

**Synthese eines teilfluorierten Pentacens
und Tetracens
sowie
ein Beitrag zur Synthese stickstoffhaltiger Pentacene
mit alternierendem Substitutionsmuster**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

Dem Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Philipp Eckhardt Hofmann

aus Homberg/Efze

Marburg/Lahn 2020

Vom Fachbereich Chemie der Philipp-Universität Marburg
(Hochschulkennziffer 1180)

Als Dissertation angenommen am: 02.03.20

Erstgutachter: Prof. Dr. U. Koert

Zweitgutachter: Prof. Dr. E. Meggers

Eingereicht am: 24.01.2020

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.20

Philipp Eckhardt Hofmann

Publikationen

1. P. E. Hofmann, M. W. Tripp, D. Bischof, Y. Grell, A. L. C. Schiller, T. Breuer, S. I. Ivlev, G. Witte, U. Koert: „Unilaterally Fluorinated Acenes: Synthesis and Solid State Properties“, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, ASAP; 10.1002/anie.202006489.
2. J. Schwaben, N. Münster, M. Klues, T. Breuer, P. Hofmann, K. Harms, G. Witte, U. Koert: „Efficient Syntheses of Novel Fluoro-Substituted Pentacenes and Azapentacenes: Molecular and Solid-State Properties“, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13758-13771.
3. T. Breiding, J. Henker, C. Fu, Y. Xiang, S. Glöckner, P. Hofmann, K. Harms, E. Meggers: „Synthesis and Functionalization of Hexacoordinate (Arenediolato)bis(polypyridyl)silicon(IV) Complexes“, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *18*, 2924-2933.

Die vorliegende Arbeit wurde am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg
unter der Anleitung von
Prof. Dr. Ulrich Koert
in der Zeit von November 2015 bis Oktober 2019 angefertigt.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. U. Koert für die hervorragende wissenschaftliche Unterstützung, die anregenden Diskussionen sowie die stets freundliche Betreuung. Des Weiteren möchte ich mich dafür bedanken, dass ich die Möglichkeit bekommen habe mich im Rahmen des Kooperationsprojekts mit der Physik fachlich weiter entwickeln zu können.

Herrn Prof. Dr. E. Meggers danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Herrn Prof. Dr. R. W. Hoffmann danke ich für die zahlreichen anregenden und motivierenden Gespräche sowie die interessanten Literaturstellen, die er an mich weiter gegeben hat.

Allen Serviceabteilungen am Fachbereich Chemie danke ich für die zuverlässige und gewissenhafte Arbeit. Besonders zu erwähnen sind die Abteilungen für NMR-Spektroskopie, die Massen-Spektrometrie und die Kristallstrukturanalyse.

Martina Pfeiffer danke ich für all die organisatorischen Dinge, die unseren Laboralltag vereinfacht haben, sowie für die Chemikalienbestellungen.

Marcus Müller danke ich für die Unterstützung bei der Synthese des Projekts aus Teil A, sowie für die zahlreichen Arbeiten, welche den Laboralltag deutlich vereinfacht haben.

Matthias Tripp danke ich für die gute Zusammenarbeit im Projekt aus Teil A, welches wir gemeinsam planen, durchführen und abschließen konnten.

Daniel Bischof, Dr. Tobias Breuer und Prof. Dr. G. Witte danke ich für konstruktive und erfolgreiche Kooperation auf dem Gebiet der Fluor substituierten Pentacene. Tobias danke ich außerdem für die Erstellung des Übersichtsbilds zu Beginn dieser Arbeit.

Dr. (RUS) Sergei Ivlev danke ich für das Vermessen und Auswerten der Kristallstruktur aus Teil A.

Meinem Laborpartner und Freund Jannick Meinecke danke ich für die tolle Zeit und die gute Arbeitsatmosphäre, die wir miteinander hatten. Die letzten eineinhalb Jahre waren von gewinnbringenden fachlichen Diskussionen, dem Spaß im und außerhalb des Labors und einem stark überschneidenden Musikgeschmack geprägt. Zusätzlich dazu möchte ich mich bei Theodor Peez und Oliver Czech für die langjährige Zusammenarbeit im α -Labor bedanken.

Meinen Vertiefungs- und Bachelorstudenten Nicole Wutke, Jannick Meinecke, Yvonne Grell, Philipp Steinland, Dennis Klee, Stephan Weidemüller, Maike Klüppel, Kevin Seipp und Nemrud Demirel danke ich für die große Leistungsbereitschaft, ihr Durchhaltevermögen und die freundliche Zusammenarbeit.

Ich danke allen aktiven und ehemaligen Mitgliedern des AK 36 - Jannick, Theodor, Oliver, Matthias, Lukas, Christoph, Marcus, Peter, M. Paul, Juliane, Eric, Niklas, Jana, Paul, Michel, Jonas, Niels, Lars, Frederic und Timon - für die vielen fachlichen Gespräche, die kollegiale Zusammenarbeit, das zügige Korrektur lesen und die schöne Zeit in und außerhalb der Universität.

Allen SFB-Mitgliedern Niels, Jonas, Frederic, Paul, Anna, Yvonne, Jannick und Matthias danke ich für die gute Zusammenarbeit und die erfolgreichen Poster. Außerdem für die interessante und schöne Zeit auf den Konferenzen, Fortbildungen und Seminaren.

Ein großer Dank gebührt meinen Freunden, mit denen ich seit dem ersten Semester neun tolle Jahre in Marburg verbringen konnte. Für die Unterstützung, die gegenseitigen Hilfen und die fachlichen Diskussionen über die Fachgebiete der Chemie hinweg sowie die stets witzige und intensive Zeit außerhalb des Studiums.

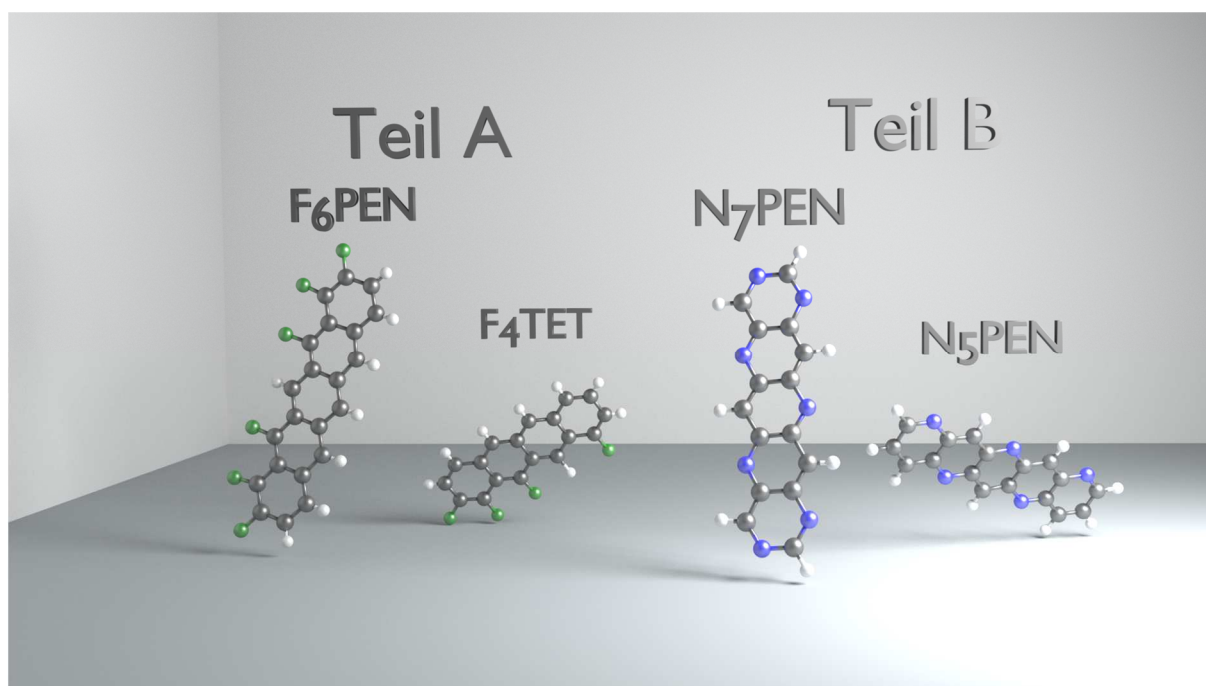
Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meiner Freundin, die mich in meiner gesamten Hochschulausbildung unterstützt und motiviert haben. Ferner halfen sie mir nach den langen Labortagen in den Alltag zurück zu finden, um auch die Zeit außerhalb der Chemie genießen zu können.

Inhaltsverzeichnis

1	Vorbemerkungen	II
2	Abkürzungsverzeichnis	III
3	Allgemeine Einleitung.....	1
3.1	Pentacen	3
Teil A: Synthese eines teilfluorierten Pentacens und Tetracens		7
Teil B: Ein Beitrag zur Synthese stickstoffhaltiger Pentacene mit alternierendem Substitutionsmuster		89

1 Vorbemerkungen

Die vorliegende Dissertation ist in zwei unabhängige Teile aufgeteilt. **Teil A** trägt den Titel „Synthese eines teilfluorierten Pentacens und Tetracens“ und **Teil B** trägt den Titel „Ein Beitrag zur Synthese stickstoffhaltiger Pentacene mit alternierendem Substitutionsmuster“. Beiden Teilen voran stehen das Abkürzungsverzeichnis sowie eine allgemeingültige Einleitung, bevor dann die einzelnen Teile getrennt voneinander verfasst sind.



2 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl	dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)- propan
Alox	Aluminiumoxid	EA	Elektronenaffinität
Alq ₃	<i>Trishydroxychinolinaluminium</i>	EI	<i>electron ionization</i> (Elektronenstoßionisation)
APCI	<i>atmospheric pressure chemical ionization</i> (Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck)	eq	<i>equivalents</i> (Äquivalente)
Bn	Benzyl	ESI	<i>electrospray ionization</i> (Elektrospray-Ionisation)
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	Et	Ethyl
brsm	<i>based on reisolated starting material</i>	<i>et al.</i>	<i>et alia</i> (und andere)
Bu	Butyl	EtOAc	Ethylacetat
bzw.	beziehungsweise	eV	Elektronenvolt
calcd.	<i>Calculated</i> (berechnet)	FG	<i>functional group</i> (funktionelle Gruppe)
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat	g	Gramm
Chloranil	Tetrachlor- <i>para</i> -benzochinon	h	<i>hour/s</i> , (Stunde/n)
COD	1,5-Cyclooctadien	Het	Heteroaryl-
d	Dublett (NMR), Tag/e	HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i> (2D-NMR)
DBU	Diazabicyclundecen	HMDS	Hexamethyldisilazid
DC	Dünnschichtchromatographie	<i>HOMO</i>	<i>highest occupied molecule orbital</i> (höchst besetztes Molekülorbital)
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4- benzochinon	HRMS	<i>high resolution mass spectroscopy</i> (Hochauflösende Massenspektroskopie)
DIBAH	Di(<i>iso</i> -butyl)aluminiumhydrid	HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS
DIPEA	Di(<i>iso</i> -propyl)ethylamin	i. d. R.	in der Regel
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	ⁱ Pr	<i>iso</i> -Propyl
DME	1,2-Dimethoxyethan	ⁱ PrNHC	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)- 4,5-dihydroimidazolium
DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimethylethylendiamin		tetrafluoroborat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	IR	Infrarotspektroskopie
DMP	<i>Dess-Martin-Periodinan</i>		
DMSO	Dimethylsulfoxid		
DNTT	Dinaphthothienothiophen		
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)- ferrocen		

<i>J</i>	Kopplungskonstante	Nu	Nukleophil
K	Kelvin	OFET	<i>organic field effect transistor</i> (organischer Feldeffekttransistor)
LAH	Lithiumaluminiumhydrid	OLED	<i>organic light emitting diode</i> (organische LED)
LCA	Lithiumdicyclohexylamid	OPV	<i>organic photovoltaic</i> (organische Photovoltaikzelle)
LDA	Lithiumdiisopropylamid	OTFT	<i>organic thinfilm transistor</i> (organischer Dünnschichttransistor)
LG	<i>leaving group</i> (Abgangsgruppe)	PAHs	<i>polycyclic aromatic hydrocarbons</i> (polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe)
LM	Lösungsmittel	Pc	Phthalocyanin
LUMO	<i>lowest occupied molecule orbital</i> (niedrigst besetztes Molekülorbital)	PCC	Pyridiniumchlorochromat
m	<i>medium</i> (IR), Meter, milli, Multiplett (NMR)	PEN	Pentacen
M	Mol·L ⁻¹	PF	Polyfluorene
M	Metall, transmetallierende Gruppe	PFP	Perfluoropentacen
Me	Methyl	Ph	Phenyl
min	<i>minute/s</i> (Minute/n)	Pin	Pinacol
MOM	Methoxymethyl	ppm	<i>parts per million</i>
m.p.	<i>melting point</i> (Schmelzpunkt)	PPP	Polyparaphenylen
MS	Molsieb	PPV	Polyparaphenylvinyl
Ms	Methansulfonat	PT	Polythiophen
MTBE	Methyl- <i>tert</i> butylether	PTCDA	Perylentetracarbonsäure-dianhydrid
μw	Mikrowelle	PTCDI	Perylentetracarbonsäurediimid
<i>m/z</i>	Masse/Ladung	<i>p</i> Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonat
n	nano	Py	Pyridin
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	PyBroP	Bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphat
NEXAFS	<i>near edge x-ray absorption fine structure</i> (Röntgen Nahkanten Absorptions Spektroskopie)	q	Quartett (NMR)
Nf	Nonafluor-1-butansulfonyl	quant.	quantitativ
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid		
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernresonanzspektroskopie)		
Nos	<i>ortho</i> -Nitrobenzolsulfonat		

R	Undefinierter Rest	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylen- diamin
r.t.	<i>room temperature</i> (Raumtemperatur)	TMG	1,1,3,3-Tetramethylguanidin
s	<i>strong</i> (IR), Singulett (NMR)	TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl	TMS	Trimethylsilyl
t	Triplett (NMR)	Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonat
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl	TOF	<i>time of flight</i> (Flugzeitmessung)
TBA	Tetra- <i>n</i> -butylammonium	UV/VIS	<i>ultraviolet/visible</i> (Ultraviolet/Sichtbar)
TBAB	Tetra- <i>n</i> -butylammonium- bromid	vgl.	vergleiche
TBD	1,5,7-Triazabicyclo(4.4.0)dec- 5-en	w	<i>weak</i> (IR)
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxide	X	Nicht definiertes Atom/Atomgruppe, häufig
TBS	Dimethyl <i>tert</i> butylsilyl		Halogen oder Pseudohalogen
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin- <i>N</i> -oxyl	z.B.	zum Beispiel
TES	Triethylsilan	λ	Wellenlänge, Reorganisationsenergie
Tf	Trifluoromethansulfonat	λ_{\max}	Absorptionsbande mit höchster Wellenlänge
TFA	Trifluoressigsäure	μ	Ladungsträgerbeweglichkeit, micro
THF	Tetrahydrofuran	ρ	Dichte [g/cm ³]
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyl		
TLC	<i>thin layer chromatography</i> (Dünnschichtchromatographie)		

3 Allgemeine Einleitung

Mit der Erfindung des Feldeffekttransistors begann in der Mitte des letzten Jahrhunderts die Entwicklung neuer elektronischer Bauteile.^[1] Deshalb sind anorganische Halbleiter aus dem heutigen Alltag nicht mehr wegzudenken und spielen im Zeitalter der Digitalisierung eine besondere Rolle. Etwa seit den 2000er Jahren erlebt die Elektronik einen neuen Aufschwung durch die Materialklasse der organischen Halbleiter, welche nun in der Forschung und Anwendung im Mittelpunkt stehen.^[2,3] So ermöglichen organische Halbleiter nach dem MOOR'schen Gesetz die zunehmende Miniaturisierung bei verbesserter Leistungsfähigkeit.^[4] Dazu werden bereits erfolgreich organische Leuchtdioden (OLEDs)^[5] in der Lichttechnik, organische Photovoltaikzellen (OPVs)^[6,7] in der Stromerzeugung und organische Feldeffekttransistoren (OFETs)^[8] in der Displaytechnologie als Dünnschichttransistoren (OTFTs)^[2,6,9,10] flächendeckend genutzt. Organische Halbleiter überzeugen durch ihre kostengünstige und vergleichsweise umweltfreundliche Herstellung ohne die Verwendung der oft toxischen Prekursoren der anorganischen Synthesen. Zudem weisen sie Löslichkeit in unterschiedlichen organischen Lösungsmitteln auf, sodass sie sich bei niedrigen Temperaturen aus Lösung (oft r.t.) oder aus der Gasphase (< 200 °C) in Form eines Dünnschichtfilms abscheiden (drucken) lassen, was die Herstellung von optoelektronischen Bauteilen auf neuen Trägermaterialien wie z.B. polymere flexible ultraleichte Substrate (Kunststofffolien) oder Papier ermöglicht.^[11] Das so ermöglichte Druckverfahren zur Herstellung der Bauteile senkt die Herstellungskosten zusätzlich.^[2,3,6,10] Anorganische Halbleiter wie Silicium oder Galliumarsenid auf flexiblen Substraten abzuschleifen ist aufgrund der hohen Verarbeitungstemperaturen sowie der Starrheit der Metalle und Metallverbindungen nicht möglich.^[1] Außerdem können organische Halbleiter zusätzlich synthetisch gezielt variiert und funktionalisiert werden. Dies ermöglicht es sie für ihre jeweilige Anwendung (Ladungstransport, Lichtabsorption oder ein definiertes Energielevel) zu optimieren und deren Eigenschaften wie *HOMO-LUMO*-Abstand, Ionisierungsenergie, Elektronenaffinität, Ladungsträgermobilität (μ), Löslichkeit und die Stabilität gegenüber Licht und Luftsauerstoff zu variieren.

Bei den halbleitenden polycyclischen aromatischen und heteroaromatischen Wasserstoffen (PAHs) unterscheidet man generell zwei Substanzklassen: Die konjugierten Polymere sowie die konjugierten kleinen Moleküle. Die genannten Verbindungen werden außerdem nach ihrem Vermögen Ladungsträger zu leiten eingeteilt. So werden als *p*-Typ-Halbleiter solche bezeichnet, welche Elektronendefekte als Löcher leiten können, während als *n*-Typ-Halbleiter solche bezeichnet werden, welche Elektronen leiten. Können Materialien sowohl Löcher als auch Elektronen leiten zeigen sie ambipolares Verhalten. Von der Substanzklasse der polymeren Verbindungen werden leicht amorphe Dünnschichtfilme erhalten, welche für den Einsatz in OLEDs benötigt werden.^[5] Im Gegensatz dazu bilden kleine organische Moleküle hochgradig geordnete Festkörperstrukturen, weshalb sie in OPVs und

OFETs eingesetzt werden können.^[7,8] Exemplarisch sind Vertreter der jeweiligen Substanzklassen in Abbildung 1 gezeigt. Bei den Polymeren (Abbildung 1 A) handelt es sich um Polyparaphenylene **1**, Polyparaphenylenvinylene **2**, Polythiophene **3** und Polyfluorene **4**. Intensiver in der Literatur untersuchte kleine organische Moleküle (Abbildung 1 B) sind Sexithiophen **5**, Pentacen **6** (und weitere Acene), Dinaphthothienothiophen **7**, Perylentetracarbonsäuredianhydrid **8a** und Perylentetracarbonsäurediimid **8b**, Fulleren **9**, Rubren **10**, Trishydroxychinolin-aluminium **11** sowie unterschiedliche Metallo-Phthalocyanine des Typs **12** und TCNNQ **13**.

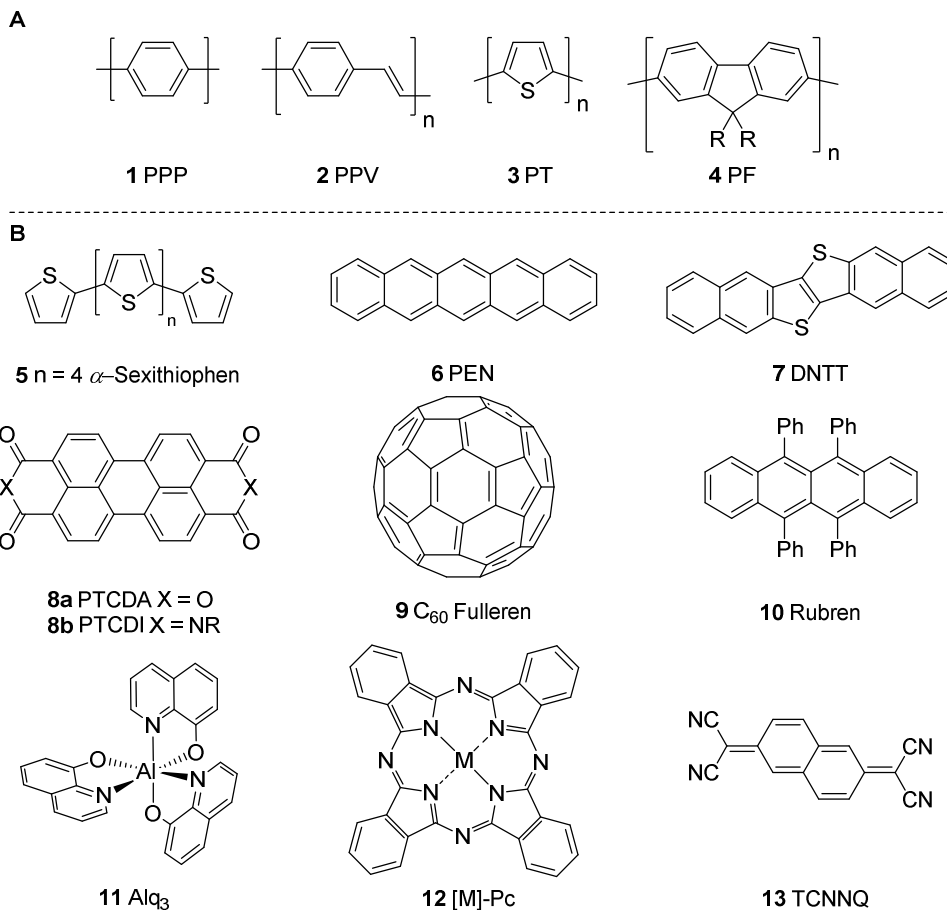


Abbildung 1: Auswahl von polymeren organischen Halbleitern (A) und konjugierten kleinen organischen Molekülen (B). Maßgeblich mitbestimmend für die Effizienz der organischen Halbleiter in optoelektronischen Bauteilen ist die Ladungsträgermobilität μ [$\text{cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$].^[2,10] Sie beträgt für organische Halbleiter etwa $\mu = 10^{-4} - 10^{-2} \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ kann jedoch für hochgradig geordnete Filme auch Werte von $\mu = 1 - 10 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ annehmen. Amorphes Silicium (das Zugpferd der anorganischen Halbleiter) hat eine Ladungsträgermobilität von etwa $\mu = 1 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ und liegt um den Faktor 1000 niedriger als kristallines Silicium mit etwa $\mu = 10^3 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.^[1,12,13] Die Messung der Ladungsträgermobilität erfolgt i. d. R. durch Einbau des organischen Materials in einen OFET in Form eines Einkristalls oder als Dünnschicht. Somit ist die Ladungsträgermobilität abhängig von der Festkörperstruktur (der Kristallpackung) der eingesetzten Verbindungen und deren Eigenschaften. Aufgrund der unterschiedlichen Abscheidungsverfahren, dem Bau von OFETs oder unterschiedlicher verwendeter

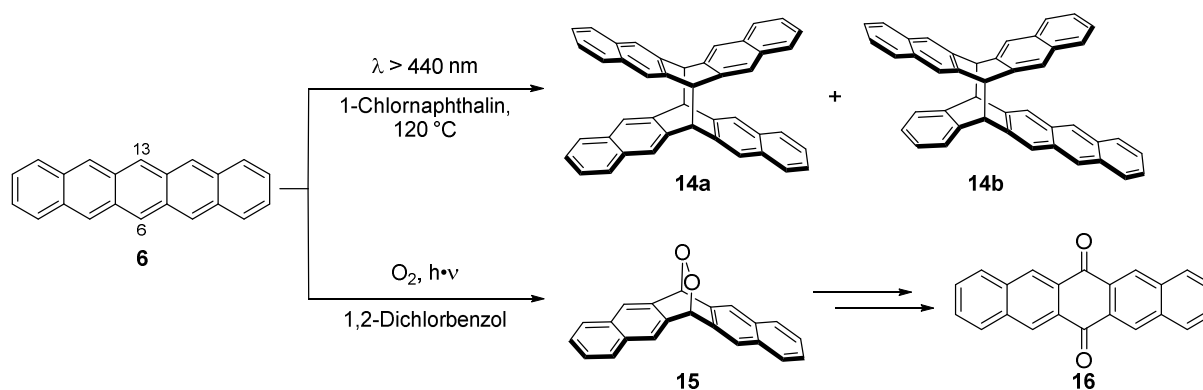
Metallelektroden können die Ladungsträgermobilitäten für ein und dieselbe Verbindung stark variieren.^[14,15]

Wie gut ein organischer Halbleiter „arbeitet“ ist von der relativen Lage der *HOMO*- und *LUMO*-Energieniveaus der π -Bindungen der einzelnen Moleküle abhängig. Da in organischen Halbleitern die intermolekularen VAN-DER-VAALS Wechselwirkungen wesentlich geringer sind als die kovalenten interatomaren Bindungen in anorganischen Halbleitern, stören erhöhte Temperaturen das molekulare Packungsmotiv, was in niedrigeren Ladungsträgermobilitäten resultiert. Da bei den organischen Halbleitern nun der Energietransfer als ein Elektron- oder Lochtransportprozess betrachtet wird, ist der Ladungstransport und damit die Ladungsträgermobilität abhängig von den elektronischen Wechselwirkungen zwischen benachbarten Molekülen (*HOMO*- und *LUMO*-Energieniveaus) und damit einhergehend der Überlapp ihrer beiden π -Systeme (welcher maximiert werden sollte) sowie der Reorganisationsenergie (λ , welche minimiert werden sollte).^[1,10] Die Reorganisationsenergie beschreibt formal den Energiebetrag, welcher bei einem Ladungsträgertransport durch ein Material aufgrund von strukturellen Änderungen der erzeugten Ionen verbraucht wird.^[10] Für ein gut funktionierendes Device müssen also maßgeblich die elektronischen Wechselwirkungen innerhalb des organischen Halbleiters maximiert werden. Inwiefern die molekulare Anordnung, die Kristallstruktur oder die Morphologie auf unterschiedlichen Substraten (bei Dünnschichten) diese Wechselwirkungen aber beeinflussen oder zusammenhängen ist sehr komplex und nach wie vor noch nicht gut verstanden. Aus diesem Grund wird sich oft möglichst einfachen Modellsystemen gewidmet, welche dann auf all diese Faktoren hin untersucht werden.

3.1 Pentacen

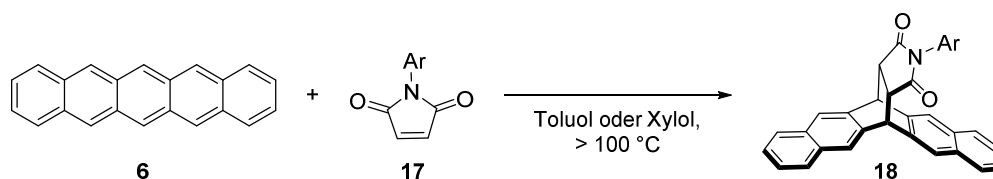
Pentacen **6** (PEN) zählt unter den PAHs zu dem am intensivsten untersuchten organischen Halbleitermaterial. Die aus fünf linear kondensierten Benzolringen bestehende Verbindung ist nur schlecht in organischen Lösungsmitteln löslich^[3] und absorbiert Licht im sichtbaren Bereich (200-800 nm, 1.5-6.2 eV)^[16] weshalb sie als tief dunkel blauer Feststoff in Reinsubstanz erscheint. In der Substanzklasse der PAHs besitzt Pentacen sowie weitere lineare Acene die wenigsten resonanten CLAR-Sextetts bezogen auf die Zahl aromatischer Ringe (Schema 1).^[3,17-19] Die *HOMO-LUMO*-Anregungsenergie liegt lediglich bei 2.07 eV.^[20] Vergleicht man Pentacen mit seinen kleineren Pendanten Anthracen und Tetracen, so zeigt es niedrigere Reorganisationsenergien sowie höhere Ladungsträgermobilitäten.^[21] Die Stabilität nimmt jedoch in der Reihe der längeren Acene ab.^[19] Pentacen verhält sich hauptsächlich als *p*-Typ-Halbleiter^[22] und es konnten bisher unterschiedliche Ladungsträgermobilitäten von $\mu = 0.45-57 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ erzielt werden.^[12,13,23,24] Dazu gibt es Studien, die die Leistung von OFETs mit Pentacen Dünnschichten untersuchen, welche auf unterschiedliche Art und Weise hergestellt wurden.^[15] Dabei zeigt Pentacen Polymorphismus auf, da

prozessabhängig amorphe oder hochgradig kristalline Strukturen (*herringbone structure* – Fischgrätenmuster bei dem die π -Systeme eine *edge to face* Anordnung annehmen) entstehen.^[17,25] Auf den ersten Blick scheint das Pentacen äußerst vielseitig zu sein, doch bei genauerem Hinsehen werden einige Probleme der Verbindung ersichtlich. So kann Pentacen – wie auch das kleinere Tetracen – unter Lichteinfluss dimerisieren, um entweder ein symmetrisches oder ein unsymmetrisches sogenanntes *Butterfly-Dimer* **14a** oder **14b** zu bilden.^[26] Es reagiert bevorzugt an 6,13-Position (am mittleren Ring) da hier die geringste Aromatizität besteht und zusätzlich nach einer Reaktion an dieser Position zwei kleinere Naphthalinsysteme entstehen, welche nach der CLAR'schen Regel eine geringere Energie besitzen.^[27,28] Diese photochemische Dimerisierung ist zum Teil reversibel. Durch Bestrahlung einer Probe mit $\lambda = 310$ nm kann die [4+4]-Cycloaddition rückgängig gemacht werden. Außerdem ist es möglich, dass Pentacen unter Lichteinfluss mit Luftsauerstoff reagieren kann. Die Reaktion kann entweder konzertiert mit Singulett-Sauerstoff oder radikalisch mit Triplett-Sauerstoff erfolgen^[29] und bildet zunächst an der 6,13-Position ein Endoperoxid **15**, welches weiter zum 6,13-Pentacendion **16** oxidiert werden kann (Schema 1).^[28,30]



Schema 1: Photochemische Degradierung von Pentacen **6**.

In Diels-Alder-Reaktionen reagiert Pentacen als Dien erneut in 6,13-Position, sodass es z.B. mit Fulleren^[31] oder unterschiedlichen Maleimiden des Typs **17** Addukte des Typs **18** bildet (Schema 2).^[32]



Schema 2: DIELS-ALDER-Reaktion von Pentacen **6** und einem Maleimid des Typs **17**.

Um die Probleme der hohen Reaktivität an 6,13-Position zu mindern, sowie die Löslichkeit und die Stabilität zu verbessern, können Pentacene unterschiedlich substituiert werden. Dazu ist es möglich unterschiedliche Substituenten am Pentacen-Grundgerüst anzubringen (Einleitung von **Teil A**) oder Heteroatome im Grundgerüst einzuführen (Einleitung von **Teil B**). Dies kann die Eigenschaften des Pentacens deutlich ändern, sodass eine neue Struktur-Eigenschafts-Beziehung der neuen Verbindungen von Nöten ist.

Teil A:

Synthese eines teilfluorierten Pentacens und
Tetracens

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung Teil A	1
1.1	Kristallstrukturen von verschiedenen Pentacenen	1
1.2	Synthese von Pentacenen	3
1.3	Synthese von substituierten Pentacenen	5
1.4	Synthese von Perfluoropentacenen 21	7
2	Zielsetzung	9
3	Syntheseplanung	10
4	Synthesedurchführung	12
4.1	Synthese des Naphthols 28	12
4.2	Synthese der unterschiedlichen Naphthaline des Typs 24 und 25	14
4.3	Verknüpfung der Naphthaline 39 und 47	17
4.4	Tetracene Synthese	26
5	Molekulare Eigenschaften und Kristallstruktur des 6F-Pentacens 38b	29
6	Zusammenfassung	34
7	Summary	35
8	Experimenteller Teil	36
8.1	Vorbemerkungen zum experimentellen Teil	36
8.2	Syntheses of naphthol 44	39
8.3	Syntheses of naphthaline 56	44
8.4	Syntheses of naphthaline 64	47
8.5	Syntheses of 6F-pentacene 38b	52
8.6	Syntheses of 4F-tetracene 78	64
8.7	Kristallographischer Anhang.....	77
9	Literaturverzeichnis	82

1 Einleitung Teil A

Durch die Anbringung von sterisch und/oder elektronisch unterschiedlichen Substituenten am Pentacen-Grundgerüst können sich dessen Eigenschaften grundlegend verändern. So stabilisieren elektronenziehende Substituenten (z.B. -F, -CF₃, -NO₂ oder -CN) das *HOMO* als auch das *LUMO*, indem sie die Grenzorbitale energetisch absenken. Dadurch wird eine Reaktion mit Luftsauerstoff erschwert.^[3] Zudem können die Pentacen-Derivate dadurch zu *n*-Typ-Halbleitern modifiziert werden (ähnlich zur Modifikation in **Teil B** dieser Arbeit). Eines der bekanntesten Pentacen-Derivate mit einem solchen Effekt ist das Perfluoropentacen (PFP), welches von Suzuki *et al.* in 2004 synthetisiert wurde (siehe Kapitel 1.4 Seite 7).^[20]

Elektronenschiebende Substituenten (z.B. -OR, -SR, -NR₂ oder -Alkyl) werden oft aus sterischen und löslichkeitsfördernden Gründen eingeführt und schirmen reaktive Positionen des Pentacen-Grundgerüsts ab. Außerdem haben Substituenten im Allgemeinen einen Effekt auf die Anordnung der Moleküle im Festkörper. Des Weiteren hängt die Ladungsträgermobilität eindeutig mit der Kristallstruktur zusammen. Deshalb soll im nächsten Kapitel zunächst auf diese genauer eingegangen werden.

1.1 Kristallstrukturen von verschiedenen Pentacenen

Anthony *et al.* konnte mit der Synthese des TIPS-Acetylen substituierten Pentacens (TIPS-PEN) einen Meilenstein in der Pentacen-Forschung setzen. Diese Verbindung zeichnet sich durch sehr gute Löslichkeit und hohe Stabilität gegenüber Licht und Luftsauerstoff aus.^[33] Dessen Kristallstruktur, als auch die von PFP und PEN als wichtigste Vertreter der Pentacen-Substanzklasse sollen folgend verglichen werden. Die Nomenklatur der Pentacene beschreibt dazu als längste Achse die kristallographische L-Achse (siehe Abbildung 2). Die kurze Seite des Pentacens wird durch die M-Achse beschrieben. Die N-Achse liegt orthogonal zur Zeichenebene und zum π -System.

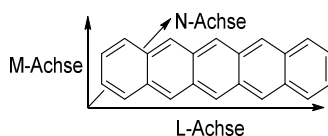


Abbildung 2: Pentacen und seine kristallographischen Achsen.

Bei einem Vergleich der Kristallstrukturen der drei Moleküle fällt zunächst auf, dass PEN und PFP beide ein Fischgrätenmuster (*herringbone*) annehmen, welches durch Kanten zu Fläche (π -System) Wechselwirkungen (*edge to face*) charakterisiert ist (Abbildung 3).^[34] Im PEN nehmen die Moleküle zueinander einen Winkel von 51.9° ein, während bei PFP die Moleküle annähernd orthogonal zueinander mit einem Winkel von 91.2° stehen. Intermolekulare C-C-Abstände sind für PEN meist länger als 3.64 Å, hingegen liegen diese für PFP zwischen 3.22-3.25 Å und sind somit kürzer als die Summe der VAN-DER-WAALS-Radien (3.40 Å). Der interplanare Abstand zwischen benachbarten PFP-Molekülen ist 3.21 Å und ist somit geringer als der Abstand zwischen Graphit-Schichten (3.35 Å).

Dies könnte an elektrostatischen Interaktionen zwischen negativ polarisierten Fluor-Atomen und positiv polarisierten Pentacen-Einheiten liegen.^[20]

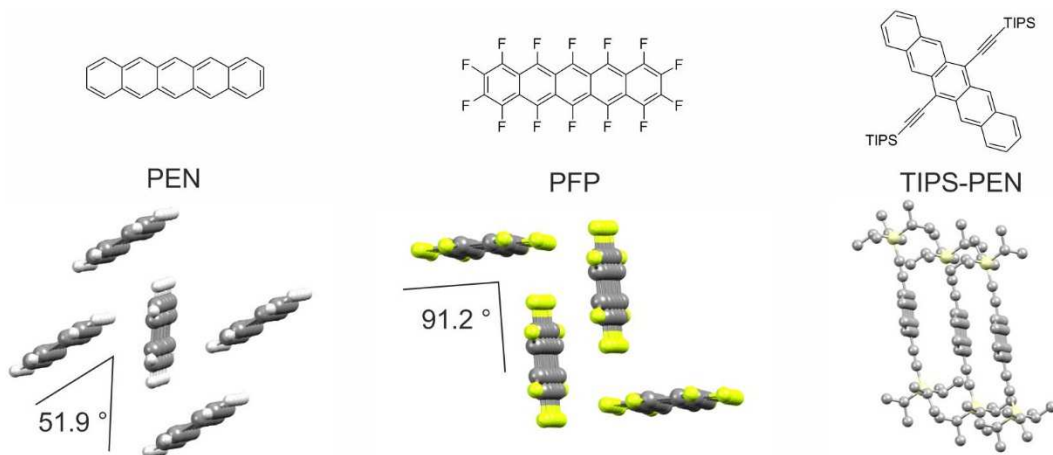


Abbildung 3: Vergleich von Kristallstrukturen von PEN, PFP und TIPS-PEN (H-Atome der Einfachheit halber nicht dargestellt) mit Blick entlang der L-Achse.

Bei TIPS-PEN sind hingegen zweidimensionale Stapel der Moleküle vorzufinden (Abbildung 3 und Abbildung 4). Dies ist bedingt durch den TIPS-Acetylen-Rest, welcher etwa halb so groß ist, wie das Pentacen breit ist (Hälfte der Länge der L-Achse; gut zu sehen in Abbildung 4 linke Seite).^[3] Dadurch kommen zwei räumlich benachbarte Moleküle verschoben entlang der L-Achse übereinander zum Liegen (Abbildung 4 rechte Seite mit Blick entlang der N-Achse). Aus diesem Grund ergibt sich ein π - π -Überlapp von zwei benachbarten Molekülen mit einem interplanaren Abstand von etwa 3.36 Å, was sich in erhöhten Ladungsträgermobilitäten von $\mu = 0.4 - 1.5 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ widerspiegelt.^[35] Vergleiche mit Ladungsträgermobilitäten von PEN $0.45 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ^[24] und PFP von $0.11 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.^[20]

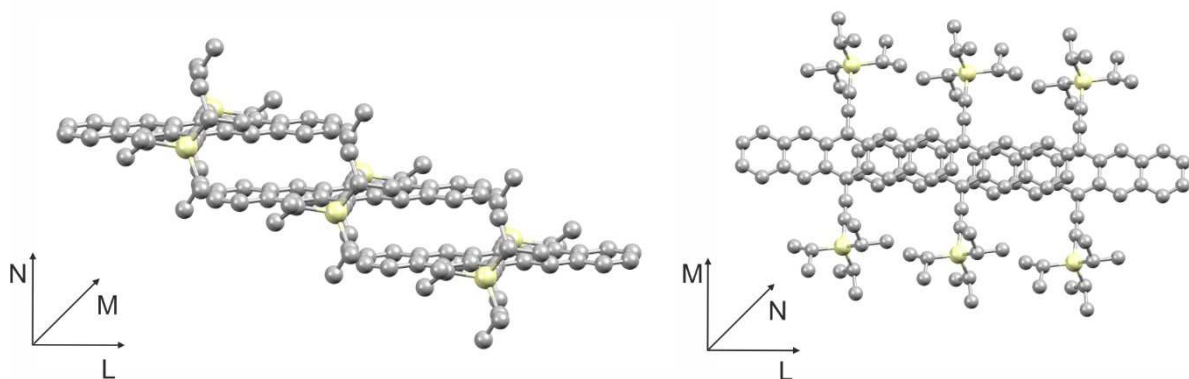


Abbildung 4: Kristallstruktur von TIPS-PEN mit Blick entlang der M- (links) und N-Achse (rechts; H-Atome der Einfachheit halber nicht dargestellt).

Eine Übersicht und einen Vergleich von anderen Kristall-Strukturmotiven von Pentacen-Derivaten lieferte Witte *et al.* in 2018.^[36] Auf diese soll hier jedoch nicht weiter eingegangen werden.

So konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche Substituenten sowohl die elektronischen als auch die Festkörper-Eigenschaften des Pentacen-Derivats enorm beeinflussen. Das Anbringen von elektronenziehenden Substituenten (wie z.B. Fluor-Atome) resultiert in Halbleitermaterialien, welche meist ambipolar sind aber auch eindeutigen *n*-Typ-Charakter aufweisen können. Außerdem können

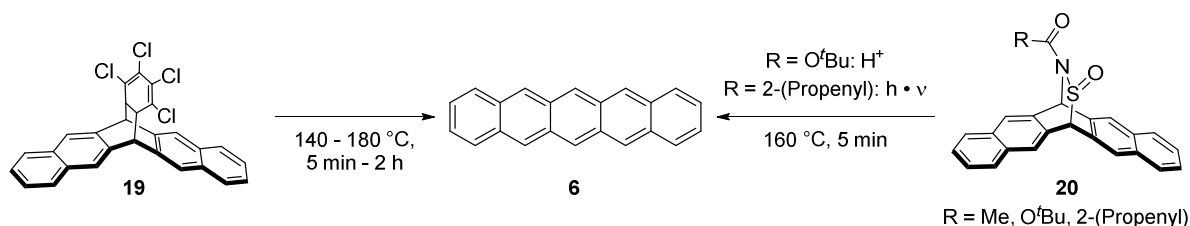
durch die Anbringung von verschiedene Substituenten unterschiedliche Packungsmotive im Kristall erhalten werden (vgl. PEN und TIPS-PEN). Dies kann sich z.B. in der Ladungsträgermobilität widerspiegeln.

1.2 Synthese von Pentacenen

Um die unterschiedlichen Substitutionsmuster an Pentacenen anschaulich erklären zu können lohnt es sich einen genaueren Blick auf die Synthese von Pentacenen zu werfen. Im Allgemeinen gibt es zwei unterschiedliche Synthesestrategien für Pentacene. Im Folgenden werden diese als indirekte Methode (Pentacene wird erst auf einer Oberfläche freigesetzt) und direkt Methode (Pentacene wird hergestellt und kann im Anschluss auf unterschiedliche Substrate aufgebracht werden) bezeichnet.^[3,37]

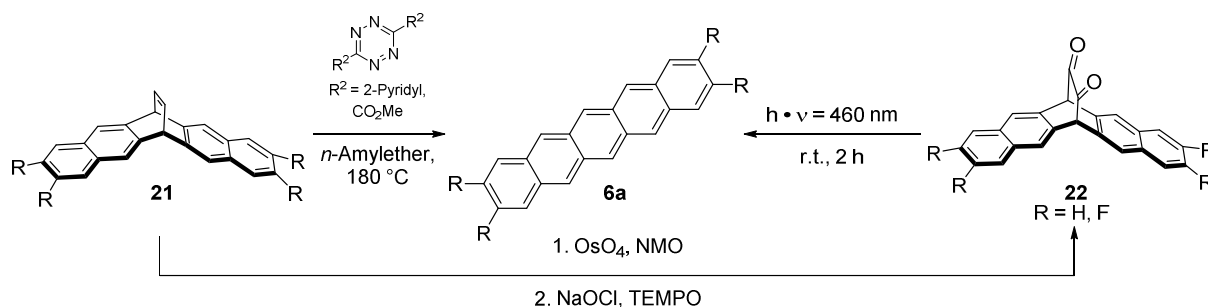
Bei der indirekten Methode werden Pentacene-Vorläufer-Moleküle synthetisiert, welche photochemisch aktive oder thermisch anregbare Abgangsgruppen tragen, sodass nach Aufbringung der Moleküle auf einem geeigneten Trägermaterial (unterschiedliche Metalloberflächen oder andere Substrate) das Pentacene durch Abspaltung der entsprechenden Abgangsgruppen freigesetzt wird.^[3] Der Vorteil bei Verwendung der indirekten Synthese-Route liegt in der hohen Löslichkeit der Vorläufer-Moleküle (verglichen mit Pentacene **6**), sodass diese leicht prozessiert werden können.^[3,37] Außerdem wird durch Entfernen der Abgangsgruppen unter Schutzgas oder im Hochvakuum ein hochgradig reiner Pentacenefilm erhalten, der frei von Oxidationsprodukten ist. So zeigte Müllen *et al.* bereits in 1996, dass es möglich ist bei erhöhten Temperaturen im Vakuum Pentacene **6** aus dem Vorläufer-Molekül **19** zu generieren (Schema 3).^[38] Das Eliminierungsprodukt des Tetrachlorbenzols wird im Vakuum entfernt, wodurch so erhaltenen Filme eine außerordentliche Reinheit aufweisen.

Später wurde gezeigt, dass unterschiedliche Sulfinamide des Typs **20** (mit R = Me)^[39] oder Thiolester^[40] ebenso durch Erhitzen in Pentacene **6** überführt werden können (Schema 3 rechts). Sulfinamide bringen dabei den Vorteil der einfachen Modifikation mit sich. So können Faktoren wie Löslichkeit, Stabilität oder die Methode der Abspaltung durch die Variation des Substituenten an der Amid-Gruppe gezielt eingestellt werden.^[3] Dadurch konnte z.B. mit R = O^tBu durch Säurekatalyse **6** freigesetzt werden.^[41] Im Falle von R = 2-(Propenyl) konnte durch die Bestrahlung des Vorläufer-Moleküls **20** mit UV-Licht **6** freigesetzt werden.^[42]



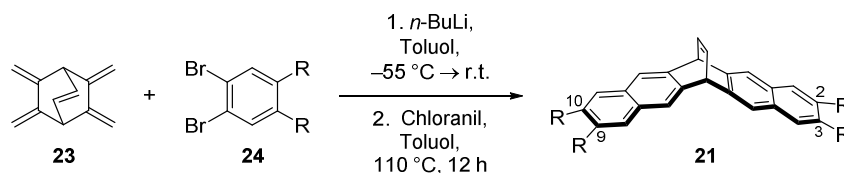
Schema 3: Indirekte Synthese von Pentacenen über die thermische bzw. photochemische Anregungen der Vorläufer-Moleküle **19** und **20**.

Ein mittlerweile gängiger Ansatz für die indirekte Pentacen Synthese geht über den Abbau der Ethylenbrücke des Vorläufer-Moleküls **21** (Schema 4 links). So können mittels einer DIELS-ALDER Retro-DIELS-ALDER-Sequenz mit unterschiedlichen Tetrazinen Pentacene des Typs **6a** generiert werden.^[43] Außerdem kann **21** in das Diketon **22** oxidativ überführt werden, welches durch Bestrahlung mit Licht zum Pentacen abgebaut werden kann (Schema 4 rechts).^[44] Vorteile liegen hier in der simplen Synthese von **21**. So konnte Bettinger *et al.* diese Sequenz verwenden, um ein teilfluoriertes Pentacen zu synthetisieren.^[45]



Schema 4: Indirekte Synthese von Pentacene über eine DIELS-ALDER Retro-DIELS-ALDER-Sequenz mit **21** oder über eine photochemische Anregung des Vorläufer-Moleküle **22**.

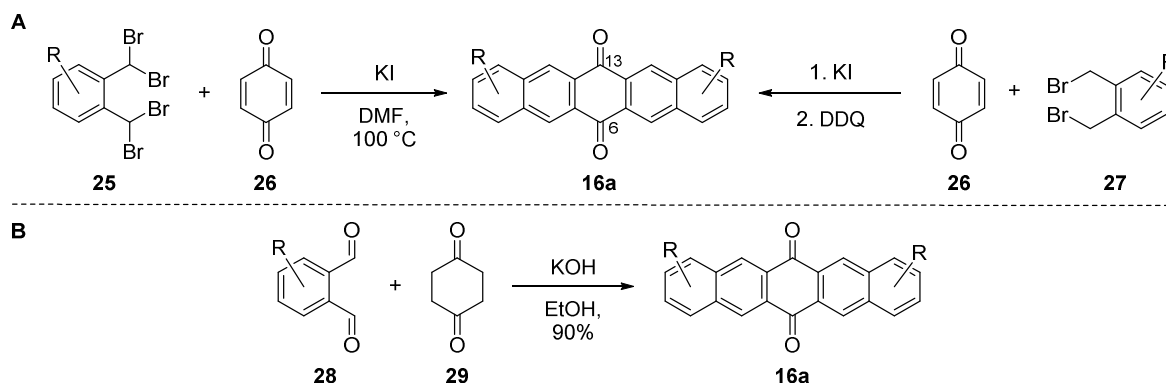
Vorläufer-Moleküle des Typs **21** sind einstufig über eine doppelte DIELS-ALDER-Reaktion des *in situ* gebildeten Arins aus **24** und dem Pentaens **23**^[46] zugänglich (Schema 5).^[43] Dies erklärt auch, warum Substituenten i. d. R. an den 2, 3, 9 und 10-Positionen zu finden sind und warum die so erzeugten Pentacene des Typs **6a** stets symmetrischen Charakter aufweisen. Zudem erklärt die Sequenz warum funktionelle Gruppen, welche mit BuLi reagieren würden, nicht toleriert werden.



Schema 5: Doppelte DIELS-ALDER-Reaktion des Pentaens **23** mit *in situ* erzeugten Arin aus **24**.

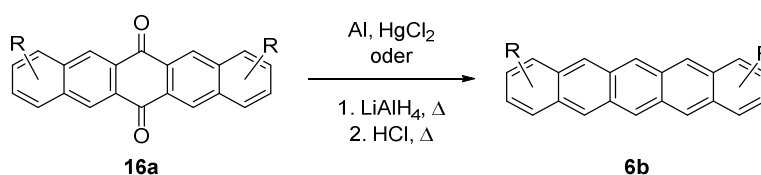
Die direkte Methode ist wesentlich älter und geht bis in das frühe 20. Jahrhundert zurück. So konnten Clar *et al.* schon 1929-30 unsubstituiertes Pentacen **6** erstmalig synthetisieren.^[47,48] Bei der direkten Methode bestehen heute zwei Synthesen für Pentacene. Beide Synthesen stellen zunächst 6,13-Pentacenchinon **16** dar (so wie auch Clar *et al.* in 1929)^[47], welches dann entweder direkt aromatisiert oder weiter funktionalisiert werden kann. So kann entweder Benzochinon (**26**) nach zweifacher DIELS-ALDER-Reaktion mit entsprechenden Dienen (Schema 6 A)^[49] oder aber 1,4-Cyclohexandion (**29**) nach einer vierfachen Aldol-Kondensation das Pentacenchinon **16a** bilden (Schema 6 B).^[50] Die direkte Methode zeichnet sich dadurch aus, dass viele unterschiedliche Funktionalisierungen am 6,13-Pentacenchinon **16** durchgeführt werden können, sodass eine ganze Reihe an Pentacen-Derivaten synthetisiert werden konnte.

Die Synthese geht von Tetrabromxylyl **25** oder Dibromxylyl **27** aus, welches zunächst mittels einer FINKELSTEIN-Reaktion in ein iodiertes Xylol überführt wird, welches *in situ* ein *ortho*-Chinodimethan bilden kann.^[51] Zwei Äquivalente reagieren dann im Sinne einer DIELS-ALDER-Reaktion mit Benzochinon (**26**) und liefern nach HX-Eliminierung oder Oxidation (Schema 6 **A** rechte Seite) 6,13-Pentacenchinon **16a**. Entsprechend unsymmetrische Derivate können erhalten werden, wenn die DIELS-ALDER-Reaktion mit 1,4-Anthracenchinon oder substituierten Derivaten anstatt Benzochinon **26** durchgeführt wird.^[51]



Schema 6: Diels-Alder-Route (**A**) und Aldolkondensations-Route (**B**) zum Pentacenchinon **16a**.

Alternativ kann eine Aldol-Kondensation des Diketons **29** mit Phthalaldehyd **28** oder substituierten Derivaten durchgeführt werden (Schema 6 **B**).^[40,50] Unsymmetrische Produkte können auch hier durch Wechsel des Startmaterials von Keton **29** zu einem anthracenbasierten Diketon erhalten werden.^[52] Aufgrund der Verwendung von starken Basen während der Aldol-Kondensation werden viele Substituenten nicht toleriert. Deshalb findet diese Methode nicht so viel Anwendung wie die zuvor beschriebene. Anschließende Aromatisierungen können durch unterschiedliche Reduktionsmittel das Pentacen **6b** erzeugen (Schema 7). Ältere Vorschriften verwenden dafür Aluminium-Alkoholate^[53] oder Aluminiumamalgam, wobei letzteres wegen seiner Giftigkeit durch Reduktion mit LiAlH_4 und anschließender Behandlung mit HCl substituiert wird.^[40]

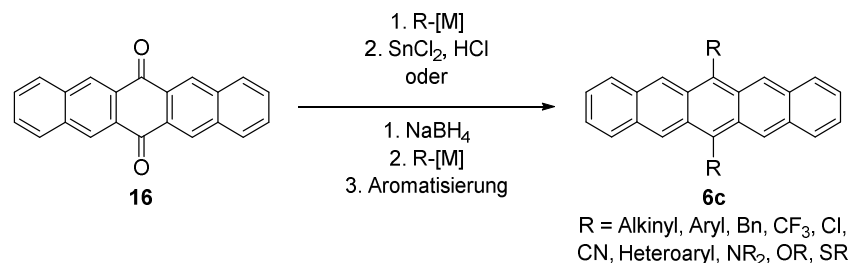


Schema 7: Reduktion des Pentacenchinons **16a** zu Pentacen **6b**.

