellong und Wiechert[30] hergestellt werden. Von Nachteil ist sicher die trotz hohem Siedepunkt hohe Flüchtigkeit des 2-Fluorthiazols, welche auch schon beim 2-Chlorthiazol beobachtet wurde.

[30] Grünert C., Schellong H., Wiechert K. *Z.Chem.*, **1970**, *10*, 116

# 6. Boronsäureester *via* Mechanochemie

## 6.1. Einleitung

Die Aktivierung chemischer Reaktionen erfolgt üblicherweise mittels thermischer, elektrochemischer oder photochemischer Methoden, die Option der mechanischen Aktivierung[31] wird aber oft vernachlässigt. Während dieses Verfahren eine breite Anwendung in der Chemie der Metalle, Legierungen, Polymeren und Keramiken findet, spielt sie in der organischen Synthese eine untergeordnete Rolle und wird nur in speziellen Fällen angewandt. Einige erfolgreiche Anwendungen findet die Mechanochemie bei der Herstellung von Fullerenen[32,33,34] und der Oxidation von Olefinen zu Carbonsäuren mit Kaliumpermanganat in einem lösungsmittelfreien Medium.[35] Das Verreiben kristalliner organischer Säuren mit Aminen führt zu einem Protonentransfer mit der Bildung von Ammoniumsalzen oder zu Wasserstoffbrücken.[36,37] Ein großer Vorteil mechanochemischer Reaktionen sind die lösungsmittelfreien Reaktionsbedingungen, essentiell in der Entwicklung sauberer, nachhaltiger, umweltfreundlicher und ökonomischer Prozesse.

## 6.2. Verwendung von Boronsäureestern

Boronsäuren und deren Ester sind aufgrund ihrer Anwendung in der Suzuki-Miyaura-Kupplung[38,39,40,41,42,43,44] heutzutage wichtige Bausteine in der organischen Synthese. Sie werden üblicherweise für die Knüpfung von C-C-Bindungen verwendet, aber auch die Bildung von C-N und C-O wird in der Literatur beschrieben.[45,46] Der große Vorteil der Suzuki-Kupplung gegenüber anderen Kreuzkupplungen besteht in vielen Fällen in der Möglichkeit der Verwendung von wässrigen Lösungsmitteln anstelle von organischen. Damit

---

[31] Beyer M. K., Clausen-Schaumann H. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2921-2948
[32] Braun T., Buvaribarcza A., Barcza L., Konkolythege I., Fodor M., Migali B. *Solid State Ionics*, **1994**, *74*, 47-51
[33] Wang G. W., Komatsu K., Murata Y., Shiro M. *Nature*, **1997**, *387*, 583-586
[34] Constabel F., Geckler K.E. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2071-2073
[35] Nüchter M., Ondruschka B., Trotzki R. *J. Prakt. Chem.*, **2000**, *342*, 720-724
[36] Trask A. V., Haynes D. A., Motherwell W. D. S., Jones W. *Chem. Commun.*, **2006**, 51-53
[37] Fernandez-Bertran J., Alvarez J. C., Reguera E. *Solid State Ionics*, **1998**, *106*, 129-135
[38] Miyaura N., Suzuki A. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 866-867
[39] Miyaura N., Yamada K., Suzuki A. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3437-3440
[40] Miyaura N., Suzuki A. *Chem Rev.*, **1995**, *95*, 2457-2483
[41] Suzuki A. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 147-168
[42] Kotha S., Lahiri K., Kashinath D. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9633-9695
[43] Martin A. R., Yang Y. *Acta Chem. Scand.*, **1993**, *47*, 221-230
[44] Suzuki A. *Chem. Commun.*, **2005**, *38*, 4759-4763
[45] Chan D. M. T., Monaco K. L., Wang R.-P., Winters M. P. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2933-2936
[46] Chan D. M. T., Monaco K. L., Li R., Bonne D., Clark C. G., Lam P. Y. S. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3863-3865

ist sie die umweltfreundlichste Methode unter den Kreuzkupplungsreaktionen. Abgesehen von ihrer großen Rolle in der Chemie der Kreuzkupplungen werden Boronsäuren auch als Schutzgruppe für Diamine, Anthranilsäure und Polyole verwendet.[47,48,49] Anfänglich wurden diese Schützungen in Lösung oder an funktionalisierten Oberflächen durchgeführt.[47,48]

Die Anwendungsgebiete der Boronsäureester hängt von verschieden Eigenschaften ab. Einige Reaktionen tolerieren keine aciden Protonen und daher müssen dann die Ester anstelle der freien Boronsäuren verwendet werden. Ester der Boronsäuren sind meist stabiler als die entsprechenden Säuren. Im Speziellen kann die Deboronierung instabiler Boronsäuren durch ihre Umwandlung in den Ester verhindert oder zumindest verlangsamt werden.[50] So konnte in der Dissertation von Michael Schnürch[1] z.B. der erste stabile Thiazolboronsäureester[51] hergestellt werden, der Versuch die entsprechende Boronsäure herzustellen, scheiterte aber an der raschen Deboronierung. Allerdings neigen die Ester dazu, in der Suzuki-Miyaura Kupplung langsamer zu reagieren. Abgesehen von Kreuzkupplungen sind die Boronsäureester nützliche Substrate bei anderen Reaktionen. So werden sie als Komponenten in der Petasis[52,53] Reaktion verwendet. Auch zeigen Bor- oder Boronsäureester manchmal eine gewisse biologische Aktivität, z.B. sind borhältige Aminosäuren wirksame Inhibitoren der Serinproteasen Chymotrypsin und Subtilisin.[54]

## 6.3. Herstellung der Boronsäureester

Boronsäureester werden üblicherweise via Metallierung der acidesten Position eines Moleküls und anschließender Umsetzung mit Borsäureestern, wie $B(OMe)_3$[55] oder $B(O\text{-}i\text{Pr})_3$[56] hergestellt. Nach der Hydrolyse erhält man die entsprechenden Boronsäuren. Für Boronsäureester sind verschiedene Methoden zur Herstellung bekannt und diverse Ausgangsmaterialien können verwendet werden. Ein gebräuchliches Verfahren erzeugt den Boronsäureester direkt aus der Säure via Transesterifizierung mit einem Diol nach Quenchen des metallierten Substrates mit $B(OMe)_3$ oder $B(O\text{-}i\text{Pr})_3$[57] oder durch Veresterung einer zuvor

[47] Sugihara J. M., Bowman C. M. *J. Am. Chem.Soc.*, **1958**, *80*, 2443-2446
[48] Pailer M., Fenzel W. *Monatsh. Chem.*, **1961**, *92*, 1294-1299
[49] Kaupp G., Naimi-Jamal M.R., Stepanenko V. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4156-4160
[50] Roche A. J., Canturk B. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 515-519
[51] Stanetty P., Schnürch M., Mihovilovic M. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3754-3761
[52] Kolomeitsev A. A., Kadyrov A. A., Szczepkowska-Sztolcman J., Milewska M., Koroniak H., Bissky G., Barten J., Röschenthaler G.-V. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8273-8277
[53] Koolmeister M., Södergren M., Scobie M. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5965-5968
[54] Kettner C. A., Shenvi A. B. *J. Biol. Chem.*, **1984**, *259*, 15106-15114
[55] Tokunaga Y., Ueno H., Shimomura Y., Seo T. *Heterocycles*, **2002**, *57*, 787-790
[56] Thompson W. J., Gaudino J. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 5237-5243
[57] Coudret C., *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 3543-3547

isolierten Boronsäure.[58] Diese Veresterungen werden üblicherweise durch Kochen am Wasserabscheider mit einem geeigneten Lösungsmittel (Toluol oder Benzol) durchgeführt, um das entstehende Wasser zu entfernen und das Gleichgewicht auf die Produktseite zu verschieben. Rühren der Boronsäure und dem Diol über Molekularsieb in Lösung (z.B. $CH_2Cl_2$) zur Bildung des Esters wird in der Literatur berichtet.[59] Diese Methoden benötigen Reaktionszeiten von üblicherweise Stunden oder sogar Tagen. Die Notwendigkeit der Benutzung umweltschädlicher Lösungsmittel ist ein weiterer Nachteil dieser Methoden. Nichtsdestotrotz kann dies auf ein breites Spektrum von Boronsäuren angewendet werden.