1.3 Synthese von substituierten Pentacenen

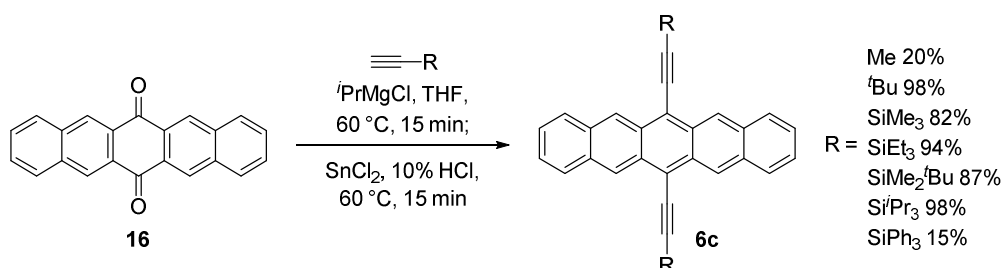
Resultierend aus der relativ simplen Synthese von 6,13-Pentacenchinon **16** findet sich das größte Spektrum von Substituenten der Pentacene an der 6,13-Position. Dazu werden zunächst unterschiedliche Nucleophile am Chinon angebracht und im Anschluss die entstandenen Alkohole reaktiv entfernt (Schema 8). Alternativ kann zunächst das Chinon **16** zum Diol reduziert werden, um die Alkohole dann zu substituieren, bevor eine oxidative Aromatisierung erfolgt. Hierzu gibt es eine ganze Fülle von unterschiedlichen Nucleophilen, welche oft als Organolithium-Verbindung,

GRIGNARD-Verbindung oder schlicht in ihrer deprotonierten Form eingesetzt werden.^[54] Die am häufigsten verwendeten Substituenten sind -SR^[55,56], -Aryl^[55,57-59], -Heteroaryl^[58,59] und -Alkyl^[33,60], jedoch finden sich in der Literatur auch Beispiele für -Alkenyl^[61,62], -NR₂^[63], -OR^[64], -Cl^[63], -CN^[65], -CF₃^[64] oder -Bn^[66]. Koert *et al.* zeigten außerdem, dass es möglich ist Pentacene mit zwei unterschiedlichen Substituenten an der 6,13-Position zu synthetisieren.^[67]



Schema 8: Synthese von 6,13-disubstituierten Pentacenen des Typs **6c**.

Aufgrund der sehr hohen Vielfalt an unterschiedlichen Alkyl-Substituenten soll auf diese etwas genauer eingegangen werden. Anthony *et al.* führten diese Reste am Pentacen **6c** in 2001 ein.^[33] Eine Übersicht für die unterschiedlichen Alkyl-Reste an 6,13-Position ist in Schema 9 gezeigt.^[60] Seither wurden viele Derivate mit Alkyl-Substituenten an fast jeder Position des Pentacens synthetisiert.

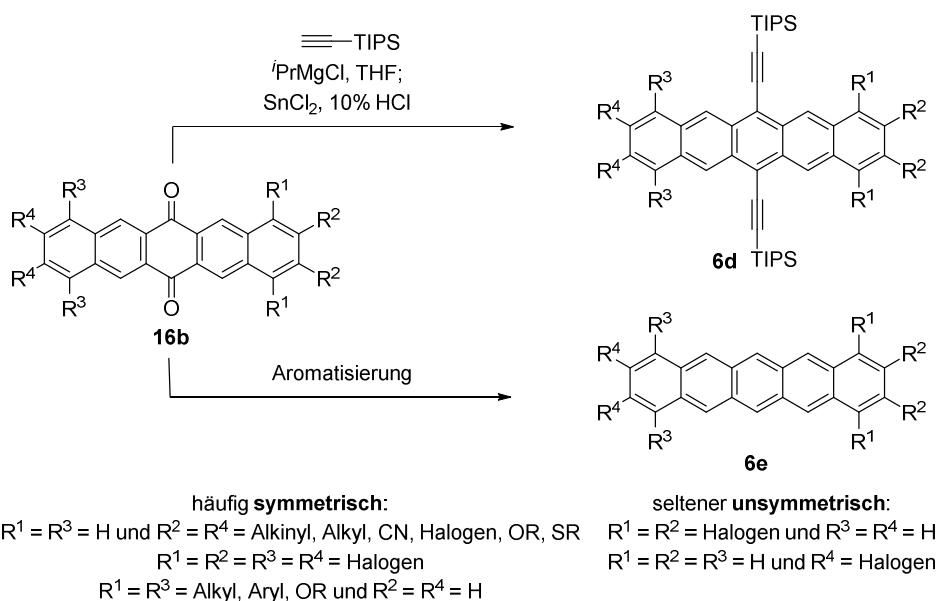


Schema 9: Synthese von 6,13-dialkylsubstituierten Pentacenen des Typs **6c**.

Besonders etabliert hat sich der TIPS-Acetylen-Rest. Dies liegt zum einen an hohen Ausbeuten während der Synthese, bedingt durch die verbesserte Löslichkeit in unterschiedlichen organischen Lösungsmitteln im Vergleich zu unsubstituierten Pentacen **6** und die damit einhergehende vereinfachte Reinigung der Verbindungen. Zum anderen zeigen TIPS-Acetylen substituierte Pentacene des Typs **6c** aber auch verbesserte Kristallpackungen im Festkörper, was in effektiveren intramolekularen Ladungstransport und damit in erhöhten Ladungsträgermobilitäten resultiert.^[33] Das Kristallpackungsmuster ist in Kapitel 1.1 Seite 1 genauer beschrieben.

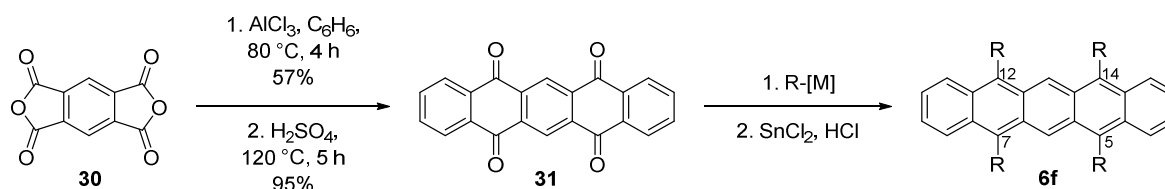
Aufgrund dieser verbesserten Festkörper-Eigenschaften finden sich in vielen Pentacenen, zusätzlich zu TIPS-Acetylen-Resten an der 6,13-Position, Substituenten an den äußeren Ringen. Synthetisch werden meist nach Schema 6 unterschiedlich substituierte Pentacenchinone dargestellt^[61,68-72], welche entweder direkt reduktiv aromatisiert werden oder oft zu TIPS-Acetylen substituierten Pentacenen des Typs **6d** weiter umgesetzt werden können (Schema 10).^[68-71,73,74] Zusätzlich dazu gibt es unsymmetrisch substituierte Pentacene mit und ohne TIPS-Acetylen-Substituent an 6,13-Position.^[74,75]

Sowie weitere Derivate mit anderen Resten an der 6,13-Position.^[55,58,62] Tolerierte Reste sind -Alkyl, -Alkynyl, -CN, -Halogen, -OR und -SR.



Schema 10: Synthese unterschiedlich am äußeren Ring substituierter Pentacene des Typs **6d** und **6e**.

Andere Pentacene des Typs **6f** mit Substituenten an 5,7,12,14-Position sind weitaus seltener und werden i. d. R. aus dem Pentacentetraon **31** hergestellt (Schema 11). Dieses wird durch doppelte FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von Benzol mit Benzoltetracarbonsäureanhydrid **30** und anschließend erneuter doppelter FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung der entstandenen Carbonsäure erhalten.^[76] Aufgrund der relativ harschen Reaktionsbedingungen werden kaum weitere Substituenten toleriert. Meistens werden im Anschluss Alkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Reste eingeführt.^[55,77]

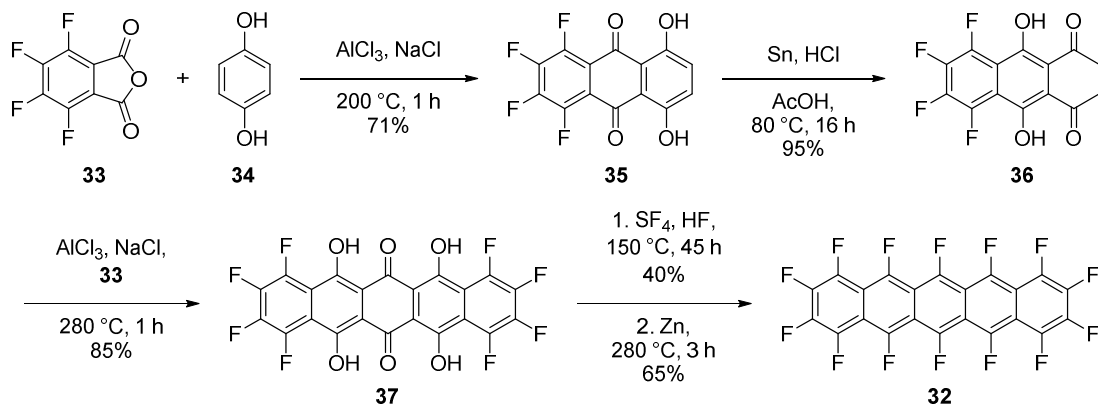


Schema 11: Synthese und Funktionalisierung von Pentacentetraon **31**.

1.4 Synthese von Perfluoropentacenen **32**

Wie bereits anfangs erwähnt, soll nun auf die Synthese von Perfluoropentacenen **32** eingegangen werden, da es in der Reihe der Pentacene eine besondere Rolle einnimmt. Die Synthese von **32** stellte eine große Herausforderung dar, da es nicht aus einer der zuvor gezeigten Syntheserouten durch weitere Derivatisierungen erhalten werden kann. Suzuki *et al.* stellten dazu in 2004 eine elegante Syntheseroute dar (Schema 12).^[20] Die Synthese beginnt mit einer doppelten FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von Hydrochinon **34** mit Tetrafluorophthalsäureanhydrid **33**. Das erhaltene Anthrachinon **35** kann durch Reduktion mit Zinn unter sauren Bedingungen zum Dihydroanthrachinon **36** reduziert werden. Eine erneute doppelte FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung mit Tetrafluorophthalsäureanhydrid **33** ergibt das substituierte Pentacenchinon **37**. Eine Deoxofluorierung von **37** gefolgt von reduktiver Entfernung von

Fluor mittels Zink, ergibt das Perfluoropentacen (PFP) **32** in einer respektablen Ausbeute über lediglich fünf Reaktionsschritte.



Schema 12: Fünfstufige Synthese von Perfluoropentacen **32** nach Suzuki *et al.*

Wie eingangs erwähnt kann durch die elektronenziehenden Fluor-Substituenten eine negative Ladung im PFP gut stabilisiert werden, sodass es als *n*-Typ-Halbleiter fungieren kann. Da es sich also elektronisch komplementär zum unsubstituierten Pentacen **6** verhält, wurden Kristallstrukturen, die *HOMO-LUMO*-Anregungsenergien, die Prozessierbarkeit sowie Ladungsträgermobilitäten intensiv untersucht und verglichen.^[78]

2 Zielsetzung

Obwohl das Forschungsgebiet der organischen Halbleiter bereits intensiv untersucht ist und wird, bestehen nach wie vor offene Fragen zu Struktur-Eigenschafts-Beziehungen. So konnte zwar eine ganze Fülle von unterschiedlichen kleinen Molekülen auf Pentacen-Basis hergestellt und sowohl im Festkörper als auch in Lösung charakterisiert werden, jedoch werden weiterhin Modellsysteme benötigt, die Eigenschaften wie z.B. den Ladungstransport in Abhängigkeit von unterschiedlichen Polymorphismen untersuchen.

Dazu sollte ein halbseitig fluoriertes Pentacen - mit Fluor-Substituenten entlang der L-Achse - synthetisiert werden (Abbildung 5) und im Anschluss seine Struktur-Eigenschafts-Beziehung untersucht werden.

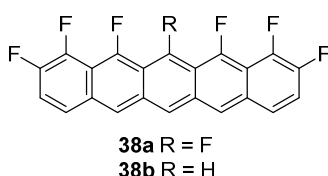


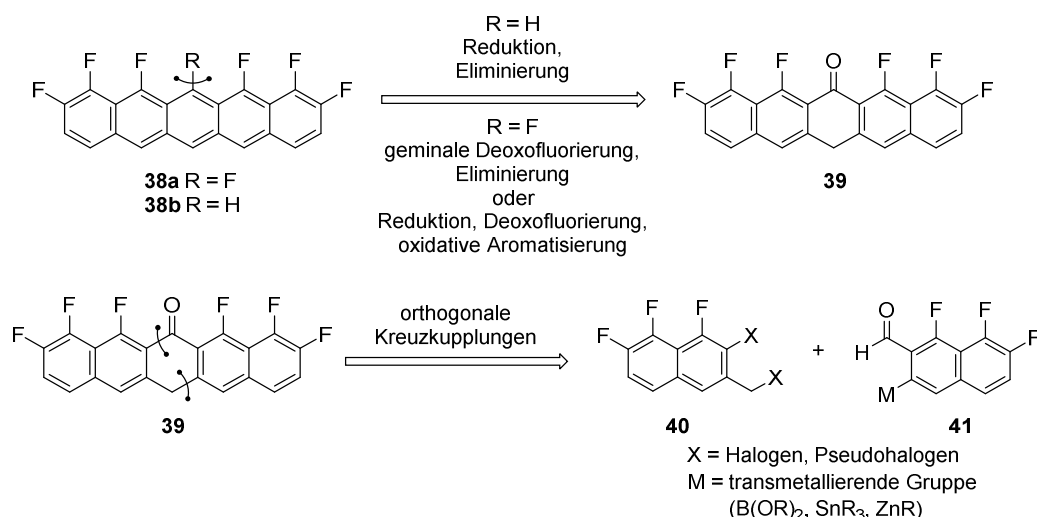
Abbildung 5: Zielstrukturen des vorliegenden Projekts.

Formal sind Verbindungen **38a** und **38b** als eine Mischung aus PEN **6** und PFP **32** zu betrachten, sodass sie Eigenschaften von beiden literaturbekannten Vertretern aufweisen könnten. Deshalb sollten nach erfolgreicher Synthese in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Witte (Philipps-Universität Marburg; molekulare Festkörperphysik) die molekularen Eigenschaften untersucht und mit denen von PEN und PFP verglichen werden.

Besonders interessant ist, ob das teilfluorierte Pentacen **38** selbstkomplementäre Strukturen im Festkörper bildet, was seine Funktionsweise als organischen Halbleiter stark beeinflussen könnte. Außerdem stellt sich die Frage ob das teilfluorierte Pentacen **38** unterschiedliche Polymorphismen abhängig des Trägersubstrats ausbilden kann.

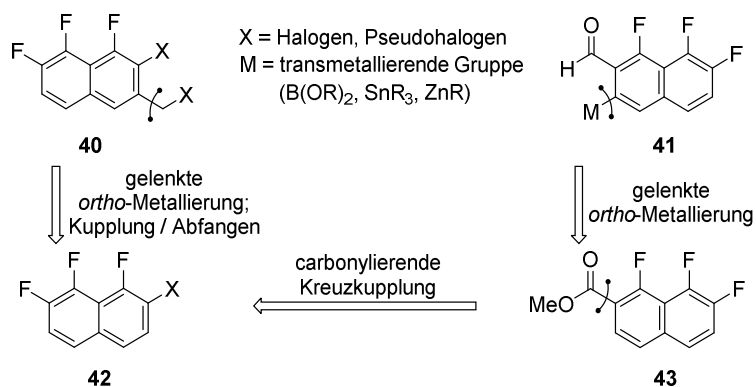
3 Syntheseplanung

Ein in der AG Koert gängiger retrosynthetischer Ansatz von Pentacenen beruht darauf zwei Molekülhälften zu synthetisieren, diese zu kombinieren und durch einen finalen Ringschluss schrittweise aufzubauen.^[79–83] Dadurch können zwei unterschiedliche Naphthalin Derivate unabhängig voneinander synthetisiert werden, wobei diese in der Regel aus einem gemeinsamen Vorläufer stammen (Schema 13).^[80,82,83] Durch zwei zueinander orthogonale Kreuzkupplungen können die Naphthaline dann miteinander verknüpft werden, um stufenweise den mittleren Ring aufzubauen, sodass auch unsymmetrische Derivate synthetisch zugänglich sein sollten. Pentacen-Derivate **38b** mit R = H sollen durch einen Reduktions-Eliminierungs-Mechanismus erhalten werden, wobei für R = F zwei mögliche Strategien bestehen. Sowohl durch eine geminale Deoxofluorierung gefolgt von einer Eliminierung, als auch durch Reduktion, Deoxofluorierung und oxidativer Aromatisierung sollte das halbfluorierte Pentacen **38a** erhalten werden können.

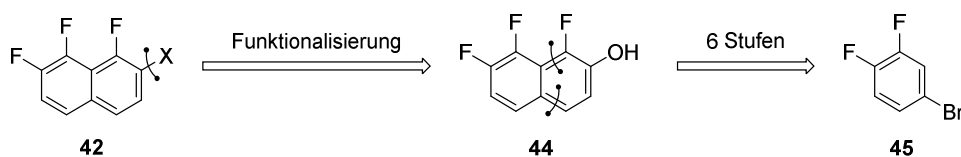


Schema 13: Retrosynthetischer Schnitt der Pentacene **38a** und **38b** durch Aufbau des mittleren Ringes aus zwei Naphthalin Derivaten **40** und **41**.

Verbindungen **40** und **41** sollen auf einen gemeinsamen Vorläufer **42** zurückgeführt werden (Schema 14). Dieser soll in wenigen Syntheseschritten in guten Ausbeuten und in einem großen Maßstab zugänglich sein. Um die beiden fehlenden Kohlenstoffe des Grundgerüsts zum Aufbau des mittleren Rings bereits mitzubringen, müssen sie in frühen Vorstufen an das Naphthalin-Gerüst angebracht werden. Das Benzylhalogenid **40** soll durch eine gelenkte *ortho*-Metallierung mit einer anschließenden Kreuzkupplung bzw. durch Abfangen der Metallspezies mit einem geeigneten Elektrophil aus **42** erhalten werden. Aldehyd **41** wiederum kann auf den Ester **43** zurückgeführt werden, der eine *ortho*-Metallierung einleiten könnte. Ester **43** kann durch eine carbonylierende Kreuzkupplung aus Naphthalin **42** erhalten werden.


 Schema 14: Retrosynthetischer Zugang für **40** und **41** aus Naphthalin **42**.

Da teilfluorierte Naphthaline des Substitutionsmusters von **42** nicht kommerziell erhältlich sind, sollte dieses nach einer Vorschrift von Inoue *et al.* synthetisiert werden.^[84] Die Funktionalisierung des Naphthols **44** ergibt Verbindung **42**, welche entweder ein Pseudohalogenid oder eine dirigierende Gruppe trägt (Schema 15).


 Schema 15: Literaturbekannte Synthese des Naphthols **44** und weitere Funktionalisierung zu **42**.^[84]

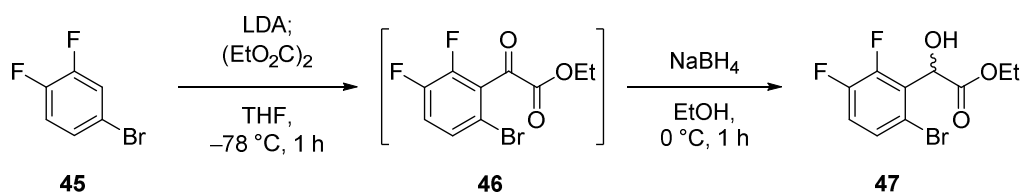
4 Synthesedurchführung

Das vorliegende Projekt wurde von Anna Lonny Christa Schiller und Yvonne Grell im Rahmen ihrer Masterarbeiten begonnen und in Zusammenarbeit mit Matthias Tripp im Rahmen seiner Promotion durchgeführt und abgeschlossen.^[82,83]

4.1 Synthese des Naphthols **44**

Die Synthese des Naphthols **44** sollte nach der literaturbekannten sechsstufigen Syntheseroute von Inoue *et al.* durchgeführt werden.^[84] Diese Synthese wurde bereits von A. L. C. Schiller und Y. Grell im Rahmen ihrer Masterarbeiten reproduziert und in einigen Syntheseschritten verbessert. Es galt daher die von ihnen entwickelte und verbesserte Syntheseroute zu reproduzieren. Aufgrund einer hohen Anzahl an Folgestufen aufbauend auf das Naphthol **44** wurde die Synthese im 10 g Maßstab (ausgehend von **45**) durchgeführt. Genaue Details der Synthese sind den Masterarbeiten sowie der Publikation zu entnehmen.^[82,83,85]

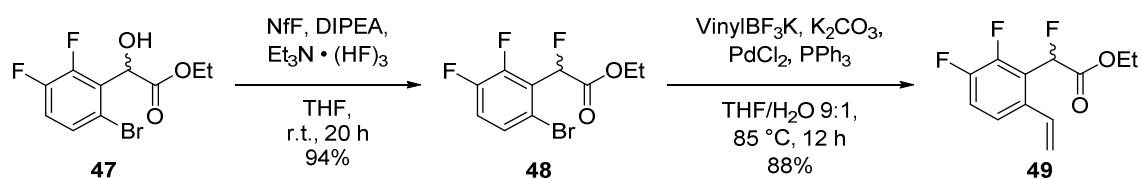
Die Synthese beginnt mit der Lithiierung des Startmaterials **45**. Da die 3-Position des 4-Brom-1,2-difluorbenzols (**45**) aufgrund der beiden *ortho*-Halogene besonders acide ist, wird an dieser Stelle lithiiert. Das entstehende Anion wurde dann bei tiefen Temperaturen mit Oxalsäurediethylester abgefangen, sodass ein α -Ketoester **46** entsteht. Aufgrund der Instabilität wurde dieser in einem Eintopf-Verfahren direkt mit Natriumborhydrid reduziert (Schema 16). Das entstehende Racemat des Benzylalkohols **47** ist stabil und konnte in einer Ausbeute von 82% isoliert werden. Die Stereoinformation des Alkohols in **47** ist zu vernachlässigen, da das Stereozentrum in Folgestufen planarisiert bzw. zu einem aromatischen sp^2 -hybridisiertem Kohlenstoff wird (Schema 17).



Schema 16: Darstellung des Benzylalkohols **47**.

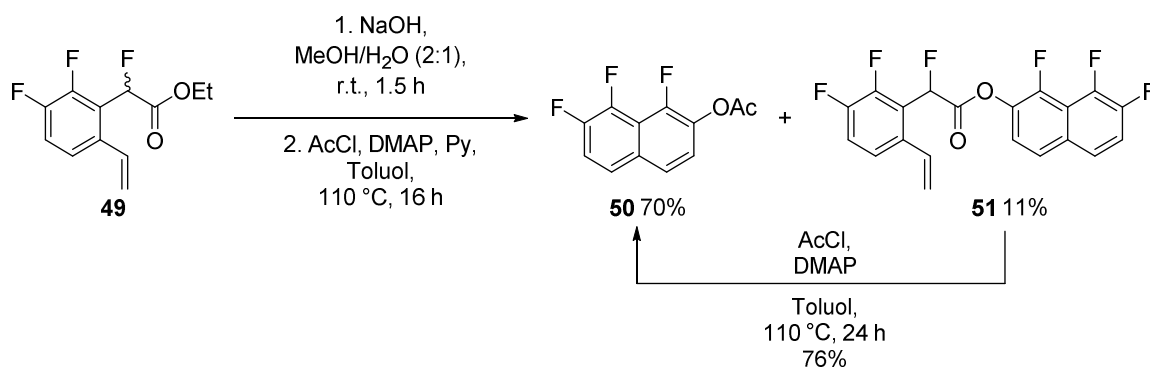
Im Folgeschritt sollte eine Deoxofluorierung stattfinden, welche nach den in der Publikation genannten Bedingungen mit Deoxofluor und HF • Py nur in sehr geringen Ausbeuten erfolgte. Deswegen wurde eine Variante von Huffman *et al.* durchgeführt.^[86] Dabei wird der Benzylalkohol **47** mit Nonafluor-1-butansulfonylfluorid (NfF) und Et₃N • (HF)₃ unter schwach basischen Bedingungen mit DIPEA umgesetzt. Die Autoren beschreiben, dass der Benzylalkohol in ein Sulfonat und damit in eine Abgangsgruppe überführt wird. Diese wird anschließend durch Fluorid-Ionen in Form eines S_N2-Mechanismus unter Inversion substituiert.^[86] Das Benzylfluorid **48** wurde in 94% Ausbeute isoliert. Anschließend wurde in einer SUZUKI-MIYAJIMA-Kupplung ein Vinylrest in 4-Position eingeführt. Als transmetallierende Spezies wurde das unter Laborbedingungen stabile, aber das auf Bor basierten Kupplungsreaktionen sehr reaktive Kaliumtrifluoroborat (RBF₃K) eingesetzt. Das Trifluoroborat setzt *in*

situ kleine Mengen der hochreaktiven Boronsäure frei, sodass diese im palladiumkatalysierten Mechanismus reagieren kann und Nebenreaktionen wie Homokupplung oder Protodeboronierung unterdrückt werden.^[87] Das Styrol Derivat **49** wurde in 88% Ausbeute isoliert.



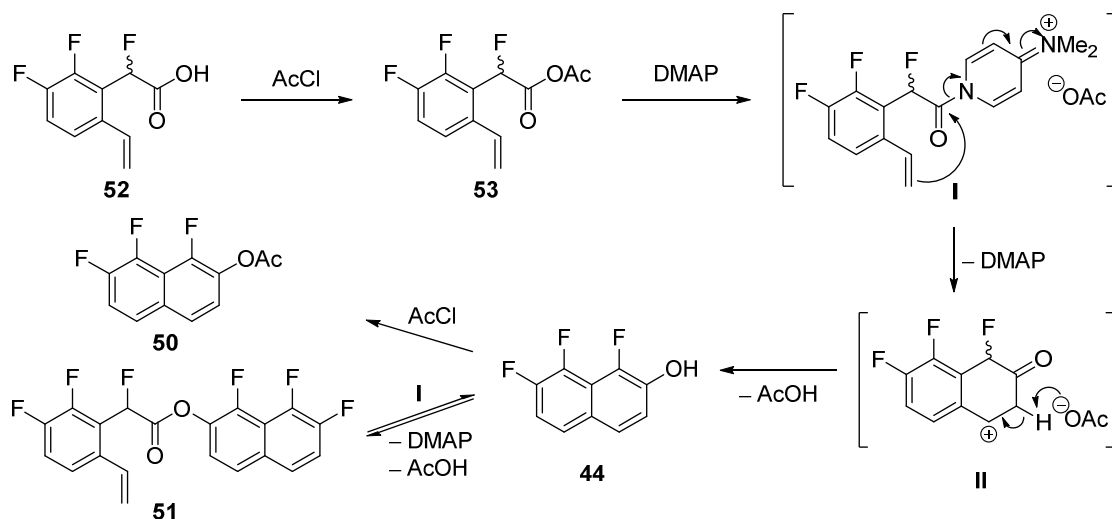
Schema 17: Darstellung der Deoxofluorierung mittels NfF und anschließender Suzuki Vinylierung zu **49**.

Im folgenden Schritt wurde der Ester **49** mit NaOH zur Säure in quantitativer Ausbeute verseift (Schema 18). Das Reaktionsgemisch wurde lediglich extrahiert und das Rohprodukt so für die nächste Stufe verwendet. Mittels Acetylchlorid (AcCl), Pyridin (Py) und *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) konnte die Carbonsäure in das Acetylnaphthol **50** in 70% Ausbeute überführt werden. Zusätzlich zum Cyclisierungsprodukt **50** entstand Verbindung **51** in 11% Ausbeute, welche durch die Reaktion mit einem Überschuss von jeweils 3.00 eq DMAP und AcCl in Toluol in 76% Ausbeute in das Acetylnaphthol **50** zurück überführt werden konnte.



Schema 18: Darstellung der Verseifung und anschließender Cyclisierung zum Acetylnaphthol **50**.

Der Mechanismus wird von den Autoren wie folgt beschrieben: Zunächst bildet sich aus der Carbonsäure **52** und dem AcCl ein gemischtes Anhydrid **53**, welches von DMAP angegriffen werden kann, sodass das Acylpyridinium-Ion **I** entsteht (Schema 19). Ein intramolekularer Angriff des terminalen Vinylrests an den Aktivester bildet unter Abspaltung von DMAP ein Benzylkation **II**, welches nach Deprotonierung und Tautomerisierung das Naphthol **44** ausbildet. Dieses kann dann mit AcCl zum Acetylnaphthol **50** bzw. mit einem zweiten Äquivalent der Zwischenstufe **I** unter Abspaltung von DMAP und Essigsäure zum Nebenprodukt **51** reagieren.^[84] Dabei handelt es sich jedoch um eine Gleichgewichtsreaktion, was an der Umwandlung von Ester **51** in Acetylnaphthol **50** mit einem Überschuss von DMAP und AcCl gezeigt werden konnte (Schema 18).



Schema 19: Postulierter Mechanismus der Cyclisierung nach Inoue *et al.*^[84]

Des Weiteren sind zwei weitere Zwischenstufen denkbar, welche Suzuki *et al.* in ihrer Totalsynthese von Furaquinocinen beschreiben (Abbildung 6). Das gemischte Anhydrid **53** sollte nach Eliminierung von Essigsäure ein Keten **III** bilden, welches nach einer COPE-Umlagerung und Tautomerisierung das Naphthol **44** ergibt. Außerdem ist ein Ketendiacetat **IV** denkbar, welches nach einer COPE-Umlagerung und einer anschließenden Eliminierung direkt das Acetylnaphthol **50** bildet.^[88,89]

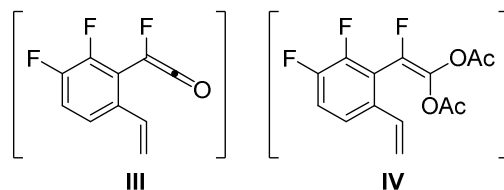
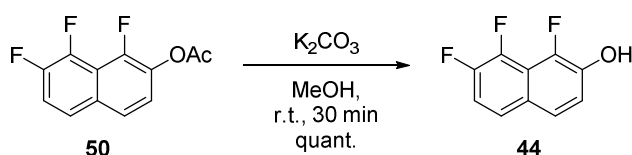


Abbildung 6: Weitere denkbare Zwischenstufen der Cyclisierung zum Acetylnaphthol **50** nach Suzuki *et al.*^[88,89]

Das Naphthol **44** konnte anschließend durch Verseifung mit K_2CO_3 in Methanol in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Schema 20).



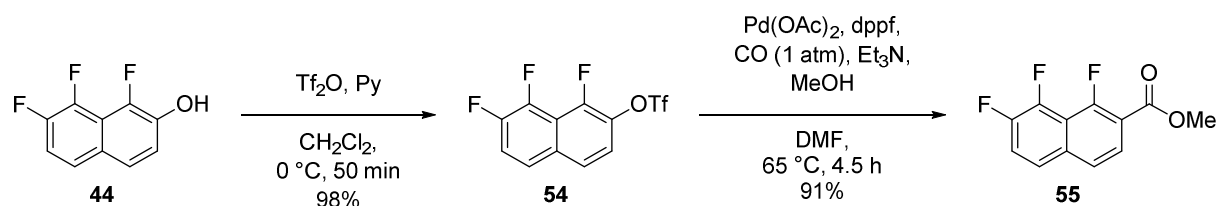
Schema 20: Verseifung des Acetylnaphthols **50**.

4.2 Synthese der unterschiedlichen Naphthaline des Typs **40** und **41**

Ausgehend von Naphthol **44** wurden zwei unterschiedliche Naphthalin-Bausteine synthetisiert. Zunächst wird die Synthese des Bausteins **41** mit einer transmetallierenden Gruppe beschrieben.

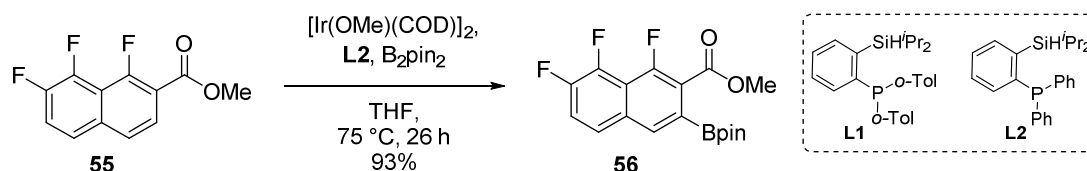
Das Naphthol **44** wurde mit Pyridin und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf_2O) in ein Pseudohalogenid **54** überführt, welches im nächsten Schritt in einer carbonylierenden Kreuzkupplung reagieren kann.^[90,91] Nach einer Vorschrift von Kruse *et al.* wurde als Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf) unter CO -Atmosphäre verwendet.^[90] Es waren keine

höheren CO-Drücke erforderlich, sodass es genügte das Reaktionsgemisch vorsichtig zu entgasen und unter CO-Atmosphäre zu setzen. Durch die Wahl von Methanol als Nukleophil konnte der Methylester **55** in 89% über zwei Stufen erhalten werden (Schema 21).



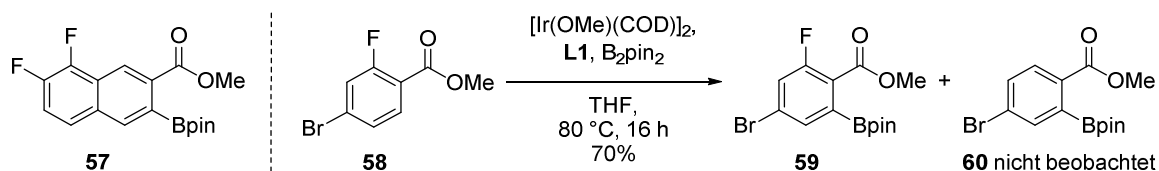
Schema 21: Carbonylierende Kreuzkupplung zum Ester **55**.

Der Methylester **55** konnte dann als dirigierende Gruppe für eine *ortho*-CH-Aktivierung verwendet werden (Schema 22). Nach einer Vorschrift von Smith *et al.* konnte unter Iridium-Katalyse mittels eines Silizium-Phosphor-Liganden die *ortho*-CH-Borylierung in 93% Ausbeute durchgeführt werden.^[92] Der Ligand **L1** ist nicht kommerziell erhältlich, deshalb wurde eine modifizierte Variante (**L2**) von Y. Grell im Rahmen ihrer Masterarbeit über zwei Stufen synthetisiert.^[83,92,93]



Schema 22: Iridium katalysierte CH-Borylierung zu Verbindung **56** nach Smith *et al.*^[92]

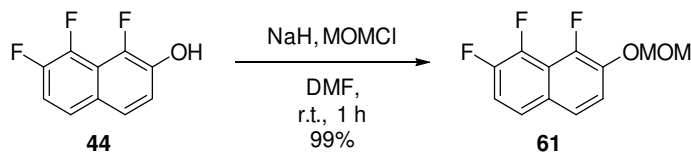
Als Nebenprodukt **57** fielen geringe Mengen eines Produkts an, welches nur zwei Fluor-Substituenten trägt (Schema 23 links). Dabei handelte es sich um das Produkt, bei dem der *ortho*-Fluor-Substituent durch ein Proton ausgetauscht wurde. Nach erfolgter *ortho*-CH-Borylierung dirigiert der Ester möglicherweise den Ir-Katalysator erneut, sodass dieser in die *ortho*-CF-Bindung insertieren kann. Dieser Bindungsbruch scheint kinetisch gehemmt, was sich in der geringeren Ausbeute widerspiegelt. Bei einem vergleichbarem Substrat **58** mit *ortho*-CH- sowie -CF-Bindung beschreibt Smith *et al.* kein ähnliches Nebenprodukt **60** (Schema 23 rechts).^[92]



Schema 23: Defluoriertes Nebenprodukt **57** der *ortho*-CH-Borylierung sowie Literaturbeispiel ohne vergleichbare Nebenreaktion.^[92]

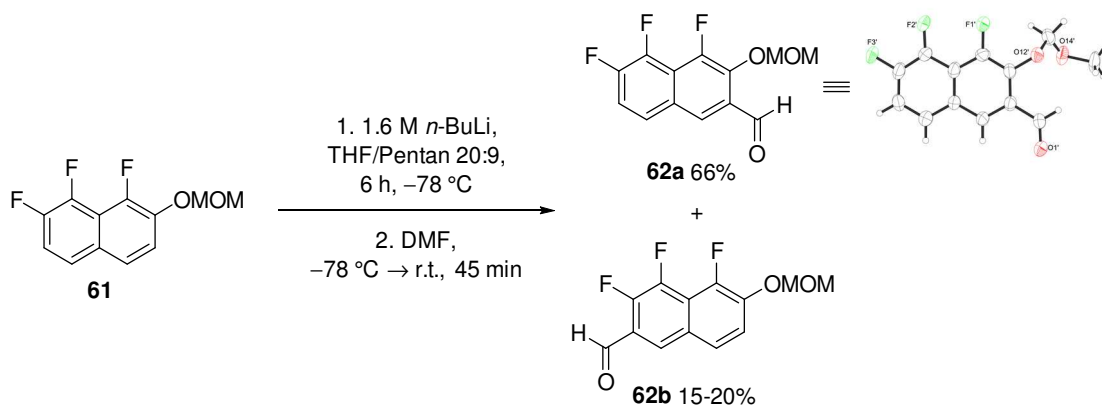
Da der erhaltene Borsäureester **56** nicht stabil gegenüber Kieselgel und Aluminiumoxid ist, konnte die Verbindung nicht säulenchromatographisch gereinigt werden und wurde als Rohprodukt weiter umgesetzt. Dadurch konnte das Nebenprodukt erst in Folgestufen abgetrennt werden.

Die Synthese des zweiten Bausteins des Typs **40** ausgehend von Naphthol **44** begann in der Einführung einer dirigierenden Gruppe. Durch Deprotonierung des Alkohols und Abfangen mit Methoxymethylchlorid (MOMCl) konnte der MOM-Ether **61** in 99% Ausbeute erhalten werden.



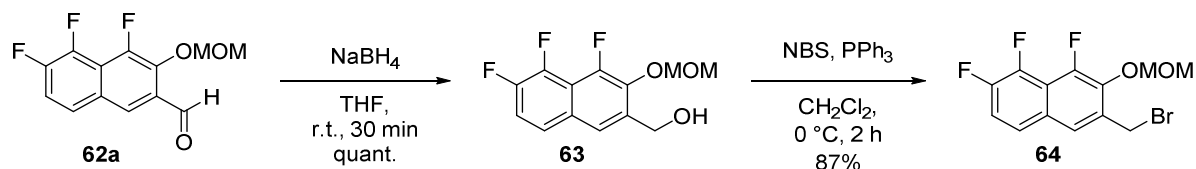
Schema 24: Einführung eines MOM-Ethers zu Verbindung **61**.

Schlösser *et al.* zeigte in 2004, dass MOM-Ether in teilfluorierten Phenolen Lithierungen sehr gut dirigieren können.^[94] In einer modifizierten Vorschrift ergab die Lithierung gefolgt von Abfangen mit DMF das gewünschte Produkt **62a** in 66% Ausbeute (Schema 25). In 15-20% Ausbeute entstand zusätzlich das unerwünschte Regioisomer **62b**, welches durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel abgetrennt wurde. Die Produkte konnten durch die Auswertung der 2D-NMR-Spektren eindeutig identifiziert werden. Zusätzlich wurde für das gewünschte Produkt **62a** eine Kristallstruktur erhalten, welche die Position des Aldehyds bestätigt. Durch Variation des Lösungsmittelgemisches verschob sich das Verhältnis der Regioisomeren zu Gunsten des unerwünschten Nebenprodukts **62b**. Außerdem waren die lange Reaktionszeit sowie die tiefen Temperaturen unabdingbar. Die Zugabe von Komplexbildnern wie *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) ergab ausschließlich das unerwünschte Regioisomer **62b**. Die komplexierende Rolle des MOM-Ethers wird dabei komplett von TMEDA übernommen, sodass an der acideren Position (*ortho* zum Fluor-Substituent) deprotoniert wird.



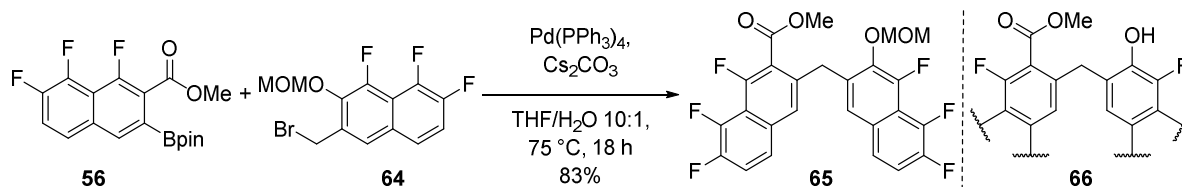
Schema 25: *Ortho*-Lithierung und abfangen mit DMF zu Aldehyd **62a** und **62b** und Kristallstruktur von **62a**.

Anschließende Reduktion des Aldehyds **62a** mit NaBH_4 ergab den Alkohol **63** (Schema 26). Dieser wurde mittels einer APPEL-Reaktion unter Verwendung von *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Triphenylphosphan (PPh_3) in 87% Ausbeute in das Benzylbromid **64** überführt.

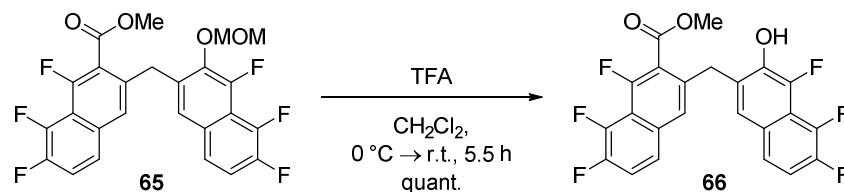
Schema 26: Reduktion und Appel Reaktion zu Benzylbromid **64**.

4.3 Verknüpfung der Naphthaline **56** und **64**

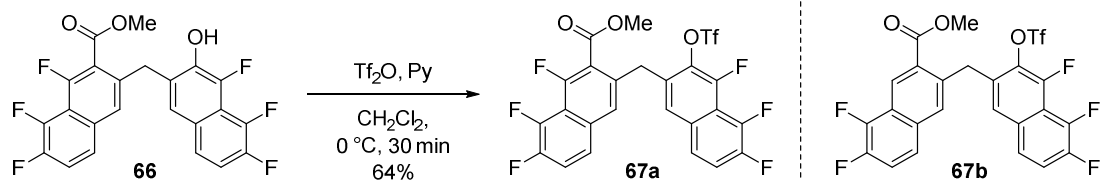
Mit den beiden Bausteinen **56** und **64** konnte nun der Aufbau des mittleren Rings des Pentacen-Grundgerüsts erfolgen. Ähnlich zu Vorarbeiten aus der Arbeitsgruppe sollten zunächst beide Bausteine mittels einer SUZUKI-Reaktion miteinander verknüpft werden.^[80,95] Unter Verwendung von Standard-Bedingungen konnte dies in guter Ausbeute von 83% realisiert werden (Schema 27). Zum Teil erfolgte bei der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel eine Entschützung des MOM-Ethers. Da die nächste geplante Reaktion jedoch vorsah die Schutzgruppe zu spalten, konnte das Gemisch der beiden Verbindungen **65** und **66** isoliert werden und so weiter verwendet werden.

Schema 27: SUZUKI Reaktion zum methylenverbrückten Binaphthyl **65** und **66**.^[80,95]

Anschließende Entschützung des MOM-Ethers konnte durch Verwendung von 5.00 eq Trifluoressigsäure (TFA) in quantitativer Ausbeute erzielt werden (Schema 28). Da Verbindung **66** aufgrund des Alkohol-Substituenten eine hohe Polarität besitzt, erwies sich die säulenchromatographische Reinigung vor allem für größere Substanzmengen als zeitintensiv. Deshalb genügte es das Reaktionsgemisch zu extrahieren, um eine hohe Reinheit zu erlangen.

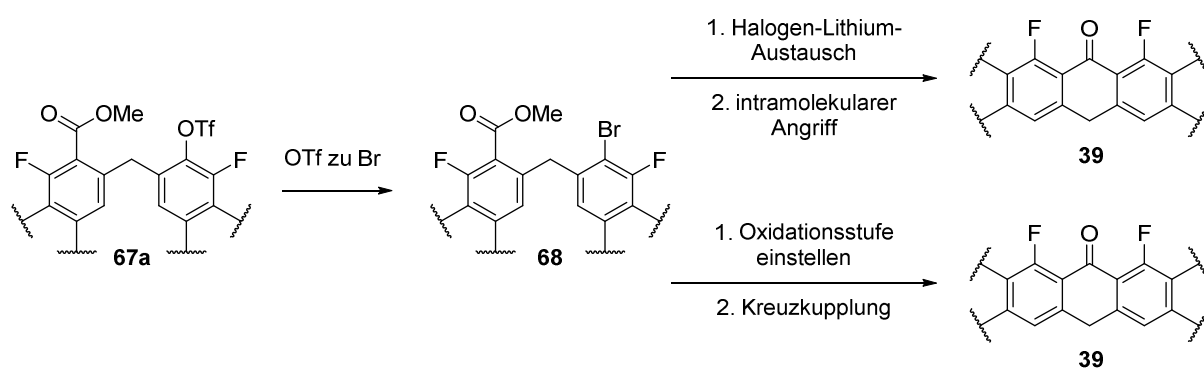
Schema 28: Entschützung des MOM-Ethers zum freien Alkohol **66**.

Um den Ringschluss durchführen zu können, sollte der Alkohol nun in ein Pseudohalogenid überführt werden. Dazu wurde der Alkohol **66** mit Trifluorsulfonsäureanhydrid (Tf₂O) umgesetzt (Schema 29). Das Triflat **67a** konnte in 64% Ausbeute isoliert werden. Des Weiteren war es erstmalig nach dieser Reaktion möglich das Nebenprodukt der *ortho*-Borylierung durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel abzutrennen. So konnte das 5F-Nebenprodukt **67b** in kleinen Mengen zusätzlich erhalten werden.



Schema 29: Triflierung des Alkohols **66** und 5F-Nebenprodukt **67b**.

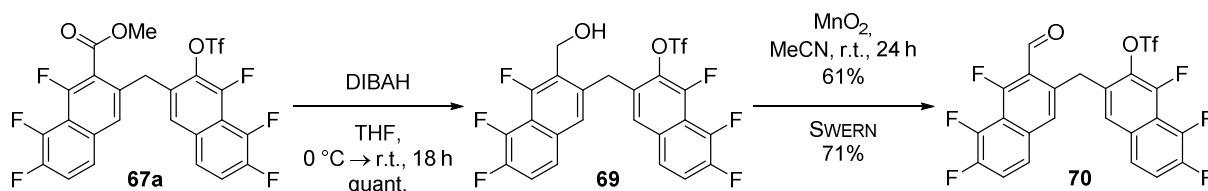
Das so erhaltene Pseudohalogenid könnte nun gegen ein Halogen ausgetauscht werden^[96–98], sodass ein anschließender Halogen-Lithium-Austausch, gefolgt von einem intramolekularen Angriff auf den Ester, den letzten Ring schließen könnte (ähnlich zu Arbeiten von Snieckus *et al.* oder Sarpong *et al.*; oberer Reaktionspfad in Schema 30).^[99] Alternativ sind außerdem Kreuzkupplungen zwischen Arylbromiden und Aldehyden oder Ketonen literaturbekannt (unterer Reaktionspfad in Schema 30).^[100]



Schema 30: Unterschiedliche Möglichkeiten des Ringschlusses eingeleitet durch einen Triflat-Brom-Austausch (die äußeren beiden Aromaten der Naphthaline sind der Übersichtlichkeit halber vereinfacht).

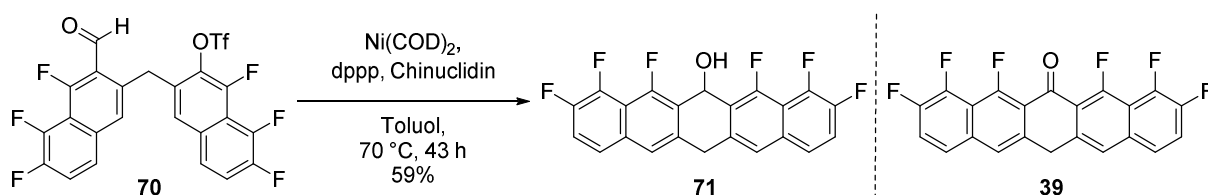
Zunächst wurde versucht das Triflat gegen einen Brom-Substituent auszutauschen. Dazu wurde eine Vorschrift von Ager *et al.* unter Verwendung von Tetra-*n*-butylammoniumbromid (TBAB) durchgeführt.^[96] In dieser Publikation werden ausschließlich elektronenarme Substrate zum entsprechenden Arylbromid umgesetzt, Fluor-Substituenten sind jedoch in keinem Beispiel vorhanden. Es konnte kein erwünschtes Produkt **68** erhalten werden. Alternativ wurden Vorschriften von Buchwald *et al.* und Hayashi *et al.* verwendet, bei denen unter Verwendung Palladium-^[97] bzw. Ruthenium-Katalyse^[98] der Brom-Substituent eingeführt wird. Es konnte kein erwünschtes Produkt isoliert werden. Da die Versuche das Triflat gegen einen Brom-Substituent auszutauschen scheiterten, wurden die in Schema 30 gezeigten Routen verworfen.

Als Alternative sollte eine Methode von Newman *et al.* verwendet werden, bei der Nickel katalysiert Aryltriflate mit Aldehyden eine C-C-Kupplung eingehen und ein Keton bilden.^[101] Newman verwendet hierfür den Begriff der Carbonyl-HECK-Reaktion. Um diese Reaktion durchführen zu können, musste zunächst die Oxidationsstufe des Aldehyds eingestellt werden. Dazu wurde der Methylester **67a** mit Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (DIBALH) reduziert und der erhaltene Alkohol **69** anschließend zum Aldehyd **70** oxidiert (Schema 31). Als Oxidationsmethode eignete sich sowohl die Verwendung von Braunstein (MnO_2) als auch eine SWERN-Oxidation.



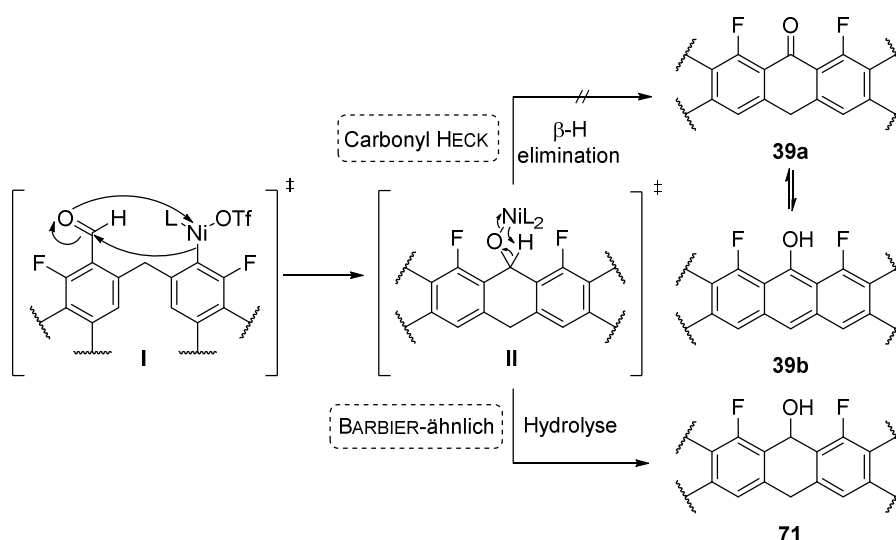
Schema 31: Reduktion des Methylesters **67a** und Oxidation zum Aldehyd **70**.

Der erhaltene Aldehyd **70** konnte dann in der Nickel vermittelten Ringschluss-Reaktion eingesetzt werden. Nach nur wenigen Versuchen konnte ein Produkt einer intramolekularen Reaktion isoliert werden. Dabei handelte es sich nicht um das erwartete Keton **39**, sondern um den Alkohol **71** (für die optimierten Bedingungen siehe Schema 32 und Tabelle 1 auf Seite 20).



Schema 32: Nickel vermittelter Ringschluss nach einer modifizierten Vorschrift von Newman *et al.* zum Alkohol **71**.

Mechanistisch kann dieses Resultat wie folgt erklärt werden: Nach der oxidativen Addition des Ni^0 in die C-OTf-Bindung (**I**) folgt eine BARBIER ähnliche Addition an die Aldehyd-Funktionalität, wie es auch für andere Übergangsmetalle beschrieben ist (Schema 33).^[102] Es entsteht Zwischenstufe (**II**). Bei der von Newman *et al.* beschriebenen intermolekularen Reaktion entsteht dann durch β -H-Eliminierung ein Keton. Die Ni^0 -Spezies wird baseninduziert zurück gebildet und kann einen weiteren Katalyse-Zyklus durchlaufen. Die Autoren belegen dies mittels entsprechender Kontrollexperimente.^[101]



Schema 33: Mechanistische Erklärung des Nickel vermittelten Ringschlusses zum Alkohol **71** (die äußeren beiden Aromaten der Naphthaline sind der Übersichtlichkeit halber vereinfacht).

Im vorliegenden Fall geht die Zwischenstufe **II** die β -H-Eliminierung jedoch nicht ein, sodass das Nickel-Alkoholat während der Aufarbeitung hydrolysiert wird. Dadurch wird der Alkohol **71** erhalten (Schema 33). Dieser Reaktionspfad erklärt auch, warum Newman *et al.* eine katalytische Variante mit

10 mol% Ni(COD)₂ verwenden, hier aber der stöchiometrische Einsatz von 1.00 eq Ni(COD)₂ erforderlich war. Durch die Wahl von höheren Reaktionstemperaturen wurde lediglich Zersetzung beobachtet, das Produkt der β -H-Eliminierung konnte nicht isoliert werden. Zusätzlich besteht die Problematik der Löslichkeit von Verbindung **39**. Wäre **39** entstanden, so ist nicht sicher, ob die Verbindung als Keton **39a** oder nach einer Keto-Enol-Tautomerie als Arylalkohol **39b** vorliegt. **39b** sollte aufgrund des großen aromatischen Systems eine sehr geringe Löslichkeit in den herkömmlichen organischen Lösungsmitteln aufweisen (siehe hierzu auch Schema 36 Seite 22).