Palladium-katalysierte Verfahren zur direkten Bildung von Arylboronsäureester[60] aus Arylhalogeniden werden ebenfalls genutzt. Üblicherweise werden Pinakolboran (HBPin)[61] oder Bispinakolboran ($B_2Pin_2$)[62] als Reagenzien verwendet. HBPin ist sehr empfindlich gegenüber Feuchtigkeit und Luft, ist als Öl schwer zu handhaben und erzielt meist niedrigere Ausbeuten als $B_2Pin_2$. $B_2Pin_2$ ist andererseits ein farbloser Feststoff und daher auch leichter zu handhaben, allerdings ist es im Vergleich zu HBPin wesentlich teurer. Da der Boronester unter Kupplungsbedingungen eingeführt wird, erhält man als Nebenprodukt meist auch ein Homokupplungsprodukt. Auch muss das teure Reagenz im Überschuss (bis zu 5 Äquivalente!!) eingesetzt werden. Die Reaktion benötigt mehrere Stunden (1-24 h) und oft auch spezielle, nicht leicht zugängliche Katalysatorsysteme. Die publizierten Ausbeuten variieren sehr stark (0-99 %) und hängen stark von der angewendeten Methode und den Eigenschaften des Eduktes ab. Wie so oft bei Kreuzkupplungen muss daher viel Zeit für die Optimierung dieses Reaktionsschrittes aufgewendet werden. Somit sind keine generellen Reaktionsbedingungen für eine breite Auswahl an Boronsäureestern zugänglich. Allerdings bleibt die Möglichkeit, Ester direkt aus den Halogeniden herzustellen, ein unumstrittener Vorteil. Jedoch kann diese Methode, mit Ausnahme allylischer Halogenide[63,64], nicht auf Alkylhalogenide angewendet werden. Einfach Alkane können am Kettenende in den entsprechenden Ester via photochemische[65,66] oder thermische[67] Methoden umgewandelt werden.

---

[58] Mendoza A., Matteson D. S., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1352-1354
[59] Vogels C. M., Nikolcheva L. G., Norman D. W., Spinney H. A., Decken A., Baerlocher M. O., Baerlocher S. A., West *Can. J. Chem.*, **2001**, *79*, 1115-1123
[60] Marshall J. A. *Chemtracts*, **2000**, *13*, 219-222
[61] Murata M., Wanatabe S., Masuda Y. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6458-6459
[62] Ishiyama T., Matsuda N., Miyaura N., Suzuki A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11018-11019
[63] Murata M., Wanatabe S., Masuda Y. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5877-5880
[64] Takahaschi K., Ishiyama T., Miyaura N. *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *625*, 47-53
[65] Chen H., Schlecht S., Semple T. C., Hartwig J. F. *Science*, **2000**, *287*, 1995-1997
[66] Woodmansee D. H., Bu X., Bazan G. C. *Chem. Commun.*, **2001**, 619-620
[67] Chen H., Hartwig J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 3391-3393

Kürzlich wurde eine weitere Methode von Snieckus *et al*. beschrieben, in der Boronsäureester über eine *ipso* Substitution einer TMS Gruppe mit $BX_3$ (X= F, Cl) und anschließender Veresterung mit Pinakol hergestellt werden.[68]

Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung elektrochemischer Methoden. Dabei werden Aryliodide, -bromide und sogar -chloride zur Herstellung von Boronsäureestern mit HBPin benutzt. Magnesium- oder Aluminiumanoden in Kombination mit Nickelschaum oder rostfreiem Stahl werden verwendet und die Ausbeuten bewegen sich in einem Bereich von 19-79 %.[69] Inerte Bedingungen müssen geschaffen werden und die Reaktion wird in wasserfreiem THF mit 3 Äquivalenten HBPin durchgeführt. Der große Nachteil dieser Methode ist allerdings die Tatsache dass Spezialgeräte für die elektrochemische Synthese benötigt werden.

Arylboronsäureester können auch durch Zyklisierung von Alkinboronsäureester mit geeigneten Dienen hergestellt werden.[70]

## 6.4. Diskussion der Ergebnisse

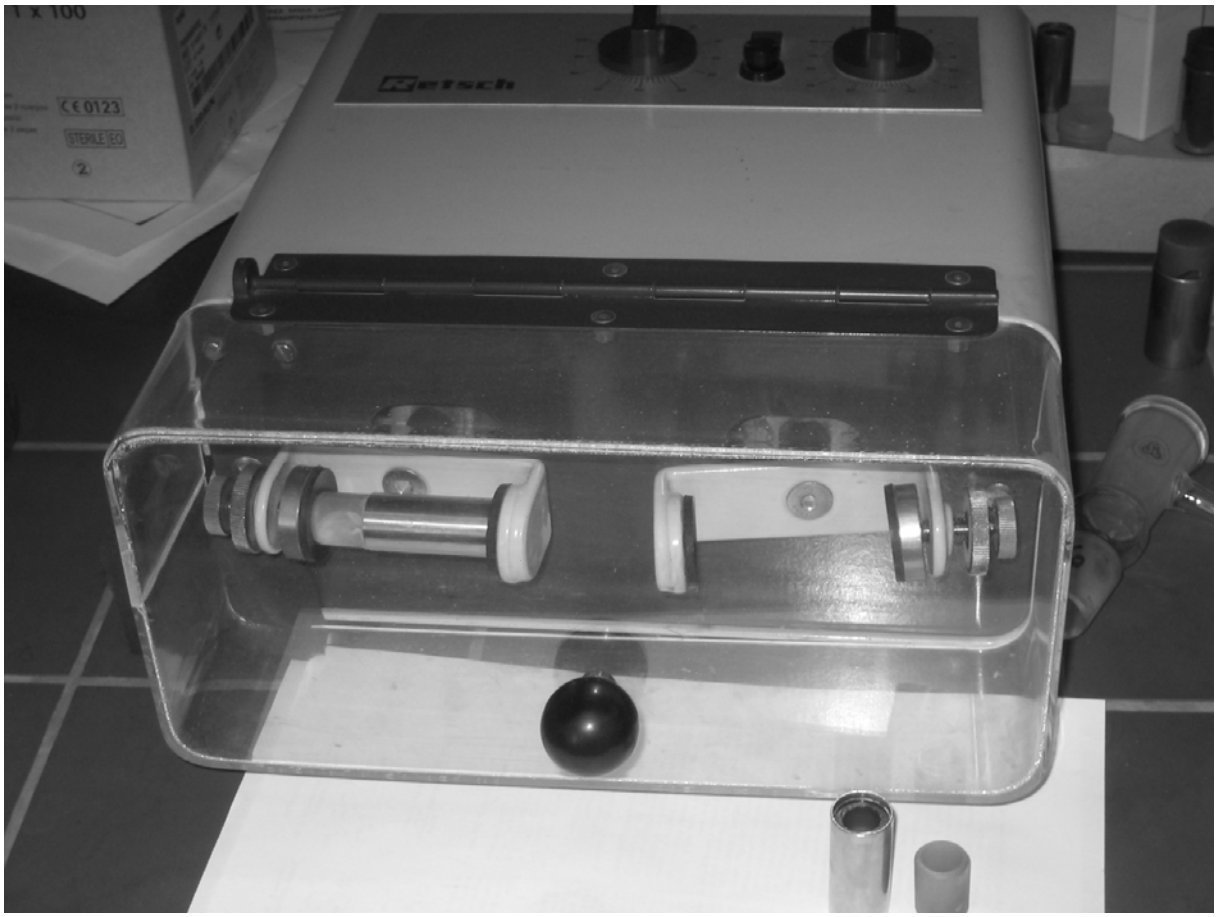
Eine neue generell anwendbare Methode zur Herstellung von Alkyl-, Aryl- und Heteroarylboronsäureester *via* Mechanochemie wurde entwickelt. Diese wurde durch die vorangegangenen Arbeiten von Kaupp *et al*.[28], in der die Phenylboronsäure als Schutzgruppe für Diole, Diamine, Anthranilsäure und Polyole über Festkörperreaktion oder stöchiometrische Schmelze eingeführt wurde. In der vorliegenden Diplomarbeit wurde erstere Methode zur allgemeinen Anwendung bei der Herstellung einer breiten Auswahl an Boronsäureester untersucht.

Zunächst wurde Pinakol als Diol verwendet. Dabei wurde versucht die Methode so einfach wie möglich zu gestalten. Daher wurden äquimolare Mengen Boronsäure und Pinakol vermengt und eine Stunde lang in einer Schwingmühle (Bild 15) verrieben (Schema 12). Die resultierende Emulsion wurde mit kleinen Mengen Lösungsmittel ($Et_2O$ oder EtOH, abhängig von der Löslichkeit der erhaltenen Substanz) herausgelöst, die Lösung mit $Na_2SO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Diese Vorschrift stellte sich als sehr geeignet für die Herstellung aller untersuchten Boronsäuren heraus und resultierte üblicherweise in Ausbeuten um 90 % und höher. Die Reinheit nach dem Einengen war üblicherweise zufriedenstellend für weitere Reaktionen und die Produkte mussten nicht weiter durch Säulenchromatographie gereinigt werden. In einigen Fällen reichte

[68] Zhao Z., Snieckus V. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2523-2526
[69] Laza C., Dunach E. *Adv. Synth. Catal.*, **2003**,*345*, 580-583
[70] Moore, J. E., York M., Harrity J. P. A. *Synlett*, **2005**, 860-863

Kugelrohrdestillation aus um das Rohprodukt zu reinigen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

**Bild 15**



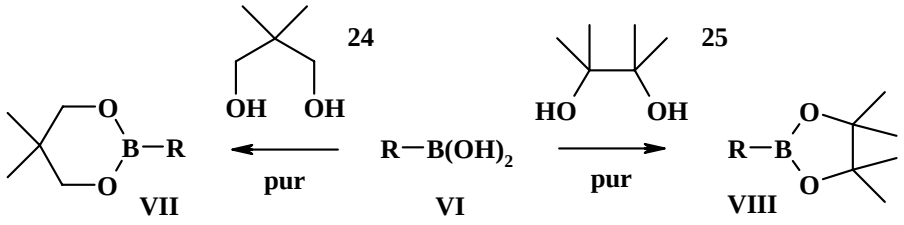

Die Phenylboronsäure wurde in den Pinakolester mit einer Ausbeute von 96 % umgewandelt. (Tabelle 8, Eintrag 1). Weder elektronenziehende noch elektronenschiebende Substituenten an der Boronsäure beeinflussten signifikant die Ausbeute. Beispiele mit elektronenziehenden Resten beinhalten die 4-Fluorphenylboronsäure (Eintrag 2) sowie die 2- und 3-Formylphenylboronsäure (Eintrag 4 und 5) und ergaben ähnliche Ausbeuten wie eine Boronsäure mit elektronenschiebenden Substituenten wie die 3-Methoxyphenylboronsäure (Eintrag 3). Wie erwartet, ergab eine sterisch gehinderte Boronsäure wie die 2,6-Dimethylphenylboronsäure eine geringere Ausbeute von nur 60 %. Zusätzlich wurde diese Methode auf heterozyklische Boronsäuren angewendet. Substituierte Thiophenboronsäuren konnten problemlos in die gewünschten Ester **32** und **33** in 83 % bzw. 80 % überführt werden (Tabelle 8, Eintrag 8 und 9). 2-Fluorpyridin-4-boronsäure wurde ebenfalls mit 89 % Ausbeute

in den Ester **31** umgewandelt (Eintrag 7). 2-Fluorpyridin-4-boronsäure wurde in unserer Arbeitsgruppe entsprechend der Literatur[71] hergestellt.
In einer Erweiterung unserer Methode wurde die mechanochemische Vorschrift auf eine käufliche aliphatische Boronsäure angewendet. So wurde 2-Phenethylboronsäure in den entsprechenden Ester **34** mit einer exzellenten Ausbeute von 95 % konvertiert (Eintrag 10).
Im Allgemeinen wurde die Reaktionsansätze auf 500 mg Produkt berechnet. Um die Möglichkeit dieser Methode im Scale-up zu evaluieren, wurde die Phenylboronsäure gewählt, da sie die billigste der derzeit erhältlichen Boronsäuren ist. Der Reaktionsansatz wurde daher um den Faktor 20 erhöht. Hier wurden 9.6 g Phenylboronsäurepinakolester erhalten, was einer Ausbeute von 96 % entspricht.
Es konnte auch gezeigt werden, dass für kleine Ansätze keine Schwingmühle notwendig ist. Es ist ausreichend, wenn die Komponenten für einige Minuten in einer Reibschale miteinander verrieben werden. Hier konnten quantitative Umsetzungen zum gewünschten Produkt in vergleichbaren Ausbeuten und Reinheit erzielt werden (Eintrag 1 und 2).

Nachdem bei den Reaktionen mit Pinakol so erfreuliche Ergebnisse erzielt wurden, wurde noch ein weiteres Diol ausprobiert (Schema 12). 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol wurde gewählt, da die resultierenden Ester auch oft in der Suzuki-Miyaura Reaktion Verwendung finden. Sieben verschiedene Boronsäuren wurden der mechanochemischen Veresterung unterzogen, wobei wieder Beispiele an Aryl-, Heteroaryl- und Alkylboronsäuren verwendet wurden. Wie erwartet, konnten wieder ausgezeichnete Resultate erzielt werden. Die Phenylboronsäuren ergaben isolierte Ausbeuten größer 90 % an entsprechendem Ester **35** (99 %), **36** (91 %) und **38** (97 %) (Tabelle 8, Eintrag 11, 12 und 14). Bemerkenswert ist, dass sogar die sterisch gehinderte 2,6-Dimethylphenylboronsäure mit dem sterisch weniger anspruchvollen Diol eine exzellente Ausbeute ergab. Nur die 3-Formylphenylboronsäure ergab eine geringere, aber noch akzeptable Ausbeute von 76 % an Ester **37** (Tabelle 8, Eintrag 13). Die zwei heterozyklischen Beispiele, nämlich die 2-Fluorpyridin-4-boronsäure und die 3-Formylthiophen-2-boronsäure wurden in die entsprechenden Ester **39** (90 %) und **40** (86 %) in etwas besseren Ausbeuten im Vergleich zu den Pinakolestern erhalten (Tabelle 8, Eintrag 15 und 16). Die 2-Phenylethylboronsäure ergab ebenfalls 95 % des Esters **41** wie es auch für **34** der Fall war (Tabelle 8, Eintrag 17).