Um die optimalen Reaktionsbedingungen der Ringschlussreaktion zu finden, wurden sowohl Base als auch der Ligand variiert. Zudem wurden die Reaktionstemperaturen und die unterschiedliche Stöchiometrie der Reagenzien untersucht. Eine Auswahl der wichtigsten Optimierungsbedingungen sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Repräsentative Auswahl von Optimierungsbedingungen.

Eintrag ^[a]	Ni(COD) ₂ [eq]	Ligand ^[b]	Base ^[c]	Zeit [h]	Temperatur [°C]	Ausbeute [%] ^[d]
1	0.2 eq	TriPhos	TMP	16 h	110 °C	21
2	0.2 eq	dppp	TMP	16 h	110 °C	25
3	1.0 eq	dppp	TMP	16 h	80 °C	37
4	1.0 eq	TriPhos	TMP	16 h	80 °C	16
5	1.0 eq	dppp	TMP	1 h; 72 h	r.t.; 70 °C	50
6	2.0 eq	dppp	TMP	1 h; 72 h	r.t.; 70 °C	43
7	1.0 eq	dppp	Chinuclidin	1h; 43 h	r.t.; 70 °C	59

^[a] Bei allen Ansätzen wurde als Lösungsmittel Toluol (0.1-0.2 M bezogen auf das Edukt) verwendet. ^[b] Das Katalysator/Liganden Verhältnis betrug 1:1.2. ^[c] Es wurde 1.00 eq Base verwendet. ^[d] Entspricht den isolierten Ausbeuten.

Zu Beginn der Optimierung wurde 0.20 eq des Nickel-Katalysators und 0.24 eq des Liganden TriPhos (Abbildung 7) verwendet (Eintrag 1). Als Base wurde 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TMP) eingesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 16 h bei einer Reaktionstemperatur von 110 °C konnten 21% des Produktes **71** erhalten werden. Durch die Wahl eines anderen zweizähligen Liganden in diesem Fall 1,3-Bis(diphenylphosphino)-propan (dppp) konnte die Ausbeute auf 25% leicht gesteigert werden (Eintrag 2; dppp wurde in der Publikation von Newman *et al.* in einer Optimierungstabelle angegeben und lieferte dort vergleichbare Ausbeuten wie TriPhos).

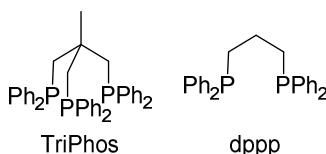
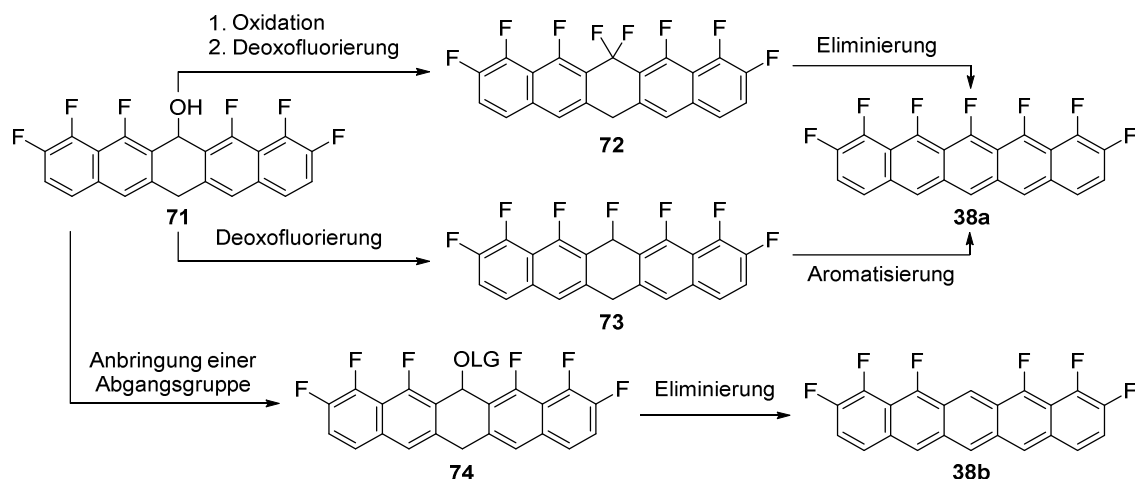


Abbildung 7: Struktur der verwendeten Liganden.

Auffallend war, dass die Produkt-Ausbeute etwa der eingesetzten Katalysatormenge entsprach, sodass dieser im Folgenden stöchiometrisch eingesetzt wurde. Einhergehend mit einer Erniedrigung der

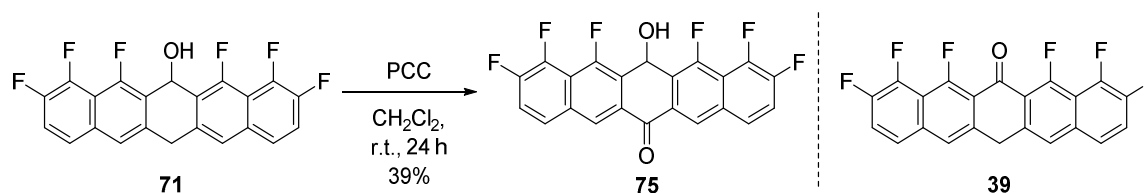
Reaktionstemperatur konnte die Ausbeute auf 37% gesteigert werden (Eintrag 3). Dieses Ergebnis ist zusätzlich im Einklang mit dem postulierten Mechanismus. Im Vergleich lieferten dieselben Reaktionsbedingungen, jedoch mit dem Wechsel des Liganden zu TriPhos geringere Ausbeuten von nur 16% (Eintrag 4). Aus diesem Grund wurden die folgenden Ansätze (Eintrag 5-7) mit dppp als Ligand durchgeführt. Große Erfolge konnten durch das Vorrühren des Reaktionsgemisches bei r.t. für 1 h gefolgt von 72 h bei 70 °C erzielt werden (Eintrag 5). Weitere Erhöhung der Äquivalente des Katalysators ergaben keine Ausbeute Steigerung (Eintrag 6). Die besten Ausbeuten wurden durch den Wechsel der Base zu Chinuclidin erhalten (Eintrag 7). Des Weiteren wurden Ansätze versucht, bei denen eine höhere Verdünnung eingesetzt wurde, keine Base verwendet wurde, der Katalysator in mehreren Portionen zugegeben wurde und der Ligand mit dem Katalysator vorgerührt wurde, bevor er zum Reaktionsgemisch zugegeben wurde. Alle diese Variationen ergaben keine Verbesserung der Ausbeute.

Mit Alkohol **71** sollte folgend die Möglichkeit bestehen zwei unterschiedliche Pentacene-Derivate zu synthetisieren (**38a** und **38b** in Schema 34). Dazu wurde untersucht, ob der Benzylalkohol **71** oxidiert werden kann, um anschließend eine geminale Deoxofluorierung^[103,104], gefolgt von einer Eliminierung und damit einhergehender Aromatisierung, durchzuführen (oberer Reaktionspfad in Schema 34). Alternativ sollte eine Deoxofluorierung auf der Oxidationsstufe des Alkohols^[104,105] gefolgt von einer Aromatisierung durchgeführt werden, um dasselbe Produkt zu erhalten (mittlerer Reaktionspfad in Schema 34). Verbindung **38b** sollte durch die Anbringung einer geeigneten Abgangsgruppe und anschließender Eliminierung erhalten werden (unterer Reaktionspfad in Schema 34).



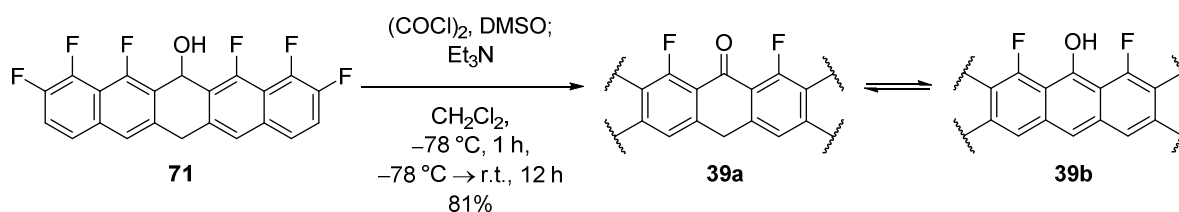
Schema 34: Unterschiedliche Reaktionspfade zur Synthese der Pentacene **38a** und **38b** (LG = Abgangsgruppe).

Zunächst wurde der obere Reaktionspfad, also die Oxidation des Benzylalkohols **71**, untersucht. Als Oxidationsmittel wurde Pyridiniumchlorochromat (PCC) gewählt, welches statt der Oxidation des Alkohols ein Keton an der sehr aciden doppelten Benzylposition einführte (Schema 35). Das Produkt wurde aber nur in sehr geringen Mengen erhalten und lediglich über NMR analysiert. Da diese Reaktion nicht zielführend war, wurden alternative Oxidationsmethoden durchgeführt.



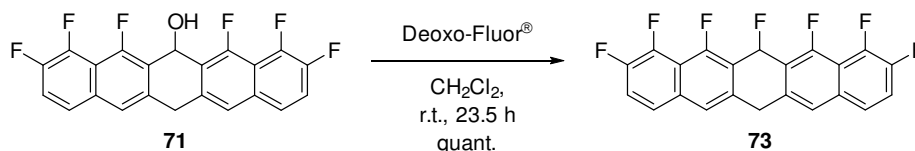
Schema 35: PCC-Oxidation zum Hydrochinon **75** statt des erwarteten Ketons **39**.

Bei einer SWERN-Oxidation konnte schließlich ein neuartiges Produkt isoliert werden, welches eine sehr geringe Löslichkeit in den herkömmlichen organischen Lösungsmitteln aufwies (Schema 36). Dazu wurde die SWERN-Reaktion im klassischen Sinne durchgeführt, sodass während des Erwärmens der Reaktion von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf r.t. ein Farbumschlag von schwach gelb über grün zu dunkel blau bis lila auftrat. Zusätzlich entstand eine Suspension, sodass die Farbe in dem sich abscheidenden Feststoff begründet war. Der Farbverlauf könnte mit der eintretenden Oxidation des Benzylalkohols **71** und der mit **39a** in Tautomerie stehenden Struktur **39b** erklärt werden. Das große π -System in **39b** sollte energiereiches Licht absorbieren (bis ungefähr 550-600 nm ist durchaus typisch für Pentacenderivate)^[106], sodass die Verbindung **39b** in der Komplementärfarbe blau erscheint. Das Produkt fiel zusätzlich aus dem Reaktionsgemisch aus, konnte abgetrennt und mit unterschiedlichen organischen Lösungsmitteln sowie Wasser gewaschen werden. Als Analytik konnte aufgrund der geringen Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln kein NMR erfolgen. Lediglich eine Massen-Analytik gab Ausschluss über das Produkt und lieferte eine hochauflösende Masse der erwarteten Verbindung **39**. Zusätzlich wurde Infrarotspektroskopie (IR) als Analytik durchgeführt, welche charakteristische Banden sowohl für Alkohol- (3091 breite Bande als OH-Valenzschwingung) als auch Carbonyl-Funktionalitäten (1676 und 1650 zwar schwache Intensität, was aber am Gleichgewichtszustand liegen könnte) zeigte.



Schema 36: Swern Oxidation des Benzylalkohols **71**.

Aufgrund der geringen Löslichkeit von Verbindung **39** wurde keine Folgechemie durchgeführt. Stattdessen sollte eine direkte Deoxofluorierung des Benzylalkohols **71** durchgeführt werden (mittlerer Reaktionspfad in Schema 34). Dazu wurde der Benzylalkohol **71** mit 1.20 eq Deoxo-Fluor[®] umgesetzt (Schema 37). Das Rohprodukt **73** konnte nach 23.5 h in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

Schema 37: Deoxyfluorierung des Benzylalkohols **71**.

Ein Vergleich der beiden ^{19}F -NMR Spektren vor und nach säulenchromatographischer Reinigung zeigt die Hydrolyse des neu eingeführten Fluor-Substituenten (Abbildung 8). Zunächst erscheint im Rohspektrum ein neuer Peak bei -152 ppm, welcher einem benzylichen Fluor-Signal entspricht. Mit einem Integral von 1 passt er zur Verbindung **73**, welche für die sechs symmetrisch verteilten Fluor-Substituenten drei Signale mit einem Integral von 2 zeigt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (mittiges Spektrum) sind dann drei neue Signale im Spektrum, welche dem Benzylalkohol **71** (oberes Spektrum) zugeordnet werden können. Es ergibt sich ein Verhältnis der Verbindungen von ungefähr 1:1. Folglich wurden 50% des Produkts **73** während der Reinigung hydrolysiert. Aus diesem Grund wurde das Reaktionsgemisch fortan nur extrahiert und so für Folgestufen eingesetzt. Da sich zusätzlich der Retentionsfaktor dieser Verbindungen nicht unterscheidet, ist das NMR als eindeutiger Struktur- und Reinheits-Nachweis unabdingbar.

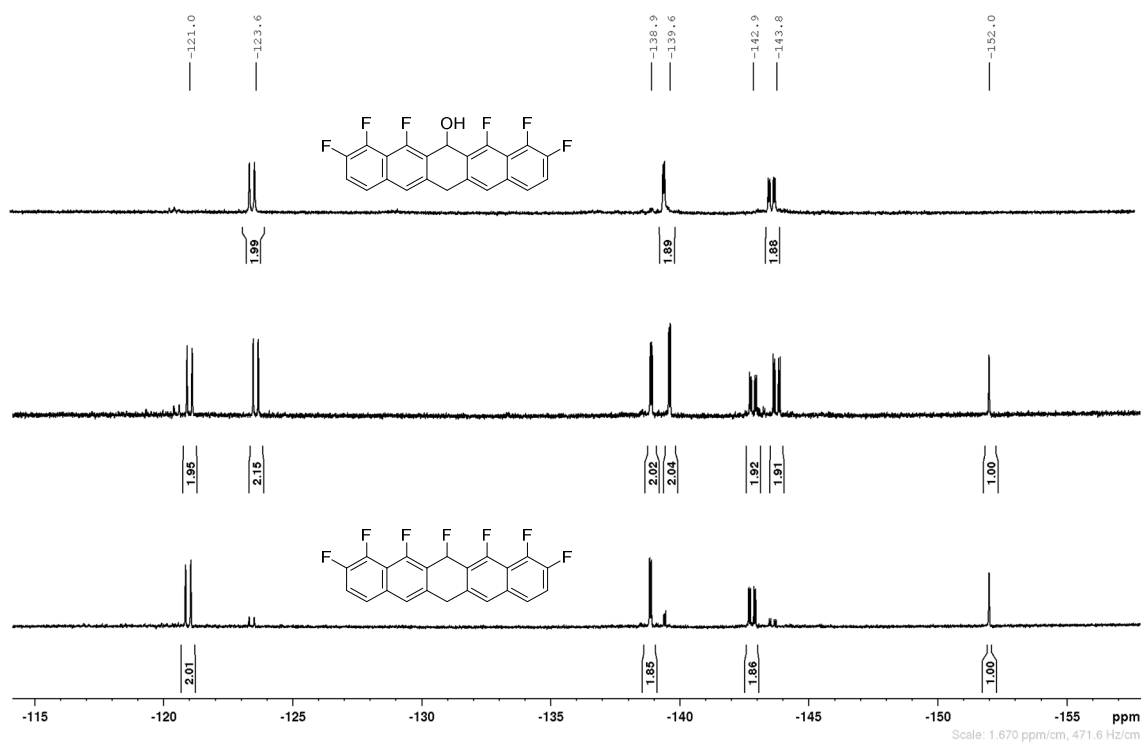
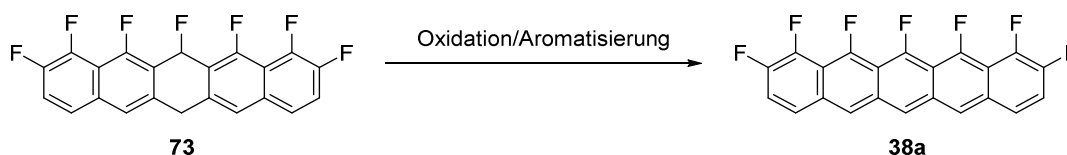


Abbildung 8: Vergleich von ^{19}F -NMR-Spektren bei 282 MHz. Unteres Spektrum zeigt das Rohprodukt der Verbindung **73**, mittleres Spektrum ist nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel aufgenommen und zeigt die Hydrolyse des Produkts zum Benzylalkohol **71** und oben ist der Benzylalkohol **71** gezeigt.

Mit Verbindung **73** wurden unterschiedliche Aromatisierungsbedingungen getestet (Tabelle 2 und Schema 38).



Schema 38: Durch Oxidation eingeleitete Aromatisierung des Dihydropentacens **73** zum 7F-Pentacen **38a**.

Eines der am meist verbreiteten Oxidationsmittel zur Aromatisierung von Dihydroacenen ist DDQ, welches in drei unterschiedlichen Versuchen (Eintrag 1-3 in Tabelle 2) zur Zersetzung des Startmaterials führte. Ein sehr ähnliches Benzochinon, welches vier Chlor-Substituenten trägt (Chloranil; Eintrag 4) führte ebenso zu Zersetzung sowie zur Hydrolyse des benzylichen Fluor-Substituenten. Die Verwendung von anorganischen Oxidationsmitteln (Eintrag 5-8) lieferte gleichermaßen Zersetzung und Hydrolyse, sodass kein Produkt erhalten wurde. Bei der Verwendung von Palladium auf Kohle (Pd/C; Eintrag 9) in dem hoch siedenden Lösungsmittel *para*-Cumol konnte nach anschließender Sublimation ein blauer Feststoff erhalten werden. Über Massenspektrometrie konnte dessen Struktur als zwei unterschiedliche Verbindungen nachgewiesen werden. Es handelte sich um die Aromatisierung des Hydrolyseprodukts (also formal die Oxidation des Benzylalkohols **71**) zu Verbindung **39b**, sowie ein 6F-Pentacen **38b**, bei dem lediglich Flusssäure am mittleren Ring eliminiert wurde. Ob diese Verbindungen/Massenfragmente bei der eigentlichen Reaktion, bei der Sublimation oder bei der Ionisierung während der Massenspektrometrie erzeugt wurden, ist nicht klar.

Tabelle 2: Versuchte Aromatisierungsbedingungen.

Eintrag	Reaktionsbedingungen ^[a]	Ergebnis ^[b]	Literaturstelle
1	DDQ, <i>o</i> -PhCl ₂ , 120 °C, 5.5 h	Zersetzung	[107–109]
2	DDQ, cat. <i>p</i> TsOH, <i>o</i> -PhCl ₂ , 95 °C, 19 h	Zersetzung	[107–109]
3	DDQ, Toluol, 100°C, 5 h	Zersetzung	[107–109]
4	Chloranil, Toluol, 100 °C, 5 h	Hydrolyse zu 71 und Zersetzung	[79,110]
5	CAN, MeCN, 70 °C, 5 h	Hydrolyse zu 71	-
6	PbOAc ₄ , <i>o</i> -PhCl ₂ , 70 °C, 5.5 h	Zersetzung	[111]
7	K ₂ Cr ₂ O ₇ , AcOH/H ₂ O, 100 °C, 5 h	Hydrolyse zu 71	[67,79]
8	NiO ₂ • H ₂ O, Ph-CF ₃ , 100 °C, 24 h	Zersetzung	[112]

9

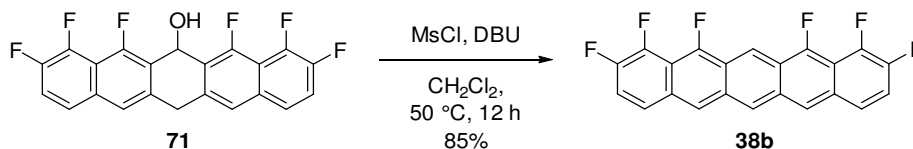
Pd/C,
p-Cymol, 120 °C, 26 h

[113]

[c]

[a] Die Ansätze wurden in einer Konzentration von 0.02-0.05 M bezogen auf das Edukt durchgeführt. [b] Alle Rohprodukte wurde mittels ^1H - und ^{19}F -NMR und zum Teil über Massenspektrometrie analysiert. [c] Nachgewiesen über Massenspektrometrie.

Da sich die Aromatisierung als synthetisch komplex herausstellte, sollte die Möglichkeit der Anbringung einer Abgangsgruppe und anschließender Eliminierung zum 6F-Pentacen **38b** untersucht werden (unterer Reaktionspfad in Schema 34). Durch die Verwendung von Mesylchlorid unter basischen Bedingungen in siedenden Dichlormethan konnte in einem Eintopfverfahren sowohl die Abgangsgruppe installiert werden, als auch die Aromatisierung durch eine Eliminierung durchgeführt werden (Schema 39). Das schwerlösliche dunkel blaue Produkt **38b** fiel aus dem Reaktionsgemisch aus, konnte dann filtriert und mit unterschiedlichen Lösungsmitteln gewaschen und so in 85% Ausbeute isoliert werden.



Schema 39: Mesylierung und Eliminierung zum 6F-Pentacen **38b**.

Aufgrund der geringen Löslichkeit in den herkömmlichen organischen Lösungsmitteln wurde ein ^1H - sowie ^{19}F -NMR-Spektrum in Naphthalin- d^8 bei 95 °C gemessen (Abbildung 9).

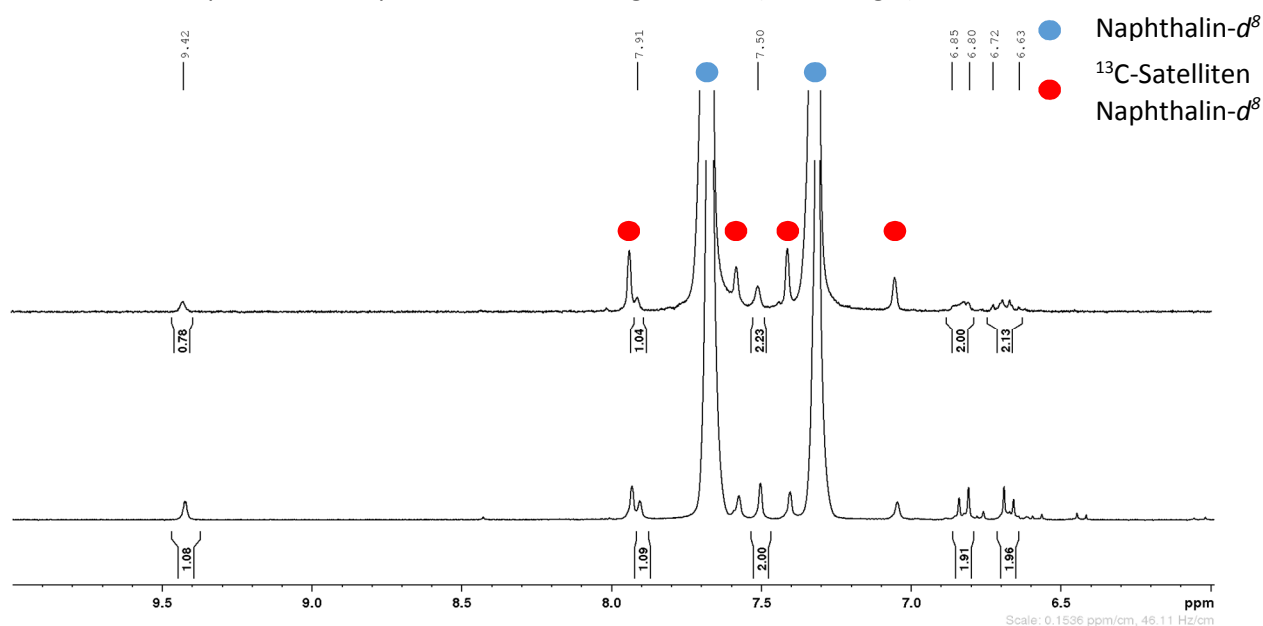
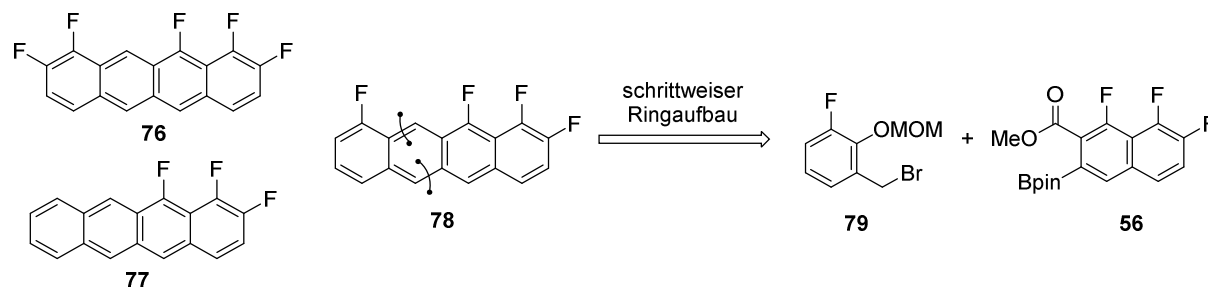


Abbildung 9: Vergleich zweier ^1H -NMR-Spektren von 6F-Pentacen **38b** in Naphthalin- d^8 bei 95 °C. Unteres Spektrum zeigt ein $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ -NMR-Spektrum (ohne H-F-Kopplungen); oberes Spektrum zeigt ein ^1H -NMR-Spektrum, welches nicht ^{19}F -entkoppelt ist. Zusätzlich sind die Restprotonensignale des Lösungsmittels, sowie die Kopplungen zu ^{13}C -Signalen (Satelliten) farblich markiert.

Auch im Lösungsmittel Naphthalin-*d*⁸ weist das 6F-Pentacen **38b** eine niedrige Löslichkeit auf. Dies ist an der Intensität der Signale im ¹H-NMR-Spektrum zu sehen. So weisen die ¹³C-Satelliten der Restprotonensignale des Naphthalins (99.9% Deuteriumanteil) eine höhere Intensität auf, als die vorhandenen Produkt Signale (Abbildung 9). Trotzdem sind alle charakteristischen Produkt Signale im Spektrum eindeutig zu identifizieren. Dies gelang durch die zusätzliche Messung eines ¹H{¹⁹F}-NMR-Spektrums, indem die ¹H-¹⁹F-Kopplungen unterdrückt werden. Weitere Analytik des Pentacens ist Kapitel 5 auf Seite 29 zu entnehmen.

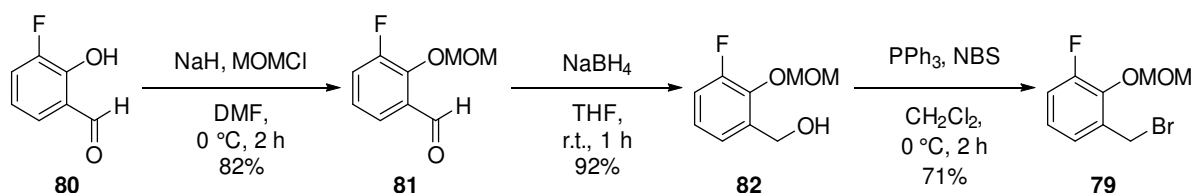
4.4 Tetracen Synthese

Mit dem Abschluss der Synthese des 6F-Pentacens **38b** ergab sich die Möglichkeit des gezielten schrittweisen Aufbaus des mittleren Ringes von weiteren Acenen. Dieses Konzept wurde dann anhand der Synthese eines unsymmetrisch fluorsubstituierten Tetracens **78** von mir angewendet (Schema 40). Zwei weitere Derivate **76** und **77** (Schema 40) wurden von Matthias Tripp mit Hilfe seines Bacheloranden Chun-Ho Ip^[114] im Rahmen seiner Promotion angefertigt (diese Synthesen werden im Rahmen dieser Arbeit nicht diskutiert, können aber dem Manuskript entnommen werden).^[85] Das Strukturmotiv des Tetracens wurde gewählt, da diese Substanzklasse wesentlich höhere Löslichkeit und Stabilität gegenüber Licht und Luftsauerstoff aufweisen. Bei der Synthese konnte zusätzlich auf den Boronsäureester-Baustein **56**, welcher aus der Synthese des Pentacens **38b** stammte, zurückgegriffen werden. Es musste lediglich ein anderer Kupplungspartner, Benzylbromid **79** synthetisiert werden (Retrosynthese in Schema 40).

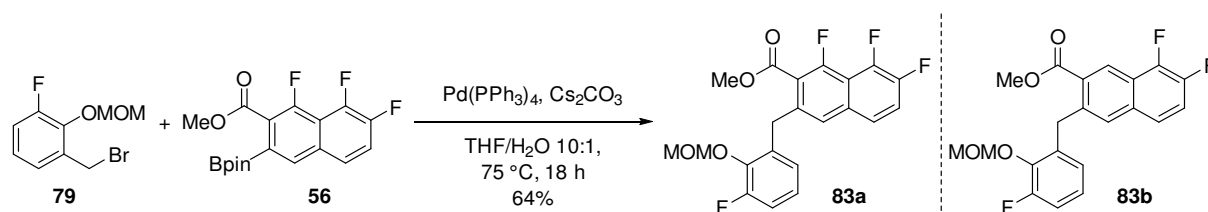


Schema 40: Im Rahmen dieses Projekts synthetisierte teilfluorierte unsymmetrische Tetracene **76**, **77** und **78** sowie die Retrosynthese des Tetracens **78**.

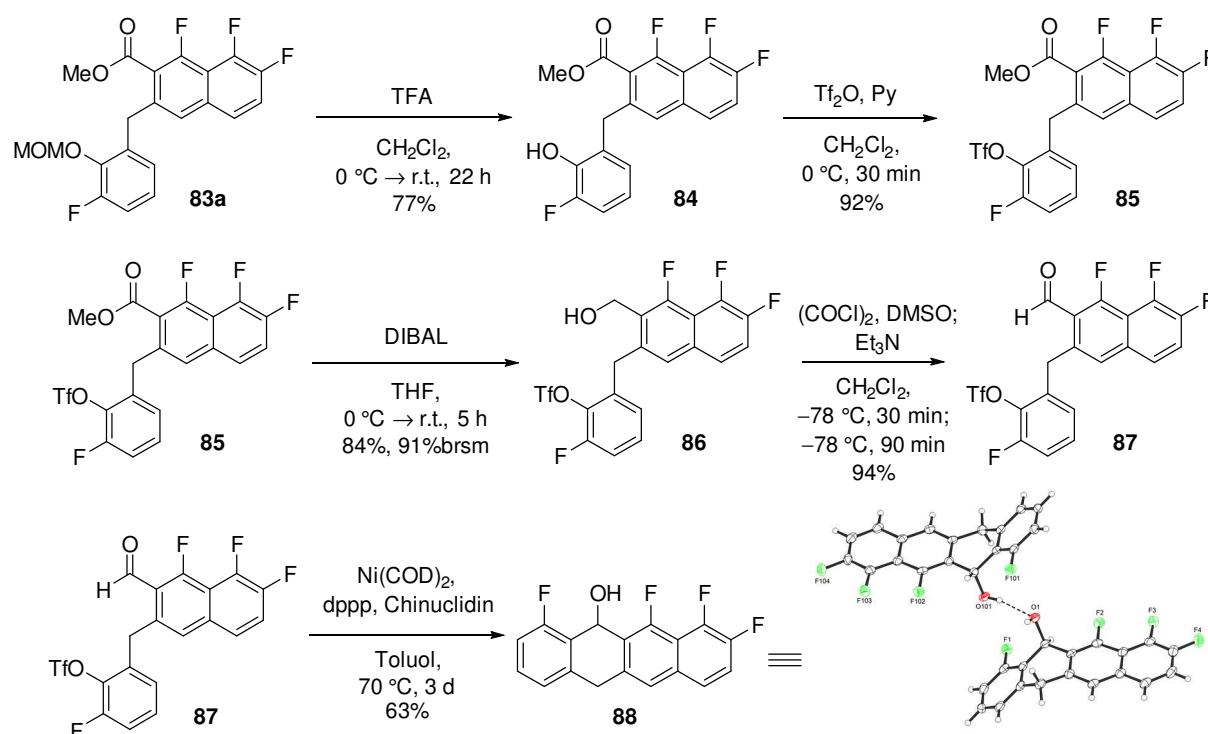
Für die Synthese des 4F-Tetracens **78** wurde anstelle des zuvor verwendeten Naphthylbromids **64** ein Benzylbromid **79** benötigt (Schema 41). Ausgehend von 3-Fluoro-2-hydroxybenzaldehyd (**80**) wurde zunächst das Phenol als MOM-Ether geschützt und anschließend der Aldehyd **81** zum Benzylalkohol **82** reduziert. Dieser konnte dann in einer APPEL-Reaktion zum Benzylbromid **79** substituiert werden. Alle drei Reaktionen konnten durch Verwendung der bereits etablierten Bedingungen für den entsprechenden Naphthalin-Baustein **64** durchgeführt werden. Auch alle weiteren Stufen bis zur Vollendung des fertigen Tetracens **78** sind aus der Synthese des 6F-Pentacens **38b** übernommen und meist nur leicht modifiziert bzgl. Reaktionszeiten und -temperaturen. Das Benzylbromid **79** konnte über drei Stufen in guten Ausbeuten erhalten werden.

Schema 41: Synthese des Benzylbromids **79** für die Tetracen-Synthese.

Nach erfolgreicher Synthese eines neuen Benzylbromids **79** konnte die SUZUKI-Reaktion mit dem Boronsäureester **56** erfolgen (Schema 42). Das methylenverbrückte Kupplungsprodukt **83a** konnte in 64% Ausbeute isoliert werden. Dabei wurde das 3F-Nebenprodukt **83b**, resultierend aus dem Nebenprodukt der *ortho*-Borylierung, durch säulenchromatographische Reinigung sauber getrennt.

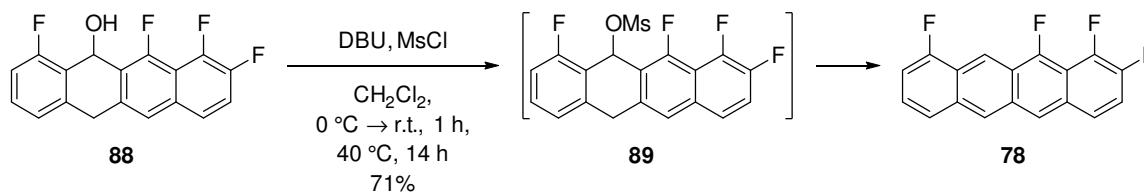
Schema 42: SUZUKI-Kupplung zu **83**.

Nach erfolgter Kupplung musste der MOM-Ether gespalten werden und das Phenol als Triflat modifiziert werden. Durch anschließender Redox-Modifikation des Esters zum Aldehyd (**83a** wird zu **87**) konnte der Nickel vermittelte Ringschluss eingeleitet werden (Schema 43).

Schema 43: Entschützung und Triflierung des Phenols zu Verbindung **85** sowie anschließender Redox-Wechsel zur Stufe des Aldehyds **87** und Nickel vermittelter Ringschluss zum Benzylalkohol **88** und dessen Kristallstruktur.

Die Ringschlussreaktion von **87** zu **88** ergab leicht höhere Ausbeuten von 63% als für das entsprechende Pentacen-Derivat **71** (59%). Dies könnte daran liegen, dass nach der Insertion des Nickels in die Kohlenstoff-Triflat-Bindung eine etwas elektronenreichere Metall-Spezies entsteht, als

für das entsprechende Naphthalin-Derivat im Falle des Pentacens und im Vergleich zum doppelt Fluor substituierten Benzolring im Falle des 5F-Tetracens (46%).^[85] Zudem konnte von dem Benzylalkohol **88** eine Kristallstruktur erhalten werden, die einen Strukturnachweis liefert. Interessant ist, dass das Molekül aufgrund der beiden sp^3 -hybridisierten Kohlenstoff-Atome gewinkelt ist und erst im nächsten Schritt - der Eliminierung - planarisiert wird. Diese konnte erneut erfolgreich durchgeführt werden durch den Einsatz von DBU als Base und MsCl als Reagenz zur Anbringung einer Abgangsgruppe.



Schema 44: Eliminierung des Mesylats und damit einhergehende Aromatisierung zu 4F-Tetracen **78**.

4F-Tetracen **78** konnte in 71% als oranger Feststoff erhalten werden. Ebenso wie für das 6F-Pentacen **38b** fiel **78** aus dem Reaktionsgemisch aus und konnte filtriert und mit unterschiedlichen Lösungsmitteln gewaschen werden. Bei der Verwendung von CH_2Cl_2 als Lösungsmittel des Waschvorgangs färbte sich dieses stark gelb bis orange, was für eine angemessene Löslichkeit darin spricht. Dadurch konnte NMR-Spektroskopie der Verbindung in CD_2Cl_2 erzielt werden. Sowohl ^1H -, sowie ^{13}C - als auch ^{19}F -NMR-Spektren konnten für das Tetracen **78** erhalten werden und entsprechen der gezeigten Struktur. Ein Vergleich der UV-VIS-Spektren des 6F-Pentacens und des 4F-Tetracens zeigte wie erwartet eine Verschiebung der *HOMO-LUMO*-Anregung zu niedrigeren Wellenlängen (483 nm statt 587 nm bzw. 2.57 eV statt 2.11 eV in Abbildung 10).

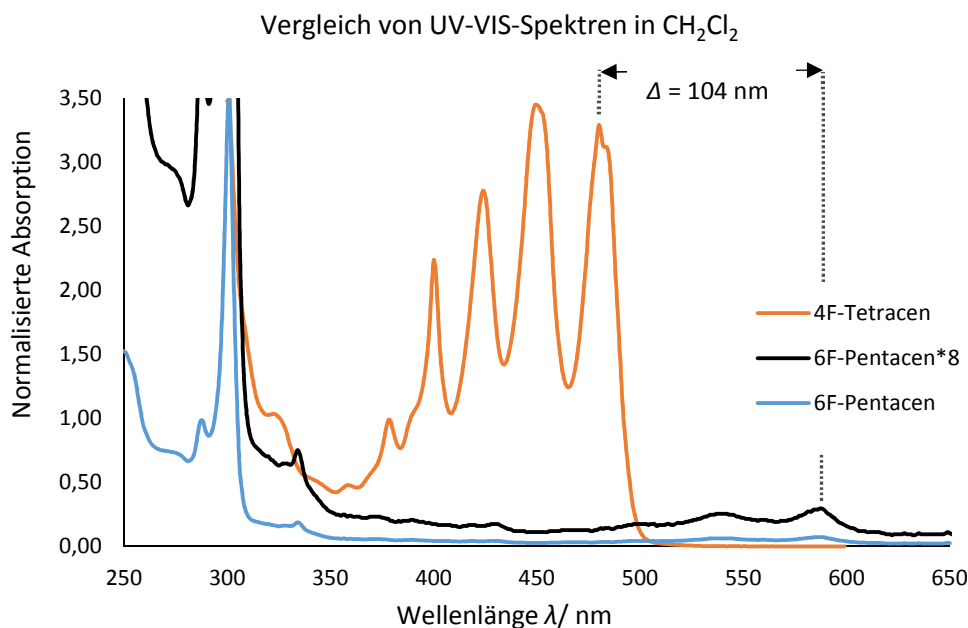


Abbildung 10: Vergleich von UV-VIS-Spektren in CH_2Cl_2 und gezeigte Differenz der *HOMO-LUMO*-Anregung von 4F-Tetracen **78** zu 6F-Pentacen **38b**.

5 Molekulare Eigenschaften und Kristallstruktur des 6F-Pentacens 38b

Die molekularen Eigenschaften sowie die Kristallstruktur des 6F-Pentacens **38b** sollten in einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Witte (Philipps-Universität Marburg; molekulare Festkörperphysik) untersucht werden. Maßgeblich wurden diese Arbeiten im Rahmen der Masterarbeit von Daniel Bischof durchgeführt.^[115]

Zunächst einmal sollte die Kristallstruktur des neu synthetisierten 6F-Pentacens **38b** untersucht werden, um zu verstehen, inwiefern ein permanenter Dipol die Anordnung der Moleküle im Festkörper beeinflusst. Aufgrund der sehr geringen Löslichkeit in den gängigen organischen Lösungsmitteln erwies sich die Kristallisation als äußerst komplex. Verbunden mit einer lichtinduzierten Degradierung der Verbindung stellte dies eine große Herausforderung dar. Daniel Bischof konnte jedoch durch Verwendung der *ionic-liquid-assisted molecular beam deposition*-Methode Kristalle von etwa 100 µm Länge erhalten. Dabei werden ähnlich zur *molekular beam deposition* (Herstellungsmethode von Dünnschichten) bei erhöhter Temperatur im Hochvakuum Moleküle verdampft und der Molekülstrahl in eine ionische Flüssigkeit eingeleitet.^[116] Die so erhaltenen Kristalle konnten dann vermessen werden, zeigten aber nur relativ schwache Reflexe. Die Kristallstruktur konnte dennoch gelöst werden, nachdem Kristalle besserer Qualität des von Matthias Tripp synthetisierten 5F-Tetracens **76** über dieselbe Methode erhalten wurden, welche dasselbe Packungsmotiv aufwiesen. Dabei handelt es sich um das *criss-cross*-Packungsmotiv.^[36] Später wurde dann zusätzlich eine Kristallstruktur für das 4F-Tetracens **78** erhalten, welche das Packungsmotiv abermals bestätigte (siehe auch Kapitel 8).^[85]

Abbildung 11 zeigt unterschiedliche Stapel des 6F-Pentacens **38b**, welche sich in der *criss-cross*-Anordnung ausbilden. Zu sehen ist, dass jeweils gleiche Seiten des Pentacens innerhalb eines Stapels (entlang der N-Achse) leicht versetzt entlang der kristallographischen L- und M-Achse übereinander zum Liegen kommen (links und rechts in Abbildung 11). Widererwartend bildet sich keine alternierende Anordnung (oder alternierende Paarung), wie es für andere Pentacens-Derivate mit permanenten Dipol bereits beobachtet wurde.^[67] Innerhalb zwei nebeneinander liegender Stapel (entlang der M-Achse) ist jedoch eine alternierende Anordnung der Moleküle bevorzugt, in der Fluor-Wasserstoff-Wechselwirkungen mit einem Abstand von 2.51-2.67 Å bzw. 2.74-2.77 Å vorherrschen. Der intermolekulare Abstand innerhalb eines Stapels beläuft sich auf 3.26-3.33 Å (mittig in Abbildung 11) und ist somit geringer als der Abstand zwischen Graphit-Schichten (3.35 Å). Dies könnte an elektrostatischen Interaktionen zwischen negativ polarisierten Fluor-Atomen und positiv polarisierten Kanten der Pentacens-Einheiten liegen.

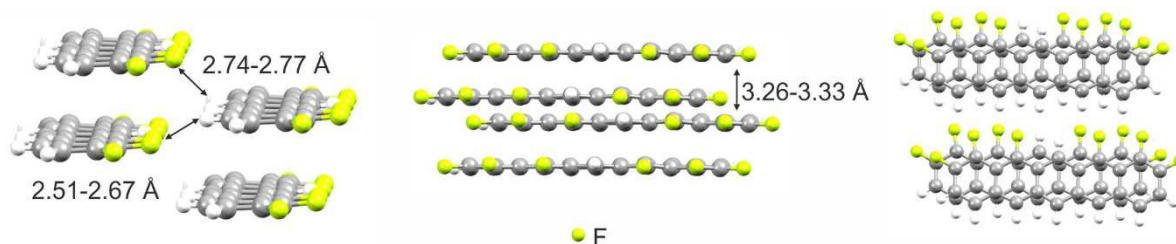


Abbildung 11: Kristallstruktur von 6F-Pentacen **38b** mit Blick entlang der L-, M- und N-Achse (von links nach rechts).

Geht man entlang der L-Achse zum nächsten Molekül-Stapel, so ist dieser in einem Winkel von etwa 130° zum ersten Stapel ausgerichtet. Zusätzlich sind die Stapel gegeneinander verkippt, sodass ein Torsionswinkel von etwa 22° besteht (Abbildung 12). Auch hier herrschen zwischen zwei zueinander verkippten Stapeln Fluor-Wasserstoff-Wechselwirkungen mit einem Abstand von 2.61-2.67 Å vor.

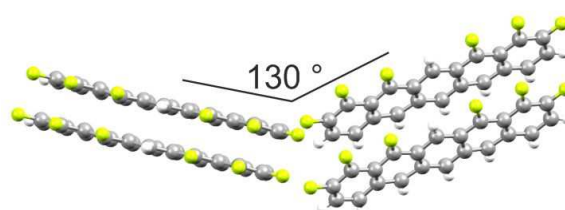


Abbildung 12: Verkippte Stapel des 6F-Pentacens **38b** mit Blick entlang der M-Achse des linken Stapels.

Im Anschluss an die Kristallstruktur wurden zunächst unterschiedliche optische Eigenschaften des 6F-Pentacens **38b** in Lösung sowie im Festkörper untersucht und verglichen (Abbildung 13). Zunächst einmal ist ein *HOMO-LUMO*-Übergang bei $\lambda_{\max} = 587 \text{ nm}$ in Lösung zu sehen, welcher einer Anregungsenergie von 2.11 eV entspricht und damit zwischen der Anregungsenergie von PEN (2.13 eV) und PFP (1.99 eV) liegt.^[117] Im UV-VIS-Spektrum des Festkörpers (Dünnschicht auf Glas oder KCl(100), welcher über *molecular beam deposition* hergestellt wurde) zeigt sich eine zusätzliche Bande, welche durch eine exzitonische Anregung (Ausbildung einer Elektron-Loch-Paarung) zu erklären ist. Die Differenz aus $\lambda_{\max}(\text{Festkörper})$ und $\lambda_{\max}(\text{Lösung})$ ergibt demnach die Exzitonenbindungsenergie, welche einen Wert von $E_{\text{exzi}} = 0.15 \text{ eV}$ annimmt. Dieser liegt unterhalb der Werte für PEN ($E_{\text{exzi}} = 0.32 \text{ eV}$) und PFP ($E_{\text{exzi}} = 0.21 \text{ eV}$).^[117]



Abbildung 15: Orientierung von 6F-Pentacen **38b** auf unterschiedlichen Substraten ermittelt durch die Auswertung von NEXAFS-Spektren.

Um diese Aussage zu bekräftigen wurden außerdem Röntgenbeugungsexperimente der Dünnschichten durchgeführt und miteinander verglichen (Abbildung 16). So zeigten sich für alle drei Fälle unterschiedliche Beugungswinkel, sodass jeweils andere Orientierungen innerhalb der Dünnschichten eindeutig bewiesen sind.

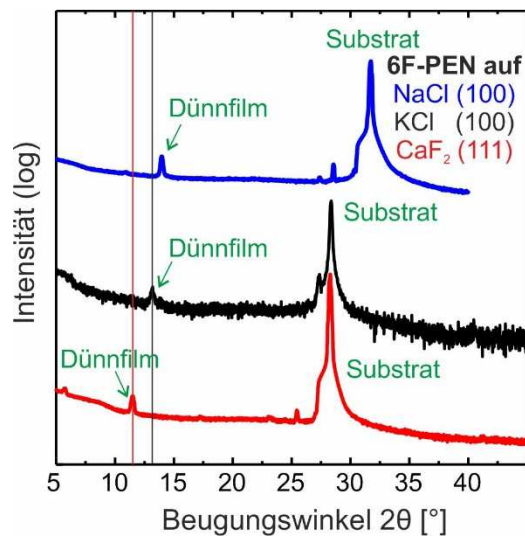


Abbildung 16: Vergleich von Röntgenbeugungs-Spektren der drei zuvor beschriebenen Dünnschichten.

Vergleicht man den Beugungswinkel von 6F-Pentacen **38b** als Pulver mit denen des Kristalls, so ist die gleiche Orientierung und somit der gleiche Polymorph zu erkennen (11,9° bei beiden).^[115] Ein Vergleich mit dem Beugungswinkel von 6F-Pentacen **38b** in Form unterschiedlicher Dünnschichten zeigt in keinem Fall den gleichen Beugungswinkel wie das Pulver (z.B. 11,9°), was auf einen anderen Polymorph oder zumindest auf eine Kristallstruktur mit anderen Winkeln (im Vergleich zum Einkristall) schließen lässt.^[115] Dies ist z.B. für Pentacene bekannt, sodass man hier von einer Dünnschicht-Phase sowie der *Bulk*-Phase (Pulver-Phase) spricht.^[34,119] Es ist außerdem für PFP bekannt, dass sich unterschiedliche Dünnschicht-Polymorphismen, in Abhängigkeit des Substrats auf denen diese hergestellt wurden, ausbilden.^[120] Dadurch kann zwar eindeutig die Orientierung der Moleküle auf den unterschiedlichen Substraten zugeordnet werden, der Polymorph (also die Kristallpackung) im Dünnschicht ist aber nicht eindeutig charakterisierbar. So könnten die Pentacene-Moleküle mit der Seite der Fluor-Substituenten in gleicher Weise ausgerichtet sein (so wie im Einkristall und in Abbildung 15 gezeigt), jedoch könnten sie auch eine alternierende Anordnung annehmen.

In weiterführenden Arbeiten könnten die drei fluorsubstituierten Tetracene **76**, **77** und **78**, welche im Rahmen dieses Projektes synthetisiert wurden, untereinander verglichen werden, um das Verständnis

des Polymorphs in Abhängigkeit von gleichen Substituenten an unterschiedlichen Positionen am selben Grundgerüst zu erweitern.

Außerdem könnten zusätzlich Pentacene mit unterschiedlichem Fluorierungsgrad untereinander verglichen werden, sodass eine stärkere Struktur-Eigenschafts-Beziehung hergeleitet werden kann. So könnten die Zielverbindungen dieser Arbeit z.B. sowohl mit dem von Bettinger *et al.* synthetisierten 4F-Pentacen **90**^[45], welches aufgrund des symmetrischen Substitutionsmusters keinen permanenten Dipol aufweist, als auch mit dem von Koert *et al.* synthetisierten 6F-Diazapentacen **91**^[67], welches einen permanenten Dipol aufweist, verglichen werden (Abbildung 17).

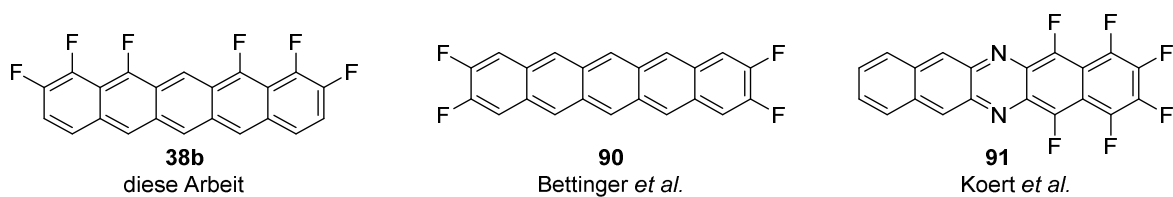
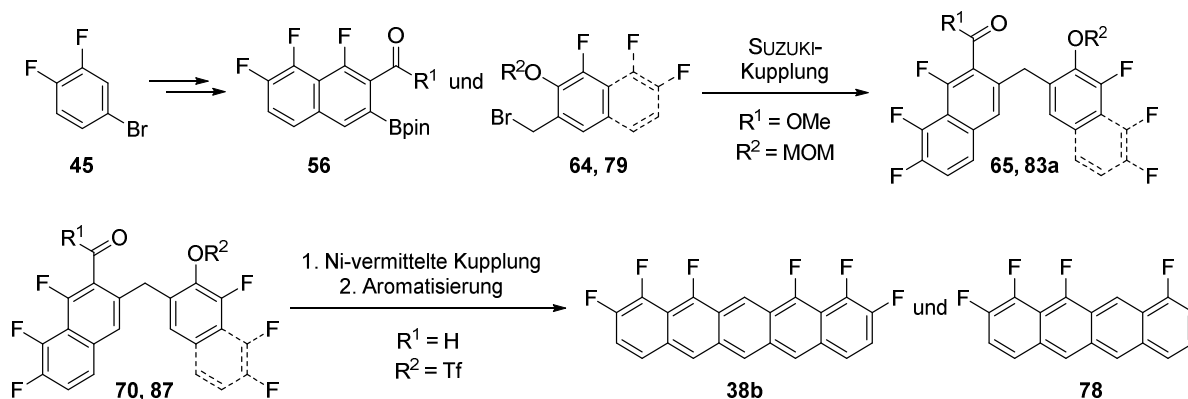


Abbildung 17: Möglicher Vergleich von teilfluorierten Pentacenen.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieses Projekts konnten ausgehend von einem Bromdifluorbenzol **45** sowohl ein teilfluoriertes Pentacen **38b** als auch ein teilfluoriertes unsymmetrisches Tetracen **78** dargestellt werden (Schema 45). Besonders an der Synthese ist, dass ein schrittweiser Aufbau eines mittleren Rings von symmetrisch als auch unsymmetrisch substituierten Acenen entwickelt wurde. Als Schlüsselschritte zählen eine SUZUKI-Kupplung und eine intramolekulare Nickel vermittelte Reaktion eines Aryltriflats mit einem Aldehyd.



Schema 45: Syntheseroute des 6F-Pentacens **38b** und des 4F-Tetracens **78** mit Darstellung der Schlüsselschritte zum schrittweisen Aufbau eines mittigen Rings.

Die Synthese beginnt mit einer modifizierten sechsstufigen Reaktionssequenz nach Inoue *et al.* zu einem Trifluornaphthol **44**^[84], welches unterschiedlich derivatisiert werden kann. Über eine carbonylierende Kreuzkupplung, gefolgt von einer gelenkten *ortho*-C-H-Borylierung, kann der Borsäureester **56** erhalten werden. Außerdem kann ausgehend von Trifluornaphthol **44** nach einer gelenkten *ortho*-Metallierung und Abfangen mit DMF gefolgt von einer APPEL-Reaktion Benzylbromid **64** erhalten werden. Beide Bausteine werden über eine SUZUKI-Reaktion miteinander verknüpft und ergeben nach Redoxtransformationen Aldehyd **70**, der in einer Nickel vermittelten Reaktion den mittleren Ring des Pentacen-Grundgerüsts schließen kann. Nach Aromatisierung wird 6F-Pentacen **38b** erhalten. 4F-Tetracen **78** kann analog dazu durch Verwendung des entsprechenden Benzylbromids **79** erhalten werden.