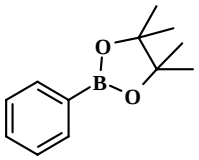
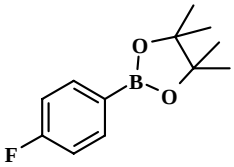
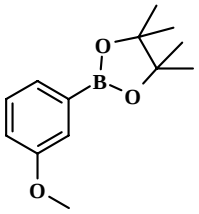
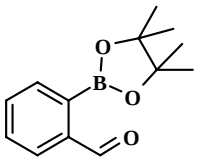
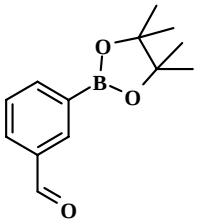
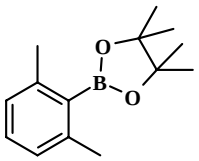
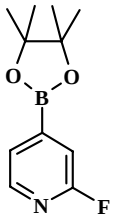
[71] Buillon A., Lancelot J-C., Collot V., Bovy P. R, Rault S. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4369-4373

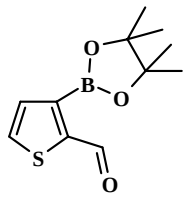
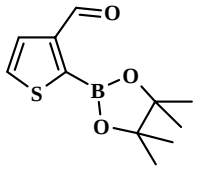
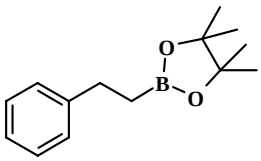
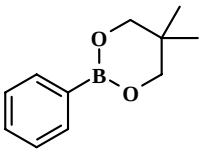
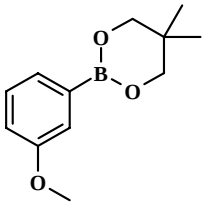
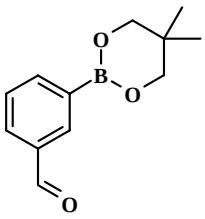
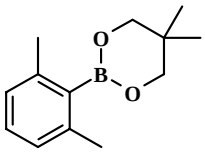
**Schema 12**

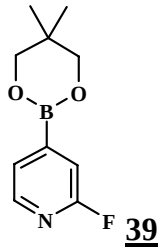
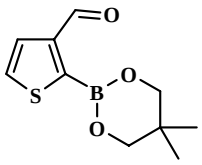
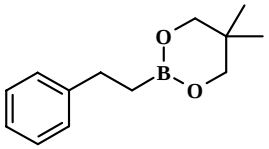



Die neu entwickelte Methode ist sehr vorteilhaft im Vergleich mit den derzeit existierenden. Die Effizienz ist ausgezeichnet, da die Ausgangsmaterialien 1:1 eingesetzt werden und nur Wasser als Nebenprodukt entsteht. Daher kann die Reaktion selbst als abfallfrei angesehen werden. Hinzu kommt, dass kein Lösungsmittel während der Reaktion verwendet wird und nur bei der Aufarbeitung kleine Mengen an ungiftigen Lösungsmittel ($Et_2O$, EtOH) verwendet werden. Im Vergleich zu anderen Methoden ist das mechanochemische Verfahren auch um vieles schneller. Wie schon zuvor erwähnt, benötigen die klassischen Methoden *via* Azeotropdestillation mehrere Stunden bis manchmal Tage während die hier beschriebene nach 60 Minuten vollständig abgelaufen ist.

**Tabelle 8:** Boronsäureester

| Eintrag | Diol | Produkt | Ausbeute % |
|---|---|---|---|
| 1 | **25** |  **15** | 96[a] |
| 2 | **25** |  **26** | 86[a] |
| 3 | **25** |  **27** | 86[a] |
| 4 | **25** |  **28** | 88[a] |
| 5 | **25** |  **29** | 96[b] |
| 6 | **25** |  **30** | 60[b] |
| 7 | **25** |  **31** | 89[a] |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 8 | **25** |  **32** | 83[a] |
| 9 | **25** |  **33** | 80[a] |
| 10 | **25** |  **34** | 95[b] |
| 11 | **24** |  **35** | 99[a] |
| 12 | **24** |  **36** | 91[a] |
| 13 | **24** |  **37** | 76[a] |
| 14 | **24** |  **38** | 97[a] |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 15 | **24** |  **39** | 90[b] |
| 16 | **24** |  **40** | 86[a] |
| 17 | **24** |  **41** | 95[b] |

[a] Kugelrohrdestilliert, [b] roh

## 6.5. Zusammenfassung

Eine einfache mechanochemische Methode zur Herstellung von Boronsäureester mit hohen Ausbeuten wurde entwickelt. Alle eingesetzten Boronsäuren (Aryl, Heteroaryl, Alkyl) reagierten problemlos in diesem Prozess und ergaben Produkte in ausgezeichneten Ausbeuten (vergleichbar mit herkömmlichen Methoden oder besser) und Reinheit. Sie ist damit allgemeiner anwendbar als Pd-katalysierte Reaktionen, die bis *dato* noch nicht für Alkylhalogenide untersucht wurden und auch des Öfteren von Homokupplungsprodukten begleitet werden. Zusammenfassend ist dieses Verfahren ein effizienter Prozess, der keine komplexen Geräte erfordert und die Reaktion kann auch in einer Reibschale durchgeführt werden. Kurze Reaktionszeiten (maximal 1 Stunde) und einfache Aufarbeitung (Filtration, Einengen und eventuell Kugelrohrdestillation) erlauben die Isolierung der Boronsäureester in kürzester Zeit. Mechanochemie ist damit eine wertvolle Alternative zu den klassischen Verseterungen der Boronsäuren und ergänzt die bisher bekannten Methoden (z.B. Pd-katalysierte Verfahren ausgehend von Halogeniden). Zusätzlich stellt das hier entwickelte Verfahren einen umweltfreundlichen, effizienten und abfallfreien Prozess dar, da die Reaktion unter lösungsmittelfreien Bedingungen mit äquimolaren Mengen an Reagenzien durchgeführt wird.

# 7. Experimenteller Teil

## 7.1. Allgemeine Richtlinien

Die bei dieser Arbeit verwendeten Lösungsmittel wurden von kommerziellen Quellen bezogen und wurden vor Gebrauch destilliert.

Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler Heiztischmikroskop des Typ Leica Galen III bestimmt und sind unkorrigiert.

NMR-Spektren wurden auf einem Bruker AC 200 (200 MHz) oder Bruker Avance Ultrashield 400 (400 MHz) Spektrometer in $CDCl_3$ oder $d_6$-DMSO aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm angegeben mit TMS als interner Standard.

Produktcharakterisierung bzw. Reaktionsverfolgung mittels GC-MS wurde auf einer GC-MS Thermo Voyager 8000 Top mit einer BGB 5 Säule (30 m x 0.32 mm, 1.0 µm Film, achiral) durchgeführt.

Die Verreibungsexperimente wurden auf einer Retsch MM2 Schwingmühle (Bild 15, Seite 36) und das Scale-up auf einer Fritsch Analysette 3 PRO Kugelmühle (Bild 16) durchgeführt.

**Bild 16**

## 7.2. Verwendete Abkürzungen

| | |
|---|---|
| $Et_2O$ | Diethylether |
| EtOH | Ethanol |
| $Na_2SO_4$ | Natriumsulfat |
| $Pd(PPh_3)_4$ | Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium |
| THF | Tetrahydrofuran |
| EE | Essigsäureethylester |
| PE | Petrolether |

## 7.3. GC-MS-Analysen

### 7.3.1. Probennahme, Aufbereitung und Messung

5 µl (entspricht 1 Tropfen einer Spritze mit einer 0.80 x 80 mm Kanüle) der Reaktionslösung wurden mit $Et_2O$ so verdünnt, dass sich eine Konzentration der Substanzen im Bereich von 50 bis 200 ng/µl (linearer Bereich des MS-Detektors) ergibt. Davon wird 1 ml in ein GC-Vial (über Hyflo) filtriert, verschlossen und gemessen.

Einspritzvolumen in die GC-MS: 1µl.

Temperaturprogramm: 60 °C (3 min halten), 10 °C/min bis 280 °C, 280 °C (2 min halten), 1.8 min solvent-delay.

### 7.3.2. Testreaktion zur Überprüfung der Quantifizierung

In ein Mikrowellenvial wurden 2-Chlorthiazol (100 mg, 0.836 mmol, 1 eq.), Phenylboronsäure (112 mg, 0.919 mmol, 1.1 eq.), Cäsiumcarbonat (545 mg, 1.673 mmol, 2 eq.), $Pd(PPh_3)_4$ (47 mg, 0.042 mmol, 0.05 eq.) eingewogen, mit Cyclododecan (141 mg, 0.836 mmol, 1 eq.) und 1-Methylnaphthalin (119 mg, 0.836 mmol, 1 eq) als internen Standard und mit wasserfreiem Dioxan (5 ml) versetzt. Anschließend wurde in der Mikrowelle für 40 min auf 160 °C bei 200 W erhitzt. Das Gemisch wurde vor und nach der Reaktion gemäß oben angeführter Methode quantifiziert.

### 7.3.3. Reaktion zur Bestimmung der Ausbeute

In einen 3-Halskolben wurden 2-Chlorthiazol (500 mg, 4.18 mmol, 1 eq.), Phenylboronsäure (612 mg, 5.02 mmol, 1.2 eq.), Cäsiumcarbonat (2.72 g, 8.36 mmol, 2 eq.) und $Pd(PPh_3)_4$ (242 mg, 0.21 mmol, 0.05 eq.) eingewogen, mit wasserfreiem Dioxan (30 ml) versetzt, mit Argon

gespült und über Nacht auf Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch über Hyflo filtriert und mit EE nachgewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsevaporator eingedampft und das Rohprodukt mittels MPLC (PE:EE = 15:1)gereinigt. Man erhält 332 mg (2.06 mmol, 49 %) 2-Phenylthiazol als gelbe Flüssigkeit.

## 7.4. Kupplungsreaktionen

### 7.4.1. Suzuki-Kupplung – Allgemeine Vorschrift

2-Halogenthiazol (1 eq.), Phenylboronsäure (1.1 eq) bzw. Phenylboronsäureester (1.1 eq.), wasserfreies Cäsiumkarbonat (2 eq.) und 1-Methylnaphthalin (1 eq.) als interner Standard werden in absolutem Dioxan gelöst und mit Argon gespült. Nach ziehen der Probe vor dem Start der Reaktion, wird $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 eq) zugegeben. Dann wird die Apparatur ins 130 °C heiße Ölbad getaucht und das Reaktionsgemisch auf Rückfluss erhitzt. In regelmäßigen Abständen werden Proben genommen und wie in 7.3.1. beschrieben aufbereitet und gemessen.

### 2-Phenylthiazol aus 2-Chlorthiazol

2-Chlorthiazol (200 mg, 1.67 mmol, 1 eq.), Phenylboronsäure (224 mmol, 1.84 mmol, 1.1 eq.) bzw. Phenylboronsäurepinakolester (376 mg, 1.84 mmol, 1.1 eq.), Cäsiumkarbonat (1.09 g, 3.35 mmol, 2 eq.) und $Pd(PPh_3)_4$ (97 mg, 0.084 mmol, 0.05 eq.) zusammen mit 1-Methylnaphthalin (238 mg, 1.67 mmol, 1 eq.) als interner Standard ergaben 2-Phenylthiazol (Säure: 162 mg, 1 mmol, 60 % Ausbeute; Ester: 87 mg, 0.54 mmol, 32 % Ausbeute). Ausbeuten berechnet aus GC-MS.

### 2-Phenylthiazol aus 2-Bromthiazol

2-Bromthiazol (200 mg, 1.22 mmol, 1 eq.), Phenylboronsäure (164 mmol, 1.34 mmol, 1.1 eq.) bzw. Phenylboronsäurepinakolester (274 mg, 1.34 mmol, 1.1 eq.), Cäsiumkarbonat (795mg, 2.44 mmol, 2 eq.) und $Pd(PPh_3)_4$ (71 mg, 0.061 mmol, 0.05 eq.) zusammen mit 1-Methylnaphthalin (173 mg, 1.22 mmol, 1 eq.) als interner Standard ergaben 2-Phenylthiazol (Säure: 108 mg, 0.67 mmol, 55 % Ausbeute; Ester: 74 mg, 0.46 mmol, 38 % Ausbeute). Ausbeuten berechnet aus GC-MS.

### 7.4.2. Stille-Kupplung – Allgemeine Vorschrift

2-Halogenthiazol (1 eq.), Phenyltributylzinn (1.1 eq), Cäsiumfluorid (2.2 eq.) und 1-Methylnaphthalin (1 eq.) als interner Standard werden in absolutem Dioxan gelöst und mit

Argon gespült. Nach ziehen der Probe vor dem Start der Reaktion, wird $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 eq) zugegeben. Dann wird die Apparatur ins 130 °C heiße Ölbad getaucht und das Reaktionsgemisch auf Rückfluss erhitzt. In regelmäßigen Abständen werden Proben genommen und wie in 7.3.1. beschrieben aufbereitet und gemessen.

### 2-Phenylthiazol aus 2-Chlorthiazol

2-Chlorthiazol (200 mg, 1.67 mmol, 1 eq.), Phenyltributylzinn (675 mmol, 1.84 mmol, 1.1 eq.), Cäsiumfluorid (559 mg, 3.68 mmol, 2.2 eq.) und $Pd(PPh_3)_4$ (97 mg, 0.084 mmol, 0.05 eq.) zusammen mit 1-Methylnaphthalin (238 mg, 1.67 mmol, 1 eq.) als interner Standard ergaben 2-Phenylthiazol (131 mg, 0.81 mmol, 49 % Ausbeute). Ausbeuten berechnet aus GC-MS.

### 2-Phenylthiazol aus 2-Bromthiazol

2-Bromthiazol (200 mg, 1.22 mmol, 1 eq.), Phenyltributylzinn (492 mmol, 1.34 mmol, 1.1 eq.), Cäsiumfluorid (408mg, 2.68 mmol, 2.2 eq.) und $Pd(PPh_3)_4$ (71 mg, 0.061 mmol, 0.05 eq.) zusammen mit 1-Methylnaphthalin (173 mg, 1.22 mmol, 1 eq.) als interner Standard ergaben 2-Phenylthiazol (82 mg, 0.51 mmol, 42 % Ausbeute). Ausbeuten berechnet aus GC-MS.