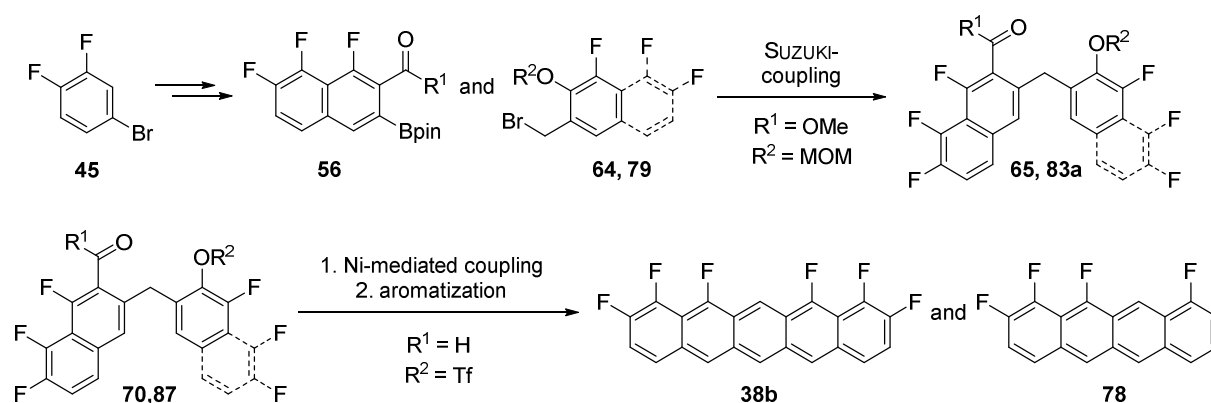
Neben der Synthese wurden als Kooperationsprojekt mit der Arbeitsgruppe von Prof. Witte die optischen Eigenschaften der Verbindungen untersucht und mit PEN und PFP verglichen. Außerdem wurde die molekulare Packung des 6F-Pentacens **38b** im Kristall analysiert. Zusätzlich konnte die Orientierung von **38b** in Dünnschichten auf unterschiedlichen Substraten untersucht werden. Dadurch gelang es Substrat abhängig das Pentacen entlang aller drei kristallographischer Achsen auszurichten.



Abbildung 18: Substrat abhängige Orientierung des 6F-Pentacens **38b**.

7 Summary

In this project a symmetrical substituted fluorinated pentacene **38b** and an unsymmetrical substituted fluorinated tetracene **78** were synthesized starting from bromodifluorobenzene **45** (Scheme 1). The highlight within this syntheses is the stepwise construction of one benzene ring of the acene core. Key steps are the SUZUKI-coupling of pinacolboronic ester **56** with benzylbromides **64** or **79** and an intramolecular nickel mediated reaction of an aryltriflate and an aldehyde.



Scheme 1: Synthesis of 6F-pentacene **38b** and 4F-tetracene **78** showing the two key steps for the stepwise construction of one benzene ring of the acene core.

Following Inoue *et al.* the synthesis starts with a literature known six step reaction sequence to trifluoronaphthol **44**^[84] which undergoes different derivatizations. Carbonylative cross-coupling following by a directed *ortho*-C-H-borylation gives pinacolboronic ester **56**. Furthermore trifluoronaphthol **44** can direct an *ortho*-metalation which is quenched with DMF to give the corresponding aldehyde **62a**. Reduction and APPEL-reaction afforded benzylbromide **64**. Both compounds can be combined via SUZUKI-coupling. Further redox transformation lead to aldehyde **70** which can react in an intramolecular nickel mediated coupling with an aldehyde to give the acene core. Aromatization gives access to 6F-pentacene **38b**. The same procedure lead to unsymmetrical tetracene **78** by using another benzylbromide **79**.

In collaboration with the group of Prof. Witte (physics department; molecular solid state structures) the optical properties as well as the molecular packing of 6F-pentacene **38b** were investigated and could be compared with PEN and PFP. Furthermore the orientation on different substrates could be analyzed by NEXAFS measurements. Taken that into account it was possible to show that pentacene **38b** could be oriented substrate controlled along all three different crystallographic axes (Figure 1).



Figure 1: Substrate controlled orientation of 6F-pentacene **38b**.

8 Experimenteller Teil

8.1 Vorbemerkungen zum experimentellen Teil

Schutzgasarbeiten

Reaktionen mit hydrolyse- sowie sauerstoff-empfindlichen Substanzen wurden unter Einsatz der SCHLENK-Technik durchgeführt. Um die Apparaturen im Feinvakuum auszuheizen und unter Argonatmosphäre zu setzen, wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Drehschiebervakuumpumpe (VACUUBRAND RZ 6, Enddruck 5×10^{-2} mbar) verwendet. Die zum Abmessen von Substanzen verwendeten Spritzen und Kanülen wurden vor dem Gebrauch mehrmals mit Argon gespült.

Soweit nicht anders vermerkt wurden alle kommerziell erhältlichen Reagenzien ohne weitere Reinigung eingesetzt. Alle eingesetzten Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer bei 40 °C und vermindertem Druck destilliert, um höher siedende Verunreinigungen abzutrennen. Wasser wurde durch einen Ionenaustauscher gereinigt. Als Trocknungsmittel der organischen Phase nach wässrigen Aufarbeitungen wurde wasserfreies Na_2SO_4 oder MgSO_4 verwendet.

Reagenzien und Lösungsmittel

Lösungsmittel für Synthesen mit hydrolyse- sowie sauerstoff-empfindlichen Substanzen oder NMR-Lösungsmittel wurden unmittelbar vor dem Gebrauch folgendermaßen getrocknet und gegebenenfalls destilliert:

Deuteriochloroform wurde von der Firma EURISO-TOP® erworben, über 3 Å Molekularsieb gelagert und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Deuterodimethylsulfoxid- d^6 wurde von der Firma EURISO-TOP® erworben, über 3 Å Molekularsieb und unter Argon gelagert und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Deuteronaphthalin- d^8 wurde unter Argon gesetzt, vorsichtig erwärmt (um Sauerstoff aus Kristalleinschlüssen zu entfernen) und die Gasphase mehrfach durch Argon ausgetauscht.

Diethylether wurde mit Kaliumhydroxid vorgetrocknet, unter Rückfluss über Solvona®-Kugeln der Firma DR. BILGER UMWELTCONSULTING erhitzt, anschließend unter Stickstoff destilliert und gelagert.

N,N-Dimethylformamid wurde von der Firma ACROS ORGANICS erworben, über 3 Å Molekularsieb gelagert und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Methanol wurde über Magnesiumspäne erhitzt und unter Stickstoff destilliert und gelagert.

Methylenchlorid wurde unter Rückfluss mit Calciumhydrid erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert und gelagert.

Tetrahydrofuran wurde mit Kaliumhydroxid vorgetrocknet, unter Rückfluss mit Natrium/Benzophenon erhitzt, anschließend unter Stickstoff destilliert und gelagert.

Toluol wurde unter Rückfluss mit Natrium erhitzt, anschließend unter Stickstoff destilliert und gelagert.

Weitere Reagenzien für hydrolyse- sowie sauerstoff-empfindliche Reaktionen wurden nach den vorherrschenden Standards gereinigt, gelagert und eingesetzt.^[121]

Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden Glasdünnschichtchromatographie-Platten der Firma MERCK, die mit Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄ beschichtet sind, verwendet. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) und durch Eintauchen in eine Anfärbe-Lösung und anschließendem Erhitzen unter Verwendung eines Heißluftföhns.

Kaliumpermanganat-Tauchlösung:

1.5 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃ und 1.25 mL NaOH (10% in H₂O) wurden in 200 mL H₂O gelöst.

Flashchromatographie: Für die säulenchromatographische Reinigung wurde Kieselgel 60 (Partikelgröße 40-63 μm) der Firma MACHEREY-NAGEL als stationäre Phase verwendet. Die Säule wurde mit Watte bestückt und das Kieselgel, welches im Lösungsmittel (-gemisch) aufgeschlämmt wurde als Suspension hineingegeben. Die stationäre Phase wurde dann unter Druck verdichtet. Anschließend wurde das zuvor im Lösungsmittel gelöste und auf Kieselgel adsorbierte Rohprodukt lösungsmittelfrei (durch Entfernen bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer) auf die Säule aufgetragen. Der angelegte Druck konnte mittels eines Einfachgebläses erzielt werden. Der verwendete Eluent ist in der Versuchsbeschreibung angegeben.

Physikalische Daten

Molekulare Massen, Dichten: Alle molekularen Massen M sind in g/mol in eckigen Klammern angegeben. Für Flüssigkeiten sind zusätzlich die Dichten ρ in g/cm³ in eckigen Klammern durch ein Komma abgetrennt angegeben. Als eingesetzte Menge ist dann ausschließlich das Volumen V in mL angegeben.

Kernresonanzspektroskopie: Die NMR-Spektren wurden bei 300 K an den Spektrometern AV-II 250 MHz, AV-II 300 MHz, AV-III HD 300 MHz, AV-III 500 MHz, AV-III HD 500 MHz und AV-II 600 MHz der Firma BRUKER aufgenommen. Die Messung am AV-II 250 MHz und 300 MHz erfolgte in Automation, während alle anderen Messungen durch die Mitarbeiter der NMR-Abteilung der Philipps-Universität Marburg (G. Häde, C. Mischke, A. Rentzos, Dr. R. Wagner und Dr. X. Xie) durchgeführt wurden.

Als interner Standard diente das Restprotonensignal des verwendeten Lösungsmittels (Aceton- d^6 : ¹H $\delta = 2.05 \text{ ppm}$, ¹³C $\delta = 29.84 \text{ ppm}$; CDCl₃: ¹H $\delta = 7.26 \text{ ppm}$, ¹³C $\delta = 77.16 \text{ ppm}$; DMSO- d^6 : ¹H $\delta = 2.50 \text{ ppm}$, ¹³C $\delta = 39.52 \text{ ppm}$; Naphthalin- d^8 : ¹H $\delta = 7.67 \text{ \& } 7.31 \text{ ppm}$). Die chemische Verschiebung δ ist relativ zu Tetramethylsilan in *parts per million* (ppm) angegeben und bezieht sich jeweils auf die Mitte eines Kopplungsmusters. Die Angaben zu den Signalformen sind phänomenologisch und beschreiben daher nicht die theoretisch erwartete Multiplizität. Sie werden wie folgt beschrieben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett und quin = Quintett. Konnte keine Multiplizität identifiziert werden, so wurde die chemische Verschiebung des Signals als Bereich (m = Multiplett)

angegeben. Alle Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben und beziehen sich auf H-H-, H-F-, C-F-Kopplungen. ^{19}F -NMR-Spektren wurden auf CFCl_3 ($\delta = 0.00$ ppm) als externen Standard kalibriert.

Infrarotspektroskopie: Die IR-Spektren wurden in Reinsubstanz an einem FT-IR Spektrometer Alpha der Firma BRUKER gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) angegeben. Die Intensitäten sind mit s (*strong*), m (*medium*) und w (*weak*) angegeben.

Hochauflösende Massenspektroskopie (HRMS): Die *Electron Impact* (EI)-, Elektrospray-Ionisation (ESI)- sowie die Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI)-Massenspektren wurden durch die Mitarbeiter der massenspektroskopischen Abteilung der Philipps-Universität Marburg an einem MAT95 der Firma FINNIGAN sowie einem LTQ-FT der Firma THERMO FISCHER SCIENTIFIC aufgenommen. Die Ionenmassen m/z sind in u angegeben.

Schmelzpunkte: Alle Schmelzpunkte wurden an einem MP70 der Firma METTLER TOLEDO mit einseitig offenen Kapillaren gemessen.

UV-VIS-Spektren: Alle UV-VIS-Spektren wurden an einem *Multiscan GO* der Firma THERMO SCIENTIFIC aufgenommen. Die λ_{max} -Werte sind in nm und die ε -Werte sind in $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ angegeben.

Röntgenstrukturanalyse: Die Einkristall-Röntgendiffraktogramme wurden durch die Abteilung der Kristallstrukturanalyse des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg (R. Riedel, M. Marsch Dr. K. Harms und Dr. (RUS) Sergei Ivlev) an einem *IPDS2-*, *IPDS2T-*, *StadiVari-* oder *D8-Quest*-Diffraktometer der Firma *Stoe* bzw. *Bruker* aufgenommen. Die Analysen der Reflexdaten wurden von Dr. K. Harms und Dr. (RUS) Sergei Ivlev durchgeführt.

Pulver X-Ray Diffraktometrie

Die Pulver X-Ray Diffraktometrie wurde von Dr. (RUS) Sergei Ivlev für das 6F-Pentacen **38b** durchgeführt. Die Daten wurden an einem *StadiMP*-Diffraktometer der Firma *Stoe* mit DEBYE-SCHERRER-Geometry in einer quartz Kapillare ($\varnothing 0.7$ mm) aufgenommen. Das Diffraktometer wurde mit Cu- $K_{\alpha 1}$ Strahlung (1.540598 \AA , Germanium Monochromator) betrieben und war mit einem MYTHEN 1K Detektor ausgestattet. Das Diffraktogramm wurde mit WinXPOW suite^[122] ausgewertet. Profile fitting wurde mit der Topas-Academic software^[123] durchgeführt.

Dichte Bestimmung

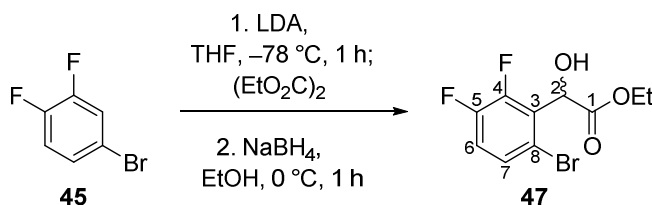
Die Dichte Bestimmung wurde von Dr. (RUS) Sergei Ivlev für das 6F-Pentacen **38b** mittels einem *AccuPyc II 1340* der Firma *Micromeritics* durchgeführt.

Sprache

Der folgende Teil der Arbeit ist in englischer Sprache verfasst. Dadurch soll eine mögliche spätere Publikation in den gängigen englischsprachigen Fachzeitschriften vereinfacht werden.

8.2 Syntheses of naphthol 44^[82,83]

Ethyl 2-(6-bromo-2,3-difluorophenyl)-2-hydroxyacetate (47)



Difluorobenzene 45	[192.99, $\rho = 1.71$]	1.00 eq	44.2 mmol	5.00 mL
DIPA	[101.19, $\rho = 0.72$]	1.05 eq	46.4 mmol	6.53 mL
<i>n</i> -BuLi (2.5 M in <i>n</i> -hexane)	[64.05]	1.00 eq	44.2 mmol	17.7 mL
Diethyl oxalate	[146.14, $\rho = 1.08$]	1.01 eq	44.7 mmol	6.04 mL
NaBH ₄	[37.83]	1.01 eq	44.7 mmol	1.69 g
THF	[72.11]	-	-	105 mL
EtOH	[46.07]	-	-	43 mL

To a stirred solution of *N,N*-diisopropylamine (6.53 mL, 46.4 mmol, 1.05 eq) in THF (80 mL) was added dropwise a solution of *n*-BuLi (2.5 M in *n*-hexane, 17.7 mL, 44.2 mmol, 1.00 eq) at 0 °C under argon. The resulting reaction mixture was stirred for 15 min at 0 °C before it was cooled to -78 °C and a solution of difluorobenzene **45** (5.00 mL, 44.2 mmol, 1.00 eq) in THF (25 mL) was added slowly. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C and then diethyl oxalate (6.04 mL, 44.7 mmol, 1.01 eq) was added dropwise. It was stirred for another 15 min at this temperature before EtOH (43 mL) was added followed by NaBH₄ (1.69 g, 44.7 mmol, 1.01 eq). The reaction mixture was warmed to 0 °C and stirred for 1 h before it was quenched with saturated aqueous NH₄Cl-solution (100 mL) and then stirred for additional 15 min at r.t. The reaction mixture was extracted with EtOAc (3×100 mL), the combined organic layers were washed brine (100 mL) and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed onto silica gel and then purified via column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 8:1) to give **47** (10.7 g, 36.3 mmol, 82%) as pale yellow solid.

Habitus: pale yellow solid.

TLC: $R_f = 0.30$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 42 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.35 (ddd, $J = 8.9, 4.4, 2.1$ Hz, 1H, *H*7), 7.08 (td, $J = 9.1, 8.4$ Hz, 1H, *H*6), 7.61 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, *H*2), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH₂), 3.63 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, OH), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

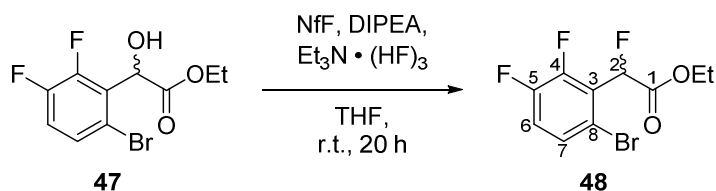
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 172.0 (s, 1C, C1), 150.1 (dd, $J = 250.3, 13.0$ Hz, 1C, C5), 149.9 (dd, $J = 254.1, 13.3$ Hz, 1C, C4), 128.7 (dd, $J = 6.0, 4.2$ Hz, 1C, C7), 128.5 (d,

$J = 12.0$ Hz, 1C, C3), 118.6–118.4 (m, 2C, C6 & C8), 69.0–68.9 (m, 1C, C2), 63.0 (s, 1C, OCH₂), 14.1 (s, 1C, CH₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –136.6 (d, $J = 19.9$ Hz, 1F), –137.3 (d, $J = 20.0$ Hz, 1F).

Analytical data was in agreement with the literature.^[84]

Ethyl 2-(6-bromo-2,3-difluorophenyl)-2-fluoroacetate (**48**)



Difluorobenzene 47	[295.08]	1.00 eq	32.6 mmol	9.62 g
DIPEA	[129.25, $\rho = 0.74$]	3.50 eq	114 mmol	19.4 mL
NfF	[302.09, $\rho = 1.68$]	1.50 eq	48.9 mmol	8.78 mL
NEt ₃ · (HF) ₃	[161.21, $\rho = 0.99$]	1.00 eq	32.6 mmol	5.42 mL
THF	[72.11]	-	-	130 mL

To a stirred solution of difluorobenzene **47** (9.62 g, 32.6 mmol, 1.00 eq) in THF (130 mL) was added DIPEA (19.4 mL, 114 mmol, 3.50 eq), NfF (8.78 mL, 48.9 mmol, 1.50 eq) and NEt₃ · (HF)₃ (5.42 mL, 32.6 mmol, 1.00 eq) under argon. The resulting solution was stirred at r.t. for 20 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃-solution (100 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined extracts were washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was adsorbed onto silica gel and then purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to give **48** (9.05 g, 30.5 mmol, 94%) as yellow oil.

Habitus: yellow oil.

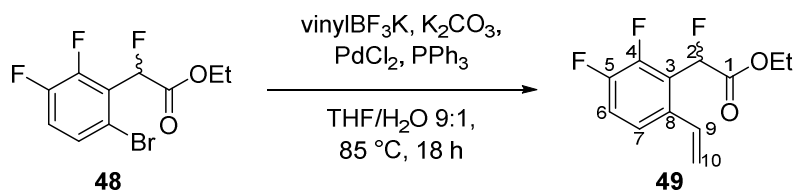
TLC: $R_f = 0.43$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.41 (dddd, $J = 9.0, 4.4, 2.1, 1.1$ Hz, 1H, H7), 7.20–7.14 (m, 1H, H6), 6.23 (d, $J = 45.7$ Hz, 1H, H2), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 167.1 (dd, $J = 25.6, 0.5$ Hz, 1C, C1), 150.2 (ddd, $J = 257.3, 14.3, 3.0$ Hz, 1C, C5), 150.0 (ddd, $J = 251.6, 13.0, 2.3$ Hz, 1C, C4), 129.0–128.9 (m, 1C, C7), 124.8 (dd, $J = 18.8, 12.3$ Hz, 1C, C3), 120.1–120.0 (m, 1C, C6), 119.0–118.9 (m, 1C, C8), 84.5 (dt, $J = 189.6, 2.5$ Hz, 1C, C2), 62.7 (s, 1C, OCH₂), 14.2 (s, 1C, CH₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –134.1 (dd, $J = 20.0, 5.5$ Hz, 1F, F4), –136.6 (d, $J = 19.9$ Hz, 1F, F5), –182.8 (d, $J = 5.0$ Hz, 1F, F2).

Analytical data was in agreement with the literature.^[84]

Ethyl 2-(2,3-difluoro-6-vinylphenyl)-2-fluoroacetate (**49**)

Difluorobenzene 48	[297.07]	1.00 eq	10.1 mmol	3.00 g
VinylBF ₃ K	[133.95]	1.20 eq	12.1 mmol	1.62 g
PdCl ₂	[177.33]	0.05 eq	0.51 mmol	90 mg
PPh ₃	[262.28]	0.15 eq	1.52 mmol	397 mg
K ₂ CO ₃	[138.20]	3.00 eq	30.3 mmol	4.19 g
THF	[72.11]	-	-	18.2 mL
H ₂ O	[18.02]	-	-	2.00 mL

VinylBF₃K (1.62 g, 12.1 mmol, 1.20 eq), K₂CO₃ (4.19 g, 30.3 mmol, 3.00 eq), PPh₃ (397 mg, 1.52 mmol, 0.15 eq) and PdCl₂ (90 mg, 0.51 mmol, 0.05 eq) were suspended in THF (6.20 mL) and degassed H₂O (2.00 mL) under argon. Difluorobenzene **48** (3.00 g, 10.1 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (12.0 mL) under argon and was added. The suspension was again degassed (3×) and then stirred at 85 °C for 18 h (full conversion with monitored with GC-MS because the starting material and the product have the same R_f-values). The reaction mixture was allowed to cool to r.t. before HCl (2 M, 25 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was adsorbed onto silica gel and then purified via column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 20:1 to 18:1) to give **49** (2.17 g, 8.88 mmol, 88%) as colorless oil. The product is volatile in high vacuum, drying longer than 15 min should be avoided.

Habitus: colorless oil.

TLC: R_f = 0.43 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

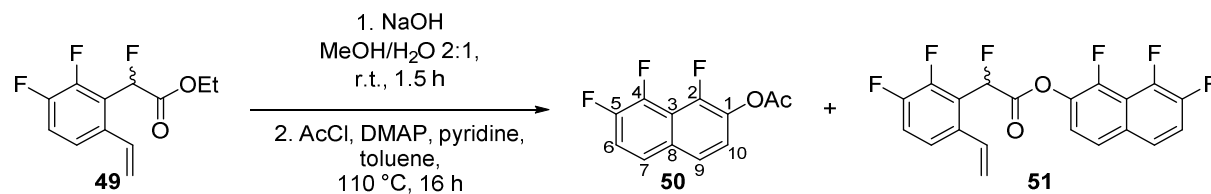
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.29–7.27 (m, 1H, H₇), 7.23–7.18 (m, 1H, H₆), 6.96 (ddd, *J* = 17.2, 11.0, 1.9 Hz, 1H, H₉), 6.19 (d, *J* = 46.2 Hz, 1H, H₂), 5.63 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_{trans}10), 5.42 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_{cis}10), 4.32–4.22 (m, 2H, OCH₂), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 167.9 (dd, *J* = 26.7, 1.6 Hz, 1C, C₁), 149.8 (ddd, *J* = 249.5, 13.5, 0.7 Hz, 1C, C₅), 149.2 (ddd, *J* = 251.3, 13.7, 4.3 Hz, 1C, C₄), 135.6 (d, *J* = 4.0 Hz, 1C, C₈), 132.2–132.1 (m, 1C, C₉), 122.7–122.6 (m, 1C, C₇), 121.4 (dd, *J* = 19.2, 9.7 Hz, 1C, C₃), 119.4–119.4 (m, 1C, C₁₀), 118.8–118.7 (m, 1C, C₆), 81.8 (ddd, *J* = 186.4, 6.2, 2.6 Hz, 1C, C₂), 62.4 (s, 1C, OCH₂), 14.1 (s, 1C, CH₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -137.8 (d, J = 20.6 Hz, 1F, F5), -140.7 (dd, J = 20.6, 2.8 Hz, 1F, F4), -181.8 (d, J = 2.6 Hz, 1F, F2).

Analytical data was in agreement with the literature.^[84]

1,7,8-Trifluoronaphthalen-2-yl acetate (**50**)



Difluorobenzene 49	[244.21]	1.00 eq	2.05 mmol	500 mg
NaOH	[40.00]	2.50 eq	5.12 mmol	205 mg
MeOH	[32.04]	-	-	4.00 mL
H ₂ O	[18.02]	-	-	2.00 mL
DMAP	[122.17]	0.10 eq	0.21 mmol	25.0 mg
Pyridine	[79.10, ρ = 0.98]	3.00 eq	6.14 mmol	0.50 mL
AcCl	[78.49, ρ = 1.10]	3.00 eq	6.14 mmol	0.44 mL
Toluene	[92.14]	-	-	10.0 mL

To a stirred solution of vinyl compound **49** (500 mg, 2.05 mmol, 1.00 eq) in MeOH (4.00 mL) and H₂O (2.00 mL) was added NaOH (205 mg, 5.12 mmol, 2.50 eq) under argon. The resulting solution was stirred for 1.5 h at r.t. before it was quenched with HCl (2 M, 6 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3×15 mL), the combined extracts were washed with brine (10 mL) and dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent under reduced pressure afforded the corresponding acid as white solid, which was used in the next step without further purification.

The acid (443 mg) was suspended in toluene (10.0 mL) and DMAP (25.0 mg, 0.21 mmol, 0.10 eq), pyridine (0.50 mL, 6.14 mmol, 3.00 eq) and acetyl chloride (0.44 mL, 6.14 mmol, 3.00 eq) were added sequentially under argon. The resulting mixture was heated to 120 °C for 15 h before it was allowed to cool to r.t. and HCl (1 M, 6 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×15 mL). The extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was adsorbed onto silica gel and then purified by column chromatography (toluene) to give the product **50** (433 mg, 1.80 mmol, 88%) as white solid.

Habitus: white solid.

TLC: R_f = 0.48 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 118 °C (EtOAc).

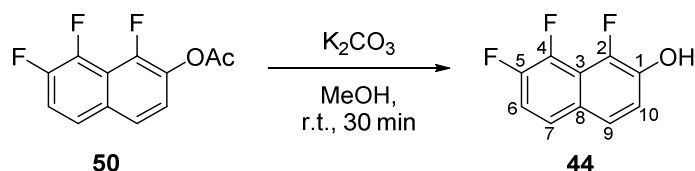
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.61–7.56 (m, 2H, *H7* & *H9*), 7.34 (td, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1H, *H6*), 7.24 (dd, *J* = 8.9, 6.8 Hz, 1H, *H10*), 2.41 (s, 3H, *CH*₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 168.4 (s, 1C, CO₂Me), 148.0 (ddd, *J* = 258.9, 6.7, 2.0 Hz, 1C, *C4*), 147.9 (ddd, *J* = 248.2, 11.8, 1.8 Hz, 1C, *C2*), 144.1 (ddd, *J* = 257.8, 14.7, 1.6 Hz, 1C, *C5*), 135.6–135.5 (m, 1C, *C1*), 130.7–130.6 (m, 1C, *C8*), 124.4–124.3 (m, 1C, *C7*), 124.2–124.1 (m, 1C, *C9*), 122.4–122.3 (m, 1C, *C10*), 117.7 (dd, *J* = 21.2, 1.7 Hz, 1C, *C6*), 116.2–116.0 (m, 1C, *C3*), 20.7 (s, 1C, *CH*₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –135.1 (dd, *J* = 52.7, 4.9 Hz, 1F, *F5*), –139.9 (dd, *J* = 17.4, 4.7 Hz, 1F, *F2*), –145.9 (dd, *J* = 52.6, 17.2 Hz, 1F, *F4*).

Analytical data was in agreement with the literature.^[84]

1,7,8-Trifluoronaphthalen-2-ol (**44**)



Acetate 50	[240.18]	1.00 eq	14.6 mmol	3.52 g
K ₂ CO ₃	[138.20]	2.15 eq	31.5 mmol	4.37 g
MeOH	[32.04]	-	-	195 mL

To a stirred solution of acetate **50** (3.52 g, 14.6 mmol, 1.00 eq) in MeOH (195 mL) was added K₂CO₃ (4.37 g, 31.5 mmol, 2.15 eq) under argon and the resulting suspension was stirred for 1.5 h at r.t. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl-solution (150 mL) and extracted with EtOAc (4×100 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to give naphthol **44** (2.89 g, 14.6 mmol, quant.) as white solid, which could be used for the next reaction without further purification.

Habitus: white solid.

TLC: R_f = 0.27 (toluene).

m.p.: 107 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.54–7.47 (m, 2H, *H7* & *H9*), 7.25–7.15 (m, 2H, *H6* & *H10*), 5.48 (s, 1H, *OH*).

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 148.1 (ddd, *J* = 246.9, 11.8, 1.8 Hz, 1C, *C5*), 143.3 (ddd, *J* = 241.8, 6.9, 1.7 Hz, 1C, *C2* or *C4*), 143.1 (ddd, *J* = 254.3, 14.8, 1.7 Hz, 1C, *C2* or *C4*), 141.5 (dd, *J* = 13.6, 2.3 Hz, 1C, *C1*), 127.4–127.3 (m, 1C, *C8*), 124.8–124.6 (m, 1C, *C9*),

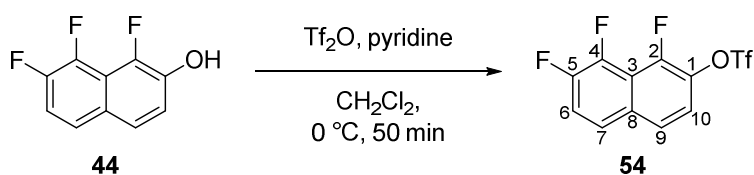
124.5–124.3 (m, 1C, C7), 118.5–118.4 (m, 1C, C10), 115.9–115.6 (m, 1C, C3), 115.3 (dd, $J = 21.2, 1.5$ Hz, 1C, C6).

^{19}F -NMR: 283 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = –139.9 (dd, $J = 17.0, 5.1$ Hz, 1F, F2), –147.9 (dd, $J = 47.1, 17.8$ Hz, 1F, F4), –151.4 (dd, $J = 47.0, 4.9$ Hz, 1F, F5).

Analytical data was in agreement with the literature.^[84]

8.3 Syntheses of naphthalene 56^[83]

1,7,8-Trifluoronaphthalen-2-yl trifluoromethanesulfonate (54)



Naphthol 44	[198.14]	1.00 eq	3.35 mmol	664 mg
Pyridine	[79.10, $\rho = 0.98$]	2.00 eq	6.70 mmol	0.54 mL
Tf ₂ O	[282.14, $\rho = 1.68$]	1.20 eq	4.02 mmol	0.68 mL
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	13.2 mL

To a stirred solution of naphthol **44** (664 mg, 3.35 mmol, 1.00 eq) and pyridine (0.54 mL, 6.70 mmol, 2.00 eq) in CH₂Cl₂ (13.2 mL), Tf₂O (0.68 mL, 4.02 mmol, 1.20 eq) was added dropwise at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 50 min at 0 °C before it was diluted with Et₂O (5 mL) and poured into HCl (1 M, 15 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3×10 mL) and the combined extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃-solution (2×10 mL) and brine (10 mL). After drying over Na₂SO₄, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was adsorbed onto silica gel. Purification by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 20:1 to 15:1) gave triflate **54** (1.08 g, 3.28 mmol) as white solid in 98% yield.

Habitus: white solid.

TLC: $R_f = 0.53$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

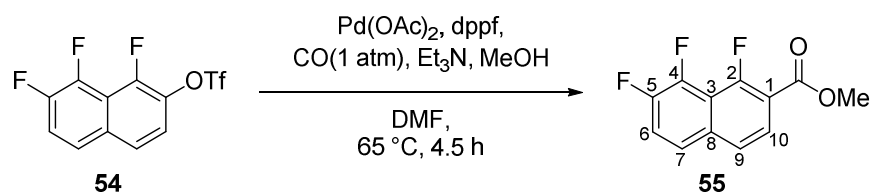
m.p.: 46 °C (EtOAc).

^1H -NMR: 500 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 7.70–7.64 (m, 2H, H7 & H9), 7.47 (td, $J = 9.4, 7.1$ Hz, H6), 7.41 (d, $J = 9.1, 6.7$ Hz, 1H, H10).

^{13}C -NMR: 126 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 148.6 (ddd, $J = 246.5, 6.9, 1.9$ Hz, 1C, C2), 148.4 (ddd, $J = 250.5, 11.6, 1.8$ Hz, 1C, C5), 144.3 (ddd, $J = 259.8, 14.9, 1.9$ Hz, 1C, C4), 134.3–134.2 (m, 1C, C1), 131.5–131.4 (m, 1C, C8), 125.0–124.9 (m, 1C, C9), 124.8–124.7 (m, 1C, C7), 120.8 (s, 1C, C10), 119.5 (dd, $J = 21.2, 1.7$ Hz, 1C, C6), 118.8 (q, $J = 320.8$ Hz, 1C, CF₃), 116.0 (td, $J = 9.3, 1.8$ Hz, 1C, C3).

- ¹⁹F-NMR:** 283 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -73.9 (d, J = 5.3 Hz, 3F, CF₃), -132.7 (dqui, J = 52.8, 5.2 Hz 1F, F5), -137.7 (dd, J = 17.1, 5.3 Hz, 1F, F2), -144.3 (dd, J = 53.0, 17.1 Hz, 1F, F4).
- IR:** neat, $\tilde{\nu}$ = 1633 (m), 1516 (w), 1483 (m), 1456 (w), 1420 (m), 1377 (w), 1355 (m), 1269 (w), 1213 (s), 1163 (w), 1130 (m), 1063 (m), 1020 (w), 961 (w), 877 (m), 831 (s), 813 (w), 780 (w), 749 (m), 698 (w), 675 (m), 646 (m), 615 (s), 596 (w), 583 (w), 515 (w), 494 (m), 433 (w).
- HRMS:** EI(+); m/z calcd. for C₁₁H₄F₆O₃S₁ [M]⁺: 329.97853, found: 329.97757.

Methyl 1,7,8-trifluoro-2-naphthoate (55)



Triflate 54	[330.20]	1.00 eq	0.38 mmol	126 mg
Pd(OAc) ₂	[224.51]	0.05 eq	0.02 mmol	4.3 mg
dppf	[554.38]	0.10 eq	0.04 mmol	21.0 mg
Et ₃ N	[101.19, ρ = 0.73]	2.00 eq	0.76 mmol	0.11 mL
MeOH	[32.04]	-	-	0.35 mL
DMF	[73.09]	-	-	0.63 mL

Triflate **54** (126 mg, 0.38 mmol, 1.00 eq), dppf (21.0 mg, 0.04 mmol, 0.10 eq) and Pd(OAc)₂ (4.3 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq) were evacuated and backfilled with argon (3×) before DMF (0.63 mL), MeOH (0.35 mL) and Et₃N (0.11 mL, 0.76 mmol, 2.00 eq) were added. The resulting solution was carefully evacuated and refilled with CO (3×) under vigorous stirring, sealed and then heated to 65 °C for 4.5 h. The reaction was allowed to cool to r.t., quenched with H₂O (2 mL) and extracted with Et₂O (3×10 mL). The combined extracts were washed with HCl (1 M 10 mL), saturated aqueous NaHCO₃-solution (10 mL) and brine (10 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure, the crude product was adsorbed onto silica gel and then purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 15:1 to 14:1 to 13:1) to give **55** (83.0 mg, 0.35 mmol, 91%) as white solid.

Habitus: white solid.

TLC: R_f = 0.28 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

m.p.: 116 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.88 (dd, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H, H10), 7.63–7.59 (m, 2H, H7 & H9), 7.48 (td, J = 9.4, 7.1 Hz, 1H, H6), 4.00 (s, 3H, CH₃).

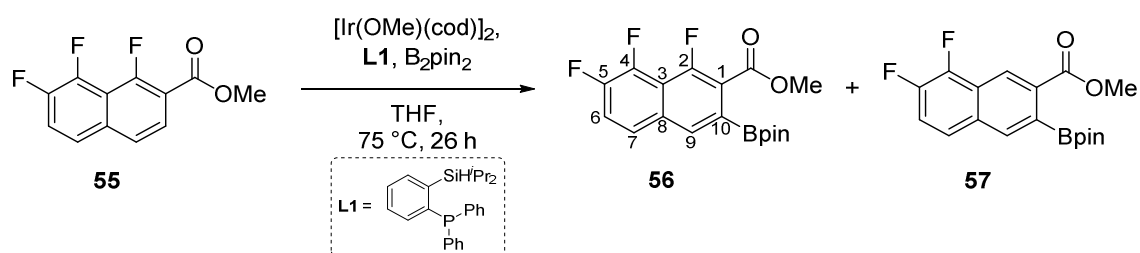
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 165.0 (d, J = 3.0 Hz, 1C, CO₂Me), 158.0 (ddd, J = 273.6, 6.6, 2.2 Hz, 1C, C4), 148.0 (ddd, J = 248.6, 12.2, 1.6 Hz, 1C, C2), 145.3 (ddd, J = 261.3, 14.3, 1.4 Hz, 1C, C5), 134.8–134.8 (m, 1C, C8), 126.9–126.8 (m, 1C, C10), 124.2–124.1 (m, 1C, C7), 123.4–123.4 (m, 1C, C9), 120.2 (dd, J = 21.0, 1.6 Hz, 1C, C6), 115.5 (ddd, J = 12.6, 8.0, 1.4 Hz, 1C, C3), 115.2–115.1 (m, 1C, C1), 52.8 (s, 1C, OCH₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –111.4 (dd, J = 66.7, 4.6 Hz, 1F, F5), –139.2 (dd, J = 17.5, 5.1 Hz, 1F, F2), –142.6 (dd, J = 66.9, 17.1 Hz, 1F, F4).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3039 (w), 2958 (w), 2920 (w), 2850 (w), 1718 (s), 1646 (w), 1613 (m), 1581 (w), 1510 (w), 1438 (m), 1357 (s), 1282 (w), 1261 (s), 1218 (m), 1201 (w), 1137 (m), 1045 (m), 1024 (w), 950 (m), 846 (m), 809 (m), 751 (m), 732 (m), 673 (m), 656 (w), 608 (w), 596 (m), 561 (w), 444 (w), 425 (w).

HRMS: EI(+); m/z calcd. for C₁₂H₇F₃O₂ [M]⁺: 240.03981, found: 240.03938.

Methyl 1,7,8-trifluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-naphthoate (**56**)



Ester 55	[240.18]	1.00 eq	625 μ mol	150 mg
B ₂ pin ₂	[253.94]	1.00 eq	625 μ mol	159 mg
[Ir(OMe)(cod)] ₂	[662.86]	2.5 mol%	16 μ mol	10.3 mg
L1	[376.55]	5.0 mol%	31 μ mol	11.8 mg
THF	[72.11]	-	-	0.63 mL

[Ir(OMe)(cod)]₂ (10.3 mg, 16 μ mol, 2.5 mol%) and **L1** (11.8 mg, 31 μ mol, 5.0 mol%) were dissolved in THF (0.63 mL) and stirred for 5 min at r.t. under argon before B₂pin₂ (159 mg, 625 μ mol, 1.00 eq) and ester **55** (150 mg, 625 μ mol, 1.00 eq) were added sequentially. The reaction mixture was degassed (3 \times) and then heated to 75 °C for 26 h. The reaction was allowed to cool to r.t. and was then diluted with EtOAc (5 mL) and poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 15 mL). The combined extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and filtered over a short plug of celite, which was rinsed with EtOAc. Since the product decomposed on silica, the solvent was removed under reduced pressure to give the crude product **56** (283 mg, 93% yield det. by NMR, 75wt%) as a yellow solid, which was used without further

purification. The main impurity consists of pinacolborane, which is generated during the reaction, as well as F₂-compound **57**.

Habitus: yellow solid.

TLC: R_f = 0.44 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 134 °C decomposition (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, *H*₉), 7.64–7.61 (m, 1H, *H*₇), 7.44 (td, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 1H, *H*₆), 3.98 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 12H, 4×CH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 166.7 (s, 1C, CO₂Me), 155.0 (ddd, *J* = 265.5, 6.6, 1.5 Hz, 1C, C₂), 148.5 (ddd, *J* = 249.6, 12.0, 1.4 Hz, 1C, C₅), 144.8 (ddd, *J* = 260.2, 14.4, 1.5 Hz, 1C, C₄), 133.3–133.3 (m, 1C, C₈), 130.6–130.5 (m, 1C, C₉), 128.1 (brs, 1C, C₁₀), 124.8–124.7 (m, 1C, C₇), 120.8 (d, *J* = 12.9 Hz, 1C, C₁), 119.5 (dd, *J* = 21.0, 1.4 Hz, 1C, C₆), 116.0 (ddd, *J* = 12.9, 8.3, 1.7 Hz, 1C, C₃), 84.7 (s, 2C, 2×C(CH₃)₂), 53.0 (s, OCH₃), 25.0 (s, 4C, 4×CH₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –118.0 (dd, *J* = 59.8, 3.9 Hz, 1F, F₅), –137.9 (dd, *J* = 16.9, 5.2 Hz, 1F, F₂), –143.6 (dd, *J* = 59.8, 16.9 Hz, 1F, F₄).

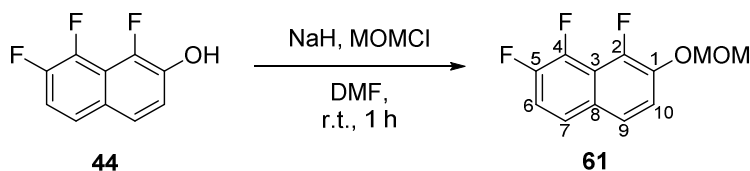
¹¹B{¹H}-NMR: 161 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 30.4 (brs, 1B, Bpin).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3411 (w), 2980 (w), 2931 (w), 1697 (s), 1645 (w), 1611 (w), 1575 (w), 1475 (s), 1445 (m), 1378 (m), 1344 (w), 1318 (w), 1290 (s), 1261 (w), 1214 (w), 1190 (w), 1171 (w), 1138 (s), 1107 (w), 1053 (s), 962 (m), 915 (w), 888 (m), 850 (s), 807 (m), 792 (w), 751 (m), 706 (m), 667 (m), 616 (w), 597 (m), 567 (w), 520 (w), 493 (w), 472 (w), 427 (w).

HRMS: EI(+); *m/z* calcd. for C₁₈H₁₈B₁F₃O₄ [M]⁺: 366.12535, found: 366.12603.

8.4 Syntheses of naphthalene **64**^[82]

1,2,8-Trifluoro-7-(methoxymethoxy)naphthalene (**61**)



Naphthol 44	[198.14]	1.00 eq	4.54 mmol	900 mg
MOMCl	[80.51, ρ = 1.06]	1.50 eq	6.81 mmol	0.52 mL
NaH (60 wt% in mineral oil)	[23.99]	1.50 eq	6.81 mmol	272 mg
DMF	[73.09]	-	-	2.00 mL

To a stirred solution of naphthol **44** (900 mg, 4.54 mmol, 1.00 eq) in DMF (2.00 mL) was added sodium hydride (60 wt% in mineral oil, 272 mg, 6.81 mmol, 1.50 eq) under argon and the resulting solution was stirred at r.t. for 30 min. The reaction mixture was cooled to 0 °C and MOMCl (0.52 mL, 6.81 mmol, 1.50 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for another 30 min at 0 °C, then H₂O (6 mL) was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×5 mL). The combined extracts were washed with brine (5 mL), then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure, the crude product was adsorbed onto silica gel and then purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to give **61** (1.10 g, 4.49 mmol) as white solid in 99% yield.

Habitus: white solid.

TLC: $R_f = 0.38$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

m.p.: 68 °C (CH₂Cl₂).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.56–7.51 (m, 2H, *H7* & *H9*), 7.41 (dd, $J = 8.5, 7.8$ Hz, 1H, *H10*), 7.27–7.22 (m, 1H, *H6*), 5.31 (s, 2H, OCH₂), 3.58 (s, 3H, OCH₃).

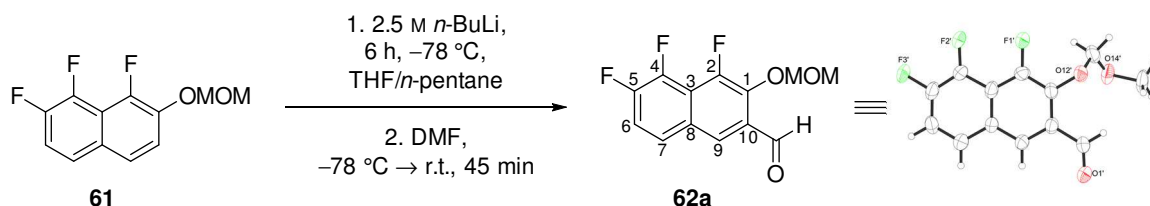
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 147.9 (ddd, $J = 246.9, 11.9, 1.8$ Hz, 1C, C5), 146.7 (ddd, $J = 253.8, 6.8, 1.9$ Hz, 1C, C2), 143.7 (ddd, $J = 256.4, 14.7, 1.5$ Hz, 1C, C4), 142.3–142.2 (m, 1C, C1), 128.5–128.4 (m, 1C, C8), 124.3–124.1 (m, 2C, C7 & C9), 119.2–119.2 (m, 1C, C10), 116.5–116.3 (m, 1C, C3), 116.1 (dd, $J = 21.3, 1.8$ Hz, 1C, C6), 96.5 (d, $J = 1.9$ Hz, 1C, OCH₂), 56.8 (s, 1C, OCH₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –139.9 (dd, $J = 17.0, 5.2$ Hz, 1F, *F2*), –140.9 (dd, $J = 52.7, 4.5$ Hz, 1F, *F5*), –146.4 (dd, $J = 53.3, 16.9$ Hz, 1F, *F4*).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3070$ (w), 2973 (w), 2913 (w), 2843 (w), 2330 (w), 2063 (w), 1885 (w), 1647 (w), 1630 (m), 1515 (m), 1482 (w), 1458 (s), 1411 (w), 1350 (s), 1311 (w), 1255 (s), 1191 (m), 1150 (m), 1133 (w), 1100 (m), 1071 (s), 1022 (s), 968 (s), 913 (m), 826 (s), 786 (w), 763 (w), 682 (s), 618 (m), 591 (m), 557 (w), 541 (w), 477 (w), 437 (w), 408 (w).

HRMS: EI(+); m/z calcd. for C₁₂H₉F₃O₂ [M]⁺: 242.05546, found: 242.05647.

4,5,6-Trifluoro-3-(methoxymethoxy)-2-naphthaldehyde (**62a**)



MOM-compound 61	[242.20]	1.00 eq	0.41 mmol	100 mg
<i>n</i> -BuLi (2.5 M in <i>n</i> -hexane)	[64.05]	1.00 eq	0.41 mmol	0.17 mL
THF	[72.11]	-	-	0.80 mL
<i>n</i> -Pentane	[72.15]	-	-	0.35 mL
DMF	[73.09]	1.00 eq	0.41 mmol	0.03 mL

To a stirred solution of MOM-compound **61** (100 mg, 0.41 mmol, 1.00 eq) in THF (0.80 mL) and *n*-pentane (0.35 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in *n*-hexane, 0.17 mL, 0.41 mmol, 1.00 eq) dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon over 15 min. The reaction mixture was stirred for 6 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and after adding DMF (0.03 mL, 0.41 mmol, 1.00 eq) the mixture was stirred for 45 min while it was allowed to warm to r.t. To the reaction mixture was added saturated aqueous NH_4Cl -solution (1 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×5 mL). The combined extracts were washed with brine (5 mL), then dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure, the crude product was adsorbed onto silica gel and then purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc, 15:1 to 12:1 to 10:1) to give **62a** (74.0 mg, 0.27 mmol) as white solid in 66% yield. To proof the correct regioisomer aldehyde **62a** was crystallized (see above).

Habitus: white solid.

TLC: $R_f = 0.52$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: $101\text{ }^{\circ}\text{C}$ (CH_2Cl_2).

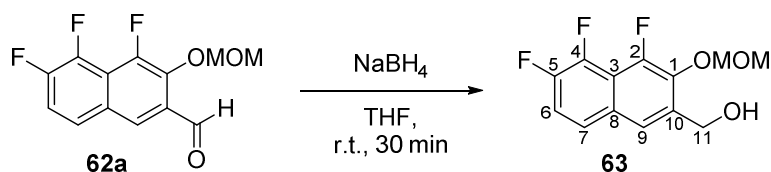
$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 10.50 (s, 1H, CHO), 8.18 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, H9), 7.74–7.70 (m, 1H, H7), 7.37 (td, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 1H, H6), 5.40 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H, OCH₂), 3.63 (s, 3H, OCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$: 126 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 188.9 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C, CHO), 149.6 (ddd, $J = 252.0, 12.0, 2.0$ Hz, 1C, C5), 148.8 (ddd, $J = 257.0, 7.0, 2.0$ Hz, 1C, C2), 143.6 (ddd, $J = 258.2, 14.8, 1.8$ Hz, 1C, C4), 142.1 (d, $J = 10.0$ Hz, 1C, C1), 129.1–129.0 (m, 1C, C10), 127.9–127.8 (m, 1C, C8), 126.8–126.7 (m, 1C, C7), 125.7–125.7 (m, 1C, C9), 119.3–119.1 (m, 1C, C3), 117.9 (dd, $J = 21.6, 1.5$ Hz, C6), 100.3 (d, $J = 8.0$ Hz, OCH₂), 58.1–58.1 (m, OCH₃).

$^{19}\text{F-NMR}$: 283 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = -134.3 (dd, $J = 16.9, 5.2$ Hz, 1F, F2), -136.1 (dd, $J = 55.9, 5.2$ Hz, 1F, F5), -144.9 (dd, $J = 54.6, 16.9$ Hz, 1F, F4).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3070$ (w), 2973 (w), 2913 (w), 2843 (w), 2330 (w), 2063 (w), 1885 (w), 1647 (w), 1630 (m), 1515 (m), 1482 (w), 1458 (s), 1411 (w), 1350 (s), 1311 (w), 1255 (s), 1191 (m), 1150 (m), 1133 (w), 1100 (m), 1071 (s), 1022 (s), 968 (s), 913 (m), 826 (s), 786 (w), 763 (w), 682 (s), 618 (m), 591 (m), 557 (w), 541 (w), 477 (w), 437 (w), 408 (w).

HRMS: EI(+); m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 270.05038, found: 270.04978.

(4,5,6-Trifluoro-3-(methoxymethoxy)naphthalen-2-yl)methanol (63)

Aldehyde 62a	[270.21]	1.00 eq	6.38 mmol	1.73 g
NaBH ₄	[37.83]	6.00 eq	38.3 mmol	1.45 g
THF	[72.11]	-	-	125 mL

To a stirred solution of aldehyde **62a** (1.73 g, 6.38 mmol, 1.00 eq) in THF (125 mL) was added sodium borohydride (1.45 g, 38.3 mmol, 6.00 eq) and the resulting suspension was stirred for 2 h at r.t. To the reaction mixture was added H₂O (50 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined extracts were washed with brine (100 mL), then dried over Na₂SO₄. The crude product was filtered over a pad of silica which was rinsed with EtOAc. The solvent was removed under reduced pressure and the white solid crude product **63** (1.73 g, 6.38 mmol, quant.) was used without further purification.

Habitus: white solid.

TLC: $R_f = 0.33$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 166 °C (CH₂Cl₂).

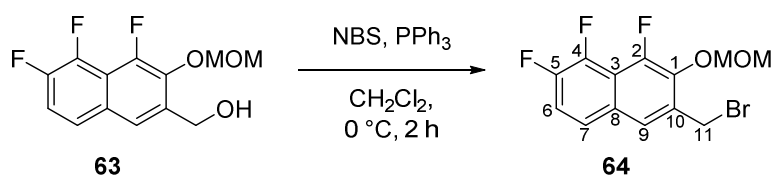
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.60 (s, 1H, *H*₉), 7.55–7.51 (m, 1H, *H*₇), 7.31–7.28 (m, 1H, *H*₆), 5.32 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H, OCH₂), 4.83 (s, 2H, CH₂OH), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 2.80 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 148.4 (ddd, $J = 254.3, 6.4, 1.8$ Hz, 1C, C₂), 147.8 (ddd, $J = 247.5, 11.8, 1.4$ Hz, 1C, C₅), 143.6 (ddd, $J = 257.0, 14.5, 0.9$ Hz, 1C, C₄), 141.0 (d, $J = 10.0$ Hz, 1C, C₁), 135.1–135.0 (m, 1C, C₁₀), 128.9–128.9 (m, 1C, C₃), 124.4–124.3 (m, 1C, C₇), 122.9–122.9 (m, 1C, C₉), 117.0 (d, $J = 20.0$ Hz, 1C, C₆), 116.0–115.8 (m, 1C, C₈), 100.0 (d, $J = 7.3$ Hz, 1C, OCH₂), 61.3 (d, $J = 2.7$ Hz, 1C, C₁₁), 57.9 (s, 1C, OCH₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –138.6 (dd, $J = 53.3, 3.9$ Hz, 1F, F₅), –140.5 (dd, $J = 16.9, 5.2$ Hz, 1F, F₂), –147.0 (dd, $J = 53.3, 18.2$ Hz, 1F, F₄).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3281$ (w), 2945 (w), 2837 (w), 1743 (w), 1648 (w), 1630 (s), 1580 (w), 1505 (w), 1480 (s), 1454 (w), 1439 (m), 1407 (m), 1367 (m), 1354 (w), 1338 (s), 1262 (w), 1248 (s), 1228 (w), 1157 (s), 1107 (w), 1082 (w), 1065 (s), 1039 (s), 986 (w), 922 (s), 873 (m), 817 (s), 796 (w), 767 (w), 727 (w), 706 (w), 689 (s), 626 (w), 605 (m), 588 (s), 566 (w), 544 (w), 510 (w), 473 (w), 458 (w), 424 (w).

HRMS: EI(+); m/z calcd. for C₁₃H₁₁F₃O₃ [M]⁺: 272.06603, found: 272.06526.

3-(Bromomethyl)-1,7,8-trifluoro-2-(methoxymethoxy)naphthalene (64)

Benzyl alcohol 63	[272.22]	1.00 eq	0.93 mmol	253 mg
PPh ₃	[262.28]	2.00 eq	1.86 mmol	488 mg
NBS	[177.99]	2.00 eq	1.86 mmol	331 mg
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	9.30 mL

To a stirred solution of benzyl alcohol **63** (253 mg, 0.93 mmol, 1.00 eq) in CH₂Cl₂ (9.30 mL) was added PPh₃ (488 mg, 1.86 mmol, 2.00 eq) and NBS (331 mg, 1.86 mmol, 2.00 eq) sequentially under argon at 0 °C and the resulting solution was stirred for 2 h. To the reaction mixture H₂O (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined extracts were washed with brine (10 mL), then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure, the crude product was adsorbed onto silica gel and then purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to give **64** (270 mg, 0.81 mmol) as white solid in 87% yield.