## 7.4.3. Negishi-Kupplung – Allgemeine Vorschrift

In wasserfreiem THF wurde Iodbenzol (1.1 eq.) vorgelegt, mit Argon gespült und auf -80 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde *tert*-Butyllithium (1.155 eq) langsam zugetropft. Nach der Zugabe wurden 30 min bei -80 °C gerührt, anschließend wasserfreies Zinkiodid (1.1 eq.) in absolutem THF bei dieser Temperatur langsam zugegeben. Danach wurde auf Raumtemperatur erwärmt und noch 30 min gerührt. Nun wurden 2-Chlorthiazol (1 eq.) bzw. 2-Bromthiazol (1 eq.) und 1-Methylnaphthalin (1 eq.) als interner Standard in wasserfreiem THF zugegeben und eine Probe genommen. Nach Zugabe von $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 eq) wurde die Apparatur ins 100 °C heiße Ölbad getaucht und das Reaktionsgemisch auf Rückfluss erhitzt. In regelmäßigen Abständen wurden Proben genommen und wie in 7.3.1. beschrieben aufbereitet und gemessen.

### 2-Phenylthiazol aus 2-Chlorthiazol

2-Chlorthiazol (200 mg, 1.67 mmol, 1 eq.), frisch präpariertes Phenylzinkiodid (451 mmol, 1.84 mmol, 1.1 eq.) und $Pd(PPh_3)_4$ (97 mg, 0.084 mmol, 0.05 eq.) zusammen mit 1-

Methylnaphthalin (238 mg, 1.67 mmol, 1 eq.) als interner Standard ergaben selbst nach 22 Stunden 2-Phenylthiazol in nur kleinen Mengen.

### 2-Phenylthiazol aus 2-Bromthiazol

2-Bromthiazol (200 mg, 1.22 mmol, 1 eq.), frisch präpariertes Phenylzinkiodid (329 mmol, 1.34 mmol, 1.1 eq.) und $Pd(PPh_3)_4$ (71 mg, 0.061 mmol, 0.05 eq.) zusammen mit 1-Methylnaphthalin (173 mg, 1.22 mmol, 1 eq.) als interner Standard ergaben selbst nach 22 Stunden 2-Phenylthiazol in nur kleinen Mengen.

## 7.5. Boronsäureester – Allgemeine Vorschrift

Boronsäure (1 eq.) und Pinakol (1 eq.) bzw. 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (1 eq.) wurden 1 Stunde in einer Schwingmühle bei 70 % Schwingleistung verrieben. Das resultierende Produkt wurde in $Et_2O$ oder im Falle eines festen Produkt in EtOH gelöst, über $Na_2SO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedampft. Der so erhaltenen Boronsäureester kann meist ohne weitere Reinigung verwendet werden. Falls notwendig, können die Ester mittels Kugelrohrdestillation im Vakuum gereinigt werden. Spektraldaten der erhaltenen Produkte stimmen mit denen in der Literatur überein.

### 4,4,5,5-Tetramethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan[28] (15)

Phenylboronsäure (299 mg, 2.45 mmol, 1 eq.) und Pinakol (290 mg, 2.45 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als farblose Flüssigkeit.

Reinigung: Kugelrohrdestillation, 170 °C, 11 mbar.

Ausbeute: 456 mg, 2.23 mmol, 91 % (Lit.[28]: 100 %)

Das Scale-up (Phenylboronsäure: 5.97 g, 49 mmol, 1 eq.; Pinakol: 5.79 g, 49 mmol, 1 eq.) wurde in einer Fritsch Analysette 3 PRO Kugelmühle durchgeführt und ergab eine farblose Flüssigkeit, die langsam auskristalliserte.

Reinigung: Kugelrohrdestillation, 110 °C, 0.32 mbar.

Schmp.: 27-29 °C (Lit.[72]: 28-30 °C)

[72] Bowie R. A., Musgrave O. C. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 3645-3948

Ausbeute: 9.56 g, 47 mmol, 96 % (Lit.[28]: 100 %)

### 2-(4-Fluorphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan[73] (26)

4-Fluorphenylboronsäure (315 mg, 2.25 mmol, 1 eq.) und Pinakol (266 mg, 2.25 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als farblose Flüssigkeit.

Reinigung: Kugelrohrdestillation, 200 °C, 11 mbar (Lit.[73]: keine Angaben).

Ausbeute: 430 mg, 1.94 mmol, 86 % (Lit.[73:] 25 %)

### 2-(3-Methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan[74] (27)

3-Methoxyphenylboronsäure (324 mg, 2.13 mmol, 1 eq.) und Pinakol (253 mg, 2.13 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als hellgelbe Flüssigkeit.

Reinigung: Kugelrohrdestillation, 220 °C, 11 mbar (Lit.[74]: keine Angaben).

Ausbeute: 430 mg, 1.84 mmol, 86 % (Lit.[74]: 92 %)

### 2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyd[75] (28)

2-Formylphenylboronsäure (323 mg, 2.15 mmol, 1 eq.) und Pinakol (255 mg, 2.15 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als braune Flüssigkeit.

Ausbeute: 441 mg, 1.90 mmol, 88 % (Lit.[75]: 68 %)

### 3-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyd[75] (29)

3-Formylphenylboronsäure (323 mg, 2.15 mmol, 1 eq.) und Pinakol (255 mg, 2.15 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als gelbe Flüssigkeit.

Ausbeute: 481 mg, 2.07 mmol, 96 % (Lit.[75]: 68 %)

---

[73] Laza C., Dunach E. *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, *345*, 580-583
[74] Ishiyama T., Ishida K., Miyaura N. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9813-9816
[75] Vogels C. M., Nikolcheva L. G., Norman D. W., Spinney H.A., Decken A., Baerlocher M. O., Baerlocher F. J., Westcott S. A. *Can. J. Chem*, **2001**, *79*, 1115-1123

### 4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2,6-dimethylphenyl)-1,3,2-dioxaborolan[76] (30)

2,6-Dimethylphenylboronsäure (323 mg, 2.15 mmol, 1eq.) und Pinakol (255 mg, 2.15 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als gelben Feststoff.

Schmp.: 54-57 °C (Lit.[76]: keine Angaben).

Ausbeute: 294 mg, 1.27 mmol, 59 % (Lit.[77]: 63 %)

### 2-Fluor-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin[71] (31)

2-Fluorpyridin-4-boronsäure (300 mg, 2.13 mmol, 1 eq.) und Pinakol (252 mg, 2.13 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als farblosen Feststoff.

Schmp.: 37-45 °C (amorpher Feststoff)(Lit.[71]: 60 °C).

Ausbeute: 421 mg, 1.88 mmol, 89 % (Lit.[71]: 62 %)

### 3-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carbaldehyd[78] (32)

2-Formylthiophen-3-boronsäure (313 mg, 2.27 mmol, 1 eq.) und Pinakol (268 mg, 2.27 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als gelben Feststoff.

Reinigung: Kugelrohrdestillation, 150 °C, 0.4 mbar.

Schmp.: 40-45 °C (Lit.[78]: keine Angaben).

Ausbeute: 450 mg, 1.89 mmol, 83 %

$^{1}$H-NMR (200 MHz; $CDCl_3$) : δ = 1.36 (12 H, s, CH3), 7.48 (1 H, d, J = 4.9, CH), 7.69 (1 H, dd, *J* = 4.9 Hz und 1.2 Hz, CH), 10.44 (1 H, d, *J* = 1.2 Hz, CHO)

$^{13}$C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$) : δ = 24.8 (q), 84.4 (s), 133.4 (d), 134.9 (d), 152.6 (s), 186.0 (d)

---

[76] Baudoin O., Guénard D., Guéritte F. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9268-9271
[77] Ma Y., Song C., Jiang W., Xue G., Cannon J. F., Wang X., Andrus M. B. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4635-4638
[78] Lautens M., Mancuso J. *J. Org. Chem.*, **2004**, *10*, 3478-3487

### 2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-3-carbaldehyd[79] (33)

3-Formylthiophen-2-boronsäure (313 mg, 2.27 mmol, 1 eq.) und Pinakol (268 mg, 2.27 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als gelben Feststoff.

Reinigung: Kugelrohrdestillation, 150 °C, 0.36 mbar.

Schmp.: 54-61 °C (Lit.[79]: 65.3-68.3 °C).

Ausbeute: 432 mg, 1.81 mmol, 80 % (Lit.[79]: 49 %)

### 4,4,5,5-Tetramethyl-2-phenylethyl-1,3,2-dioxaborolan[80,81] (34)

2-Phenylethylboronsäure (323 mg, 2.15 mmol, 1 eq.) und Pinakol (255 mg, 2.15 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als farblosen Feststoff.

Schmp.: 38-40 °C (Lit.[80,81]: keine Angaben).

Ausbeute: 475 mg, 2.05 mmol, 95 % (Lit.[80]: quant.)

### 5,5-Dimethyl-2-Phenyl-1,3,2-dioxaborinan[82] (35)

Phenylboronsäure (321 mg, 2.63 mmol, 1 eq.) und 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (274 mg, 2.63 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als farblosen Feststoff.

Reinigung: Kugelrohrdestillation, 150 °C, 0.36 mbar.

Schmp.: 59-62 °C (Lit.[82]: 62 °C).

Ausbeute: 495 mg, 2.60 mmol, 99 % (Lit.[82]: 82 %)

### 2-(3-Methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan (36)

3-Methoxyphenylboronsäure (345 mg, 2.27 mmol, 1 eq.) und 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (237 mg, 2.27 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als farblosen Feststoff.

---

[79] Christopherson C., Begtrup M., Ebdrup S., Petersen H., Vedso P. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9513-9516
[80] Crudden C. M., Hleba Y. B., Chen A. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9200-9201
[81] Kalinin A. V., Scherer S., Snieckus V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3399-3404
[82] Chaumeil H., Signorella S., Le Drian C., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9655-9662

Reinigung: Kugelrohrdestillation, 140 °C, 0.32 mbar.

Schmp.: 68-71 °C.

Ausbeute:453 mg, 2.06 mmol, 91 %

$^{1}$H-NMR (200 MHz; $CDCl_3$) : δ = 1.02 (6 H, s, $CH_3$), 3.77 (4 H, s, $OCH_2$), 3.83 (3 H, s, $OCH_3$), 6.98 (1 H, ddd, *J* = 8.1 Hz und 2.8 Hz und 1.2 Hz, CH), 7.23-7.44 (3 H, m, CH)

$^{13}$C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$) : δ = 21.89 (q), 31.85 (s), 55.14 (q), 72.30 (t), 117.23 (d), 117.87 (d), 126.22 (d), 128.74 (d), 159.01 (s)

### 3-(5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)benzaldehyd[83] (37)

3-Formylphenylboronsäure (344 mg, 2.29 mmol, 1 eq.) und 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (238 mg, 2.29 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als gelbe Flüssigkeit.

Reinigung: Kugelrohrdestillation, 150 °C, 0.32 mbar (Schmp.: Lit.[83]: 39 °C).

Ausbeute: 382 mg, 1.75 mmol, 76 % (Lit.[83]: 65 %)

### 5,5-Dimethyl-2-(2,6-dimethylphenyl)-1,3,2-dioxaborinan (38)

2,6-Dimethylphenylboronsäure (344 mg, 2.29 mmol, 1 eq.) und 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (239 mg, 2.29 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als hellgelbe Flüssigkeit, die langsam auskristallisiert.

Reinigung: Kugelrohrdestillation, 150 °C, 0.36 mbar.

Schmp.: 49-54 °C.

Ausbeute: 485 mg, 2.22 mmol, 97 %

[83] Shi B., Boyle R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1397-1400

$^{1}$H-NMR (200 MHz; $CDCl_3$) : δ = 1.13 (6 H, s, $CH_3$), 2.43 (6 H, s, $CH_3$), 3.82 (4 H, s, $OCH_2$), 6.98 (2 H, d, *J* = 7.4, CH), 7.09-7.19 (1 H, m, CH)

$^{13}$C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$) : δ = 22.2 (q), 31.5 (s), 72.2 (t), 126.3 (d), 128.4 (d), 140.4 (s)

**2-Fluor-4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)pyridine (39)**

2-Fluorpyridin-4-boronsäure (300 mg, 2.13 mmol, 1 eq.) und 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (221 mg, 2.13 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als farblose Flüssigkeit.

Reinigung: Kugelrohrdestillation, 140 °C, 0.38 mbar.

Ausbeute: 399 mg, 1.91 mmol, 90 %

$^{1}$H-NMR (200 MHz; $CDCl_3$) : δ = 1.03 (6 H, s, $CH_3$), 3.78 (4 H, s, $OCH_2$), 7.27 (1 H, d, *J* = 2.0 Hz, CH), 7.49 (1 H, dd, *J* = 4.5 Hz und 3.1 Hz, CH), 8.21 (1 H, d, *J* = 4.9 Hz, CH)

$^{13}$C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$) : δ = 21.71 (q), 31.83 (s), 72.37 (t), 113.88 (d, *J* =35 Hz), 125.37 (d, *J* = 3.9 Hz), 146.81 (s, *J* = 13.4 Hz), 163.68 (s, *J* = 240.2 Hz)

**2-(5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)thiophen-3-carbaldehyd (40)**

3-Formylthiophen-2-boronsäure (308 mg, 2.23 mmol, 1 eq.) und 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (232 mg, 2.23 mmol, 1 eq.) ergaben den Ester als braune Flüssigkeit.

Ausbeute: 418 mg, 1.85 mmol, 84 % (berechnet aus $^{1}$H-NMR)

$^{1}$H-NMR (200 MHz; $CDCl_3$) : δ = 1.04 (6 H, s, 2 x $CH_3$), 3.80 (4 H, s, 2 x $OCH_2$), 7.47 (1 H, dd, *J* = 4.9 Hz und 0.8 Hz, CH), 7.64 (1 H, d, *J* = 4.9 Hz, CH), 10.40 (1 H, s, CHO)

$^{13}$C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$) : δ = 21.76 (q), 31.95 (s), 72.52 (t), 127.10 (d), 131.05 (d), 149.22 (s), 188.31 (d)

## 5,5-Dimethyl-2-phenylethyl-1,3,2-dioxaborinan (41)

2-Phenylethylboronsäure (343 mg, 2.28 mmol, 1 eq.) und 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (238 mg, 2.28 mmol ,1 eq.) ergaben den Ester als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 485 mg, 2.22 mmol, 95 %

$^{1}$H-NMR (200 MHz; $CDCl_3$) : δ = 0.92 (6 H, s, 2 x $CH_3$), 1.08 (2 H, t, *J* = 8.2 Hz, $CH_2$), 2.71 (2 H, t, *J* = 8.3 Hz, $CH_2$), 3.58 (4 H, s, 2 x $OCH_2$), 7.05-7.35 (5 H, m, 5 x CH)

$^{13}$C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$) : δ = 21.78 (q), 30.04 (s), 31.57 (t), 71.95 (t), 125.28 (d), 127.94 (d), 128.12 (d), 144.97 (s)

# 8. Literatur


[1] Schnürch M., *Dissertation*, TU Wien, **2005**

[2] Negishi, Ei-Ichi *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 2002

[3] Diederich F. and Stang P. J. *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VHC, Weinheim, 1998