TLC: R_f = 0.31 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

m.p.: 85 °C (CH₂Cl₂).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.65 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, *H*₉), 7.54–7.48 (m, 1H, *H*₇), 7.33–7.24 (m, 1H, *H*₆), 5.41 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H, OCH₂), 4.69 (s, 2H, *H*₂,*H*₁₁), 3.68 (s, 3H, OCH₃).

¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 8.02 (s, 1H, *H*₉), 7.87–7.83 (m, 1H, *H*₇), 7.63 (ddd, *J* = 10.5, 9.2, 7.6 Hz, 1H, *H*₆), 5.36 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H, OCH₂), 4.83 (s, 2H, *H*₂,*H*₁₁), 3.57 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 147.5 (dd, *J* = 246.0, 11.0 Hz, 1C, *C*₅), 147.3 (dd, *J* = 252.5, 5.5 Hz, 1C, *C*₂), 142.3 (dd, *J* = 254.0, 15.1 Hz, 1C, *C*₄), 139.9 (d, *J* = 11.0 Hz, 1C, *C*₁), 132.2–132.1 (m, 1C, *C*₁₀), 128.0–127.9 (m, 1C, *C*₈), 126.0–125.9 (m, 1C, *C*₉), 125.4–125.3 (m, 1C, *C*₇), 117.1 (d, *J* = 21.1 Hz, 1C, *C*₆), 115.2–115.0 (m, 1C, *C*₃), 99.2 (d, *J* = 8.0 Hz, 1C, OCH₂), 57.2 (s, 1C, OCH₃), 28.5 (d, *J* = 2.0 Hz, 1C, *C*₁₁).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –137.4 (dd, *J* = 54.6, 3.9 Hz, 1F, *F*₅), –139.3 (dd, *J* = 16.9, 5.2 Hz, 1F, *F*₂), –146.6 (dd, *J* = 54.0, 17.6 Hz, 1F, *F*₄).

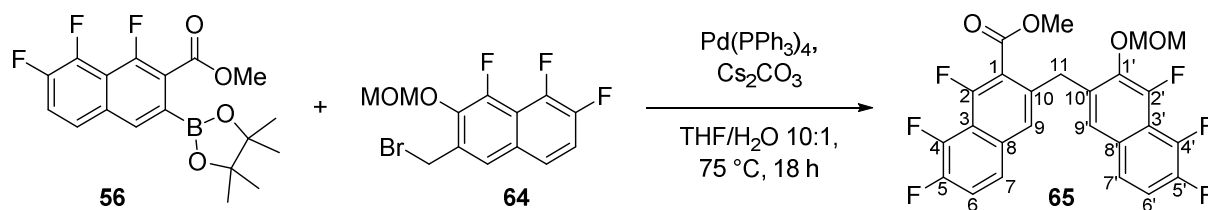
IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3281 (w), 2945 (w), 2837 (w), 1743 (w), 1648 (w), 1630 (s), 1580 (w), 1505 (w), 3465 (w), 3280 (w), 3013 (w), 2918 (m), 2852 (w), 2073 (w), 1917 (w), 1743 (w), 1628 (s), 1579 (w), 1504 (w), 1478 (s), 1458 (w), 1440 (w), 1403 (w), 1343 (s), 1261 (s), 1237 (w), 1212 (m), 1154 (s), 1105 (m), 1079 (s), 1038 (s), 997 (m),

954 (m), 918 (s), 896 (w), 879 (w), 836 (w), 812 (s), 763 (w), 722 (w), 690 (w), 656 (w), 623 (w), 605 (w).

HRMS: EI(+); m/z calcd. for C₁₃H₁₀BrF₃O₂ [M]⁺: 333.98163, found: 333.98203.

8.5 Syntheses of 6F-pentacene **38b**

Methyl 1,7,8-trifluoro-3-((4,5,6-trifluoro-3-(methoxymethoxy)naphthalen-2-yl)methyl)-2-naphthoate (65**)**^[82,83]



Benzyl bromide 64	[335.12]	1.00 eq	1.49 mmol	500 mg
Pinacol boronic ester 56 (84 wt%)	[366.14]	1.05 eq	1.57 mmol	683 mg
Pd(PPh ₃) ₄	[1155.56]	0.03 eq	45 μmol	51.7 mg
Cs ₂ CO ₃	[325.82]	3.00 eq	4.48 mmol	1.46 g
THF	[72.11]	-	-	13.3 mL
H ₂ O	[18.02]	-	-	1.25 mL

Benzyl bromide **64** (500 mg, 1.49 mmol, 1.00 eq), pinacol boronic ester **56** (84 wt%, 683 mg, 1.57 mmol, 1.05 eq), Pd(PPh₃)₄ (51.7 mg, 45 μmol, 3.0 mol%) and Cs₂CO₃ (1.46 g, 4.48 mmol, 3.00 eq) were suspended in THF (13.3 mL) and degassed H₂O (1.25 mL) under argon. The resulting mixture was degassed (3×) and then heated to 75 °C for 18 h. The suspension was allowed to cool to r.t. before it was diluted with EtOAc (20 mL) and poured into H₂O (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined extracts were washed with brine (20 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed onto silica gel before it was purified by column chromatography (toluene) to give **65** (610 mg, 1.23 mmol) as yellow solid in 83% yield.

Habitus: yellow solid.

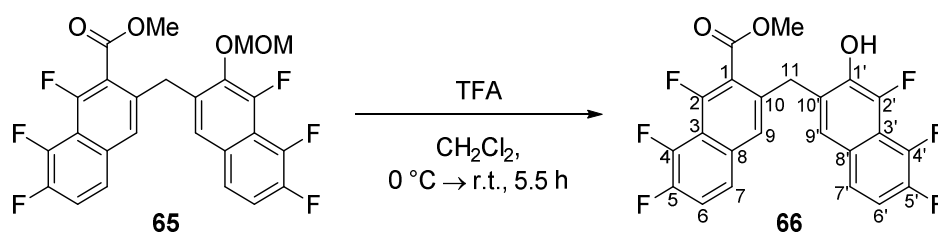
TLC: R_f = 0.33 (toluene).

m.p.: 145 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.50–7.47 (m, 1H, H₇), 7.43–7.38 (m, 2H, H₆ & H_{7'}), 7.35 (s, 1H, H₉), 7.27–7.21 (m, 2H, H_{6'} & H_{9'}), 5.27 (d, J = 1.2 Hz, 2H, OCH₂), 4.38 (s, 2H, H₂11), 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.53 (s, 3H, OCH₃).

- $^{13}\text{C-NMR}$:** 126 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 165.6 (s, 1C, CO_2Me), 155.3 (ddd, $J = 262.9, 6.7, 2.0$ Hz, 1C, C2), 148.3 (ddd, $J = 254.2, 6.4, 1.9$ Hz, 1C, C4'), 147.7 (ddd, $J = 248.5, 11.6, 1.3$ Hz, 1C, C5 or C5'), 147.6 (ddd, $J = 246.8, 11.7, 1.4$ Hz, 1C, C5 or C5'), 144.5 (ddd, $J = 259.9, 14.4, 1.5$ Hz, 1C, C2'), 143.4 (ddd, $J = 256.5, 14.8, 1.0$ Hz, 1C, C4), 140.9 (dd, $J = 9.8, 1.2$ Hz, 1C, C1'), 135.5–135.4 (m, 1C, C10 or C10'), 133.4–133.4 (m, 1C, C10 or C10'), 132.8–132.7 (m, 1C, C8), 128.5–128.4 (m, 1C, C8'), 124.3–124.2 (m, 2C, C9 & C9'), 123.9–123.7 (m, 2C, C7 & C7'), 119.6 (dd, $J = 21.0, 1.4$ Hz, 1C, C6), 119.2–119.1 (m, 1C, C1), 116.6 (dd, $J = 21.1, 1.3$ Hz, 1C, C6'), 115.5–115.3 (m, 1C, C3'), 113.7 (ddd, $J = 12.9, 8.6, 1.5$ Hz, 1C, C3), 99.4 (d, $J = 8.8$ Hz, 1C, OCH_2), 57.7 (s, 1C, OCH_3), 52.8 (s, 1C, CO_2CH_3), 33.9 (t, $J = 2.1$ Hz, 1C, C11).
- $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR:** 283 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = -117.1 (dd, $J = 58.5, 5.2$ Hz, 1F), -138.1 (dd, $J = 54.0, 4.5$ Hz, 1F), -139.6 (dd, $J = 17.6, 4.5$ Hz, 1F), -140.8 (dd, $J = 16.9, 3.9$ Hz, 1F), -144.2 (dd, $J = 57.9, 17.6$ Hz, 1F), -147.0 (dd, $J = 54.0, 17.6$ Hz, 1F).
- $^{19}\text{F-NMR } ^1\text{H coupled}$:** 471 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = -116.3 (dd, $J = 57.7, 3.1$ Hz, 1F), -137.3 (d, $J = 54.0$ Hz, 1F), -138.7–-138.8 (m, 1F), -140.0–-140.0 (m, 1F), -143.4 (ddd, $J = 57.9, 17.2, 6.8$ Hz, 1F), -146.2 (ddd, $J = 53.5, 17.2, 7.1$ Hz, 1F).
- IR:** neat, $\tilde{\nu} = 2960$ (w), 2921 (w), 2850 (w), 1730 (m), 1648 (w), 1622 (m), 1579 (w), 1502 (w), 1477 (w), 1451 (m), 1403 (w), 1354 (s), 1260 (s), 1203 (w), 1156 (w), 1130 (w), 1102 (w), 1059 (m), 1040 (w), 938 (s), 890 (w), 875 (w), 858 (w), 798 (s), 767 (w), 734 (w), 705 (w), 680 (w), 602 (m), 459 (w).
- HRMS:** EI(+); m/z calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 494.09528, found: 494.09469.

Methyl 1,7,8-trifluoro-3-((4,5,6-trifluoro-3-hydroxynaphthalen-2-yl)methyl)-2-naphthoate (66)^[83]



MOM-compound 65	[494.39]	1.00 eq	0.19 mmol	92.0 mg
TFA	[114.02, $\rho = 1.48$]	5.00 eq	0.93 mmol	0.07 mL
CH_2Cl_2	[84.93]	-	-	0.96 mL

To a stirred solution of the MOM-compound **65** (92.0 mg, 0.19 mmol, 1.00 eq) in CH_2Cl_2 (0.96 mL) was added dropwise TFA (0.07 mL, 0.93 mmol, 5.00 eq) at 0 °C under argon and the resulting suspension was allowed to warm to r.t. over 5.5 h. The reaction was quenched with H_2O (5 mL) and extracted with

EtOAc (3×5 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃-solution (5 mL), brine (5 mL) and dried over Na₂SO₄. The crude product was filtered over a plug of silica which was rinsed with toluene. The solvent was removed under reduced pressure to give **66** (84.0 mg, 0.19 mmol) in quant. yield as light yellow solid, which could be used without further purification.

Habitus: light yellow solid.

TLC: R_f = 0.15 (toluene).

m.p.: 132 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 10.52 (s, 1H, OH), 7.88–7.85 (m, 1H, H7), 7.76 (td, *J* = 9.5, 7.8 Hz, 1H, H6), 7.70 (s, 1H, H9), 7.68–7.65 (m, 1H, H7'), 7.43 (s, 1H, H9'), 7.39 (td, *J* = 9.6, 7.8 Hz, 1H, H6'), 4.29 (s, 2H, H₂11), 3.77 (s, 3H, CO₂CH₃).

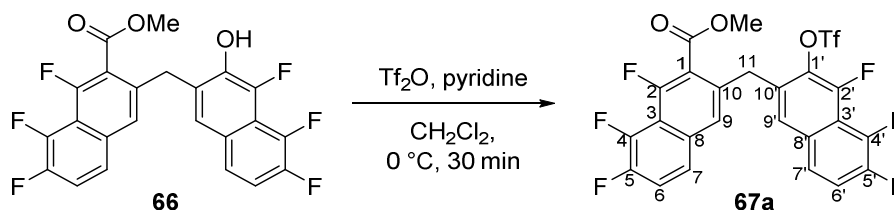
¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 164.8 (s, 1C, CO₂Me), 153.7 (ddd, *J* = 258.7, 6.6, 1.1 Hz, 1C, C2), 146.9 (ddd, *J* = 243.0, 11.2, 1.0 Hz, 1C, C4 or C5), 147.1 (dd, *J* = 245.4, 11.3 Hz, 1C, C4' or C5'), 143.3 (dd, *J* = 255.4, 15.0 Hz, 1C, C4), 142.7 (dd, *J* = 242.7, 6.2 Hz, 1C, C2'), 141.6 (dd, *J* = 251.3, 14.6 Hz, 1C, C4' or C5'), 141.4 (d, *J* = 13.0 Hz, 1C, C10'), 135.4–135.4 (m, 1C, C1'), 132.6 (d, *J* = 3.7 Hz, 1C, C8), 130.7–130.6 (m, 1C, C1), 125.6–125.5 (m, 1C, C3' or C8'), 125.2–125.1 (m, 1C, C7), 124.9–124.7 (m, 2C, C7' & C9), 124.5–124.4 (m, 1C, C9'), 119.8 (d, *J* = 20.8 Hz, 1C, C6), 119.2 (d, *J* = 15.0 Hz, 1C, C10), 114.4 (d, *J* = 20.9 Hz, 1C, C6'), 114.1–114.0 (m, 1C, C3' or C8'), 112.4–112.2 (m, 1C, C3), 52.9 (s, 1C, CO₂CH₃), 33.1 (s, 1C, C11).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = –120.1 (dd, *J* = 55.3, 3.2 Hz, 1F), –140.2 (dd, *J* = 18.9, 3.2 Hz, 1F), –142.1 (dd, *J* = 18.9, 3.2 Hz, 1F), –146.4 (dd, *J* = 54.9, 18.7 Hz, 1F), –147.9 (d, *J* = 46.9 Hz, 1F), –150.6 (dd, *J* = 46.6, 18.6 Hz, 1F).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3082 (w), 2953 (w), 2920 (m), 2851 (w), 1719 (s), 1621 (s), 1579 (w), 1486 (w), 1465 (m), 1447 (w), 1350 (s), 1278 (w), 1258 (s), 1222 (w), 1173 (w), 1131 (m), 1101 (w), 1060 (w), 1041 (m), 1024 (w), 1001 (s), 967 (m), 946 (w), 892 (w), 877 (m), 839 (m), 803 (m), 761 (w), 723 (w), 709 (w), 670 (w), 649 (w), 617 (w), 592 (m), 539 (w), 512 (w), 475 (w), 459 (m), 426 (w).

HRMS: EI(+); m/z calcd. for C₂₃H₁₂F₆O₃ [M]⁺: 450.06906, found: 450.06944.

Methyl-1,7,8-trifluoro-3-((4,5,6-trifluoro-3-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)-2-naphthoate (67a)^[83]



Alcohol 66	[450.34]	1.00 eq	1.27 mmol	572 mg
Tf ₂ O	[282.14, ρ = 1.68]	1.20 eq	1.52 mmol	256 μL
Pyridine	[79.10, ρ = 0.98]	2.75 eq	3.49 mmol	281 μL
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	20.0 mL

To a stirred solution of alcohol **66** (572 mg, 1.27 mmol, 1.00 eq) and pyridine (281 μL, 3.49 mmol, 2.75 eq) in CH₂Cl₂ (20.0 mL) was added dropwise Tf₂O (256 μL, 1.52 mmol, 1.20 eq) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before it was diluted with Et₂O (10 mL) and poured into saturated aqueous NaHCO₃-solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3×20 mL) and the combined extracts were washed with brine (20 mL). After drying over Na₂SO₄, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was adsorbed onto silica gel. Purification by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 7:1) gave triflate **67a** (475 mg, 816 μmol) as white solid in 64% yield.

Habitus: white solid.

TLC: R_f = 0.42 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 127 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.58–7.54 (m, 1H, H7), 7.49–7.44 (m, 3H, H6, H7' & H9), 7.40 (td, *J* = 9.4, 7.0 Hz, 1H, H6'), 7.23 (s, 1H, H9'), 4.46 (s, 2H, H₂11), 3.77 (s, 3H, CO₂CH₃).

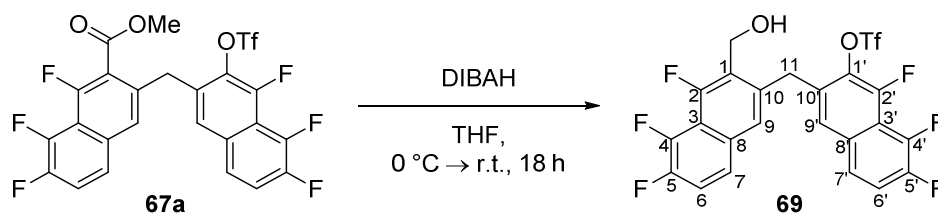
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 165.3 (s, 1C, CO₂Me), 156.0 (ddd, *J* = 265.4, 6.5, 0.5 Hz, 1C, C2), 148.9 (ddd, *J* = 263.5, 6.1, 0.5 Hz, 1C, C2'), 148.1 (dd, *J* = 249.8, 11.7 Hz, 2C, C5 & C5'), 144.7 (ddd, *J* = 260.0, 15.1, 2.0 Hz, 1C, C4), 144.1 (ddd, *J* = 260.0, 15.1, 2.0 Hz, 1C, C4'), 133.6 (s, 1C, C1'), 133.5–133.4 (m, 1C, C10'), 132.9 (d, *J* = 3.9 Hz, 1C, C8), 132.4–132.3 (m, 1C, C10), 130.8–130.7 (m, 1C, C8'), 125.3–125.3 (m, 1C, C9), 125.0–124.9 (m, 1C, C9'), 124.5–124.3 (m, 1C, C7'), 124.2–124.1 (m, 1C, C7), 120.1 (d, *J* = 21.2 Hz, 1C, C6), 119.7 (d, *J* = 21.1 Hz, 1C, C6'), 118.8 (d, *J* = 14.2 Hz, 1C, C1), 118.7 (q, *J* = 320.9 Hz, 1C, CF₃), 114.8–114.7 (m, 1C, C3'), 114.4–114.3 (m, 1C, C3), 53.0 (s, 1C, CO₂CH₃), 34.2 (t, *J* = 2.0 Hz, 1C, C11).

^{19}F -NMR: 283 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = -73.4 (d, $J = 14.0$ Hz, 3F, CF_3), -115.4 (dd, $J = 59.1, 4.5$ Hz, 1F), -130.5 (dq, $J = 50.4, 14.2, 5.5$ Hz, 1F), -138.2 (dd, $J = 17.0, 5.1$ Hz, 1F), -138.7 (dd, $J = 17.1, 4.1$ Hz, 1F), -143.7 (dd, $J = 59.2, 17.3$ Hz, 1F), -144.7 (dd, $J = 51.8, 17.2$ Hz, 1F).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 2918$ (w), 2850 (w), 1734 (m), 1712 (w), 1638 (w), 1620 (m), 1581 (w), 1501 (w), 1486 (w), 1446 (w), 1411 (m), 1352 (s), 1265 (m), 1216 (s), 1181 (w), 1130 (s), 1080 (m), 1060 (w), 1044 (w), 1014 (w), 972 (w), 947 (w), 903 (w), 879 (s), 811 (m), 783 (w), 767 (w), 751 (m), 714 (w), 696 (w), 661 (w), 644 (w), 619 (s), 597 (w), 539 (w), 519 (w), 495 (m), 461 (w).

HRMS: EI(+); m/z calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{11}\text{F}_9\text{O}_5\text{S}_1$ [M] $^+$: 582.01835, found: 582.01872.

1,7,8-Trifluoro-3-((4,5,6-trifluoro-3-(hydroxymethyl)naphthalen-2-yl)methyl)naphthalen-2-yl trifluoromethanesulfonate (69)^[83]



Ester 67a	[582.39]	1.00 eq	752 μmol	438 mg
DIBAH (1.2 M in toluene)	[142.22]	3.50 eq	2.63 mmol	2.19 mL
THF	[72.11]	-	-	3.50 mL

To a stirred solution of ester **67a** (438 mg, 752 μmol , 1.00 eq) in THF (3.50 mL) DIBAH (1.2 M in toluene, 1.57 mL, 1.88 mmol, 2.50 eq) was added dropwise at 0 °C under argon and the resulting solution was warmed to r.t. Since the conversion was not complete after 8 h additional DIBAH (0.62 mL, 0.75 mmol, 1.00 eq) was added dropwise. After 22 h, HCl (2 M, 5 mL) was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was adsorbed onto silica gel and purified via column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 5:1 to 3:1) to give **69** (415 mg, 749 μmol) as colorless oil in quant. yield.

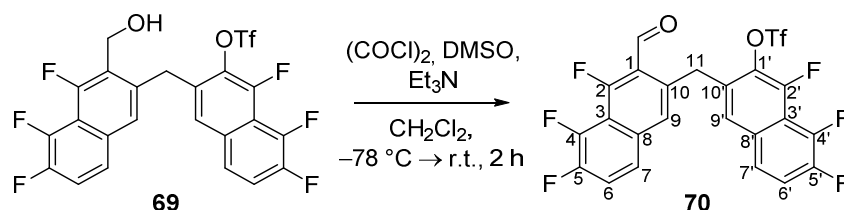
Habitus: colorless oil.

TLC: $R_f = 0.18$ (toluene).

^1H -NMR: 500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$; δ (ppm) = 7.90–7.87 (m, 1H, $H_{7'}$), 7.82–7.75 (m, 2H, $H_{6'}$ & H_7), 7.66 (td, $J = 9.4, 7.9$ Hz, 1H, H_6), 7.62 (s, 1H, $H_{9'}$), 7.53 (s, 1H, H_9), 5.32 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, OH), 4.64 (dd, $J = 5.3, 2.6$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.56 (s, 2H, $H_{2,11}$).

- ¹³C-NMR:** 126 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 154.0 (dd, J = 252.8, 6.1 Hz, 1C, C2), 147.8 (dd, J = 260.2, 6.2 Hz, 1C, C4'), 147.4 (dd, J = 247.9, 11.2 Hz, 1C, C5'), 146.9 (dd, J = 244.6, 11.7 Hz, 1C, C5), 143.0 (dd, J = 254.6, 14.9 Hz, 1C, C4), 142.8 (dd, J = 256.3, 15.4 Hz, 1C, C2'), 136.7–136.6 (m, 1C, C10), 133.2 (d, J = 12.0 Hz, 1C, C1'), 132.2–132.1 (m, 1C, C10'), 131.8–131.7 (m, 1C, C8), 130.9–130.8 (m, 1C, C8'), 125.9–125.8 (m, 1C, C9'), 125.8–125.6 (m, 1C, C7'), 125.0–124.9 (m, 1C, C7), 124.8 (d, J = 13.1 Hz, 1C, C1), 124.5–124.4 (m, 1C, C9), 119.8 (d, J = 20.8 Hz, 1C, C6'), 118.2 (d, J = 20.9 Hz, 1C, C6), 118.1 (q, J = 320.7 Hz, 1C, CF₃), 113.4–113.2 (m, 1C, C3'), 113.0 (dd, J = 14.3, 7.9 Hz, 1C, C3), 53.2 (d, J = 7.5 Hz, 1C, CH₂OH), 32.1 (t, J = 2.5 Hz, 1C, C11).
- ¹⁹F-NMR:** 283 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = –73.5 (d, J = 12.8 Hz, 3F, CF₃), –124.0 (d, J = 56.3 Hz, 1F), –132.8 (dq, J = 49.7, 12.7, 4.7 Hz, 1F), –139.1 (dd, J = 18.7, 4.6 Hz, 1F), –141.1 (dd, J = 18.6, 3.5 Hz, 1F), –147.2 (dd, J = 59.7, 18.9 Hz, 1F), –147.4 (dd, J = 56.6, 18.7 Hz, 1F).
- IR:** neat, $\tilde{\nu}$ = 3409 (w), 2924 (w), 2855 (w), 1713 (w), 1626 (m), 1581 (w), 1504 (w), 1482 (m), 1419 (m), 1354 (s), 1264 (m), 1211 (s), 1131 (m), 1081 (s), 1045 (m), 1006 (w), 924 (w), 867 (s), 804 (w), 784 (m), 752 (m), 712 (w), 617 (s), 599 (w), 528 (w), 495 (m), 447 (w).
- HRMS:** EI(+); m/z calcd. for C₂₃H₁₁F₉O₄S₁ [M]⁺: 554.02343, found: 554.02395.

1,7,8-Trifluoro-3-((4,5,6-trifluoro-3-formylnaphthalen-2-yl)methyl)naphthalen-2-yl trifluoromethanesulfonate (70)



Alcohol 69	[554.38]	1.00 eq	1.05 mmol	583 mg
(COCl) ₂	[126.93, ρ = 1.48]	1.50 eq	1.58 mmol	0.14 mL
DMSO	[78.13, ρ = 1.10]	3.00 eq	3.15 mmol	0.22 mL
Et ₃ N	[101.19, ρ = 0.73]	5.00 eq	5.25 mmol	0.73 mL
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	38.0 mL

To a stirred solution of DMSO (0.22 mL, 3.15 mmol, 3.00 eq) in CH₂Cl₂ (19.0 mL) was added oxalyl chloride (0.14 mL, 1.58 mmol, 1.50 eq) at –78 °C under argon. After 10 min the reaction mixture was added to a solution of alcohol **69** (583 mg, 1.05 mmol, 1.00 eq) in CH₂Cl₂ (19.0 mL) at –78 °C and stirred

for 30 min. Et₃N (0.73 mL, 5.25 mmol, 5.00 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred additional 30 min at that temperature before it was allowed to warm to r.t. After 1 h H₂O (100 mL) was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was adsorbed onto silica gel and then purified via column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 8:1 to 5:1) to give **70** (422 mg, 746 μmol) as white solid in 71% yield.

Habitus: white solid.

TLC: R_f = 0.31 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 194 °C (EtOAc).

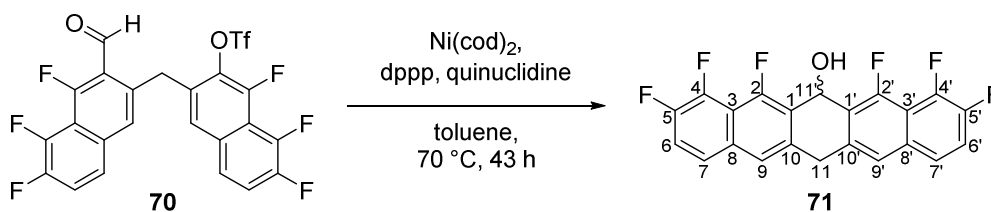
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 10.63 (s, 1H, CHO), 7.60–7.54 (m, 2H, H₆ & H₇'), 7.43 (s, 1H, H₉), 7.41–7.34 (m, 2H, H₆' & H₇'), 7.06 (s, 1H, H₉'), 4.69 (s, 2H, H₂11).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 187.9 (d, *J* = 15.1 Hz, 1C, CHO), 164.2 (ddd, *J* = 272.8, 6.8, 1.8 Hz, 1C, C₂), 148.9 (ddd, *J* = 264.0, 7.0, 2.0 Hz, 1C, C₂'), 148.2 (dd, *J* = 249.5, 11.5 Hz, 1C, C₅ or C₅'), 147.9 (ddd, *J* = 248.5, 11.5, 0.5 Hz, 1C, C₅ or C₅'), 144.9 (dd, *J* = 262.5, 14.6 Hz, 1C, C₄), 144.2 (ddd, *J* = 260.0, 15.1, 2.0 Hz, 1C, C₄'), 134.6–134.5 (m, 1C, C₁₀), 134.4 (d, *J* = 6.0 Hz, 1C, C₁), 133.9 (d, *J* = 13.0 Hz, 1C, C₁'), 133.4–133.3 (m, 1C, C₁₀'), 130.8–130.7 (m, 1C, C₈'), 126.6–126.5 (m, 1C, C₉), 124.4–124.1 (m, 2C, C₇ & C₇'), 123.8–123.7 (m, 1C, C₉'), 121.8 (d, *J* = 21.1 Hz, 1C, C₆), 119.5 (d, *J* = 21.1 Hz, 1C, C₆'), 119.3–119.2 (m, 1C, C₈), 118.8 (q, *J* = 320.6 Hz, 1C, CF₃), 114.8–114.6 (m, 1C, C₃'), 114.5–114.3 (m, 1C, C₃), 34.3 (t, *J* = 2.0 Hz, 1C, C₁₁).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –72.7 (d, *J* = 14.3 Hz, 3F, CF₃), –121.5 (dd, *J* = 62.4, 4.5 Hz, 1F), –129.9 (dq, *J* = 51.7, 14.0, 5.0 Hz, 1F), –137.3 (dd, *J* = 17.5, 4.5 Hz, 1F), –138.0 (dd, *J* = 16.9, 5.2 Hz, 1F), –140.9 (dd, *J* = 62.7, 17.2 Hz, 1F), –144.1 (dd, *J* = 52.0, 17.6 Hz, 1F).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 2923 (w), 2853 (w), 1690 (s), 1639 (m), 1616 (w), 1582 (w), 1503 (w), 1486 (w), 1475 (m), 1446 (w), 1408 (m), 1358 (s), 1311 (w), 1268 (m), 1233 (w), 1217 (s), 1179 (w), 1157 (w), 1129 (m), 1082 (m), 1045 (m), 1007 (w), 976 (w), 961 (w), 897 (s), 884 (w), 816 (m), 784 (m), 748 (s), 694 (w), 665 (w), 646 (w), 614 (s), 600 (w), 574 (w), 532 (w), 505 (m), 451 (w), 437 (w).

HRMS: EI(+); *m/z* calcd. for C₂₃H₉F₉O₄S₁ [M]⁺: 552.00778, found: 552.00840.

3,4,5,7,8,9-Hexafluoro-6,13-dihydropentacen-6-ol (71)

Triflate 70	[552.37]	1.00 eq	54 μ mol	30.0 mg
Ni(cod) ₂	[275.06]	1.00 eq	54 μ mol	14.9 mg
dppp	[412.46]	1.20 eq	65 μ mol	26.9 mg
Quinuclidine	[111.18]	1.00 eq	54 μ mol	6.3 mg
Toluene	[92.14]	-	-	0.55 mL

Triflate **70** (30.0 mg, 54 μ mol, 1.00 eq) and dppp (26.9 mg, 65 μ mol, 1.20 eq) were evacuated and backfilled with argon (3 \times). In a glovebox Ni(cod)₂ (14.9 mg, 54 μ mol, 1.00 eq) and toluene (0.55 mL) were added sequentially. Outside the glovebox quinuclidine (6.3 mg, 54 μ mol, 1.00 eq) was added under argon and the resulting golden reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h. It was then heated to 70 °C for 43 h. The reaction mixture was allowed to cool to r.t. before it was filtered over a plug of celite which was rinsed with EtOAc. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed onto silica gel before it was purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 3:1 to 1:1) to give **71** (13.0 mg, 32 μ mol) as pale orange solid in 59% yield.

Habitus: orange solid.

TLC: R_f = 0.57 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

m.p.: 197 °C decomposition (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, acetone-*d*⁶; δ (ppm) = 7.82–7.78 (m, 4H, *H*7, *H*7', *H*9 & *H*9'), 7.58 (td, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H, *H*6 & *H*6'), 6.84 (s, 1H, *H*11'), 4.58 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, *H*_a11), 4.27 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, *H*_b11), 3.79 (s, 1H, *OH*).

¹³C-NMR: 126 MHz, acetone-*d*⁶; δ (ppm) = 154.8 (ddd, *J* = 256.0, 7.0, 2.0 Hz, 2C, *C*2 & *C*2'), 148.0 (ddd, *J* = 244.4, 12.0, 1.5 Hz, 2C, *C*4 & *C*4'), 144.7 (ddd, *J* = 255.7, 13.8, 1.3 Hz, 2C, *C*5 & *C*5'), 138.0–137.9 (m, 2C, *C*1 & *C*1'), 133.3–133.2 (m, 2C, *C*8 & *C*8'), 125.4–125.2 (m, 2C, *C*7 & *C*7'), 124.0 (d, *J* = 14.0 Hz, 2C, *C*10 & *C*10'), 122.6–122.5 (m, 2C, *C*9 & *C*9'), 119.1 (dd, *J* = 21.6, 1.5 Hz, 2C, *C*6 & *C*6'), 114.1 (dd, *J* = 14.1, 9.0 Hz, 2C, *C*3 & *C*3'), 56.7 (t, *J* = 7.0 Hz, 1C, *C*11'), 35.1–35.0 (m, 1C, *C*11).

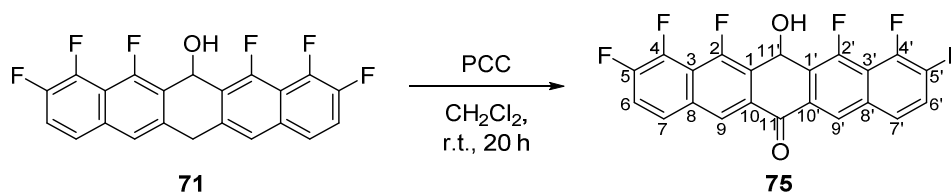
¹⁹F-NMR: 283 MHz, acetone-*d*⁶; δ (ppm) = –125.7 (dd, *J* = 56.6, 4.5 Hz, 2F, *F*5 & *F*5'), –141.4 (dd, *J* = 16.9, 3.9 Hz, 2F, *F*2 & *F*2'), –146.1 (dd, *J* = 55.9, 16.9 Hz, 2F, *F*4 & *F*4').

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3582 (w), 3415 (w), 2936 (w), 1630 (s), 1582 (w), 1503 (w), 1480 (m), 1419 (w), 1349 (s), 1259 (m), 1173 (w), 1082 (m), 1038 (m), 1010 (w), 982 (w), 960 (w),

864 (m), 806 (m), 774 (w), 756 (w), 706 (w), 664 (w), 645 (w), 601 (m), 557 (w),
528 (w), 500 (w), 424 (w).

HRMS: EI(+); m/z calcd. for C₂₂H₁₀F₆O₁ [M]⁺: 404.06358, found: 404.06522.
APCI(+); m/z calcd. for C₂₂H₉F₆ [M - OH]⁺: 387.0603, found: 387.0614.

1,2,10,11,12,14-Hexafluoro-13-hydroxypentacen-6(13H)-one (**75**)



Alcohol 71	[404.31]	1.00 eq	37 μmol	14.9 mg
PCC	[216.56]	1.30 eq	48 μmol	10.4 mg
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	1.50 mL

Alcohol **71** (14.9 mg, 37 μmol, 1.00 eq) was suspended in CH₂Cl₂ (1.50 mL) and PCC (10.4 mg, 48 μmol, 1.30 eq) was added under argon. The reaction mixture was stirred for 20 h at r.t. before it was filtered over a plug of silica gel. The crude product was adsorbed onto silica gel and then purified via column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 4:1) to give **75** (6.0 mg, 14 μmol) as beige solid in 39% yield.

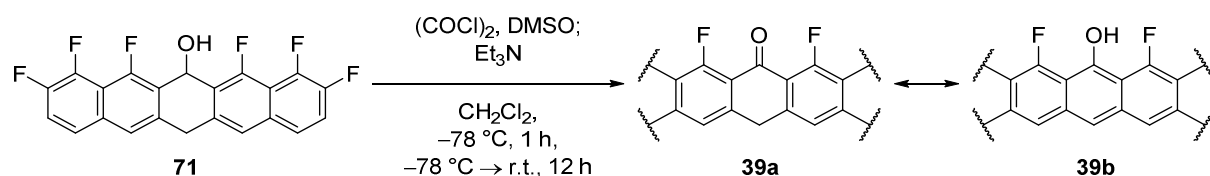
Habitus: beige solid.

TLC: R_f = 0.20 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H-NMR: 300 MHz, acetone-*d*⁶; δ (ppm) = 8.72 (s, 2H, H₉ & H_{9'}), 8.24–8.18 (m, 2H, H₇ & H_{7'}), 7.77 (td, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 2H, H₆ & H_{6'}), 6.79 - 6.77 (s, 1H, H₁₁).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, acetone-*d*⁶; δ (ppm) = -123.0 (dd, *J* = 57.2, 5.2 Hz, 2F, F₅ & F_{5'}), -137.5 (dd, *J* = 16.3, 4.6 Hz, 2F, F₂ & F_{2'}), -147.1 (dd, *J* = 57.2, 15.6 Hz, 2F, F₄ & F_{4'}).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3481 (w), 3077 (w), 2921 (w), 2853 (w), 2230 (w), 1677 (m), 1638 (s), 1578 (w), 1502 (w), 1478 (m), 1441 (w), 1417 (w), 1352 (s), 1266 (s), 1212 (w), 1176 (w), 1144 (w), 1044 (m), 1027 (w), 999 (w), 917 (w), 868 (w), 815 (m), 739 (w), 619 (w), 598 (m), 570 (w), 531 (w), 492 (w), 451 (w), 424 (w).

3,4,5,7,8,9-Hexafluoropentacen-6-ol (39)

Alcohol 71	[404.31]	1.00 eq	42.8 μmol	17.3 mg
$(\text{COCl})_2$	[126.93, $\rho = 1.48$]	1.50 eq	64.2 μmol	5.5 μL
DMSO	[78.13, $\rho = 1.10$]	3.00 eq	128 μmol	9.1 μL
Et_3N	[101.19, $\rho = 0.73$]	5.00 eq	214 μmol	30 μL
CH_2Cl_2	[84.93]	-	-	2.50 mL

To a stirred solution of DMSO (9.1 μL , 128 μmol , 3.00 eq) in CH_2Cl_2 (1.00 mL) was added oxalyl chloride (5.5 μL , 64.2 μmol , 1.50 eq) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under argon. After 10 min the reaction mixture was added to a solution of alcohol **71** (17.3 mg, 42.8 μmol , 1.00 eq) in CH_2Cl_2 (1.50 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 30 min. Then Et_3N (30 μL , 214 μmol , 5.00 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred additional 1 h at that temperature. The reaction mixture was allowed to warm to r.t. over 12 h during which the pale yellow mixture became dark blue and a solid deposited. The solid was centrifuged and washed with H_2O (2 \times 1.0 mL) and EtOAc (2 \times 1.0 mL) to give pentacene **39** (14.0 mg, 34.8 μmol , 81%) as dark blue to purple solid.

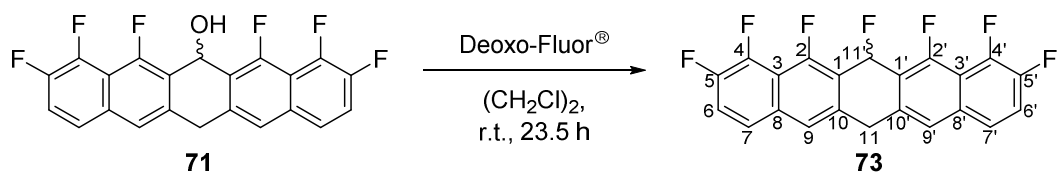
Habitus: dark blue to purple solid.

Due to very low solubility in common organic solvents no NMR could be obtained. Nevertheless MS showed a single fragment of the desired compound as either cation or anion, resulting of protonation or deprotonation.

m.p.: 341 $^\circ\text{C}$ decomposition (CH_2Cl_2).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3091$ (w), 2917 (w), 2427 (w), 1910 (w), 1676 (w), 1650 (w), 1615 (m), 1578 (w), 1501 (w), 1477 (m), 1432 (w), 1349 (s), 1292 (w), 1256 (s), 1171 (w), 1111 (m), 1071 (w), 1036 (w), 1004 (w), 947 (w), 917 (w), 894 (w), 872 (m), 807 (m), 763 (w), 701 (w), 662 (m), 618 (w), 599 (w), 536 (w), 515 (w), 491 (w), 420 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_9\text{F}_6\text{O}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 403.0552, found: 403.0560, APCI(-); m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_7\text{F}_6\text{O}_1$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 401.0407, found: 401.0419.

1,2,10,11,12,13,14-Heptafluoro-6,13-dihydropentacene (73)

Alcohol 71	[404.31]	1.00 eq	42 μ mol	17.0 mg
Deoxo-Fluor® (2.7 M in toluene)	[221.24]	1.20 eq	50 μ mol	18.7 μ L
(CH ₂ Cl) ₂	[98.97]	-	-	0.90 mL

Alcohol **71** (17.0 mg, 42 μ mol, 1.00 eq) was suspended in (CH₂Cl)₂ (0.90 mL) and Deoxo-Fluor® (2.7 M in toluene, 18.7 μ L, 50 μ mol, 1.20 eq) was added dropwise at 0 °C under argon. The orange reaction mixture turned directly dark green to brown. The reaction mixture was stirred for 23.5 h while reaching r.t. Then saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The product was confirmed from the crude NMR but trying to purify it via column chromatography on silica gel resulted in a 1:1 mixture of starting material and product. The crude product **73** (17.0 mg, 42 μ mol) was isolated as greenish solid in quant. yield and was used for the next step without further purification.

TLC: R_f = 0.34 (*n*-pentane/EtOAc 2:1) partially decomposition (fluorine hydrolysis) during column.

m.p.: 161 °C decomposition (CHCl₃).

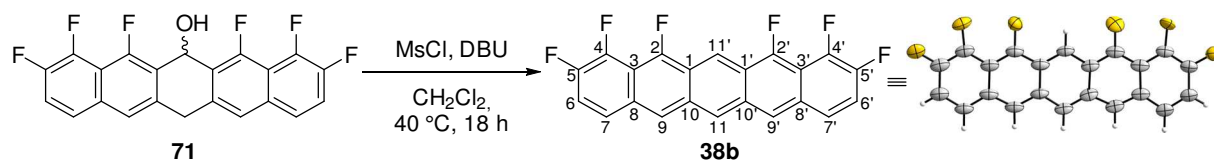
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.65–7.54 (m, 4H, *H*₉, *H*_{9'}, *H*₇ & *H*_{7'}), 7.49–7.39 (m, 3H, *H*₆, *H*_{6'} & *H*_{11'}), 4.56 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H, *H*_a11), 4.20 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, *H*_b11).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –122.4 (dt, *J* = 57.9, 3.6 Hz, 2F, *F*₅ & *F*_{5'}), –140.3 (dd, *J* = 16.9, 3.9 Hz, 2F, *F*₂ & *F*_{2'}), –144.2 (ddd, *J* = 57.2, 16.9, 2.6 Hz, 2F, *F*₄ & *F*_{4'}), –153.4 (s, 1F, *F*_{11'}).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3095 (w), 2920 (w), 2851 (w), 1631 (s), 1584 (w), 1505 (w), 1482 (m), 1446 (w), 1352 (s), 1261 (s), 1175 (w), 1102 (w), 1084 (m), 1042 (m), 1011 (w), 982 (w), 948 (w), 926 (m), 866 (m), 800 (m), 758 (w), 706 (w), 664 (m), 645 (w), 600 (s), 556 (w), 528 (w), 499 (w), 479 (w), 422 (w).

HRMS: APCI(+); *m/z* calcd. for C₂₂H₉F₆ [M - F]⁺: 387.0603, found: 387.0612.

APCI(-); *m/z* calcd. for C₂₂H₈F₆ [M - HF]⁻: 386.0536, found: 386.0546.

1,2,10,11,12,14-Hexafluoropentacene (38b)

Alcohol 71	[404.31]	1.00 eq	55.4 μ mol	22.0 mg
DBU	[152.24, $\rho = 1.02$]	5.00 eq	277 μ mol	41.3 μ L
MsCl	[114.56, $\rho = 1.48$]	3.00 eq	166 μ mol	12.8 μ L
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	1.40 mL

Alcohol **71** (22 mg, 55.4 μ mol, 1.00 eq) was suspended in CH₂Cl₂ (1.40 mL) and DBU (41.3 μ L, 277 μ mol, 5.00 eq) and MsCl (12.8 μ L, 166 μ mol, 3.00 eq) were added sequentially at 0 °C under argon. The reaction mixture was heated to 40 °C and stirred for 22 h under exclusion of light during which a blue solid deposited. The solid was centrifuged and washed with H₂O (2 \times 1.0 mL) and acetone (2 \times 1.0 mL) to give pentacene **38b** (21 mg, 54.4 μ mol, 98%) as dark blue solid.

Habitus: dark blue solid.

¹H-NMR: 300 MHz, 368 K, naphthalene-*d*⁸; δ (ppm) = 9.42 (s, 1H, H11'), 7.91 (s, 1H, H11), 7.50 (s, 2H, H9 & H9'), 6.85–6.80 (m, 2H, H7 & H7'), 6.72–6.63 (m, 2H, H6 & H6').

¹H{¹⁹F}-NMR: 300 MHz, 368 K, naphthalene-*d*⁸; δ (ppm) = 9.44–9.41 (m, 1H, H11'), 7.90 (s, 1H, H11), 7.50 (s, 2H, H9 & H9'), 6.82 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H, H7 & H7'), 6.67 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H, H6 & H6').

¹⁹F{¹H}-NMR: 283 MHz, 368 K, naphthalene-*d*⁸; δ (ppm) = –121.5 – –121.7 (m, 2F, F5 & F5'), –139.7 (dd, $J = 15.2, 11.8$ Hz, 2F, F2 & F2'), –145.5 (dd, $J = 49.6, 11.8$ Hz, 2F, F4 & F4').

¹⁹F-NMR ¹H coupled: 283 MHz, 368 K, naphthalene-*d*⁸; δ (ppm) = –121.5 – –121.8 (m, 2F, F5 & F5'), –139.7 – –139.8 (m, 2F, F2 & F2'), –145.4 – –145.7 (m, 2F, F4 & F4').

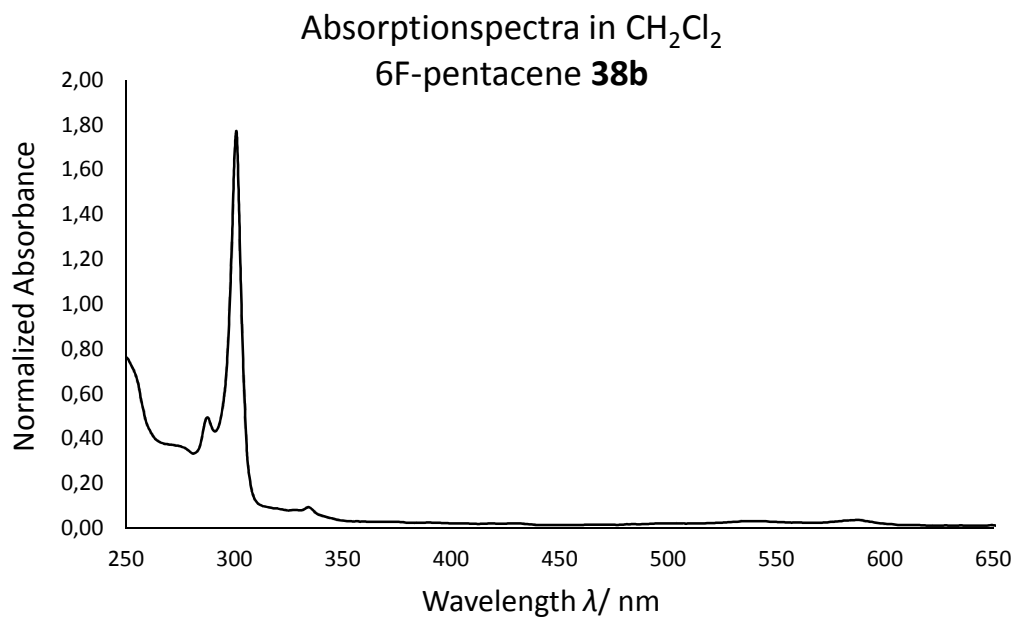
IR: neat, $\tilde{\nu} = 2962$ (w), 1655 (s), 1621 (w), 1571 (w), 1549 (w), 1522 (w), 1468 (w), 1445 (m), 1407 (w), 1360 (s), 1298 (w), 1253 (s), 1175 (w), 1088 (w), 1045 (w), 1026 (s), 1005 (w), 893 (m), 874 (m), 856 (w), 797 (w), 779 (s), 694 (w), 663 (m), 582 (m), 511 (w), 490 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calcd. for C₂₂H₈F₆H₁ [M + H]⁺: 387.0603, found: 387.0612.

APCI(-); m/z calcd. for C₂₂H₈F₆ [M]⁻: 386.0536, found: 386.0553.

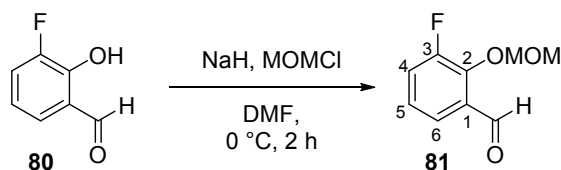
Due to very low solubility (compare in the ¹H-NMR the satellites of naphthalene-*d*⁸ with the intensity of proton signals) ¹³C-NMR could not be obtained.

UV-VIS: (CH₂Cl₂); $\lambda_{\text{max}} = 430, 500, 513, 540, 560, 587$. Due to low solubility no ϵ values are given.



8.6 Syntheses of 4F-tetracene **78**

3-Fluoro-2-(methoxymethoxy)benzaldehyde (**81**)



Aldehyde 80	[140.11]	1.00 eq	14.3 mmol	2.00 g
NaH (60 wt% in mineral oil)	[23.99]	1.20 eq	17.1 mmol	685 mg
MOMCl	[80.51, $\rho = 1.06$]	1.30 eq	18.6 mmol	1.41 mL
DMF	[73.09]	-	-	150 mL

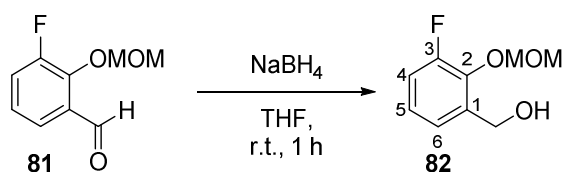
To a stirred solution of aldehyde **80** (2.00 g, 14.3 mmol, 1.00 eq) in DMF (150.0 mL) was added sodium hydride (60 wt% in mineral oil, 685 mg, 17.1 mmol, 1.20 eq) under argon at 0 °C. The resulting solution was stirred for 30 min before MOMCl (1.41 mL, 18.6 mmol, 1.30 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at 0 °C, then H₂O (200 mL) was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure, the crude product was adsorbed onto silica gel and then purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to give **81** (2.16 g, 11.7 mmol) as colorless oil in 82% yield.

Habitus: colorless oil.

TLC: $R_f = 0.38$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

- ¹H-NMR:** 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 10.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H, CHO), 7.64 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.36 (ddd, J = 11.2, 8.2, 1.7 Hz, 1H, H4), 7.16 (ddt, J = 8.0, 4.5, 0.7 Hz, 1H, H5), 5.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H, OCH₂), 3.59 (s, 3H, OCH₃).
- ¹³C-NMR:** 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 189.1 (d, J = 3.0 Hz, 1C, CHO), 155.3 (d, J = 250.0 Hz, 1C, C3), 147.3 (d, J = 11.0 Hz, 1C, C2), 131.0 (d, J = 2.0 Hz, 1C, C1), 124.5 (d, J = 7.0 Hz, 1C, C5), 123.9 (d, J = 3.0 Hz, 1C, C6), 122.8 (d, J = 20.1 Hz, 1C, C4), 99.9 (d, J = 8.0 Hz, 1C, OCH₂), 58.0 (s, 1C, OCH₃).
- ¹⁹F-NMR:** 235 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -129.2 (s, 1F, F3).
- IR:** film, $\tilde{\nu}$ = 2943 (w), 2899 (w), 1687 (s), 1606 (w), 1585 (w), 1477 (s), 1385 (m), 1259 (s), 1245 (w), 1194 (w), 1156 (m), 1085 (w), 1066 (m), 922 (s), 788 (s), 762 (w), 625 (w), 593 (w), 530 (w), 440 (w).
- HRMS:** APCI(+); m/z calcd. for C₉H₉F₁O₃H₁ [M + H]⁺: 185.0608, found: 185.0613.

(3-Fluoro-2-(methoxymethoxy)phenyl)methanol (**82**)



Aldehyde 81	[184.17]	1.00 eq	11.7 mmol	2.16 g
NaBH ₄	[37.83]	4.00 eq	46.8 mmol	1.77 g
THF	[72.11]	-	-	60.0 mL

To a stirred solution of aldehyde **81** (2.16 g, 11.7 mmol, 1.00 eq) in THF (60 mL) was added sodium borohydride (1.77 g, 46.8 mmol, 4.00 eq) and the resulting suspension was stirred for 1 h at r.t. To the reaction mixture was added saturated aqueous NH₄Cl-solution (50 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined extracts were washed with brine (100 mL), then dried over Na₂SO₄. The crude product was filtered over a pad of silica gel which was rinsed with EtOAc. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product **82** (2.01 g, 10.8 mmol) was isolated in 92% yield as colorless oil and was used without further purification.

Habitus: colorless oil.

TLC: R_f = 0.16 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.16–7.12 (m, 1H, H5), 7.07–7.05 (m, 2H, H4 & H6), 5.17 (d, J = 0.8 Hz, 2H, OCH₂), 4.69 (s, 2H, CH₂OH), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 2.65 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 155.2 (d, J = 246.5 Hz, 1C, C3), 143.2 (d, J = 11.4 Hz, 1C, C2), 136.5 (s, 1C, C1), 124.9 (d, J = 7.9 Hz, 1C, C5), 124.9 (d, J = 2.6 Hz, 1C, C6), 116.6 (d,

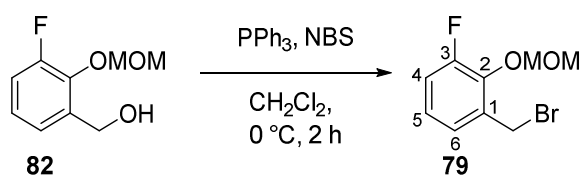
$J = 20.2$ Hz, 1C, C4), 99.6 (d, $J = 5.3$ Hz, 1C, OCH₂), 61.0 (d, $J = 3.5$ Hz, 1C, CH₂OH), 57.7 (s, 1C, OCH₃).

¹⁹F-NMR: 235 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -130.6 (s, 1F, F3).

IR: film, $\tilde{\nu} = 3407$ (w), 2941 (w), 1613 (w), 1588 (w), 1472 (s), 1405 (w), 1365 (w), 1267 (m), 1223 (w), 1190 (w), 1155 (s), 1072 (m), 1025 (w), 933 (s), 780 (s), 749 (w), 700 (w), 614 (w), 559 (w), 530 (w), 438 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₉H₁₁F₁O₃Na₁ [M + Na]⁺: 209.0584, found: 209.0590.

1-(Bromomethyl)-3-fluoro-2-(methoxymethoxy)benzene (**79**)



Benzyl alcohol 82	[186.18]	1.00 eq	10.3 mmol	1.91 g
PPh ₃	[262.29]	2.00 eq	20.5 mmol	5.38 g
NBS	[177.98]	2.00 eq	20.5 mmol	3.65 g
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	50.0 mL

To a stirred solution of benzyl alcohol **82** (1.91 g, 10.3 mmol, 1.00 eq) in CH₂Cl₂ (50.0 mL) was added PPh₃ (5.38 g, 20.5 mmol, 2.00 eq) and NBS (3.65 g, 20.5 mmol, 2.00 eq) sequentially under argon at 0 °C and the resulting solution was stirred for 2 h. To the reaction mixture H₂O (50 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure, the crude product was adsorbed onto silica gel and then purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to give **79** (1.80 g, 7.24 mmol) as colorless oil in 71% yield.

Habitus: colorless oil.

TLC: $R_f = 0.76$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.18–7.16 (m, 1H, H6), 7.08–7.00 (m, 2H, H4 & H5), 5.26 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H, OCH₂), 4.58 (s, 2H, CH₂Br), 3.63 (s, 3H, OCH₃).

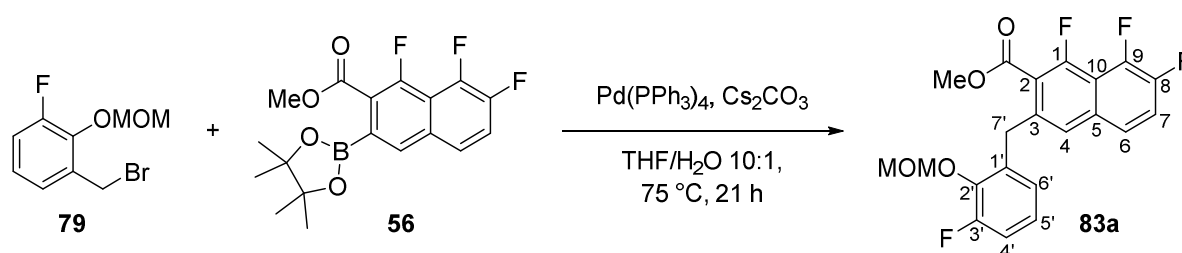
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 155.2 (d, $J = 246.9$ Hz, 1C, C3), 142.8 (d, $J = 12.0$ Hz, 1C, C2), 133.0 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C, C1), 126.4 (d, $J = 3.4$ Hz, 1C, C6), 124.4 (d, $J = 8.0$ Hz, 1C, C5), 117.5 (d, $J = 20.1$ Hz, 1C, C4), 99.2 (d, $J = 7.5$ Hz, 1C, OCH₂), 57.9 (s, 1C, OCH₃), 27.5 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C, CH₂Br).

¹⁹F-NMR: 235 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -129.1 (s, 1F, F3).

IR: film, $\tilde{\nu}$ = 2936 (w), 2830 (w), 2080 (w), 1612 (w), 1588 (w), 1475 (s), 1441 (w), 1404 (w), 1273 (m), 1232 (w), 1214 (w), 1195 (w), 1156 (s), 1084 (w), 1063 (m), 990 (w), 928 (s), 809 (w), 788 (m), 743 (m), 680 (w), 632 (m), 542 (m), 520 (w), 493 (w), 463 (w), 433 (w).

HRMS: EI(+); m/z calcd. for C₉H₁₀Br₁F₁O₂ [M]⁺: 247.98482 & 249.98284, found: 247.98417 & 249.98205.

Methyl 1,7,8-trifluoro-3-(3-fluoro-2-(methoxymethoxy)benzyl)-2-naphthoate (**83a**)



Benzyl bromide 79	[249.08]	1.00 eq	2.01 mmol	500 mg
Pinacol boronic ester 56 (85 wt%)	[366.14]	1.10 eq	2.21 mmol	951 mg
Pd(PPh ₃) ₄	[1155.59]	0.03 eq	60 μmol	69.6 mg
Cs ₂ CO ₃	[325.82]	3.00 eq	6.02 mmol	1.96 g
THF	[72.11]	-	-	17.0 mL
H ₂ O	[18.02]	-	-	1.70 mL

Benzyl bromide **79** (500 mg, 2.01 mmol, 1.00 eq), pinacol boronic ester **56** (85 wt%, 951 mg, 2.21 mmol, 1.10 eq), Pd(PPh₃)₄ (69.6 mg, 60 μmol, 0.03 eq) and Cs₂CO₃ (1.96 g, 6.02 mmol, 3.00 eq) were suspended in THF (17.0 mL) and degassed H₂O (1.70 mL) under argon. The resulting mixture was degassed (3×) and then heated to 75 °C for 21 h. The suspension was allowed to cool to r.t. before it was diluted with EtOAc (20 mL) and poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (40 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×40 mL). The combined extracts were washed with brine (20 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed onto silica gel before it was purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 5:1) to give **83a** (522 mg, 1.28 mmol) as brownish solid in 64% yield.

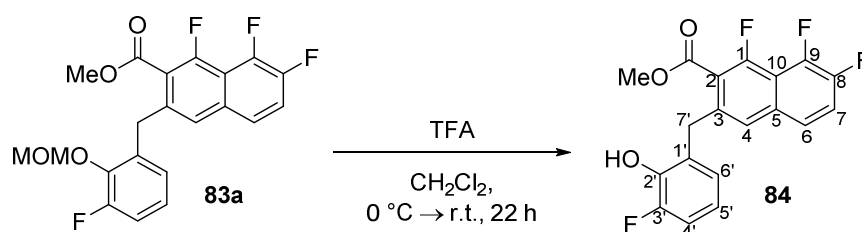
Habitus: brownish solid.

TLC: R_f = 0.12 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

m.p.: 88 °C (EtOAc).

- ¹H-NMR:** 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.52–7.46 (m, 1H, H₆), 7.38 (dt, J = 9.4, 7.1 Hz, 1H, H₇), 7.29 (s, 1H, H₄), 7.05–6.96 (m, 2H, H_{4'} & H_{5'}), 6.83–6.81 (m, 1H, H_{6'}), 5.12 (d, J = 0.7 Hz, 2H, OCH₂), 4.26 (s, 2H, H_{27'}), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.49 (s, 3H, OCH₃).
- ¹³C-NMR:** 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 165.8 (s, 1C, CO₂Me), 155.4 (d, J = 246.2 Hz, 1C, C_{3'}), 155.2 (ddd, J = 262.3, 6.8, 1.8 Hz, 1C, C₁), 147.7 (ddd, J = 248.0, 12.0, 2.0 Hz, 1C, C₉ or C₈), 144.5 (ddd, J = 259.8, 13.8, 1.3 Hz, 1C, C₉ or C₈), 143.0 (d, J = 11.0 Hz, 1C, C_{2'}), 136.3 (s, 1C, C₃), 134.2 (d, J = 2.0 Hz, 1C, C_{1'}), 132.8 (d, J = 4.0 Hz, 1C, C₁₀), 126.1 (d, J = 3.0 Hz, 1C, C_{6'}), 124.3 (d, J = 8.0 Hz, 1C, C_{5'}), 124.1–123.9 (m, 2C, C₄ & C₆), 119.5 (d, J = 21.1 Hz, 1C, C₇), 119.4 (d, J = 13.6 Hz, 1C, C₂), 115.6 (d, J = 20.1 Hz, 1C, C_{4'}), 113.6 (dd, J = 12.6, 9.5 Hz, 1C, C₅), 99.2 (d, J = 7.0 Hz, 1C, OCH₂), 57.6 (s, 1C, OCH₃), 52.9 (s, 1C, OCH₃), 33.3 (t, J = 2.0 Hz, 1C, C_{7'}).
- ¹⁹F-NMR:** 235 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –117.1 (dd, J = 57.7, 4.8 Hz, 1F, F₈), –129.7 (s, 1F, F_{3'}), –139.2 (dd, J = 17.3, 5.2 Hz, 1F, F₁), –143.7 (dd, J = 57.2, 17.3 Hz, 1F, F₉).
- IR:** neat, $\tilde{\nu}$ = 3003 (w), 2958 (w), 2910 (w), 2834 (w), 2790 (w), 1726 (s), 1649 (w), 1622 (m), 1583 (w), 1468 (m), 1441 (w), 1404 (w), 1348 (m), 1316 (w), 1264 (s), 1245 (w), 1195 (w), 1178 (w), 1158 (m), 1129 (w), 1083 (w), 1061 (m), 1042 (w), 1011 (w), 971 (w), 948 (s), 923 (w), 886 (w), 848 (w), 829 (w), 805 (w), 784 (m), 761 (w), 706 (w), 672 (w), 647 (m), 593 (m), 553 (w), 523 (w), 460 (w), 434 (w).
- HRMS:** ESI(+); m/z calcd. for C₂₁H₁₆F₄O₄Na₁ [M + Na]⁺: 431.0877, found: 431.0888.
APCI(+); m/z calcd. for C₂₁H₁₆F₄O₄Na₁ [M + Na]⁺: 431.0877, found: 431.0890.

Methyl 1,7,8-trifluoro-3-(3-fluoro-2-hydroxybenzyl)-2-naphthoate (**84**)



MOM-compound 83a	[408.35]	1.00 eq	1.38 mmol	502 mg
TFA	[114.02, ρ = 1.49]	5.00 eq	6.89 mmol	0.53 mL
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	7.00 mL

To a stirred solution of the MOM-compound **83a** (502 mg, 1.38 mmol, 1.00 eq) in CH₂Cl₂ (7.00 mL) was added dropwise TFA (0.53 mL, 6.89 mmol, 5.00 eq) at 0 °C under argon and the resulting suspension was stirred 22 h while reaching r.t. The reaction was quenched with H₂O (10 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous

NaHCO₃-solution (10 mL) and brine (10 mL), then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed onto silica gel before it was purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 5:1) to give **84** (387 mg, 1.06 mmol) as white solid in 77% yield.

Habitus: white solid.

TLC: R_f = 0.12 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

m.p.: 142 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.49–7.46 (m, 1H, H₆), 7.41–7.36 (m, 2H, H₄ & H₇), 7.00 (ddd, *J* = 10.1, 8.2, 1.8 Hz, 1H, H_{4'}), 6.85 (dt, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H, H_{6'}), 6.80 (td, *J* = 7.9, 5.2 Hz, 1H, H_{5'}), 5.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, OH), 4.21 (s, 2H, H₂'), 3.92 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 166.3 (s, 1C, CO₂Me), 155.3 (ddd, *J* = 262.3, 6.2, 1.8 Hz, 1C, C₁), 151.4 (d, *J* = 237.6 Hz, 1C, C_{3'}), 147.7 (ddd, *J* = 248.2, 11.4, 1.8 Hz, 1C, C₉), 144.6 (ddd, *J* = 259.7, 14.1, 1.8 Hz, 1C, C₈), 142.2 (d, *J* = 14.1 Hz, 1C, C_{1'}), 136.1 (d, *J* = 2.1 Hz, 1C, C₂), 133.0–132.9 (m, 1C, C₁₀), 127.9 (d, *J* = 1.8 Hz, 1C, C_{2'}), 126.2 (d, *J* = 3.5 Hz, 1C, C_{6'}), 124.3–124.2 (m, 1C, C₄), 124.0–123.9 (m, 1C, C₆), 120.2 (d, *J* = 7.0 Hz, 1C, C_{5'}), 119.6 (dd, *J* = 21.1, 1.8 Hz, 1C, C₇), 119.2 (dt, *J* = 15.0, 1.8 Hz, 1C, C₃), 114.3 (d, *J* = 18.5 Hz, 1C, C_{4'}), 113.7 (q, *J* = 7.0 Hz, 1C, C₅), 53.0 (s, 1C, OCH₃), 33.0 (t, *J* = 2.6 Hz, 1C, C_{7'}).

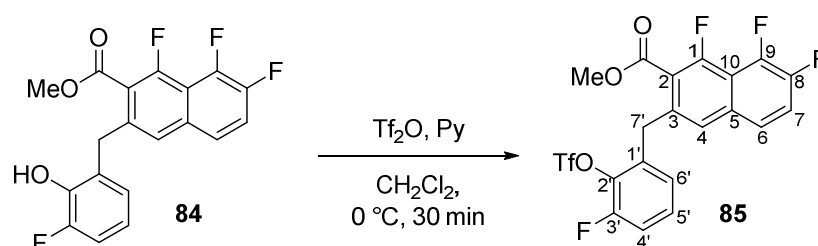
¹⁹F-NMR: 235 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –116.6 (dd, *J* = 58.1, 4.3 Hz, 1F, F₈), –139.2 (dd, *J* = 17.3, 4.3 Hz, 1F, F₁), –140.5 (s, 1F, F_{3'}), –143.6 (dd, *J* = 57.7, 16.9 Hz, 1F, F₉).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3444 (m), 3081 (w), 2963 (w), 2853 (w), 1719 (s), 1648 (w), 1617 (m), 1580 (w), 1494 (w), 1471 (m), 1453 (w), 1354 (s), 1312 (w), 1283 (w), 1261 (s), 1218 (w), 1202 (w), 1127 (m), 1062 (s), 998 (w), 967 (m), 916 (w), 882 (w), 837 (w), 814 (m), 791 (w), 769 (w), 736 (m), 718 (w), 697 (w), 676 (w), 643 (w), 601 (m), 572 (w), 554 (w), 535 (w), 509 (w), 485 (w), 451 (w), 429 (w).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₁₉H₁₂F₄O₃Na₁ [M + Na]⁺: 387.0615, found: 387.0624.

APCI(+); *m/z* calcd. for C₁₉H₁₂F₄O₃H₁ [M + H]⁺: 365.0795, found: 365.0805.

Methyl 1,7,8-trifluoro-3-(3-fluoro-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)benzyl)-2-naphthoate (**85**)



Alcohol 84	[364.30]	1.00 eq	0.17 mmol	63.0 mg
Tf ₂ O	[282.14, $\rho = 1.68$]	1.20 eq	0.21 mmol	34.9 μ L
Py	[79.10, $\rho = 0.98$]	2.75 eq	0.48 mmol	38.4 μ L
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	2.00 mL

To a stirred solution of alcohol **84** (63.0 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq) and pyridine (38.4 μ L, 0.48 mmol, 2.75 eq) in CH₂Cl₂ (2.00 mL) was added dropwise Tf₂O (34.9 μ L, 0.21 mmol, 1.20 eq) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 2 h at 0 °C before it was diluted with EtOAc (10 mL) and poured into saturated aqueous NaHCO₃-solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×10 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (10 mL). After drying over Na₂SO₄, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was adsorbed onto silica gel. Purification by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 10:1) gave triflate **85** (79.0 mg, 0.16 mmol) as white solid in 92% yield.

Habitus: white solid.

TLC: R_f = 0.26 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

m.p.: 103 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.55–7.52 (m, 1H, H₆), 7.44 (td, $J = 9.4, 7.3$ Hz, 1H, H₇), 7.40 (s, 1H, H₄), 7.27–7.23 (m, 1H, H_{5'}), 7.16 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{4'}), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{6'}), 4.35 (s, 2H, H_{27'}), 3.83 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H, OCH₃).

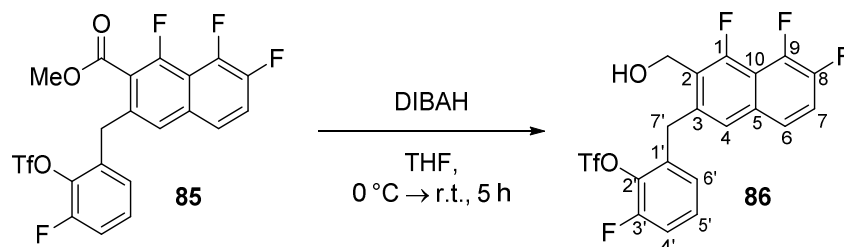
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 165.4 (s, 1C, CO₂Me), 155.9 (ddd, $J = 264.0, 7.0, 2.0$ Hz, 1C, C₁), 154.2 (d, $J = 253.0$ Hz, 1C, C_{3'}), 148.1 (ddd, $J = 248.5, 11.0, 0.8$ Hz, 1C, C₈), 144.7 (ddd, $J = 260.3, 14.8, 1.8$ Hz, 1C, C₉), 135.5–135.4 (m, 2C, C_{1'} & C_{2'}), 134.0 (q, $J = 2.0$ Hz, 1C, C₃), 132.9 (d, $J = 5.0$ Hz, 1C, C₅), 129.3 (d, $J = 8.0$ Hz, 1C, C_{5'}), 126.6 (d, $J = 4.0$ Hz, 1C, C_{6'}), 125.1–125.1 (m, 1C, C₄), 124.2–124.1 (m, 1C, C₆), 120.1 (dd, $J = 21.1, 2.0$ Hz, 1C, C₇), 119.0 (d, $J = 15.1$ Hz, 1C, C₂), 118.8 (q, $J = 320.6$ Hz, 1C, CF₃), 116.2 (d, $J = 19.1$ Hz, 1C, C_{4'}), 114.3 (dd, $J = 13.0, 10.0$ Hz, 1C, C₁₀), 53.0 (s, 1C, OCH₃), 33.8 (t, $J = 2.0$ Hz, 1C, C_{7'}).

¹⁹F-NMR: 235 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –72.9 (d, $J = 12.1$ Hz, 3F, CF₃), –115.2 (dd, $J = 58.1, 4.4$ Hz, 1F, F₈), –125.7 (q, $J = 12.4$ Hz, 1F, F_{3'}), –138.2 (dd, $J = 17.3, 4.3$ Hz, 1F, F₁), –143.1 (dd, $J = 58.9, 17.3$ Hz, 1F, F₉).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 2964$ (w), 1727 (s), 1649 (w), 1619 (m), 1589 (w), 1502 (w), 1470 (m), 1443 (w), 1416 (s), 1369 (w), 1348 (m), 1271 (m), 1245 (w), 1209 (s), 1135 (s), 1061 (m), 1043 (w), 1011 (w), 971 (m), 943 (w), 925 (w), 878 (s), 817 (w), 786 (m), 755 (s), 707 (m), 671 (w), 649 (w), 626 (s), 593 (w), 535 (w), 512 (w), 490 (m), 455 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_{20}H_{11}F_7O_5S_1Na_1$ $[M + Na]^+$: 519.0108, found: 519.0112.
 APCI(+); m/z calcd. for $C_{20}H_{11}F_7O_5S_1H_1$ $[M + H]^+$: 497.0288, found: 497.0304.

2-Fluoro-6-((4,5,6-trifluoro-3-(hydroxymethyl)naphthalen-2-yl)methyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (86)



Ester 85	[496.35]	1.00 eq	864 μ mol	429 mg
DIBAH (1.0 M in toluene)	[142.22]	3.00 eq	2.59 mmol	2.59 mL
THF	[72.11]	-	-	7.00 mL

To a stirred solution of ester **85** (429 mg, 864 μ mol, 1.00 eq) in THF (7.00 mL) DIBAH (1.0 M in toluene, 2.16 mL, 2.16 mmol, 2.50 eq) was added dropwise at 0 °C under argon and the resulting solution was warmed to r.t. Since the conversion was not complete after 24 h additional DIBAH (0.43 mL, 0.43 mmol, 0.50 eq) was added dropwise. After 2 h, HCl (2 M, 5 mL) was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was adsorbed onto silica gel and purified via column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 8:1 to 5:1) to give **86** (339 mg, 724 μ mol) as white solid in 84% (91% brsm.) yield.

Habitus: white solid.

TLC: R_f = 0.31 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 88 °C (EtOAc).

1H -NMR: 500 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 7.47–7.44 (m, 1H, H_6), 7.34 (td, J = 9.5, 7.1 Hz, 1H, H_7), 7.27–7.23 (m, 2H, H_4 & H_5'), 7.19–7.15 (m, 1H, H_4'), 6.83 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H_6'), 4.83 (d, J = 2.5 Hz, 2H, CH_2OH), 4.42 (s, 2H, $H_{2'}$), 1.90 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR: 126 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 155.8 (ddd, J = 256.0, 7.0, 2.0 Hz, 1C, C_1), 154.2 (d, J = 254.4 Hz, 1C, C_3'), 147.7 (dd, J = 247.0, 12.0 Hz, 1C, C_8), 144.3 (ddd, J = 258.0, 14.1, 2.0 Hz, 1C, C_9), 136.3–136.2 (m, 1C, C_2), 135.9 (s, 1C, C_1'), 135.4 (d, J = 14.1 Hz, 1C, C_2'), 132.2–132.1 (m, 1C, C_5), 129.4 (d, J = 8.0 Hz, 1C, C_5'), 126.4 (d, J = 8.0 Hz, 1C, C_6'), 124.7–124.6 (m, 1C, C_4), 124.0–123.8 (m, 1C, C_6), 123.4 (d, J = 13.4 Hz, 1C, C_3), 118.7 (q, J = 320.6 Hz, 1C, CF_3), 118.6 (d, J = 21.1 Hz, 1C, C_7), 116.0 (d, J = 19.1 Hz, 1C, C_4'),

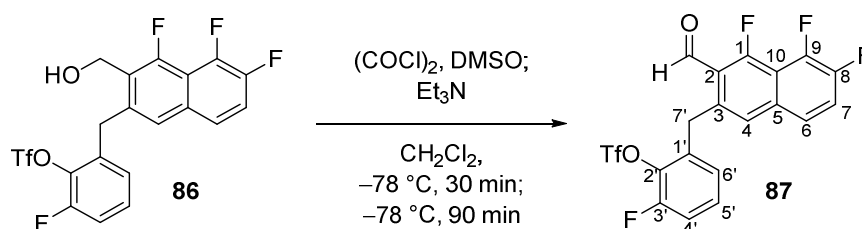
114.2 (dd, $J = 14.6, 7.5$ Hz, 1C, C10), 55.3 (d, $J = 8.0$ Hz, 1C, HOCH₂), 32.7 (t, $J = 2.0$ Hz, 1C, C7').

¹⁹F-NMR: 235 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -72.8 (d, $J = 13.0$ Hz, 3F, CF₃), -121.5 (dd, $J = 58.5, 3.9$ Hz, 1F, F8), -125.7 (q, $J = 13.6$ Hz, 1F, F3'), -139.5 (dd, $J = 17.3, 4.3$ Hz, 1F, F1), -144.4 (dd, $J = 59.0, 17.3$ Hz, 1F, F9).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3477$ (w), 2919 (w), 2851 (w), 1709 (w), 1621 (m), 1588 (w), 1505 (w), 1477 (m), 1441 (w), 1414 (m), 1356 (m), 1322 (w), 1269 (w), 1211 (s), 1130 (s), 1087 (w), 1058 (m), 1012 (m), 971 (w), 923 (w), 891 (s), 809 (w), 779 (m), 752 (s), 683 (w), 644 (w), 617 (w), 602 (s), 570 (w), 539 (w), 484 (m), 452 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₉H₁₁F₇O₄S₁Na₁ [M + Na]⁺: 491.0158, found: 491.0166.

2-Fluoro-6-((4,5,6-trifluoro-3-formylnaphthalen-2-yl)methyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (**87**)



Alcohol 86	[468.34]	1.00 eq	408 μ mol	191 mg
(COCl) ₂	[126.93, $\rho = 1.48$]	1.50 eq	612 μ mol	52.0 μ L
DMSO	[78.13, $\rho = 1.10$]	3.00 eq	1.22 mmol	87.0 μ L
Et ₃ N	[101.19, $\rho = 0.73$]	5.00 eq	2.04 mmol	283 μ L
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	8.00 mL

To a stirred solution of DMSO (87.0 μ L, 1.22 mmol, 3.00 eq) in CH₂Cl₂ (4.00 mL) was added oxalyl chloride (52.0 μ L, 612 μ mol, 1.50 eq) at -78 °C under argon. After 10 min the reaction mixture was added to a solution of alcohol **86** (191 mg, 408 μ mol, 1.00 eq) in CH₂Cl₂ (4.00 mL) at -78 °C and stirred for 30 min. Then Et₃N (283 μ L, 2.04 mmol, 5.00 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred additional 1.5 h at that temperature. H₂O (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was adsorbed onto silica gel and purified via column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 8:1) to give **87** (179 mg, 384 μ mol) as white solid in 94% yield.

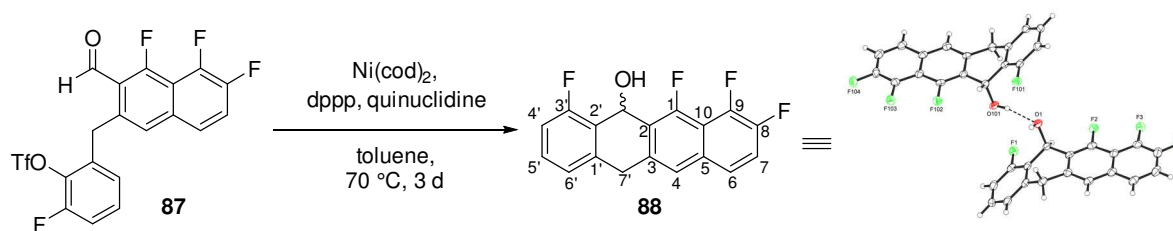
Habitus: white solid.

TLC: $R_f = 0.47$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 120 °C (CHCl₃).

- ¹H-NMR:** 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 10.65 (s, 1H, CHO), 7.55–7.51 (m, 2H, H6 & H7), 7.33 (s, 1H, H4), 7.21 (td, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H, H5'), 7.17–7.13 (m, 1H, H4'), 6.73 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H6'), 4.60 (s, 2H, H₂7').
- ¹³C-NMR:** 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 188.1 (d, J = 15.1 Hz, 1C, CHO), 164.0 (ddd, J = 272.0, 7.0, 2.0 Hz, 1C, C1), 154.2 (d, J = 253.0 Hz, 1C, C3'), 148.0 (dd, J = 250.0, 11.0 Hz, 1C, C8), 144.8 (dd, J = 262.0, 14.1 Hz, 1C, C9), 136.1 (s, 1C, C1'), 135.6 (d, J = 14.1 Hz, 1C, C2'), 135.2–135.1 (m, 1C, C2), 134.4 (d, J = 5.0 Hz, 1C, C5), 129.1 (d, J = 8.0 Hz, 1C, C5'), 126.1–126.1 (m, 1C, C4), 125.7 (d, J = 4.0 Hz, 1C, C6'), 124.3–124.2 (m, 1C, C6), 121.7 (d, J = 20.1 Hz, 1C, C7), 119.4–119.4 (m, 1C, C3), 118.7 (q, J = 320.6 Hz, 1C, CF₃), 115.8 (d, J = 19.1 Hz, 1C, C4'), 114.2 (dd, J = 12.5, 9.5 Hz, 1C, C10), 33.9–33.8 (m, 1C, C7').
- ¹⁹F-NMR:** 235 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –72.9 (d, J = 13.0 Hz, 3F, CF₃), –121.8 (dd, J = 62.4, 5.2 Hz, 1F, F8), –125.7 (q, J = 13.0 Hz, 1F, F3'), –137.5 (dd, J = 17.3, 4.3 Hz, 1F, F1), –141.1 (dd, J = 62.4, 17.3 Hz, 1F, F9).
- IR:** neat, $\tilde{\nu}$ = 3090 (w), 2921 (w), 2889 (w), 1689 (s), 1648 (w), 1613 (m), 1583 (w), 1503 (w), 1473 (m), 1422 (s), 1359 (m), 1326 (w), 1280 (w), 1234 (s), 1195 (w), 1161 (w), 1133 (s), 1087 (m), 1065 (w), 1051 (w), 1006 (w), 969 (w), 926 (w), 880 (s), 820 (w), 783 (m), 750 (s), 705 (w), 673 (w), 657 (w), 622 (w), 599 (s), 578 (w), 528 (m), 496 (s), 440 (w).
- HRMS:** ESI(+); m/z calcd. for C₁₉H₉F₇O₄S₁Na₁ [M + Na]⁺: 489.0002, found: 489.0019.

4,6,7,8-Tetrafluoro-5,12-dihydrotracen-5-ol (**88**)



Triflate 87	[466.33]	1.00 eq	94 μ mol	44.0 mg
Ni(cod) ₂	[275.06]	1.30 eq	123 μ mol	33.7 mg
dppp	[412.46]	1.56 eq	147 μ mol	60.7 mg
Quinuclidine	[111.18]	1.00 eq	94 μ mol	10.9 mg
Toluene	[92.14]	-	-	1.60 mL

Triflate **87** (44.0 mg, 94 μ mol, 1.00 eq) and dppp (60.7 mg, 147 μ mol, 1.56 eq) were evacuated and backfilled with argon (3 \times). In a glovebox Ni(cod)₂ (33.7 mg, 123 μ mol, 1.30 eq) and toluene (1.60 mL) were added sequentially. Outside the glovebox quinuclidine (10.9 mg, 94 μ mol, 1.00 eq) was added

under argon and the resulting golden reaction mixture was heated to 70 °C for 72 h. The reaction mixture was allowed to cool to r.t. before it was filtered over a plug of celite which was rinsed with EtOAc. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed onto silica gel before it was purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 5:1) to give **88** (19.0 mg, 60 μmol) as yellow solid in 63% yield.

Habitus: yellow solid.

TLC: $R_f = 0.25$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 238 °C decomposition (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.57 (s, 1H, *H*4), 7.56–7.52 (m, 1H, *H*6), 7.37 (td, $J = 9.4$, 7.1 Hz, 1H, *H*7), 7.31 (td, $J = 7.9$, 5.7 Hz, 1H, *H*5'), 7.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, *H*6'), 7.07–7.03 (m, 1H, *H*4'), 6.75 (s, 1H, *CHOH*), 4.45 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H, *H*_a7'), 4.07 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H, *H*_b7'), 2.32 (s, 1H, *OH*).

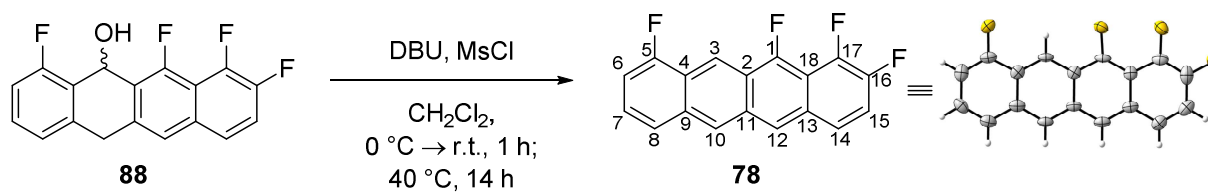
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 160.9 (d, $J = 248.0$ Hz, 1C, *C*3'), 155.1 (ddd, $J = 258.0$, 7.0, 2.0 Hz, 1C, *C*1), 147.3 (ddd, $J = 247.0$, 12.0, 2.0 Hz, 1C, *C*8), 144.4 (ddd, $J = 258.0$, 14.1, 2.0 Hz, 1C, *C*9), 139.7 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C, *C*1'), 136.3–136.2 (m, 1C, *C*2), 132.4–132.3 (m, 1C, *C*5), 130.0 (d, $J = 9.0$ Hz, 1C, *C*5'), 124.0 (d, $J = 16.1$ Hz, 1C, *C*2'), 123.8–123.6 (m, 2C, *C*6 & *C*6'), 122.2 (d, $J = 14.0$ Hz, 1C, *C*3), 121.6–121.5 (m, 1C, *C*4), 118.6 (d, $J = 21.1$ Hz, 1C, *C*7), 114.0–113.8 (m, 2C, *C*4' & *C*10), 57.3–57.2 (m, 1C, *CHOH*), 34.2–34.2 (m, 1C, *C*7').

¹⁹F-NMR: 235 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = –120.7 (s, 1F, *F*3'), –123.8 (dd, $J = 56.8$, 4.8 Hz, 1F, *F*8), –140.4 (dd, $J = 17.3$, 4.3 Hz, 1F, *F*1), –144.5 (dd, $J = 56.4$, 17.3 Hz, 1F, *F*9).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3575$ (w), 3444 (w), 2929 (w), 1628 (m), 1584 (w), 1506 (w), 1464 (m), 1425 (w), 1351 (s), 1314 (w), 1292 (w), 1259 (w), 1240 (m), 1220 (w), 1171 (w), 1151 (w), 1088 (m), 1042 (m), 1001 (m), 960 (s), 872 (m), 807 (w), 783 (s), 750 (w), 683 (m), 637 (w), 600 (s), 563 (w), 506 (m), 469 (w), 446 (m), 417 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₈H₉F₄ [M - OH]⁺: 301.0635, found: 301.0643.

APCI(-); m/z calcd. for C₁₈H₉F₄O₁ [M - H]⁻: 317.0595, found: 317.0606.

1,2,10,12-Tetrafluorotetracene (78)

Alcohol 88	[318.27]	1.00 eq	141 μ mol	45.0 mg
DBU	[152.24, $\rho = 1.02$]	5.00 eq	707 μ mol	106 μ L
MsCl	[114.56, $\rho = 1.48$]	3.00 eq	424 μ mol	33.0 μ L
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	1.00 mL

Alcohol **88** (45.0 mg, 141 μ mol, 1.00 eq) was suspended in CH₂Cl₂ (1.00 mL) and DBU (106 μ L, 707 μ mol, 5.00 eq) was added dropwise at 0 °C under argon. After 5 min MsCl (33.0 μ L, 424 μ mol, 3.00 eq) was added and the resulting reaction mixture was allowed to warm to r.t. After 1 h the reaction was heated to 40 °C and stirred for 14 h during which an orange solid deposit. The solid was centrifugalized and washed with H₂O (2×1.0 mL) and acetone (0.5 mL) to give tetracene **78** (30.0 mg, 100 μ mol) as orange solid in 71% yield.

Habitus: orange solid.

TLC: $R_f = 0.53$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1) partially decomposition during column.

m.p.: 252 °C decomposition (CH₂Cl₂).

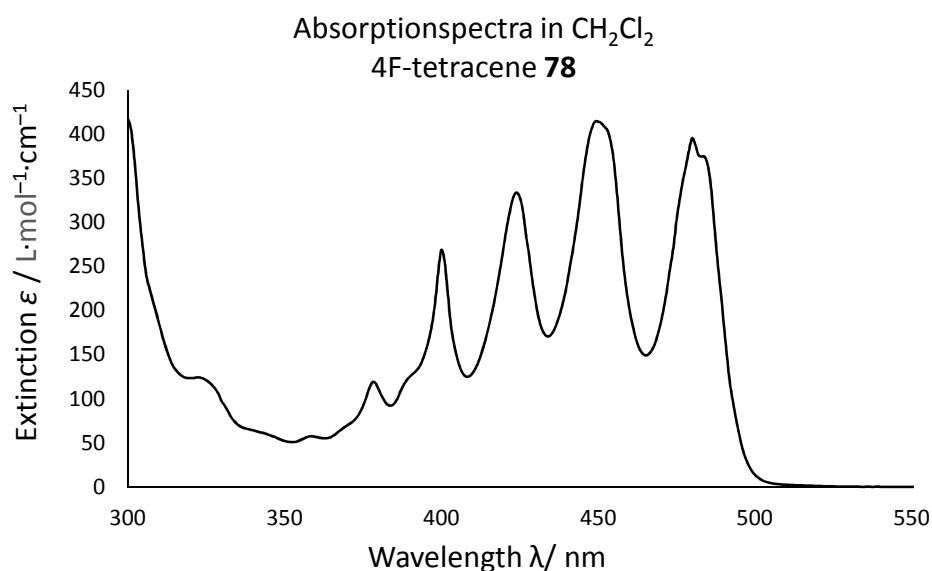
¹H{¹⁹F}-NMR: 300 MHz, CD₂Cl₂; δ (ppm) = 9.15 (s, 1H, *H*3), 8.73 (s, 1H, *H*10), 8.52 (s, 1H, *H*12), 7.86–7.79 (m, 2H, *H*8 & *H*14), 7.41 (dd, $J = 8.8, 7.4$ Hz, 1H, *H*7), 7.32 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, *H*15), 7.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, *H*6).

¹H-NMR: 500 MHz, CD₂Cl₂; δ (ppm) = 9.13 (s, 1H, *H*3 or *H*10), 8.72 (s, 1H, *H*3 or *H*10), 8.51 (s, 1H, *H*12), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, *H*8), 7.82–7.78 (m, 1H, *H*14), 7.40 (ddd, $J = 8.7, 7.3, 5.5$ Hz, 1H, *H*7), 7.32 (td, $J = 9.6, 7.3$ Hz, 1H, *H*15), 7.14 (dd, $J = 10.9, 7.4$ Hz, 1H, *H*6).

¹³C-NMR: 126 MHz, CD₂Cl₂; δ (ppm) = 159.2 (d, $J = 256.0$ Hz, 1C, *C*5), 133.4 (s, 1C, *C*4), 130.6–130.5 (m, 2C, *C*13 & *C*2), 127.0–126.9 (m, 1C, *C*10), 125.9–125.8 (m, 2C, *C*7 & *C*14), 124.6 (d, $J = 5.0$ Hz, 1C, *C*8), 124.1 (dd, $J = 17.6, 1.5$ Hz, 1C, *C*9), 122.9–122.8 (m, 1C, *C*12), 120.0 (dd, $J = 15.1, 1.0$ Hz, 1C, *C*11), 118.6 (d, $J = 25.6, 1.5$ Hz, 1C, *C*15), 113.4–113.3 (m, 1C, *C*3), 110.5 (t, $J = 11.5$ Hz, 1C, *C*18), 108.6 (d, $J = 19.1$ Hz, 1C, *C*6).

Due to low solubility of 4F-tetracene **78** 3 carbon signals are missing in the ¹³C-NMR. This is *C*1, *C*16 and *C*17. In addition these signals bearing a F-substituent normally appeared with a multiplicity of ddd which further decreases the intensity. From 2D-NMR we can describe the peaks as followed: *C*1 is located at around 153.6 ppm with a coupling constant ¹*J* around 250 to 260 Hz. *C*16 and *C*17 are around 146.3 and 143.1 ppm with the same coupling constant.

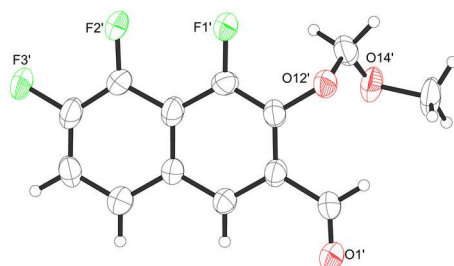
- ^{19}F -NMR:** 235 MHz, CD_2Cl_2 ; δ (ppm) = -122.3 (s, 1F, F5), -124.0 (dd, $J = 52.9, 10.4$ Hz, 1F, F16), -141.2 (dd, $J = 12.6, 11.7$ Hz, 1F, F1), -147.4 (dd, $J = 52.4, 13.4$ Hz, 1F, F17).
- IR:** neat, $\tilde{\nu} = 2919$ (w), 2321 (w), 2206 (w), 2101 (w), 2076 (w), 1905 (w), 1733 (w), 1683 (w), 1652 (m), 1578 (m), 1546 (w), 1448 (m), 1396 (w), 1353 (s), 1318 (w), 1276 (w), 1243 (m), 1214 (w), 1194 (w), 1167 (w), 1112 (w), 1066 (s), 1030 (m), 894 (m), 869 (m), 824 (w), 780 (s), 761 (w), 733 (m), 711 (w), 644 (m), 590 (w), 571 (w), 550 (w), 523 (w), 492 (w), 474 (w), 442 (m), 422 (w).
- HRMS:** APCI(+); m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{F}_4\text{H}_1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 301.0635, found: 301.0633.
APCI(-); m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{F}_4$ [$\text{M} + \text{e}$] $^-$: 300.0568, found: 300.0569.
- UV-VIS:** (CH_2Cl_2); λ_{max} (ϵ) = 378 (111), 400 (258), 424 (329), 450 (412), 483 (388).



8.7 Kristallographischer Anhang

Alle Kristalle wurden mit den folgenden Programmen und Literaturstellen gelöst.^[124] Die einzelnen verwendeten Programme sind in den kristallographischen Daten der Kristalle aufgeführt.

4,5,6-Trifluoro-3-(methoxymethoxy)-2-naphthaldehyde (62a)



Crystal data:

Habitus, colour	needle, colorless
Crystal size	0.21 × 0.04 × 0.04 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	Z = 4
	a = 4.3889(6) Å
	α = 70.143(11)°
	b = 14.138(2) Å
	β = 84.832(11)°
	c = 19.228(3) Å
	γ = 81.781(11)°
Volume	1109.5(3) Å ³
Cell determination	6913 peaks with Theta 3.3 to 76.2°
Empirical formula	C ₁₃ H ₉ F ₃ O ₃
Moiety formula	C ₁₃ H ₉ F ₃ O ₃
Formula weight	270.20 g/mol
Density (calculated)	1.618 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.291 mm ⁻¹
F(000)	552

Data collection:

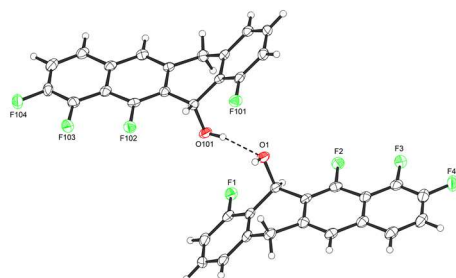
Diffractometer type	STOE STADIVARI
Wavelength	1.54186 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	3.348 to 67.739°
Index ranges	-5 ≤ h ≤ 5, -16 ≤ k ≤ 8, -22 ≤ l ≤ 20
Data collection software	X-Area Pilatus3_SV 1.31.127.0 (STOE, 2016)
Cell refinement software	X-Area Recipe 1.33.0.0 (STOE, 2015)
Data reduction software	X-Area Integrate 1.71.0.0 (STOE, 2016) X-Area LANA 1.68.2.0 (STOE, 2016)

Solution and refinement:

Reflections collected	17397
Independent reflections	3998 [R _{int} = 0.1286]
Completeness to theta = 67.686°	99.2%
Observed reflections	1821 [I > 2σ(I)]
Reflections used for refinement	3998
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.0338

Largest diff. peak and hole	$\Delta\rho_{\max} = 0.392$ and $\Delta\rho_{\min} = -0.453 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$
Solution	dual space algorithm
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2017/1 (Sheldrick, 2017) DIAMOND (Crystal Impact) ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Ditttrich, 2011)
Data / restraints / parameters	3998 / 0 / 345
Goodness-of-fit on F^2	1.011
R index (all data)	$wR2 = 0.2229$
R index conventional [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0832$

4,6,7,8-Tetrafluoro-5,12-dihydrotriacen-5-ol (88)



Crystal data

Habitus, colour	plate, colorless
Crystal size	$0.74 \times 0.11 \times 0.03 \text{ mm}^3$
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1 $Z = 4$
Unit cell dimensions	$a = 7.3421(5) \text{ \AA}$ $\alpha = 73.287(5)^\circ$ $b = 12.4921(8) \text{ \AA}$ $\beta = 88.770(5)^\circ$ $c = 14.8670(9) \text{ \AA}$ $\gamma = 84.707(5)^\circ$
Volume	$1300.39(15) \text{ \AA}^3$
Cell determination	8019 peaks with Theta 6.1 to 74.2° .
Empirical formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{O}$
Moiety formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{O}$
Formula weight	318.26 g/mol
Density (calculated)	1.626 Mg/m^3
Absorption coefficient	1.206 mm^{-1}
$F(000)$	648
Data collection:	
Diffraction type	STOE STADIVARI
Wavelength	1.54186 \AA
Temperature	$100(2) \text{ K}$
Theta range for data collection	3.104 to 74.250° .
Index ranges	$-8 \leq h \leq 8$, $-15 \leq k \leq 15$, $-18 \leq l \leq 18$
Data collection software	X-Area Pilatus3_SV 1.31.127.0 (STOE, 2016)
Cell refinement software	X-Area Recipe 1.33.0.0 (STOE, 2015)
Data reduction software	X-Area Integrate 1.71.0.0 (STOE, 2016) X-Area LANA 1.68.2.0 (STOE, 2016)

Solution and refinement:	
Reflections collected	36094
Independent reflections	9372 [$R_{\text{int}} = 0.0544$]
Completeness to theta = 67.686°	99.3%
Observed reflections	5632 [$I > 2\sigma(I)$]
Reflections used for refinement	9372
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.05 and 0.88
Largest diff. peak and hole	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.417$ and $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.269 \text{ e}\cdot\text{\AA}^{-3}$
Solution	intrinsic phases
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Treatment of hydrogen atoms	CH calculated, constr., OH located, isotr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2018/3 (Sheldrick, 2018) DIAMOND (Crystal Impact) ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittlich, 2011)
Data / restraints / parameters	9372 / 0 / 424
Goodness-of-fit on F^2	0.944
R index (all data)	$wR2 = 0.1463$
R index conventional [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0526$

1,2,10,11,12,14-Hexafluoropentacene (**38b**) and 1,2,10,12-Tetrafluorotetracene (**78**)

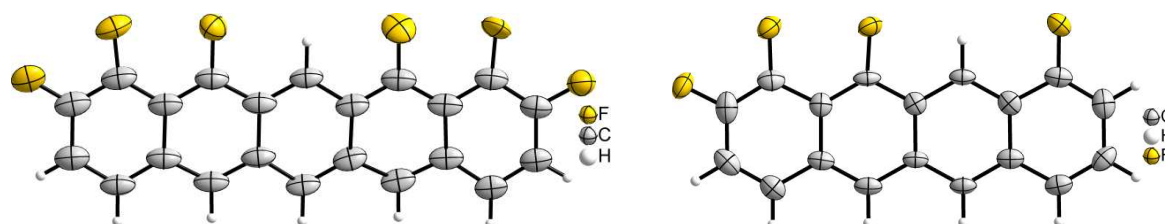


Table 1: Selected crystallographic data and details of the structure determination for 4F-tetracene **78** and 6F-pentacene **38b**.

Compound	4F-tetracene 78	6F-pentacene 38b *
Empirical formula	$\text{C}_{18}\text{H}_8\text{F}_4$	$\text{C}_{22}\text{H}_8\text{F}_6$
Molar mass / $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$	300.24	386.28
Space group (No.)	Pn (7)	Pn (7)
$a / \text{\AA}$	6.7667(5)	6.8140(14)
$b / \text{\AA}$	3.7037(2)	3.6768(4)
$c / \text{\AA}$	24.538(2)	29.714(5)
$\beta / ^\circ$	93.584(7)	94.875(14)
$V / \text{\AA}^3$	613.76(8)	741.8(2)
Z	2	2
$\rho_{\text{calc.}} / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	1.625	1.730
$\rho_{\text{exp.}} / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	not measured	1.722(16)**
μ / mm^{-1}	1.178	1.340
Color	orange	blue

Crystal habitus	plate	needle
Crystal size / mm ³	0.042x0.037x0.001	0.100x0.020x0.001
<i>T</i> / K	100	100
λ / Å	1.54186 (Cu-K α)	1.54186 (Cu-K α)
ϑ range / °	3.610 to 72.073	5.979 to 40.862
	$-8 \leq h \leq 8$	$-5 \leq h \leq 5$
	$-2 \leq k \leq 4$	$-3 \leq k \leq 3$
Range of Miller indices	$-30 \leq l \leq 29$	$-24 \leq l \leq 24$
Absorption correction	multi-scan	multi-scan
T_{\min}, T_{\max}	0.0032, 1.0000	0.1024, 1.0000
$R_{\text{int}}, R_{\sigma}$	0.0772, 0.0609	0.1059, 0.0805
Completeness of the data set	0.999	0.970
No. of measured reflections	12652	1703
No. of independent reflections	2364	764
No. of parameters	218	253
No. of restraints	2	534
No. of constraints	0	0
<i>S</i> (all data)	0.947	0.836
$R(F)$ ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0605, 0.1011	0.1757, 0.1915
$wR(F^2)$ ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.1478, 0.1654	0.4353, 0.4645
Flack parameter <i>x</i>	0.17(15)	2.6(10)
Extinction coefficient	not refined	-
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} / \text{e}\cdot\text{\AA}^{-3}$	0.288, -0.255	-

* Due to the crystal quality only a heavily restrained refinement was possible. Soft restraints on the C–F bond lengths and F···F distances were applied as well as on the anisotropic displacement parameters.

** The density of 6F-pentacene **38b** was measured using the automated gas displacement pycnometry system AccuPyc II 1340 (Micromeritics) with a calibrated 0.1 cm³ sample holder and helium as the displacement gas. A total sample mass of 7.0 mg was used. The number of preliminary purges was set to 30, while the subsequent density measurements were performed 100 times with measurement averaging. The density of the sample was determined at 295 K.

Powder X-ray diffraction of 1,2,10,11,12,14-Hexafluoropentacene (**38b**)

The crystals of 6F-pentacene **38b** appeared as slightly bent needles. Although we attempted to select or cut a visually non-bent smaller crystal, most reflections in the diffraction experiment at higher 2 θ angles were noticeably smeared. This fact significantly impaired the quality of the dataset. The following unit cell was selected: monoclinic primitive, $a = 6.8140(14)$, $b = 3.6768(4)$, $c = 29.714(5)$ Å, $\beta = 94.875(14)^\circ$, $V = 741.8(2)$ Å³ at 100 K. The cell choice was confirmed by profile fitting of the powder diffraction pattern (Figure 2), which resulted in the following refined cell parameters:

$a = 6.8742(9)$ Å, $b = 3.7454(4)$ Å, $c = 29.667(5)$ Å, $\beta = 95.135(5)^\circ$, $V = 760.77(17)$ Å³ at 293 K.

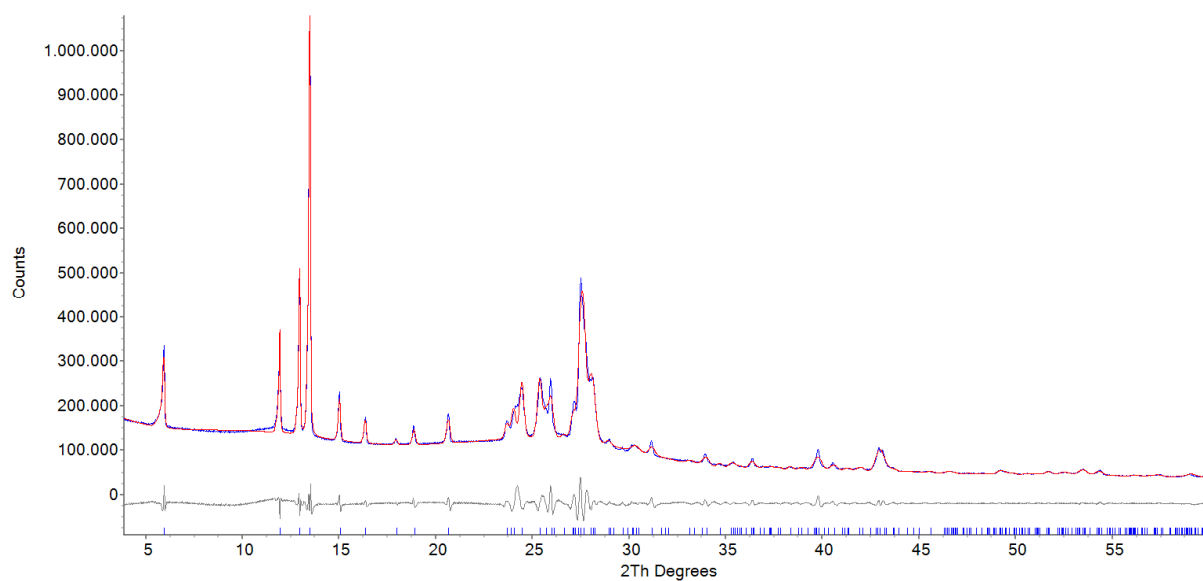


Figure 2: Observed (blue line) and calculated (red line) powder X-ray diffraction pattern of 6F-pentacene **38b** at 293 K after Pawley profile fitting. The calculated reflection positions are indicated by the vertical bars below the pattern. The curve at the bottom represents the difference between the observed and the calculated intensities.

$R_p = 0.0269$, $R_{wp} = 0.0396$, background-corrected values: $cR_p = 0.1231$, $cR_{wp} = 0.1242$.

9 Literaturverzeichnis

- [1] M. Mas-Torrent, C. Rovira, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4833.
- [2] C. Wang, H. Dong, W. Hu, Y. Liu, D. Zhu, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2208.
- [3] J. E. Anthony, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 452.
- [4] W. R. W. Brütting, *Physik Journal* **2008**, *7*, 33-38.
- [5] N. K. Patel, S. Cinà, J. H. Burroughes, *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* **2002**, *8*.
- [6] A. W. Hains, Z. Liang, M. A. Woodhouse, B. A. Gregg, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6689.
- [7] S. Günes, H. Neugebauer, N. S. Sariciftci, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1324.
- [8] K. Kudo, M. Yamashina, T. Moriizumi, *Jpn. J. Appl. Phys.* **1984**, *23*, 130.
- [9] G. H. Gelinck, H. E. A. Huitema, E. van Veenendaal, E. Cantatore, L. Schrijnemakers, J. B. P. H. van der Putten, T. C. T. Geuns, M. Beenhakkers, J. B. Giesbers, B.-H. Huisman *et al.*, *Nat. Mater.* **2004**, *3*, 106.
- [10] V. Coropceanu, J. Cornil, D. A. da Silva Filho, Y. Olivier, R. Silbey, J.-L. Brédas, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 926.
- [11] F. Eder, H. Klauk, M. Halik, U. Zschieschang, G. Schmid, C. Dehm, *Appl. Phys. Lett.* **2004**, *84*, 2673.
- [12] Y.-J. Lin, Y.-C. Li, T.-C. Wen, L.-M. Huang, Y.-K. Chen, H.-J. Yeh, Y.-H. Wang, *Appl. Phys. Lett.* **2008**, *93*, 43305.
- [13] T. Yasuda, T. Goto, K. Fujita, T. Tsutsui, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2006**, *444*, 219.
- [14] a) Y. Don Park, J. A. Lim, H. S. Lee, K. Cho, *Materials Today* **2007**, *10*, 46; b) M.-H. Yoon, C. Kim, A. Facchetti, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12851.
- [15] C. D. Dimitrakopoulos, D. J. Mascaró, *IBM J. Res. & Dev.* **2001**, *45*, 11.
- [16] M. Watanabe, K.-Y. Chen, Y. J. Chang, T. J. Chow, *Acc. Chem. Rev.* **2013**, *46*, 1606.
- [17] J. E. Anthony, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5028.
- [18] Y. Ruiz-Morales, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 11283.
- [19] E. Clar, *Clar, Polycyclic Hydrocarbons, Bd. 1, Academic Press, New York 1964.*, Academic Press Inc., London, **1964**.
- [20] Y. Sakamoto, T. Suzuki, M. Kobayashi, Y. Gao, Y. Fukai, Y. Inoue, F. Sato, S. Tokito, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8138.
- [21] a) W.-Q. Deng, W. A. Goddard, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 8614; b) K. Hannewald, P. A. Bobbert, *AIP Conf. Proc.* **2005**, *772*, 1101.
- [22] J. G. Laquindanum, H. E. Katz, A. J. Lovinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 664.
- [23] Y. Wang, R. Kumashiro, Z. Li, R. Nouchi, K. Tanigaki, *Appl. Phys. Lett.* **2009**, *95*, 3061.
- [24] T. Minakata, Y. Natsume, *Synthetic Met.* **2005**, *153*, 1.
- [25] C. C. Mattheus, A. B. Dros, J. Baas, A. Meetsma, J. L. d. Boer, T. T. M. Palstra, *Acta crystallogr. C* **2001**, *57*, 939.