[4] Miyaura N. *Cross-Coupling Reactions – A Practical Guide*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2002**

[5] Posner G. H. *Org. React*., **1975**, *22*, 253-400

[6] Lipshutz B. H. *Organometallics in Synthesis*, Wiley, New York, **1994**

[7] Negishi E. *Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry*, Plenum Press, New York, **1978**, 285-317

[8] Negishi E. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 340-348

[9] Negishi E. Current *Trends in Organic Synthesis*, Pergamon, New York, **1983**, 269-280

[10] Negishi E., Takahashi T., Akiyoshi K. *Catalysis of Organic Reactions*, Marcel Dekker, New York, **1988**, 381-407

[11] Negishi E., Liu F. *Cross Coupling Reactions*, VCH, Weinheim, **1998**, 1-47

[12] Negishi E. *Organozinc Reagents: A Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, **1999**, 213-243

[13] Stille J. K. *Pure Appl. Chem*., **1985**, 57, 1771-1780

[14] Stille J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 508-524

[15] Farina V., Krishnamurthy V., Scott W. J. *Org. React.*, **1997**, *50*, 1-652

[16] Mitchell T. N. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 167-202

[17] Miyaura N., Suzuki A. *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 1771-1780

[18] Suzuki A. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 49-97

[19] Negishi, Ei-Ichi *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **2002**, 229-247

[20] Negishi, Ei-Ichi *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **2002**, 263-284

[21] Negishi, Ei-Ichi *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **2002**, 249-262

[22] Tamao K., Sumitani K., Kumada M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4374-4376

[23] Oehme M. *Praktische Einführung in die GC/MS-Analytik mit Quadrupolen*, Hüthig GmbH, Heidelberg, 1996

[24] Hübschmann H-J. *Handbook of GC/MS*, Wiley-VCH, Weinheim, 2001

[25] Kolb B. *Gaschromatographie in Bildern*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, 205-217

[26] Rosenberg E., *Private Mitteilung*, Institut für Chemische Technologien und Analytik, TU-Wien

[27] Bowden M. C. *UK Patent Appl. GB 2323595 A*, **1998**

[28] Kaupp G., Naimi-Jamal M.R., Stepanenko V. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4156-4160

[29] Littke A. F., Fu G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2411-2413

[30] Grünert C., Schellong H., Wiechert K. *Z.Chem.*, **1970**, *10*, 116

[31] Beyer M. K., Clausen-Schaumann H. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2921-2948

[32] Braun T., Buvaribarcza A., Barcza L., Konkolythege I., Fodor M., Migali B. *Solid State Ionics*, **1994**, *74*, 47-51

[33] Wang G. W., Komatsu K., Murata Y., Shiro M. *Nature*, **1997**, *387*, 583-586

[34] Constabel F., Geckler K.E. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2071-2073

[35] Nüchter M., Ondruschka B., Trotzki R. *J. Prakt. Chem.*, **2000**, *342*, 720-724

[36] Trask A. V., Haynes D. A., Motherwell W. D. S., Jones W. *Chem. Commun.*, **2006**, 51-53

[37] Fernandez-Bertran J., Alvarez J. C., Reguera E. *Solid State Ionics*, **1998**, *106*, 129-135

[38] Miyaura N., Suzuki A. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 866-867

[39] Miyaura N., Yamada K., Suzuki A. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3437-3440

[40] Miyaura N., Suzuki A. *Chem Rev.*, **1995**, *95*, 2457-2483

[41] Suzuki A. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 147-168

[42] Kotha S., Lahiri K., Kashinath D. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9633-9695

[43] Martin A. R., Yang Y. *Acta Chem. Scand.*, **1993**, *47*, 221-230

[44] Suzuki A. *Chem. Commun.*, **2005**, *38*, 4759-4763

[45] Chan D. M. T., Monaco K. L., Wang R.-P., Winters M. P. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2933-2936

[46] Chan D. M. T., Monaco K. L., Li R., Bonne D., Clark C. G., Lam P. Y. S. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3863-3865

[47] Sugihara J. M., Bowman C. M. *J. Am. Chem.Soc.*, **1958**, *80*, 2443-2446

[48] Pailer M., Fenzel W. *Monatsh. Chem.*, **1961**, *92*, 1294-1299

[49] Kaupp G., Naimi-Jamal M.R., Stepanenko V. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4156-4160

[50] Roche A. J., Canturk B. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 515-519

[51] Stanetty P., Schnürch M., Mihovilovic M. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3754-3761

[52] Kolomeitsev A. A., Kadyrov A. A., Szczepkowska-Sztolcman J., Milewska M., Koroniak H., Bissky G., Barten J., Röschenthaler G.-V. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8273-8277

[53] Koolmeister M., Södergren M., Scobie M. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5965-5968

[54] Kettner C. A., Shenvi A. B. *J. Biol. Chem.*, **1984**, *259*, 15106-15114

[55] Tokunaga Y., Ueno H., Shimomura Y., Seo T. *Heterocycles*, **2002**, *57*, 787-790

[56] Thompson W. J., Gaudino J. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 5237-5243

[57] Coudret C., *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 3543-3547

[58] Mendoza A., Matteson D. S., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1352-1354

[59] Vogels C. M., Nikolcheva L. G., Norman D. W., Spinney H. A., Decken A., Baerlocher M. O., Baerlocher S. A., West *Can. J. Chem.*, **2001**, *79*, 1115-1123

[60] Marshall J. A. *Chemtracts*, **2000**, *13*, 219-222

[61] Murata M., Wanatabe S., Masuda Y. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6458-

[62] Ishiyama T., Matsuda N., Miyaura N., Suzuki A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11018-11019

[63] Murata M., Wanatabe S., Masuda Y. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5877-5880

[64] Takahaschi K., Ishiyama T., Miyaura N. *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *625*, 47-53

[65] Chen H., Schlecht S., Semple T. C., Hartwig J. F. *Science*, **2000**, *287*, 1995-1997

[66] Woodmansee D. H., Bu X., Bazan G. C. *Chem. Commun.*, **2001**, 619-620

[67] Chen H., Hartwig J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 3391-3393

[68] Zhao Z., Snieckus V. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2523-2526

[69] Laza C., Dunach E. *Adv. Synth. Catal.*, **2003**,*345*, 580-583

[70] Moore, J. E., York M., Harrity J. P. A. *Synlett*, **2005**, 860-863

[71] Buillon A., Lancelot J-C., Collot V., Bovy P. R, Rault S. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4369-4373

[72] Bowie R. A., Musgrave O. C. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 3645-3948

[73] Laza C., Dunach E. *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, *345*, 580-583

[74] Ishiyama T., Ishida K., Miyaura N. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9813-9816

[75] Vogels C. M., Nikolcheva L. G., Norman D. W., Spinney H.A., Decken A., Baerlocher M. O., Baerlocher F. J., Westcott S. A. *Can. J. Chem*, **2001**, *79*, 1115-1123

[76] Baudoin O., Guénard D., Guéritte F. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9268-9271

[77] Ma Y., Song C., Jiang W., Xue G., Cannon J. F., Wang X., Andrus M. B. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4635-4638

[78] Lautens M., Mancuso J. *J. Org. Chem.*, **2004**, *10*, 3478-3487

[79] Christopherson C., Begtrup M., Ebdrup S., Petersen H., Vedso P. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9513-9516

[80] Crudden C. M., Hleba Y. B., Chen A. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9200-9201

[71] Kalinin A. V., Scherer S., Snieckus V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3399-3404

[72] Chaumeil H., Signorella S., Le Drian C., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9655-9662

[83] Shi B., Boyle R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1397-1400