- [26] R. Lapouyade, A. Nourmamode, H. Bouas-Laurent, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2311.
- [27] a) O. Berg, E. L. Chronister, T. Yamashita, G. W. Scott, R. M. Sweet, J. Calabrese, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 2451; b) H. D. H. Bouas-Laurent, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 639.
- [28] A. Maliakal, K. Raghavachari, H. Katz, E. Chandross, T. Siegrist, *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4980.
- [29] A. R. Reddy, M. Bendikov, *Chem. Commun.* **2006**, 1179.
- [30] a) I. C. Lewis and L. S. Singer, *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 354-360; b) M. Yamada, I. Ikemoto, H. Kuroda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1057.
- [31] G. P. Miller, J. Briggs, J. Mack, P. A. Lord, M. M. Olmstead, A. L. Balch, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4199.
- [32] a) Y. Okuyama, H. Nakano, M. Igarashi, C. Kabuto, H. Hongo, *Heterocycles* **2003**, *59*, 635; b) B. U. Emenike, S. N. Bey, B. C. Bigelow, S. V. S. Chakravartula, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1401.
- [33] J. E. Anthony, J. S. Brooks, D. L. Eaton, S. R. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9482.
- [34] R. B. Campbell, J. M. Robertson, J. Trotter, *Acta Cryst.* **1962**, *15*, 289-290.
- [35] a) S. K. Park, T. N. Jackson, J. E. Anthony, D. A. Mourey, *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *91*, 63514; b) C. D. Sheraw, T. N. Jackson, D. L. Eaton, J. E. Anthony, *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 2009.
- [36] M. Klues, G. Witte, *CrystEngComm* **2018**, *20*, 63.
- [37] J. E. Anthony, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5028.
- [38] a) P. T. Herwig, K. Müllen, *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 480-483; b) A. R. Brown, A. Pomp, D. M. de Leeuw, D. B. M. Klaassen, E. E. Havinga, P. Herwig, K. Müllen, *J. Chem. Phys.* **1996**, *79*, 2136.
- [39] A. Afzali, C. D. Dimitrakopoulos, T. L. Breen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8812.
- [40] N. Vets, M. Smet, W. Dehaen, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7287.
- [41] K. P. Weidkamp, A. Afzali, R. M. Tromp, R. J. Hamers, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12740.
- [42] A. Afzali, C. D. Dimitrakopoulos, T. O. Graham, *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 2066.
- [43] R. P. Bula, I. M. Opperl, H. F. Bettinger, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3538.
- [44] H. Yamada, Y. Yamashita, M. Kikuchi, H. Watanabe, T. Okujima, H. Uno, T. Ogawa, K. Ohara, N. Ono, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6212.
- [45] B. Shen, T. Geiger, R. Einholz, F. Reicherter, S. Schundelmeier, C. Maichle-Mössmer, B. Speiser, H. F. Bettinger, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3149.
- [46] P. V. R. Gabioud, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 149.
- [47] F. J. E. Clar, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 3021.
- [48] F. J. E. Clar, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 2967.
- [49] G. P. Miller, L. Mack, J. Briggs, *Proceedings - Electrochemical Society* **2001**, *11*, 202.
- [50] J. T. V. Bruckner, *Acta. Chim. Hung.* **1961**, *28*, 405.
- [51] C. R. Swartz, S. R. Parkin, J. E. Bullock, J. E. Anthony, A. C. Mayer, G. G. Malliaras, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3163.

- [52] Y. Shu, Y.-F. Lim, Z. Li, B. Purushothaman, R. Hallani, J. E. Kim, S. R. Parkin, G. G. Malliaras, J. E. Anthony, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 363.
- [53] V. Bruckner, A. Karczag, K. Körmendy, M. Meszaros, J. Tomasz, *Tetrahedron Lett.* **1960**, *1*, 5.
- [54] R. Bhatia, D. Wadhawa, G. Gurtu, J. Gaur, D. Gupta, *J. Saudi Chem. Soc.* **2019**, ASAP.
- [55] I. Kaur, W. Jia, R. P. Koprski, S. Selvarasah, M. R. Dokmeci, C. Pramanik, N. E. McGruer, G. P. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16274.
- [56] K. Kobayashi, R. Shimaoka, M. Kawahata, M. Yamanaka, K. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2385.
- [57] J.-H. Son, I.-N. Kang, S.-Y. Oh, J.-W. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 995.
- [58] Q. Miao, X. Chi, S. Xiao, R. Zeis, M. Lefenfeld, T. Siegrist, M. L. Steigerwald, C. Nuckolls, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1340.
- [59] N. Vets, M. Smet, W. Dehaen, *Synlett* **2005**, *2*, 217.
- [60] J. E. Anthony, D. L. Eaton, S. R. Parkin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 15.
- [61] N. Martin, R. Behnisch, M. Hanack, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2564.
- [62] K. N. Plunkett, K. Godula, C. Nuckolls, N. Tremblay, A. C. Whalley, S. Xiao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2225.
- [63] A. Ito, M. Uebe, K. Takahashi, H. Ishikawa, D. Sakamaki, H. Sato, T. Matsumoto, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2165.
- [64] J. Schwaben, N. Münster, T. Breuer, M. Klues, K. Harms, G. Witte, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1639.
- [65] F. Glöckhofer, M. Lunzer, B. Stöger, J. Fröhlich, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5173.
- [66] Z. Huang, Y. Jiang, X. Yang, Y. Fu, W. Cao, J. Zhang, *Synthetic Metals* **2009**, *159*, 1552.
- [67] J. Schwaben, N. Münster, M. Klues, T. Breuer, P. Hofmann, K. Harms, G. Witte, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13758.
- [68] J. E. Anthony, C. R. Swartz, C. A. Landis, S. R. Parkin, *Proc. SPIE, Organic Field-Effect Transistors IV* **2005**, *5940*, 1-12.
- [69] J. Jiang, B. R. Kaafarani, D. C. Neckers, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2155.
- [70] M. M. Payne, J. H. Delcamp, S. R. Parkin, J. E. Anthony, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1609.
- [71] M. M. Payne, S. A. Odom, S. R. Parkin, J. E. Anthony, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3325.
- [72] Z. Liang, Q. Tang, J. Liu, J. Li, F. Yan, Q. Miao, *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 6438.
- [73] J. B. Sherman, B. Purushothaman, S. R. Parkin, C. Kim, S. Collins, J. Anthony, T.-Q. Nguyen, M. L. Chabiny, *J. Mater. Chem. A* **2015**, *3*, 9989.
- [74] M. L. Tang, J. H. Oh, A. D. Reichardt, Z. Bao, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3733.
- [75] Y.-F. Lim, Y. Shu, S. R. Parkin, J. E. Anthony, G. G. Malliaras, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 3049.
- [76] S. Wang, E. K. Todd, M. Birau, J. Zhang, X. Wan, Z. Y. Wang, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 6388.

- [77] a) C. F. H. Allen, A. Bell, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1253; b) C. F. H. Allen, J. W. Gates Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1502; c) N. Vets, H. Dillenm S. Toppet, W. Dehaen, *Synlett* **2006**, *9*, 1359; d) D. Matsumura, K. Kitazawa, S. Terai, T. Kochi, Y. Ie, M. Nitani, Y. Aso, F. Kakiuchi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3882.
- [78] a) I. Salzmann, S. Duhm, G. Heimel, J. P. Rabe, N. Koch, M. Oehzelt, Y. Sakamoto, T. Suzuki, *Langmuir* **2008**, *24*, 7294; b) Y. Inoue, Y. Sakamoto, T. Suzuki, M. Kobayashi, Y. Gao S. Tokito, *Jpn. J. Appl. Phys.* **2005**, *44*, 3663.
- [79] N. Münster, *Dissertation*, Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn, **2015**.
- [80] F. Wagner, *Dissertation*, Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn, **2017**.
- [81] A. Merabeth, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn, **2016**.
- [82] A. L. C. Schiller, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn, **2017**.
- [83] Y. Grell, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn, **2017**.
- [84] K. Araki, T. Katagiri, M. Inoue, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *157*, 41.
- [85] P. E. Hofmann, M. W. Tripp, D. Bischof, Y. Grell, A. L. C. Schiller, T. Breuer, S. I. Ivlev, G. Witte, U. Koert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *ASAP*, 10.1002/anie.202006489.
- [86] J. Yin, D. S. Zarkowsky, D. W. Thomas, M. M. Zhao, M. A. Huffman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1465.
- [87] A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich (Ed.) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, **2014**.
- [88] T. Saito, M. Morimoto, C. Akiyama, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10757.
- [89] T. Saito, T. Suzuki, M. Morimoto, C. Akiyama, T. Ochiai, K. Takeuchi, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11633.
- [90] R. E. Dolle, S. J. Schmidt, L. I. Kruse, *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 904.
- [91] J. T. Joseph, A. M. Sajith, R. C. Ningegowda, S. Shashikanth, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 419.
- [92] B. Ghaffari, S. M. Preshlock, D. L. Plattner, R. J. Staples, P. E. Maligres, S. W. Krska, R. E. Maleczka, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14345.
- [93] a) D. Quintard, M. Keller, B. Breit, *Synthesis* **2004**, *6*, 905; b) F. Zhang, L. Wang, S.-H. Chang, K.-L. Huang, Y. Chi, W.-Y. Hung, C.-M. Chen, G.-H. Lee, P.-T. Chou, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 7111.
- [94] E. Marzi, J. Gorecka, M. Schlosser, *Synthesis* **2004**, *10*, 1609.
- [95] F. Wagner, K. Harms, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 7107.
- [96] A. R. Katritzky, J. Li, C. V. Stevens, D. J. Ager, *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, *26*, 439.
- [97] X. Shen, A. M. Hyde, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14076.
- [98] Y. Imazaki, E. Shirakawa, R. Ueno, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14760.
- [99] a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; b) J. J. Pflueger, L. C. Morrill, J. N. deGruyter, M. A. Perea, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4632.

- [100] a) L. G. Quan, M. Lamrani, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4827; b) X. Zhang, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11353.
- [101] J. K. Vandavasi, X. Hua, H. B. Halima, S. G. Newman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15441.
- [102] a) M. Presset, J. Paul, G. N. Cherif, N. Ratnam, N. Laloi, E. Léonel, C. Gosmini, E. Le Gall, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 4491; b) K. J. Garcia, M. M. Gilbert, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1823.
- [103] a) Chia-Lin J. Wang, *Org. Reactions* **1985**, *34*, 319; b) G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, H. Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048; c) Y. Chang, A. Tewari, A.-I. Adi, C. Bae, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9837.
- [104] T. Umemoto, R. P. Singh, Y. Xu, N. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18199.
- [105] Z. Lu, X. Zeng, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18202.
- [106] a) A. Hinderhofer, U. Heinemeyer, A. Gerlach, S. Kowarik, R. M. J. Jacobs, Y. Sakamoto, T. Suzuki, F. Schreiber, *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*, 194705; b) Y. Sakamoto, T. Suzuki, M. Kobayashi, Y. Gao, Y. Fukai, Y. Inoue, F. Sato, S. Tokito, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8138.
- [107] P. Alonso, P. Pardo, R. Fontaneda, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13158.
- [108] S. Ma, G. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5723.
- [109] F. Yang, T. Jin, M. Bao, Y. Yamamoto, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4013.
- [110] M. Shimizu, Y. Takeda, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1304.
- [111] M. Litvic, I. Cepanec, M. Filipan, K. Kos, A. Bartolincic, V. Druskovic, M. M. Tibi, V. Vinkovic, *Heterocycles* **2005**, *65*, 23.
- [112] F. B. Mallory, C. W. Mallory, K. E. Butler, M. B. Lewis, A. Q. Xia, E. D. Luzik, L. E. Fredenburgh, M. M. Ramanjulu, Q. N. Van, M. M. Francl *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4108.
- [113] a) M. Yasuda, C. Pac, H. Sakurai, *Org. Bio-Org. Chem.* **1981**, *3*, 746; b) T. Pfennig, R. L. Johnson, B. H. Shanks, *Green Chem.* **2017**, *19*, 3263.
- [114] C.-H. Ip, *Bachelorarbeit*, Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn, **2019**.
- [115] D. Bischof, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn, **2019**.
- [116] I. Meyenburg, T. Breuer, A. Karthäuser, S. Chatterjee, G. Witte, W. Heimbrot, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 3825.
- [117] A. Hinderhofer, U. Heinemeyer, A. Gerlach, S. Kowarik, R. M. J. Jacobs, Y. Sakamoto, T. Suzuki, F. Schreiber, *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*, 194705.
- [118] T. Breuer, M. Klues, G. Witte, *J. Electron Spektrosc.* **2015**, *204*, 102.
- [119] H. Yoshida, K. Inaba, N. Sato, *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *90*, 181930.
- [120] I. Salzmann, A. Moser, M. Oehzelt, T. Breuer, X. Feng, Z.-Y. Juang, D. Nabok, R. G. Della Valle, S. Duhm, G. Heimel *et al.*, *ACS nano* **2012**, *6*, 10874.
- [121] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai (Eds.) *Purification of laboratory chemicals*, Elsevier/Butterworth-Heinemann, Amsterdam, Boston, **2009**.

-
- [122] *STOE WinXPOW*, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2015**.
- [123] A. A. Coelho, *J. Appl. Crystallogr.* **2018**, *51*, 210.
- [124] a) *SADABS. Bruker AXS area detector scaling and absorption correction*, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2014**; b) *APEX3*, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2015**; c) *SAINT*, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2015**; d) *X-Area Recipe*, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2015**; e) *X-Area LANA*, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2016**; f) *X-Area Pilatus3_SV*, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2016**; g) C. B. Hübschle, G. M. Sheldrick, B. Dittrich, *J. Appl. Cryst.* **2011**, *44*, 1281; h) G. M. Sheldrick, *SHELXL*, Universität Göttingen, Göttingen, Germany, **2014**; i) K. Brandenburg, *Diamond - Crystal and Molecular Structure Visualization*, Crystal Impact - Dr. H. Putz & Dr. K. Brandenburg GbR, Bonn, Germany, **2014**; j) G. M. Sheldrick, *Acta crystallogr. C* **2015**, *71*, 3; k) G. M. Sheldrick, *Acta crystallogr. A* **2015**, *71*, 3; l) *X-Area Integrate*, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2016**.

Teil B:

Ein Beitrag zur Synthese stickstoffhaltiger
Pentacene mit alternierendem
Substitutionsmuster

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung Teil B.....	2
1.1	Stickstoffatome im Pentacen-Grundgerüst	2
1.2	Pentacene mit bemerkenswerten Stickstoff-Substitutionsmuster	3
1.3	Synthesemethoden für Azapentacene.....	4
2	Zielsetzung	9
3	Syntheseplanung.....	10
4	Synthesedurchführung	11
4.1	Synthese des Pyrimidincarbaldehyds 139	11
4.2	Aufbau unterschiedlicher Pyridopyrimidine	12
4.3	Synthese der Pyridopyrimidine mit Thiomethyl-Substituent	20
4.4	Aufbau der Methylenbrücke zwischen zwei Pyridopyrimidinen	29
4.5	Pentacene mit acht Stickstoffen im Grundgerüst.....	36
5	Zweite Syntheseplanung	43
6	Zweite Synthesedurchführung	44
6.1	Synthese ausgehend von 3,5-Pyridindiamin (241)	44
6.2	Synthese ausgehend von Tetrahalopyridin 267	49
6.3	Synthese ausgehend von 2,6-Lutidin (272).....	50
7	Zusammenfassung.....	60
8	Summary.....	62
9	Experimenteller Teil	64
9.1	Vorbemerkungen zum experimentellen Teil	64
9.2	Synthesis of Pyrimidinecarbaldehyd 139	67
9.3	Syntheses of different Pyridopyrimidines.....	73
9.4	Syntheses of different Pyridopyrimidines with SMe substituent	100
9.5	Syntheses of methylene bridged Bispyridopyrimidines	123
9.6	Syntheses of pentacenes bearing eight nitrogen atoms	147
9.7	Syntheses starting from 3,5-Pyridindiamine (241)	156
9.8	Syntheses starting from Tetrahalopyridin 267	169
9.9	Syntheses starting from 2,6-Lutidine (272).....	172
9.10	Kristallographischer Anhang	183
10	Literaturverzeichnis.....	192

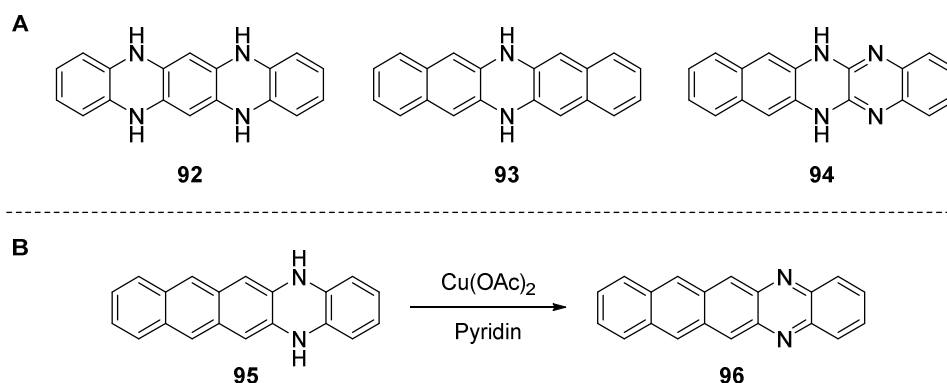
1 Einleitung Teil B

Eine weitere Möglichkeit das Pentacen-Grundgerüst zu stabilisieren besteht darin C-H-Einheiten durch Heteroatome zu substituieren. Am besten untersucht ist die Substitution durch Stickstoff, aber auch Substitution durch Schwefel^[1], Sauerstoff^[2] oder Thiophen-Einheiten^[3] ist möglich.

1.1 Stickstoffatome im Pentacen-Grundgerüst

Durch die höhere Elektronegativität des Stickstoffs verglichen mit Kohlenstoff bewirkt dessen Einführung im Pentacen-Grundgerüst eine Erniedrigung (und damit eine Stabilisierung) sowohl des *HOMO*- als auch des *LUMO*-Energieniveaus. Dadurch können die N-Heteropentacene (wie die Azapentacene auch genannt werden) als *n*-Typ-Halbleiter fungieren und gelten elektronisch komplementär zu den *p*-Typ-Pentacenen.^[4] Zusätzlich sind delokalisierte Ladungsträger in den durch Ladungsinjektion gebildeten Radikalanionen energetisch niedriger als das Reduktionspotential von Sauerstoff, sodass eine Photooxidation nicht stattfinden kann.^[5,6]

So beschrieben bereits Fischer *et al.* in 1890^[7] und Hinsberg in 1901^[8] unabhängig voneinander die Synthese von unterschiedlichen Dihydroverbindungen **92-94**, welche die reduzierte Form und deshalb die Vorläufer der Azapentacene darstellen (Schema 1 **A**). Die Oxidation von **95** zum entsprechend aromatischen Azapentacen **96** gelang erst in 1966 durch die Verwendung von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (Schema 1 **B**).^[9]



Schema 1: Die ersten synthetisierten Dihydroazapentacene (**A**) und erste Oxidation zum aromatischen Azapentacen **96** (**B**). Lange Zeit ruhte das Forschungsgebiet der Azaacene, bis 2008 Bunz *et al.* sich dem Forschungsgebiet und der Aromatizität der Acene und ihren Dihydroverbindungen widmeten.^[10] So wurde festgestellt, dass die Dihydroverbindungen formal antiaromatisch sind, sie also eine geringere Aromatizität als deren oxidierte Pendant die Azaacene besitzen. Dennoch erfahren die Dihydroverbindungen eine Stabilisierung, weil z.B. für Dihydroazapentacene das große aromatische System in zwei kleinere Naphthalin-Systeme aufgespalten wird (vgl. Schema 1 **A** Verbindung **93**). Dies ist nach der CLAR'schen Regel energetisch vorteilhaft.^[6,11]

Um die Löslichkeit sowie die kinetische Stabilität von Azapentacenen weiter zu erhöhen und um deren Packungsverhalten im Kristall so zu beeinflussen, dass der Überlapp ihrer π -Systeme maximiert wird, werden auch hier oft Substituenten eingeführt. Etabliert hat sich dabei der von Anthony *et al.* in die

Literatur eingeführte Ethinyl-Substituent.^[12] Dieser ist meist mit sterisch anspruchsvollen Resten versehen. Dabei haben sich die Trisalkylsilyl-Reste bewährt und durchgesetzt.^[6]

1.2 Pentacene mit bemerkenswerten Stickstoff-Substitutionsmuster

In 2003 stellen Chao *et al.* eine Studie vor, in der sie elektronische Kenngrößen für gedanklich konstruierte Azapentacene berechnen (Abbildung 1 A).^[13] Es zeigt sich für drei exemplarisch gewählte Beispiele, dass Reorganisationsenergien durch Lochtransport von $\lambda^+ = 0.114 - 0.126$ eV ergeben und damit höher liegen als für unsubstituiertes Pentacen **6**.^[14] Zusätzlich liegen die Ionisationspotenziale deutlich höher als für Pentacen, sodass die gezeigten Beispiele sich nicht als *p*-Typ-Halbleitermaterialien eignen.^[15] Betrachtet man jedoch die Reorganisationsenergien durch Elektronentransport von $\lambda^- = 0.149 - 0.167$ eV und vergleicht diese mit Perfluoropentacenen (PFP **32**, klassisches *n*-Typ-Halbleitermaterial, $\lambda^- = 0.225$ eV)^[14] so sind diese deutlich geringer. Dies würde dafür sprechen, dass sich die gezeigten Verbindungen **97-99** als *n*-Typ-Halbleitermaterialien eignen. Lediglich die Elektronenaffinität, welche für eine effiziente Elektroneninjektion in das LUMO der entsprechenden Verbindung über 3 eV liegen sollte, ist bei den gezeigten Verbindungen leicht niedriger als für Perfluoropentacenen **32**.^[15]

Houk *et al.* erweiterten die Studien von Chao in 2007 und untersuchten unter anderem die drei gezeigten Verbindungen **100-102** in Abbildung 1 B.^[16] So konnten sie die Elektronenaffinität auf einen Wert von etwa 3 eV erhöhen, indem sie zwei weitere Stickstoffe in die Verbindungen hinzufügten. Die gezeigten Heptaazapentacene **100** und **101** weisen dabei alle Stickstoffatome im Grundgerüst auf, während für das Azapentacen **102** zwei Nitril-Substituenten am Pentazapentacenen angefügt wurden. Alle Reorganisationsenergien λ^- liegen deutlich unter der von Perfluoropentacenen **32**, was für den *n*-Typ-Charakter der gedanklich konstruierten Verbindungen spricht.

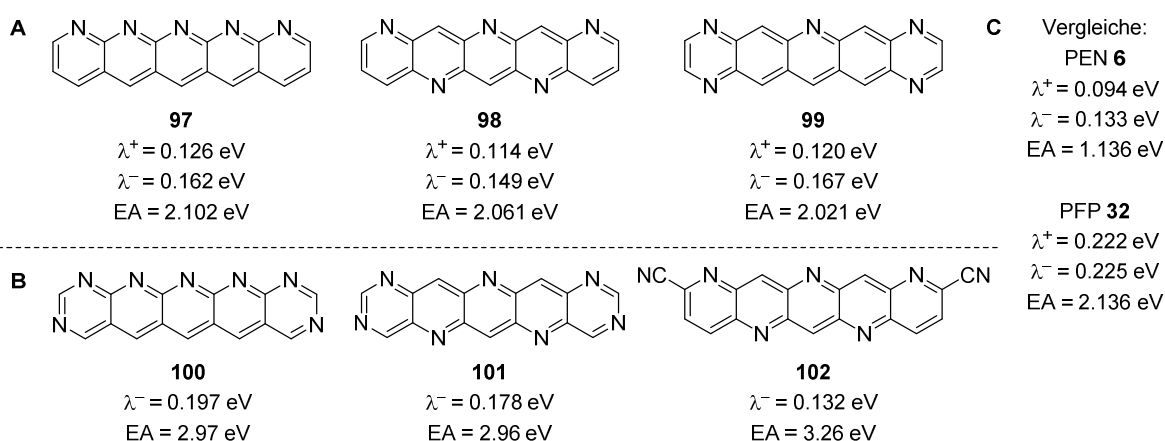


Abbildung 1: Berechnete Reorganisationsenergien und Elektronenaffinitäten für gedanklich konstruierte Azapentacene.

Houk erklärt außerdem, dass bei den selbstkomplementären Verbindungen **101** und **102** ein geringer Abstand zwischen einzelnen Schichten der Verbindungen zu erwarten sei (Abbildung 2). Das liegt daran, dass negativ polarisierte Stickstoffatome einer Schicht jeweils über positiv polarisieren

C-H-Funktionalitäten einer anderen Schicht liegen könnten. Kombiniert mit den 2D-Netzwerken, welche sich innerhalb einer Schicht ausbilden könnten, sollte ein *face to face stacking* im Kristall begünstigt werden, was für einen möglichst guten Ladungstransport erwünscht ist. Dies wird durch eine theoretische Betrachtung zur Kristallstruktur einiger gezeigter Verbindungen aus Abbildung 1 untermauert.^[17] Zusätzlich könnten die geringen intermolekularen Abstände für erhöhte kinetische Stabilität der Verbindungen sorgen, da die Sauerstoff- und/oder Wasser-Diffusion zwischen die Schichten gehemmt sein sollte.^[16]

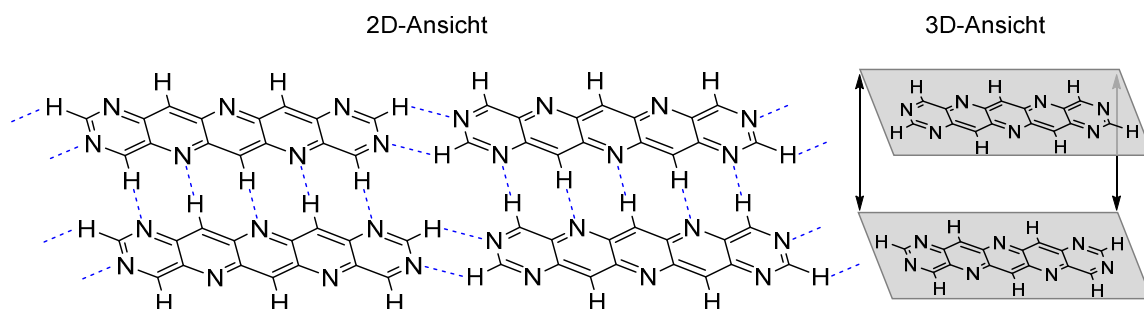


Abbildung 2: Ausbildung von 2D-Netzwerken durch intermolekulare C-H/N-Wechselwirkungen am Beispiel von Verbindung **101**.

Zusätzliche Argumente für solche 2D-Netzwerke sowie die damit einhergehende erhöhte kinetische Stabilität für Verbindung **102** liefert Houk durch die Kristallstruktur von anderen Nitril substituierten Derivaten wie z.B. 1,4-Dicyanobenzol und CN-PTCDIs.^[18]

1.3 Synthesemethoden für Azapentacene

Generell ist es möglich Azapentacene über drei unterschiedliche Weisen aufzubauen. Dabei ist sowohl die C-N-Bindungsknüpfung als auch die C-C-Bindungsknüpfung oder eine Kombination aus beiden für unterschiedliche Derivate etabliert (Abbildung 3).

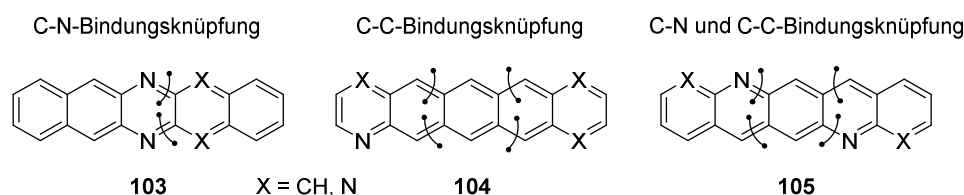
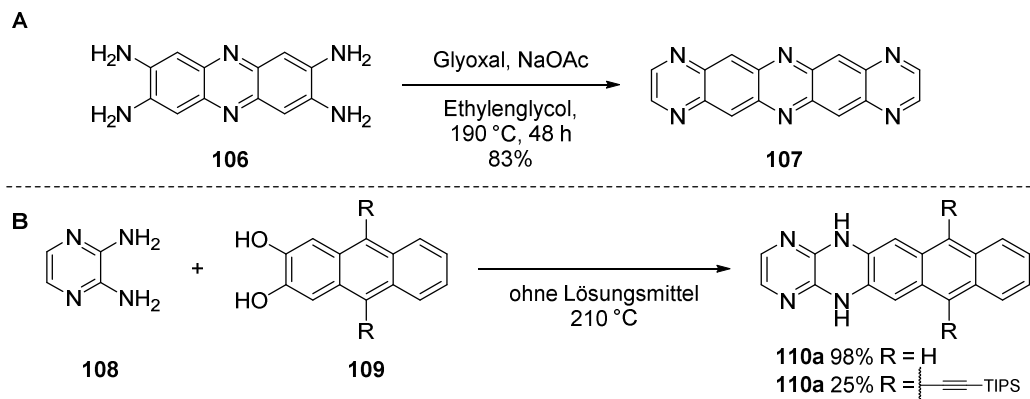


Abbildung 3: Retrosynthetische Analyse von Azapentacenen.

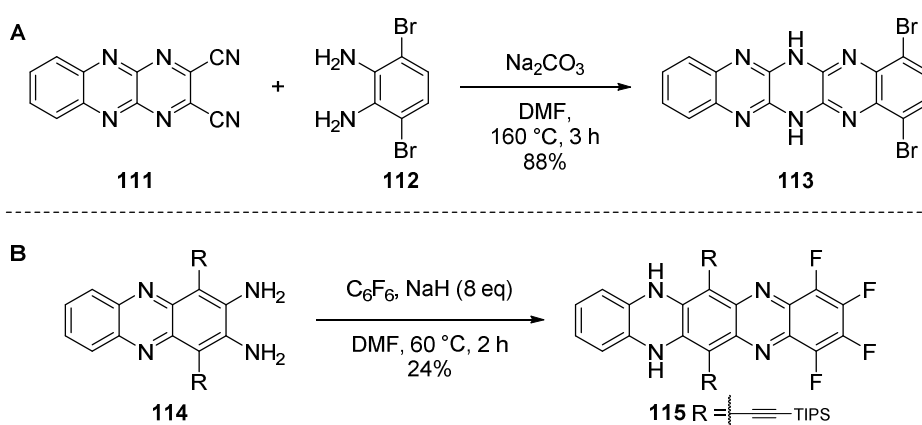
Für die C-N-Bindungsknüpfung sind drei unterschiedliche Methoden literaturbekannt. Die älteste Synthesemethode für Di-, Tetra- und Hexaazapentacene ist die Kondensation von *ortho*-Chinonen oder Glyoxal mit aromatischen *ortho*-Diaminen **106** und **108** (Schema 2 A).^[7,8,19,20,21] Des Weiteren können aromatische *ortho*-Diole **109** eingesetzt werden, jedoch muss dann im Anschluss die Oxidation der gebildeten Dihydroverbindungen **110a** und **110b** erfolgen (Schema 2 B).^[21,22] Dafür eignen sich organische Oxidationsmittel wie z.B. Chloranil (Tetrachlor-*para*-benzochinon) oder DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon) aber auch anorganische Oxidationsmittel wie MnO₂, Pb(OAc)₄, PbO₂, Cu(OAc)₂, K₂Cr₂O₇ oder NaIO₄.^[6,9,10,23] Bei der Kondensationsmethode wird stets eine neue

Pyrazin-Einheit aufgebaut. Weitere Stickstoffe im Grundgerüst ergeben sich aus den verwendeten Edukten. Die bei dieser Reaktion tolerierten Substituenten der Edukte können sich in Azapentacenderivaten mit unterschiedlichen Substitutionsmustern widerspiegeln. Die oft nur mäßigen Ausbeuten sinken zusätzlich mit dem sterischen Anspruch der Edukte.



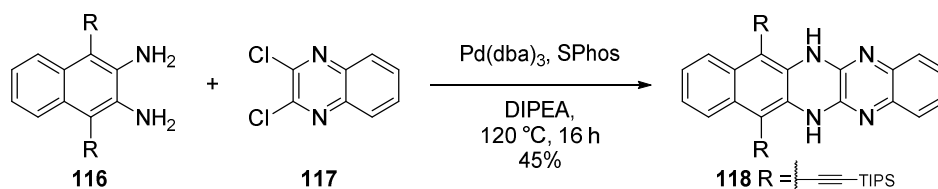
Schema 2: Synthese von Hexaazapentacenen **107** (A) und Dihydroazapentacenen **110a** und **110b** (B) über die Kondensationsstrategie.

Alternativ können die Pyrazin-Einheiten durch eine S_NAr aufgebaut werden. Dafür ist es wichtig, dass die als Elektrophil eingesetzten Edukte, möglichst elektronenarm sind. Dies kann durch entsprechende Substituenten gesteuert werden. Miao *et al.* zeigen die Substitution von Nitrilen durch Diamin **112** um Dihydrohexaazapentacene **113** mit unterschiedlicher Anzahl von Brom-Substituenten, welche im Anschluss für weitere Modifikationen zur Verfügung stehen, aufzubauen (Schema 3 A).^[24] Bunz *et al.* konnten außerdem Fluorid-Substituenten als Abgangsgruppen in S_NAr erfolgreich einsetzen und so sowohl ein Dihydotetraazapentacene **115** als auch ein Dihydotetraazaahexacene und -heptacene durch Variation der Edukte erzeugen (Schema 3 B).^[25] Koert *et al.* verwendeten diese Strategie zum Aufbau von Dihydrodiazapentacenen.^[23]



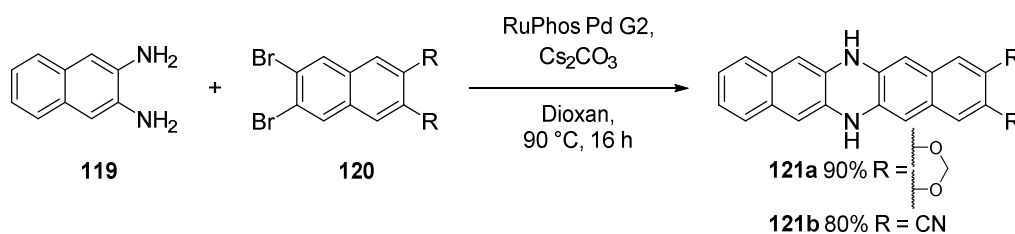
Schema 3: Azapentacene-Synthesen durch S_NAr .

Die dritte C-N-Bindungsknüpfung kann durch die Verwendung von HARTWIG-BUCHWALD-Bedingungen Azapentacene^[26] und größere Azaacene^[27,28] erzeugen. Dabei wird ein aromatisches *ortho*-Dihalogenid **117** mit einem aromatisches *ortho*-Diamin **116** zur Reaktion gebracht. Bunz *et al.* bauten damit eine Bibliothek unterschiedlicher Azaacene auf (Schema 4).^[26–29]



Schema 4: Exemplarische Reaktion zum Aufbau eines Dihydropentacyclicen **118** mittels HARTWIG-BUCHWALD-Bedingungen angewendet von Bunz *et al.*

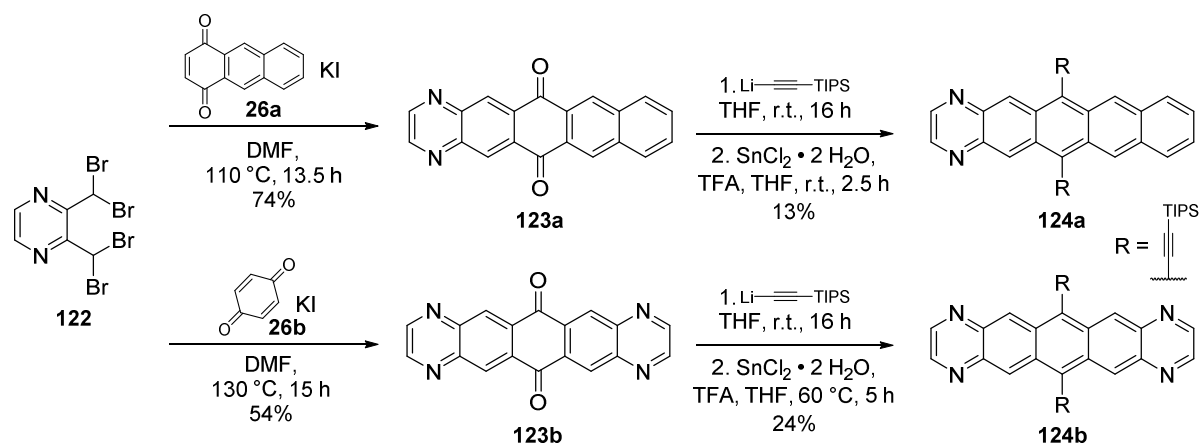
In den so erzeugten Tetraaza- und Hexaazahexacenen genügt der sterische Anspruch von TIPS-Ethynylgruppen, um den Hexacenenkern angemessen zu stabilisieren. Die entsprechenden Analoga ohne Stickstoff im Grundgerüst benötigen wesentlich größere Reste an der Silylgruppe wie z. B. *tert*-Butyl oder Trimethylsilyl, um eine Dimerisierung zu unterbinden.^[30] Koert *et al.* verwendeten ein anderes Katalysatorsystem, um ebenso Azapentacene mit unterschiedlichen Substituenten zu erhalten (Schema 5).^[23] Durch anschließende Oxidation von **121** können die Azapentacene in hohen Ausbeuten erhalten werden.



Schema 5: HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung zum Aufbau von Dihydroazapentacenen **121**.

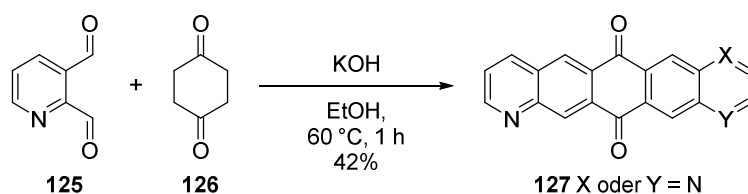
Der Vorteil dieser Synthesemethoden liegt in der guten kommerziellen Erhältlichkeit der Edukte, sodass in kurzer Zeit über eine etablierte Route schnell ganze Molekülbibliotheken aufgebaut werden können.^[20,31]

Der Aufbau von Azapentacenen über C-C-Bindungsknüpfung ist in der Literatur nicht so gängig wie die zuvor beschriebenen Möglichkeiten. Dennoch konnte Miao *et al.* zeigen, dass eine Route entsprechend des Aufbaus von 6,13-Pentacenchinon **16**^[32] für die Azapentacene adaptiert werden kann (Schema 6).^[33] Dazu wird das Tetrabromderivat **122** mit KI und einem Chinon in DMF erhitzt. *In situ* bildet sich dann ein *ortho*-Chinodimethan, welches nach einer DIELS-ALDER-Reaktion mit den Chinonen **26a** und **26b** reagieren kann und nach HBr Eliminierung die Azapentacendione **123a** und **123b** bildet. Durch Addition des Ethynylrests gefolgt von einer Aromatisierung mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ bilden sich dann die Azapentacene **124a** und **124b**.^[34]



Scheme 6: Azapentacensynthese mittels DIELS-ALDER-Sequenz.

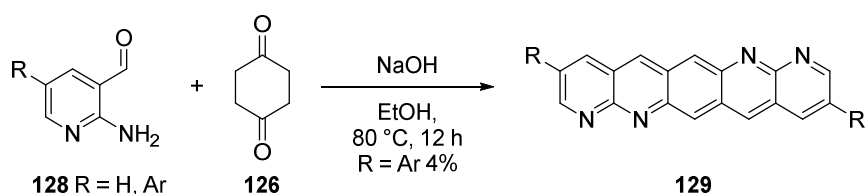
Gong *et al.* beschreiben dieselbe Syntheseroute zu einem pyridinbasierten Azapentacen (statt pyrazinbasiert) des Typs **124**.^[35,36] Außerdem wird beschrieben, dass Azapentacendione über eine Aldol-Kondensation zugänglich sind (Schema 7).^[35] Bei dieser Reaktion treten Regioselektivitätsprobleme auf, welche in der Literatur nicht weiter diskutiert werden. Die Einführung von TIPS-Acetylen-Resten gefolgt von der Aromatisierung wird äquivalent zu Miao *et al.* (Schema 6) durchgeführt.



Scheme 7: Azapentacensynthese mittels Aldol-Kondensation.

Die gezeigten Methoden der C-C-Bindungsknüpfung finden nicht so viel Anwendung, wie die zuvor beschriebene C-N-Bindungsknüpfung aufgrund relativ niedriger Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen sowie niedrigen Ausbeuten.

Den Aufbau von Azapentacenen durch simultane C-N- und C-C-Bindungsknüpfung stellten Thompson *et al.* erst kürzlich vor.^[37] Im Sinne einer FRIEDLÄNDER-Reaktion kann sich durch Aldol-Kondensation sowie einer Amin auf Carbonyl-Kondensation das Tetraazapentacen des Typs **129** bilden (Schema 8). Für das Derivat mit R = H sind aus Aufreinigungsgründen keine Ausbeuten angegeben. Mit R = Ar konnten niedrige Ausbeuten von 4% erhalten werden. Dennoch konnten die Autoren zeigen, dass ein komplexes Tetraazapentacen **129** in einer einstufigen Reaktion aufgebaut werden konnte.



Scheme 8: Azapentacensynthese durch FRIEDLÄNDER-Reaktion.

Die Wahl der Base bei dieser Reaktion ist für die Regioselektivität besonders wichtig, wie Caluwe *et al.* bereits 1975 diskutieren. Werden schwächere organische Basen wie Piperidin verwendet, so kommt

es ausschließlich zur Bildung eines gewinkelten FRIEDLÄNDER-Produkts. Stärkere anorganische Basen wie KOH oder NaOH hingegen ergeben ebenso das lineare Produkt des Typs **129**.^[38] Ähnliche Synthesen zu Diazpentacendionen über eine FRIEDLÄNDER-Reaktion werden von Labana *et al.* zusammengefasst.^[39]

Synthesemethoden für Azapentacene bestehend aus immer wiederkehrenden Pyridin- oder Pyrimidin-Einheiten wie **97** oder **100** (aus Abbildung 1) oder aber für Azapentacene mit alternierendem Stickstoff-Substitutionsmuster **98**, **101** und **102** sind bisher keine bekannt und werden als äußerst komplex angesehen, da viele der gezeigten Synthesemethoden nicht anwendbar oder wenn nur schrittweise durchgeführt werden könnten.^[6,40]

2 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es einen synthetischen Zugang zu stickstoffhaltigen Pentacenen des Typs **98**, **101** oder **130** zu finden (Abbildung 4). Dabei wurde besonderes Augenmerk auf das alternierende Substitutionsmuster der Stickstoffatome im Grundgerüst der Pentacene gelegt, so wie es Chao *et al.* und Houk *et al.* beispielhaft für unterschiedliche Azapentacene berechnet haben (Abbildung 1).^[16] Die synthetische Herausforderung liegt darin die Synthese des Grundgerüsts zu etablieren. So sind zwar Heteroaromaten bestehend aus zwei annelierten Pyridinen^[41] oder einem Pyridin und einem Pyrimidin^[42] literaturbekannt jedoch keine bestehend aus drei Heteroaromaten mit alternierendem Stickstoff-Substitutionsmuster.

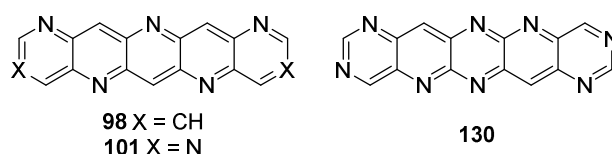
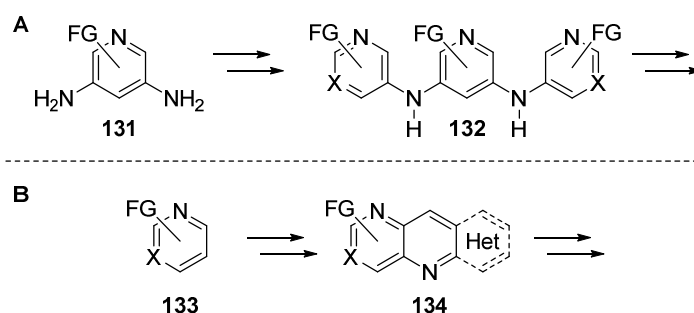


Abbildung 4: Schematische Darstellung unterschiedlicher Azapentacene mit alternierendem Substitutionsmuster der Stickstoffatome im Grundgerüst.

Dabei könnte retrosynthetisch entweder vom mittleren Ring ausgegangen werden (Schema 9 **A**, **131** → **132**) oder aber von einem der äußeren Ringe, um dann zu versuchen nach und nach weitere annelierte Ringe anzubringen (Schema 9 **B**, **133** → **134**).

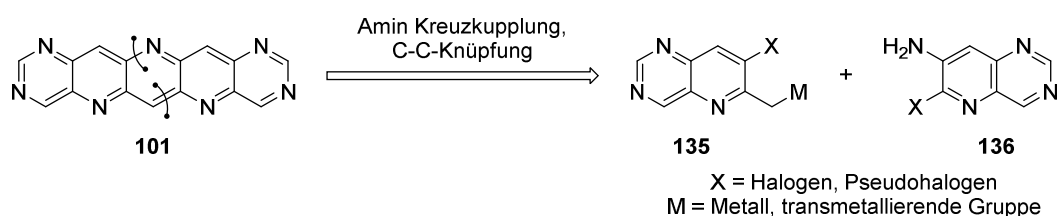


Schema 9: Mögliche Synthesestrategien zum Aufbau eines Pentacen-Grundgerüsts mit alternierendem Stickstoff Substitutionsmuster.

Zudem könnte im Zuge der Synthese kleinerer Bausteine des Pentacen-Grundgerüsts (beispielsweise des Typs **132** oder **134**) neuartige Heteroaromaten-Synthesen etabliert werden sowie bereits etablierte Reaktionen auf die neuen Substanzklassen angewendet werden.

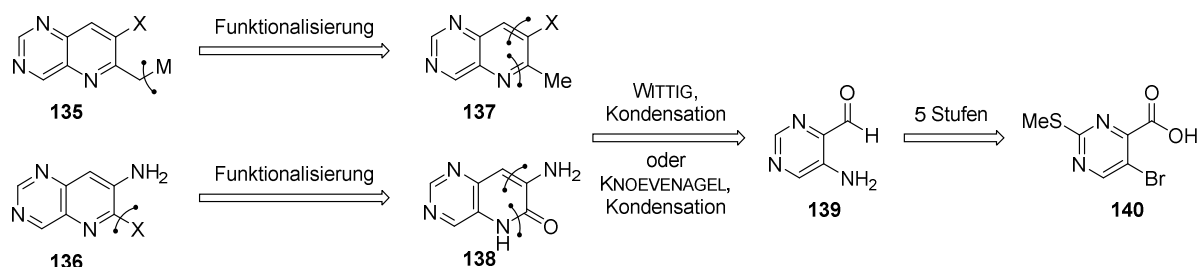
3 Syntheseplanung

Ein in der AG Koert gängiger retrosynthetischer Ansatz von Pentacenen beruht darauf zwei Molekülhälften zu synthetisieren, diese zu kombinieren und durch einen finalen Ringschluss schrittweise aufzubauen.^[43,44-47] Dadurch können zwei unterschiedliche Azanaphthalin-Derivate **135** und **136** unabhängig voneinander synthetisiert werden (Schema 10), wobei diese in der Regel aus einem gemeinsamen Vorläufer stammen.^[44-47] So sollte das Azapentacen **101** nach einer Amin-Kreuzkupplung (nach HARTWIG-BUCHWALD oder ULLMANN) und einer C-C-Knüpfung der Pyridopyrimidine **135** und **136** zugänglich sein. Einer der beiden Heteroaromaten **136** sollte sowohl eine Amin-Funktionalität mitbringen, als auch eine funktionelle Gruppe, welche in einer C-C-Knüpfung reagieren kann (Rest X in Schema 10 z.B. ein Halogen, ein Pseudohalogen oder eine funktionelle Gruppe, die sich darin überführen lässt). Das zweite Pyridopyrimidin **135** sollte demnach eine funktionalisierte Methylengruppe tragen, sowie einen Rest X, welcher in einer Amin-Kreuzkupplung reagieren kann.



Schema 10: Retrosynthetischer Schnitt des Azapentacens **101** durch Aufbau des mittleren Rings aus zwei Pyridopyrimidinen **135** und **136**.

Die beiden Pyridopyrimidine **135** und **136** sollten durch unterschiedliche Funktionalisierungen aus **137** und **138** zugänglich sein (Schema 11). Diese wiederum sollten aus Pyrimidincarbaldehyd **139** durch eine WITTIG-Reaktion (oder entsprechenden Varianten) oder durch eine KNOEVENAGEL-Reaktion und anschließender Kondensation aufgebaut werden. Verbindung **139** ist literaturbekannt und konnte bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit aus 5-Brom-2-methylthiopyrimidin-4-carbonsäure (**140**) synthetisiert werden.^[47-49]



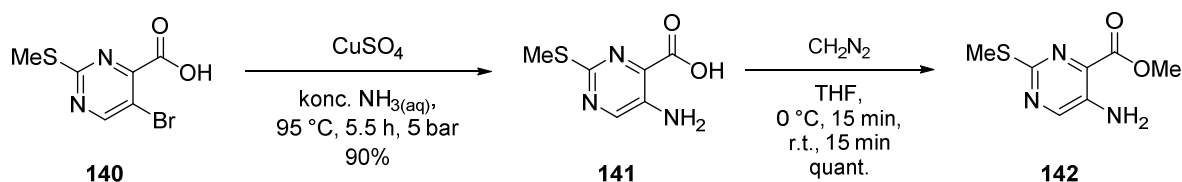
Schema 11: Literaturbekannte Synthese des Pyrimidincarbaldehyds **139** sowie Pyridopyrimidin-Aufbau und Funktionalisierung zu **135** und **136**.

4 Synthesedurchführung

4.1 Synthese des Pyrimidincarbaldehyds **139**

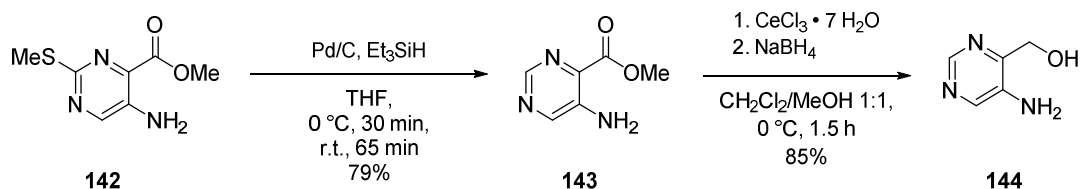
Bei der Synthese des Pyrimidincarbaldehyds **139** konnte auf die Ergebnisse der eigenen Masterarbeit zurückgegriffen werden^[47], in der gezeigt wurde, dass die literaturbekannte Synthesesequenz optimierungsbedürftig war.^[48] Im Rahmen dieser Arbeit konnte erstmalig das Startmaterial der Masterarbeit (Amin **141**) nach einer modifizierten Vorschrift eines Patents dargestellt werden.^[49] Dies war vor allem aus Kostengründen von Vorteil. So konnte die Synthese fortan im Multigramm Maßstab durchgeführt werden.

Dazu wurde Pyrimidincarbonsäure **140** mit konzentriertem Ammoniak und katalytischen Mengen Kupfersulfat in einem Autoklaven zum Sieden erhitzt, sodass ca. 5 bar Druck im Autoklaven herrschten (Schema 12).^[49] Das Produkt **141** konnte dann durch Filtration und Waschen in 90% Ausbeute isoliert werden. Der Mechanismus dieser Reaktion ist nicht gänzlich klar, so ist z.B. eine ULLMANN artige Reaktion denkbar, jedoch wird dafür gewöhnlich Kupfer(I) verwendet.^[50] Wang *et al.* beschreiben eine ähnliche Einführung eines Amins über die Verwendung von konzentriertem Ammoniak in Wasser, jedoch wird hier das Natriumsalz der Ascorbinsäure als Additiv hinzugefügt, welches den Autoren nach die verwendete Kupfer(II)-Spezies zu Kupfer(I) reduziert.^[51] Möglicherweise könnte die Bildung des Kupfertetraaminkomplexes von bedeutender Rolle für den Mechanismus sein, welcher sich bei r.t. bereits bildet (tief blaue Farbe des Reaktionsgemisches).

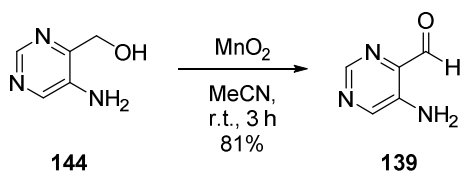


Schema 12: Aminolyse der Pyrimidincarbonsäure **140** und anschließende Veresterung zu **142**.

Die Carbonsäure der Verbindung **141** wurde anschließend mit Diazomethan in quantitativer Ausbeute zu **142** verestert. Dies weicht von den Literaturbedingungen ab, die Gründe dafür sind in der eigenen Masterarbeit diskutiert.^[47,48] Diazomethan wurde aus Diazald[®] unter basischen Bedingungen als etherische Lösung frisch destilliert (Verwendung einer Destillationsapparatur mit glatten Schliften) und vollständig aufgebraucht.^[52] Im Anschluss konnte der Thiomethyl-Substituent mittels Transferhydrierung durch die Verwendung von Pd/C als Katalysator und Triethylsilan (Et₃SiH) als Wasserstoffquelle erfolgreich entfernt werden.^[53] Das Produkt **143** konnte in einer Ausbeute von 79% erhalten werden. Die Reduktion des Esters ergab unter LUCHE-Bedingungen die beste Ausbeute (Schema 13). So konnte der Benzylalkohol **144** in 85% Ausbeute isoliert werden; andere Reduktionsmittel lieferten schlechtere Ausbeuten: Lithiumaluminiumhydrid (LAH, 23%), NaBH₄ in Methanol^[48] (41%) oder Superhydrid[®] (LiEt₃BH, 64%).



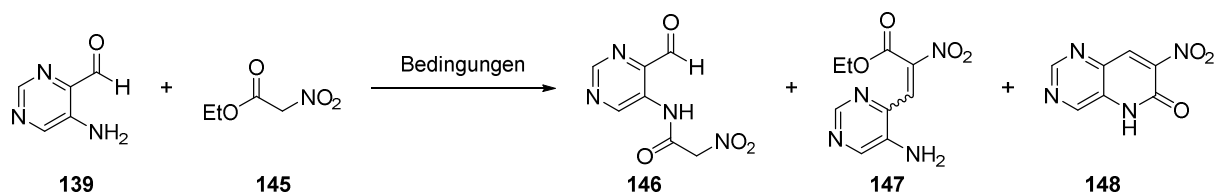
Schema 13: Desulfurierung mittels Transferhydrierung und anschließender Reduktion des Esters zum Benzylalkohol **144**. Benzylalkohol **144** wurde mittels Braunstein zum Pyrimidincarbaldehyd **139** in 81% Ausbeute oxidiert (Schema 14). Durch die heterogene Reaktionsführung kann Braunstein durch Filtration über Kieselgur entfernt werden. Säulenchromatographische Reinigung konnte mit dem Rohprodukt **139** nicht durchgeführt werden, da sich die Verbindung sowohl auf Kieselgel als auch auf Aluminiumoxid (neutral oder basisch) zersetzte. Deshalb wurde die Verbindung ohne weitere Reinigung für Folgestufen eingesetzt.



Schema 14: Oxidation des Benzylalkohols **144** zum Pyrimidincarbaldehyd **139**.

4.2 Aufbau unterschiedlicher Pyridopyrimidine

Mit Aldehyd **139** sollten dann die Pyridopyrimidine **135** und **136** aufgebaut werden. Dazu wurde zunächst untersucht, ob Aldehyd **139** eine KNOEVENAGEL-Reaktion eingehen kann. Als CH-acide Verbindung wurde Nitroessigsäureethylester (**145**) verwendet (Schema 15).



Schema 15: Versuchte KNOEVENAGEL-Reaktion mit Nitroessigsäureethylester (**145**).

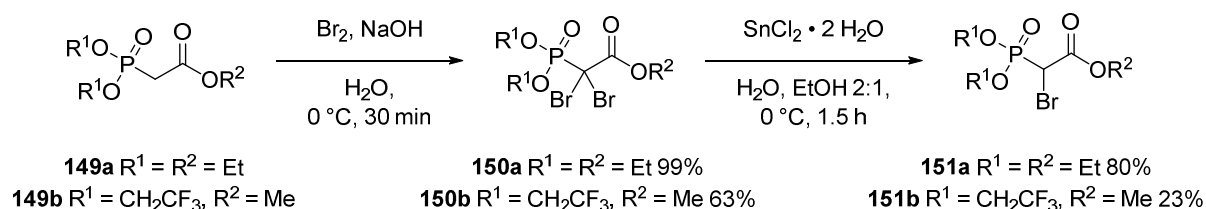
Die Reaktionsbedingungen der versuchten KNOEVENAGEL-Reaktion sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Dabei konnte weder unter basischen Bedingungen (Einträge 1-4) noch unter neutralen Bedingungen (Eintrag 5 und 7) eines der erwünschten Produkte **146-148** isoliert werden. Zusätzlich wurde versucht *in situ* ein Imin zu bilden, welches als besseres Elektrophil zu einem der erwünschten Produkte führen sollte (Eintrag 6 und 8). Es konnte kein erwünschtes Produkt isoliert werden, lediglich ein nicht identifizierbares Nebenprodukt wurde erhalten. Bei Eintrag 3 wurde versucht die Aldehyd-Funktionalität mit einer LEWIS-Säure zu aktivieren. Zudem wurde in einigen Ansätzen (Eintrag 2, 3 und 8) 4 Å Molsieb (MS) zugegeben, um freiwerdendes Wasser abzufangen. Bei allen Ansätzen konnte keines der erwünschten Produkte isoliert werden.

Tabelle 1: Ansätze zur KNOEVENAGEL-Reaktion.

Eintrag ^[a]	Base	Additiv ^[b]	Reaktionsbedingungen	Ergebnis ^[c]
1 ^[54,55]	Piperidin	-	Toluol, r.t., 16 h; 115 °C, 1 h	Aldehyd 139 reisoliert
2 ^[54,55]	Piperidin	4 Å MS gepulvert	Toluol, 110 °C, 16 h	Aldehyd 139 reisoliert
3 ^[56]	Et ₃ N	ZrCl ₄ , 4 Å MS	THF, 75 °C, 16 h	Zersetzung
4	KO ^t Bu	-	THF, 0 °C, 1h; r.t., 2 h	Zersetzung
5	-	-	DMF, μ w 180 °C, 2 h	Aldehyd 139 reisoliert
6 ^{[b][57]}	-	ⁿ BuNH ₂	THF, 60 °C, 16 h; Ac ₂ O, 60 °C, 16 h	Nicht identifizierbares Nebenprodukt
7	-	-	Ac ₂ O, 60 °C, 16 h	Zersetzung
8	-	NH ₄ OAc, 4 Å MS	THF, 60 °C, 16 h	Zersetzung

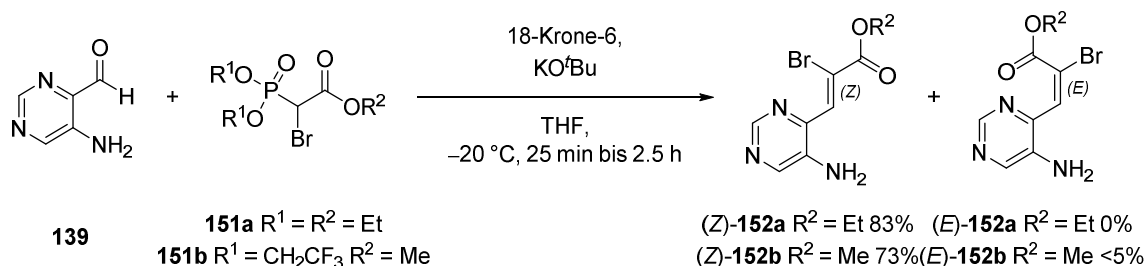
^[a] Bei allen Ansätzen wurde 1.00 eq Edukt sowie Nitroessigsäureethylester verwendet. Die Konzentration betrug 0.1-0.2 M in den angegebenen Lösungsmitteln. ^[b] Zunächst wurde das Reaktionsgemisch nur mit ⁿBuNH₂ gerührt, sodass sich das Imin bilden sollte, bevor **145** zugegeben wurde, um die Kondensation einzuleiten. ^[c] Das Ergebnis wurde nach Säulenchromatographie und den daraus resultierenden ¹H-NMR-Spektren ermittelt.

Die Ergebnisse der KNOEVENAGEL-Reaktion waren nicht vielversprechend, sodass untersucht wurde, ob eine WITTIG-Reaktion (oder entsprechende Varianten) die C-C-Doppelbindung aufbauen könnte. Um im späteren cyclisierten Produkt einen Halogen-Substituent für weitere Funktionalisierungen zu erhalten, wurden entsprechende halogenierte Phosphonate **151a** und **151b** zweistufig über eine doppelte Bromierung von **149** und anschließender einfacher Reduktion von **150** mit SnCl₂ synthetisiert (Schema 16).^[58,59] Die Ausbeuten waren für ein klassisches Phosphonat **151a** wesentlich höher als für ein entsprechendes Phosphonat **151b** der STILL-GENARI-Variante. Dies lag vor allem an der schwierigen säulenchromatographischen Reinigung.

Schema 16: Zweistufige Synthese unterschiedlicher Phosphonate **151a** und **151b**.

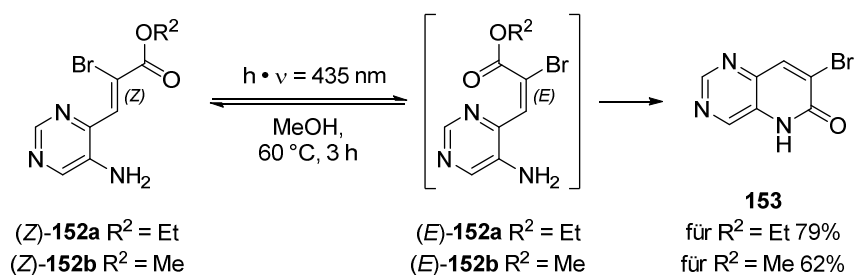
Die anschließende HORNER-WADSWORTH-EMMONS (HWE)-Reaktion bzw. die STILL-GENARI-Variante ergab das Olefinierungsprodukt **152** in guten Ausbeuten. Dabei konnte bei der Verwendung des Phosphonats **151a** ausschließlich das Z-Produkt **152a** erhalten werden, während mit **151b** ebenso die

Z-Verbindung **152b** als Hauptisomer, jedoch auch Spuren des *E*-Isomers **152b** erhalten (Schema 17) wurden.^[59] Die Bildung des cyclisierten Produkts wurde aber in keiner der beiden Reaktionen beobachtet.



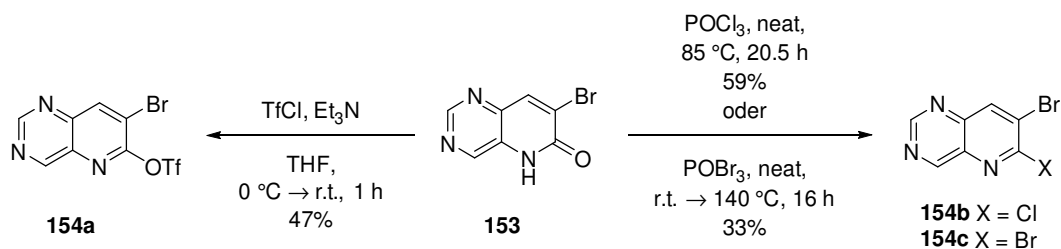
Schema 17: HWE-Reaktion des Pyrimidincarbaldehyds **139** mit unterschiedlichen Phosphonaten **151a** und **151b**.

Durch einen intramolekularen Angriff des Amins in **152a** bzw. **152b** auf den Ester sollte die Cyclisierung erfolgen. Dies kann jedoch nur im entsprechenden *E*-Derivat erfolgen. Da das *Z*-Produkt als Hauptisomer gebildet wurde, musste eine Isomerisierungsreaktion gefunden werden. Suzuki *et al.* beschrieben dazu in 2002 eine photochemische *E/Z*-Isomerisierung mit anschließender Bildung von Cumarinen, Chinolinen und Chinolonen durch einen intramolekularen Angriff auf einen Zimtsäureester.^[60] Deshalb wurde die Bestrahlung der entsprechenden *Z*-Derivate **152a** und **152b** bei unterschiedlichen Wellenlängen untersucht. Es stellte sich heraus, dass durch die Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge von 435 nm ein Gleichgewicht zwischen *Z*-Derivat **152** und *E*-Derivat **152** eingestellt werden konnte. Da die Synthese in Methanol bei 60 °C durchgeführt wurde, konnte das *E*-Derivat **152** durch einen intramolekularen Angriff zum Cyclisierungsprodukt **153** in guten Ausbeuten abreagieren (Schema 18).



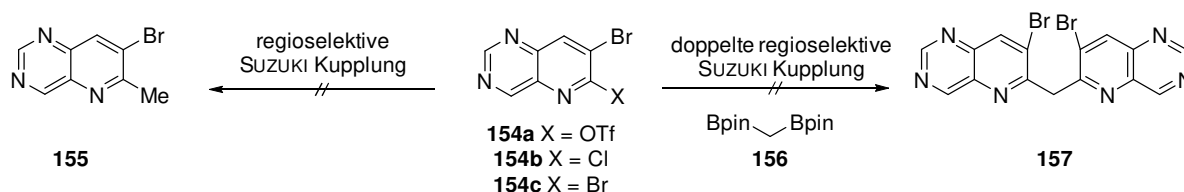
Schema 18: Photoisomerisierung gefolgt von einer Cyclisierung durch Kondensation von EtOH oder MeOH.

Die Pyridon-Einheit in **153** konnte anschließend zu unterschiedlichen funktionellen Gruppen modifiziert werden. Dabei konnte durch Bromierung^[61], Chlorierung^[62,63] oder Triflierung^[64] das Pyridon zum Pyridin umgewandelt werden, welches die entsprechenden Halogene bzw. Pseudohalogene trägt (Schema 19).



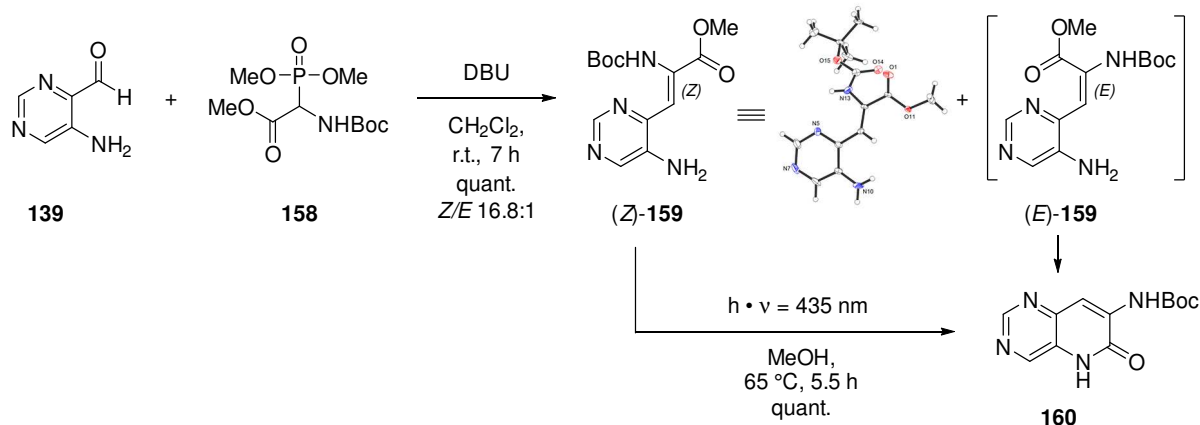
Schema 19: Umwandlung des Pyridons **153** zu Pyridopyrimidinen **154a-c**.

Mit diesen Derivaten **154** sollte dann untersucht werden, ob entweder regioselektiv^[65] ein C1-Baustein an der 2-Position des Pyridins angebracht werden kann (Gu *et al.* oder Pale *et al.*)^[66] oder ob eine doppelte regioselektive SUZUKI-Kupplung den Baustein **154** mit **156** über eine Methylenebrücke dimerisieren kann (Shibata *et al.*)^[67]. Keine der untersuchten Vorschriften ergab das Methyl substituierte Produkt **155** bzw. das Dimer **157** (Schema 20).



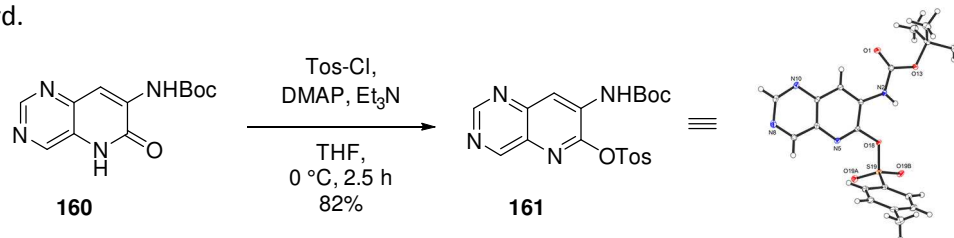
Schema 20: Fehlgeschlagene Einführung eines Methyl Substituenten bzw. Dimerisierung des Pyridopyrimidins.

Um die Einführung der Methylenebrücke zu intramolekularisieren sollte in kommenden Synthesen erst die Stickstoffbrücke des mittleren Rings der Zielverbindung aufgebaut werden. Dazu wurde ein Pyridopyrimidin benötigt, welches einen Amin Substituent trägt. Um einen solchen Baustein zu synthetisieren, sollte erneut die HWE-Strategie verwendet werden. Das Amin substituierte Phosphonat **158** ist kommerziell erhältlich. Die HWE-Reaktion konnte damit in quantitativer Ausbeute durchgeführt werden und lieferte ein *E/Z*-Verhältnis von 1:16.8 zu Gunsten des *Z*-Isomers **159** (Schema 21 mit Kristallstruktur des Hauptisomers). Das *E*-Isomer **159** konnte nicht isoliert werden, stattdessen aber das Cyclisierungsprodukt **160**, welches nur aus dem *E*-Isomer **159** entstehen kann. Die Struktur des *Z*-Hauptprodukts konnte sowohl über NOE-Kontakte im 2D-NMR bestätigt, als auch durch eine Einkristallstrukturanalyse belegt werden. Die zuvor etablierte Photocyclisierung konnte auf Amin-Derivat **159** angewendet werden und verlief in quantitativer Ausbeute.



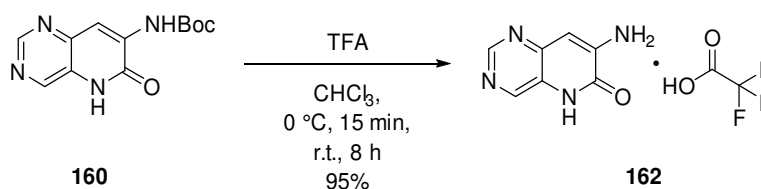
Schema 21: HWE-Reaktion gefolgt von einer Photocyclisierung zu **160** sowie Kristallstruktur des *Z*-Produkts **159**.

Für eine spätere SUZUKI-Reaktion mit **156** wurde an diesem Baustein untersucht, ob eine Sulfonylgruppe am Amid-Stickstoff oder am Amid-Sauerstoff des Pyridons angebracht wird. Dazu wurde das Tosylat **161** in guten Ausbeuten erzeugt und mittels Kristallstrukturanalyse untersucht (Schema 22).^[68] So war eindeutig, dass eine Sulfonylgruppe bevorzugt am Amid-Sauerstoff (als Sulfonylsäureester) angebracht wird.



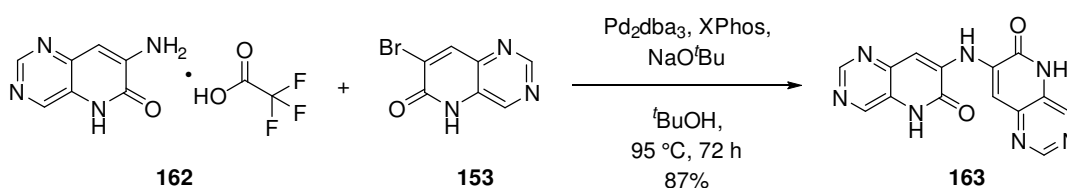
Schema 22: Tosylierung des Amin substituierten Pyridopyrimidins **160** und Kristallstruktur des Produkts **161**.

Durch anschließendes Entschützen der Carbamat-Schutzgruppe konnte ein Pyridopyrimidin **162** mit freiem Amin synthetisiert werden, welches für Kupplungsversuche mit dem Brom substituierten Pyridopyrimidin **153** zur Verfügung stand (Schema 23). Die Entschützung wurde mit Trifluoressigsäure (TFA) durchgeführt, deshalb wurde das TFA-Salz desamins erhalten (siehe ¹⁹F-NMR).



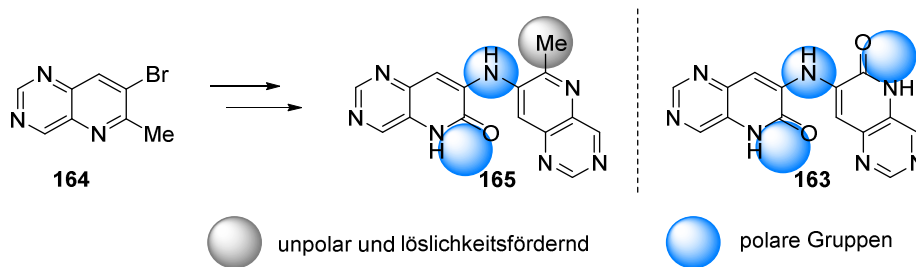
Schema 23: Boc-Entschützung mit TFA zum TFA Salz **162**.

Die anschließende HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung konnte nach wenigen Versuchen das erwünschte Produkt **163** liefern (Schema 24). Die Kombination aus Pd₂dba₃ als Pd⁰-Spezies sowie der einzählige BUCHWALD-Ligand XPhos lieferten mit NaO^tBu als Base in ^tBuOH die besten Ergebnisse. Das symmetrische Amin **163** konnte in einer Ausbeute von 87% isoliert werden.



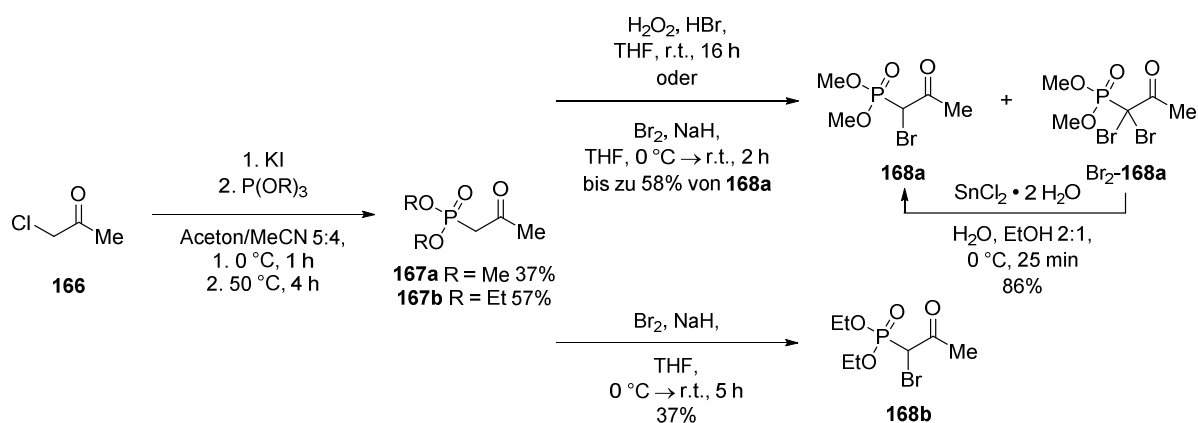
Schema 24: HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung der Pyridopyrimidine **162** und **153**.

Aufgrund sehr schlechter Löslichkeit der Verbindung **163** konnte keine Folgechemie damit erzielt werden. Weder die Anbringung von Schutzgruppen an das sekundäre Amin, noch die Umwandlung der Pyridon-Einheiten in Halogen- oder Pseudohalogenpyridine konnte erfolgreich durchgeführt werden. Dadurch konnte keine Methylenebrücke eingeführt werden, sodass eine neue Strategie vorsah den fehlenden C1-Baustein in einem der beiden Pyridopyrimidine mitzubringen (Schema 25 Verbindung **164**). Dadurch würde zusätzlich ein Carbonyl der Amid-Funktionalität aus Verbindung **163** durch eine unpolare Methylgruppe substituiert, sodass die Löslichkeit der Verbindung **165** verbessert sein sollte (Schema 25).



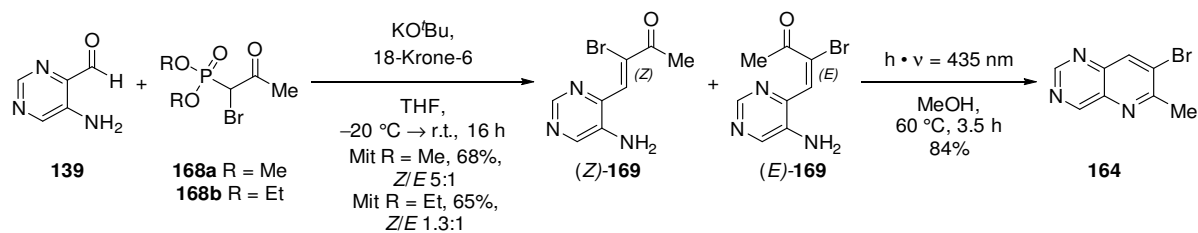
Schema 25: Bispyridopyrimidin **163** mit zwei Amid- und sekundärem Amin, sowie das erwartete Amin **165**, welches eine höhere Löslichkeit aufweisen sollte.

Um Pyridopyrimidin **164** zu synthetisieren sollte, erneut die HWE Strategie angewendet werden. Entsprechende bromierte Phosphonate mit einem Keton Rest anstatt eines Esters sind jedoch nicht kommerziell erhältlich und wurden über eine MICHAELIS-ARBUZOV-Reaktion und anschließender Bromierung synthetisiert (Schema 26).^[69,70]



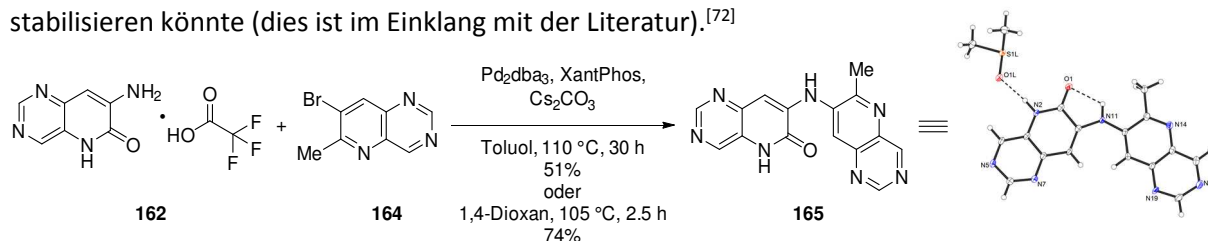
Schema 26: Synthese unterschiedlicher bromierter Phosphonate **168a** und **168b**.

Die MICHAELIS-ARBUZOV-Reaktion mit Trimethylphosphit bzw. Triethylphosphit verlief mit moderaten Ausbeuten und wurde nach einer Vorschrift von Noyori *et al.* durchgeführt (Schema 27).^[69] Für das Methylphosphonat **167a** wurden dann unterschiedliche Bromierungsbedingungen versucht. So ergab die Bromierung mit Wasserstoffperoxid und wässriger HBr-Lösung ein Gemisch aus einfach (20%) und zweifacher Bromierung (22%).^[70] Durch den Einsatz von stärker konzentrierter HBr-Lösung konnte fast ausschließlich das einfach bromierte Produkt **168a** in 58% Ausbeute isoliert werden. Das zweifach bromierte Produkt wurde hier nur in Spuren erhalten. Alternative Vorschriften ergaben durch Deportierung mit Natriumhydrid und dem Abfangen mit Br₂^[71] bzw. *N*-Bromsuccinimid (NBS) 36% und 48% des einfach bromierten Produkts **168a** und ebenso nur Spuren von Br₂-**168a**. Das zweifach bromierte Produkte Br₂-**168a** konnte durch die bereits verwendete Reduktion mit SnCl₂ jedoch in **168a** in 86% Ausbeute umgewandelt werden. Die anschließende HWE-Reaktion verlief für beide Phosphonate **168a** und **168b** mit vergleichbar guten Ausbeuten und mit einem *E/Z*-Verhältnis von 5:1 bzw. 1.3:1 zugunsten des *Z*-Isomers **169** (Schema 27). Die Photocyclisierung erfolgte wie zuvor in guter Ausbeute und lieferte das Methyl-substituierte Pyridopyrimidin **164**.



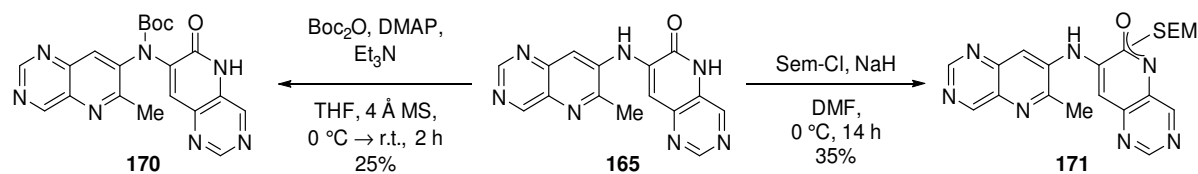
Schema 27: HWE-Reaktion mit den Phosphonaten **168a** und **168b** sowie anschließender Photocyclisierung zu **164**.

Die HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung mit **162** konnte in moderater Ausbeute in Toluol und in guter Ausbeute in 1,4-Dioxan durchgeführt werden und lieferte das Amin verbrückte Bispyridopyrimidin **165** (Schema 28). Zusätzlich konnte eine Kristallstruktur aus Dimethylsulfoxid (DMSO) erhalten werden, welche einen Strukturnachweis lieferte. Außerdem wurde die Tautomeren-Struktur als Pyridon-Teilstruktur im Einkristall identifiziert und nicht als Pyridinalkohol. Dabei kann der Amid-Sauerstoff eine Wasserstoffbrückenbindung zu sekundären Amin ausbilden, welches diese Tautomeren-Struktur stabilisieren könnte (dies ist im Einklang mit der Literatur).^[72]



Schema 28: HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung zum Amin verbrückten Bispyridopyrimidin **165** und dessen Kristallstruktur aus DMSO.

Unterschiedliche Versuche der Anbringung einer Schutzgruppe am sekundären Amin von **165** ergaben schlechte Ausbeuten der entsprechend *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc) geschützten Verbindung **170** bzw. die Schützung des Amids mit einer 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl (Sem) Schutzgruppe (Schema 29). Dabei wurde wahrscheinlich das Amid mit der Sem-Schutzgruppe versehen, weil eine starke Base das acidere Amid deprotoniert und nicht das sekundäre Amin. Ob die Sem-Schutzgruppe am Amidsauerstoff oder am –stickstoff gebunden ist, konnte nicht eindeutig geklärt werden. Hierfür wäre eine Kristallstruktur nötig.

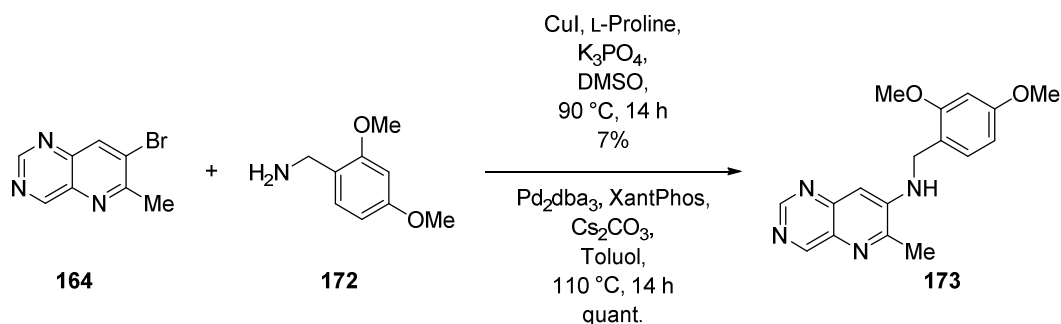


Schema 29: Versuche der Anbringung unterschiedlicher Schutzgruppen.

Als Alternative zur Carbamat-Schutzgruppe eine Benzyl-Schutzgruppe anzubringen, würde bei Verbindung **165** erneut ein Regioselektivitätsproblem verursachen. Deshalb sollte untersucht werden, ob zunächst Benzylamin **172** in einer Kreuzkupplung mit **164** reagieren könnte. Im Anschluss daran sollte eine HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung mit **153** das benzylgeschützte Produkt **173** ergeben. Das Methoxy substituierte Benzylamin **172** wurde gewählt, da es elektronenreicher als unsubstituiertes

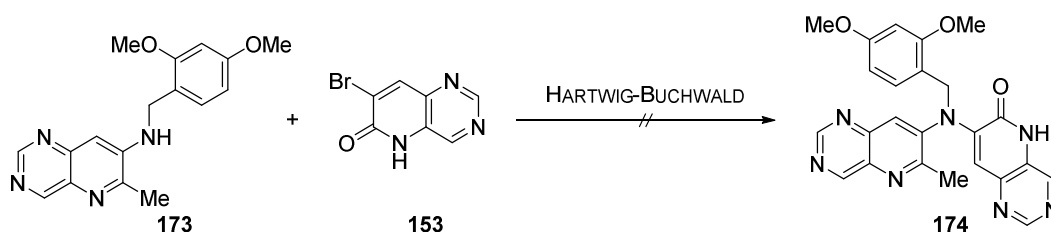
Benzylamin ist, sodass zum einen die Nucleophilie des Amins leicht erhöht sein sollte und dieses zum anderen in Folgestufen leichter geschützt werden kann.

Sowohl mit ULLMANN-^[73,74] als auch mit HARTWIG-BUCHWALD-Bedingungen^[75] konnte erfolgreich ein Benzylamin-Derivat am Pyridopyrimidin **164** angebracht werden. ULLMANN-Bedingungen ergab schlechtere Ausbeute von nur 7% (Schema 30).



Schema 30: Kreuzkupplung zwischen Benzylamin-Derivat **172** und Pyridopyrimidin **164**.

Bei der anschließenden Kreuzkupplung zwischen dem neu erhaltenen Benzylamin substituiertem Pyridopyrimidin **173** und Pyridopyrimidin **153** wurden ausschließlich HARTWIG-BUCHWALD-Bedingungen untersucht (Schema 30).^[75] Keine der verwendeten Bedingungen konnte das erwünschte Produkt **174** ergeben. In den meisten Fällen ist keine Reaktion eingetreten oder Verbindung **153** unterging einer Protodehalogenierung (der Halogen-Substituent wird gegen ein Proton ausgetauscht). Das zeigt, dass die Kohlenstoff-Brom-Bindung aktiviert genug für eine Palladium-Insertion ist. Vermutlich ist das sekundäre Amin nicht nucleophil genug um eine Kreuzkupplung einzugehen.

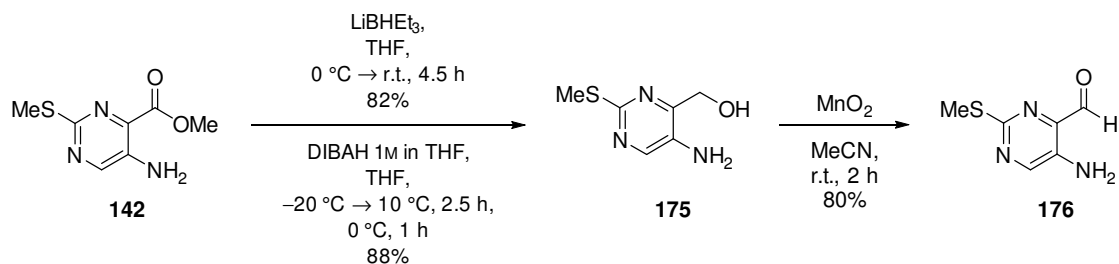


Schema 31: Fehlgeschlagene Kreuzkupplung zwischen Benzylamin substituiertes Verbindung **173** und Pyridopyrimidin **153**.

Weil auch **165** schlechte Ausbeuten in Folgereaktionen ergab und die Löslichkeit nicht gut war, sollten diese Faktoren zukünftig verbessert werden. Durch die Anbringung von elektronenschiebenden Substituenten sollte sowohl die Nucleophilie des sekundären Amins als auch die Löslichkeit der Verbindung deutlich erhöht werden. Ein solcher Substituent wurde in den ersten Stufen der Synthese am Pyrimidin-Gerüst durch eine Transferhydrierung entfernt. Es handelte sich hierbei um eine Thiomethylgruppe. Diese sollte fortan in die Synthese eingebunden werden und könnte am Ende der Synthese entfernt werden. Deshalb sollte die Synthesen der unterschiedlichen Pyridopyrimidine mit Thiomethyl-Substituent erneut durchgeführt werden und die Folgechemie untersucht werden.

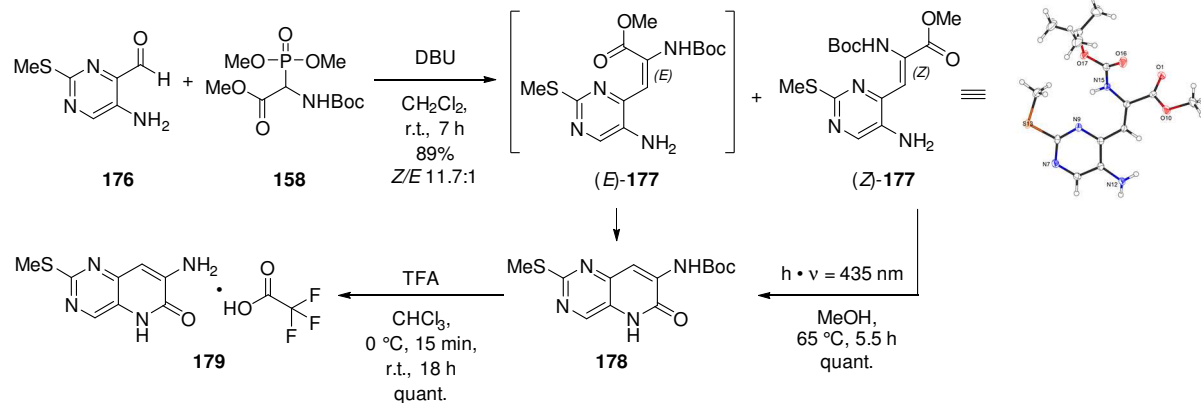
4.3 Synthese der Pyridopyrimidine mit Thiomethyl-Substituent

Die geplante Synthese konnte analog zur Synthese ohne den Thiomethyl-Substituent durchgeführt werden. Durch Reduktion des Esters **142** mit Superhydrid® wurde der Alkohol **175** in guter Ausbeute erhalten. Eine geringfügig verbesserte Ausbeute von 88% wurde durch die Verwendung von Di(*iso*-butyl)aluminiumhydrid (DIBAH) erzielt. Die anschließende Oxidation zum Aldehyd **176** gelang durch die Verwendung von Braunstein in 80% Ausbeute.



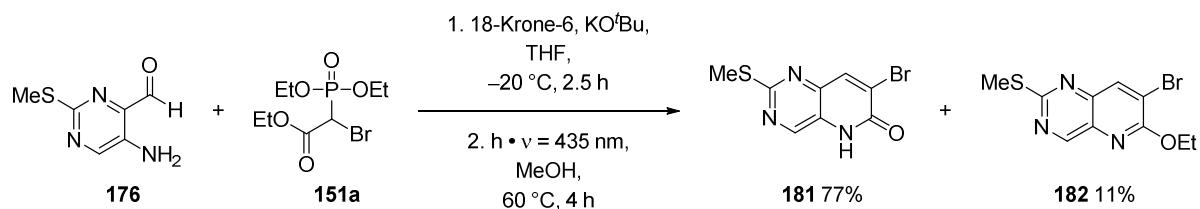
Schema 32: Reduktion zum Benzylalkohol **175** und Oxidation zum Pyrimidincarbaldehyd **176**.

Ausgehend von Pyrimidincarbaldehyd **176** konnten über die etablierte HWE-Photocyclisierungssequenz unterschiedlich substituierte Pyridopyrimidine erhalten werden. Zunächst wurde dazu das Amin substituierte Derivat **179** synthetisiert (Schema 33). Die Reaktion verlief mit einer Gesamtausbeute von 89% und das Isomerenverhältnis lag bei 11.7:1 zugunsten des *Z*-Isomers, welches zusätzlich über eine Kristallstruktur charakterisiert werden konnte. Die Photocyclisierung gelang erneut in sehr guten Ausbeuten ebenso wie die Carbamat-Entschützung zu Verbindung **179**.



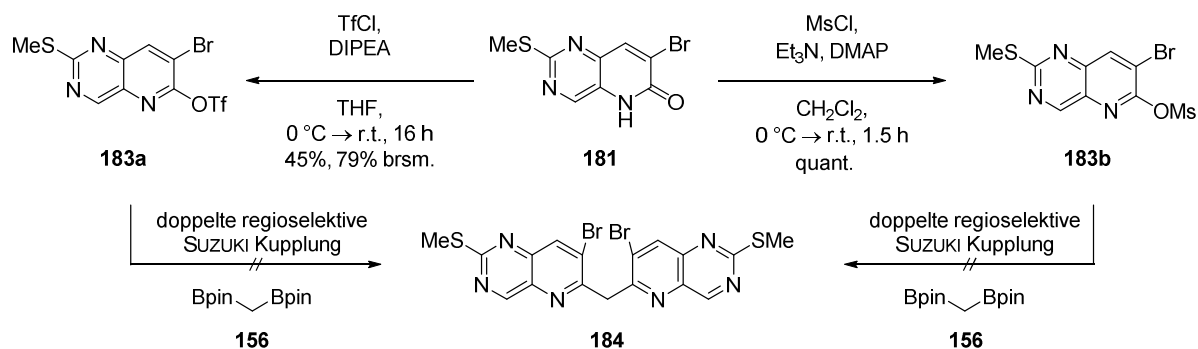
Schema 33: HWE-Reaktion, Photocyclisierung und Carbamat Entschützung zum Amin **179** sowie Kristallstruktur von (*Z*)-**177**.

Bei der Verwendung des Brom substituierten Phosphonats **151a** konnte die Sequenz ebenso gute Ausbeuten liefern (Schema 34). Erstmalig wurde das Gemisch der unterschiedlichen Produkte nach der HWE-Reaktion nicht säulenchromatographisch voneinander getrennt, sondern das Rohprodukt (nach Extraktion) für die Photocyclisierung eingesetzt. Bei der Photocyclisierung wurde erstmals ein Nebenprodukt gebildet, welches sich als Ethylether substituiertes Derivat **182** herausstellte. Dieses entstand durch Kondensation von Wasser statt Ethanol während der Photocyclisierung. Die beiden Produkte konnten säulenchromatographisch an Kieselgel voneinander getrennt werden.



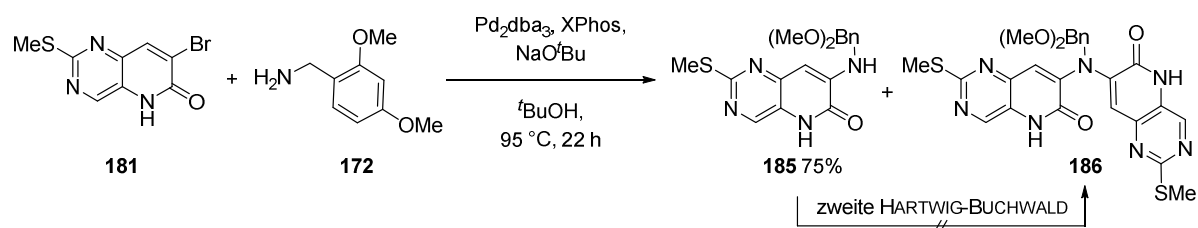
Schema 34: HWE-Reaktion und Photocyclisierung zum Brom substituierten Pyridopyrimidin **181**.

Mit **181** sollte zunächst untersucht werden, ob Sulfongruppen angebracht werden können, um die Verbindungen anschließend über eine regioselektive SUZUKI-Kupplung mit dem Bispinacolatoborylmethan (**156**) zu dimerisieren.^[67] Sowohl ein Mesylat^[76] als auch ein Triflat^[64] konnten am Pyridon angebracht werden. Die anschließende SUZUKI-Kupplung zu **184** konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden (Schema 35). Hier trat lediglich Protodehalogenierung sowie Zersetzung der Startmaterialien ein.



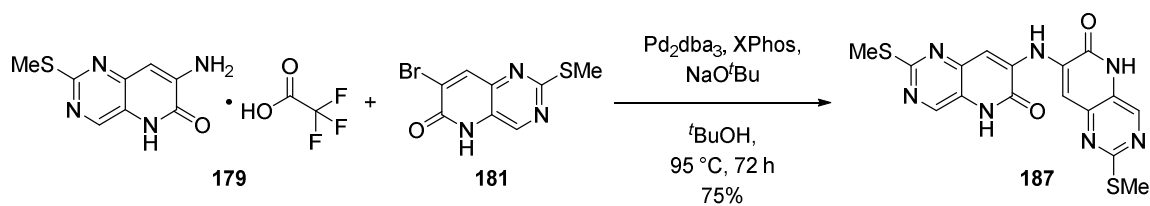
Schema 35: Anbringung von unterschiedlichen Sulfonen und Versuche der regioselektiven Dimerisierung mit **156** via Suzuki-Kupplung.

Deswegen sollte untersucht werden, ob es möglich ist **181** über ein Benzylamin zu dimerisieren (Schema 36). Das Amin konnte in 75% Ausbeute einfach an das Pyridopyrimidin **181** unter HARTWIG-BUCHWALD-Bedingungen^[75] gekuppelt werden, das Dimerisierungsprodukt **186** wurde nicht beobachtet. Auch die Isolierung von **185** und erneutes Einsetzen in der Reaktion lieferte nicht das erwünschte Produkt **186**. Wieder schien das sekundäre Amin in **185** zu wenig nukleophil zu sein, sodass die Koordination an die nach oxidativer Addition erhaltenen Palladium^{II}-Spezies nicht stark genug ist.



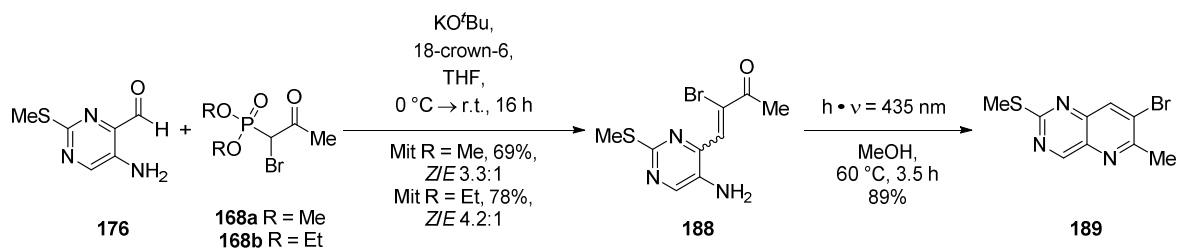
Schema 36: HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung zum Benzylamin substituierten Pyridopyrimidin **186**.

Ein anschließender Verknüpfungsversuch der beiden Pyridopyrimidine **179** und **181** lieferte in 75% Ausbeute das Amin verbrückte Bispyridopyrimidin **187** (Schema 37). Dieses zeigte wie erwartet bessere Löslichkeit (verglichen mit Verbindung **163** ohne Thiomethyl-Substituent), jedoch war diese erneut niedrig. Deswegen wurde mit dieser Verbindung nicht weiter gearbeitet.



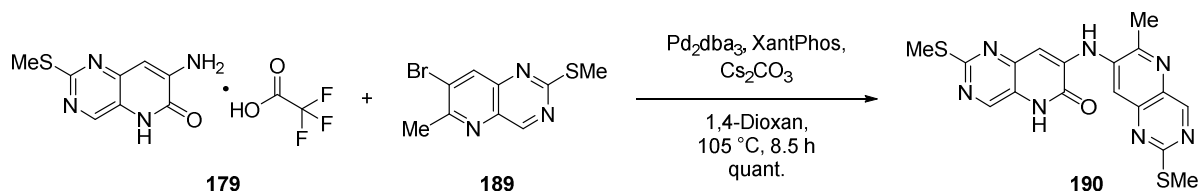
Schema 37: HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung zum symmetrischen sekundären Amin **187**.

Alternativ sollte auch das Methyl substituierte Pyridopyrimidin **189** synthetisiert und dessen Kupplung mit **179** untersucht werden. Dazu wurde die HWE-Reaktion mit den zuvor synthetisierten Phosphonaten **168a** und **168b** durchgeführt (Schema 38). Bei der Verwendung von **168b** ergaben sich leicht bessere Ausbeuten von 78% zu den erwünschten Produkten (*Z*)-**188** und (*E*)-**188**, welche anschließend in guter Ausbeute cyclisiert wurden.



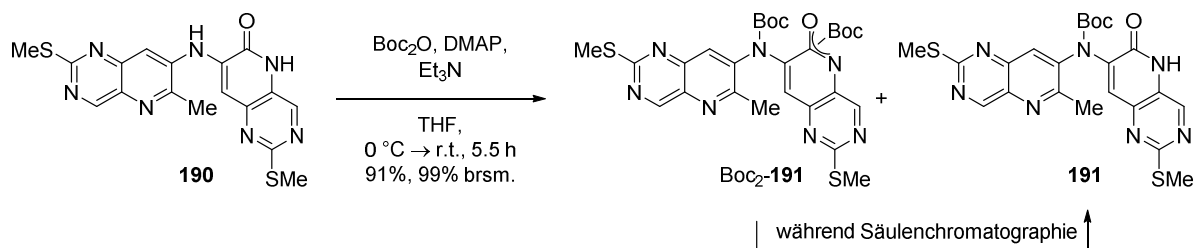
Schema 38: HWE mit zwei unterschiedlichen Phosphonaten gefolgt von der Photocyclisierung.

Die anschließende HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung der beiden Pyridopyrimidine **179** und **189** konnte in quantitativer Ausbeute durchgeführt werden (Schema 39). Erneut wurden die Bedingungen der Kupplung ohne Thiomethyl-Substituent verwendet.



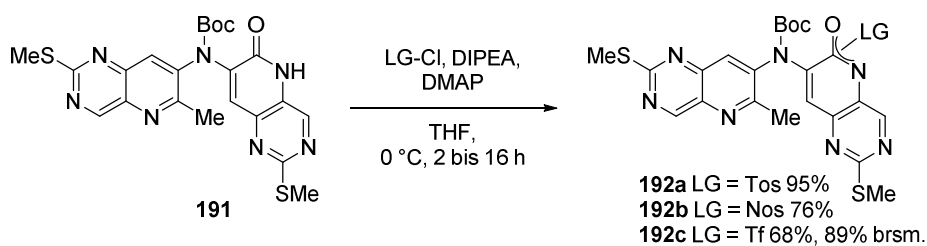
Schema 39: HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung zu Bispyridopyrimidin **190**.

Das erhaltene Bispyridopyrimidin **190** war die erste Verbindung der synthetisierten Substanzklasse, welche eine gute Löslichkeit aufwies. Dies spiegelte sich auch in der Folgechemie wieder. So konnte das sekundäre Amin mit einer Boc-Schutzgruppe versehen werden (Schema 40). Zunächst entstand dabei ein Gemisch aus einfach- und doppelt geschützter Verbindung, sodass die Amid-Funktionalität ebenso geschützt wurde. Es zeigte sich jedoch, dass während der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel die Boc-Gruppe am Amid gespalten wurde. Die schwach sauren Bedingungen des Kieselgels genügten, um die labile Schutzgruppe (eventuell am Pyridonsauerstoff) zu spalten. Dadurch konnte nach der Reinigung fast ausschließlich das erwünschte Produkt **191** in 91% Ausbeute isoliert werden.



Schema 40: Boc-Schützung des Bispyridopyrimidins **190**.

Mit **191** sollten unterschiedliche Versuche zum finalen Ringschluss durchgeführt werden. Dafür sollte das Amid des Pyridons zunächst in einen Sulfonsäureester umgewandelt werden, sodass an dieser Position sowohl Kreuzkupplungen als auch Substitutionen denkbar sind. Es konnten drei unterschiedliche Sulfon-Gruppen in guten Ausbeuten dargestellt werden (Schema 41).^[64,68,76]



Schema 41: Anbringung von Sulfon-Gruppen **191** zu den drei Derivaten **192a-c**.

Im Fall von Verbindung **161** konnte mittels Kristallstruktur gezeigt werden, dass ein Sulfonsäureester gebildet wurde und kein Sulfonsäureamid. Dies legt nahe, dass auch die hier gezeigten Sulfone als Sulfonsäureester vorliegen. Um diese These zu verifizieren sollten die Verbindungen mittels ^{15}N -NMR-Spektroskopie untersucht werden. Dazu wurde ein ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum der Boc geschützten Verbindung **191** aufgenommen, welches mit dem Tosyl substituierten Derivat **192a** verglichen werden sollte. Das HMBC-Spektrum wurde dabei gewählt, da es eine sehr hohe Empfindlichkeit in der F2-Dimension aufweist und die Proben nicht ^{15}N angereichert waren (die natürliche Isotopenhäufigkeit von ^{15}N beträgt nur etwa 0.4% vgl. mit ^{13}C etwa 1.1%)^[77]. Anhand der Kreuzsignale ist dann die Verschiebung der einzelnen Stickstoff Signale ersichtlich.

Das HMBC-Spektrum von Verbindung **191** sowie die exakte Zuordnung der einzelnen Stickstoff-Atome des Moleküls ist in Abbildung 5 gezeigt. Zu sehen ist, dass der Pyridon-Stickstoff (im Spektrum mit N15 beschriftet) bei etwa 145 ppm ein relativ schwaches Signal aufweist. Die Verschiebung dieses Signals galt es dann mit der Verschiebung der Tosyl substituierten Verbindung **192a** zu vergleichen. Im Spektrum von **192a** sind jedoch nur sechs ^{15}N -Signale zu sehen und das relevante Signal fehlt. Anhand der Verschiebung und durch den Vergleich mit Literaturwerten, sollte eigentlich geklärt werden, ob es sich um einen Pyridin Stickstoff oder um ein Sulfonsäureamid handelt. Aufgrund der Abwesenheit dieses Signals kann die Struktur nicht vollends geklärt werden. Für die Folgechemie wurde deshalb von beiden Möglichkeiten ausgegangen.

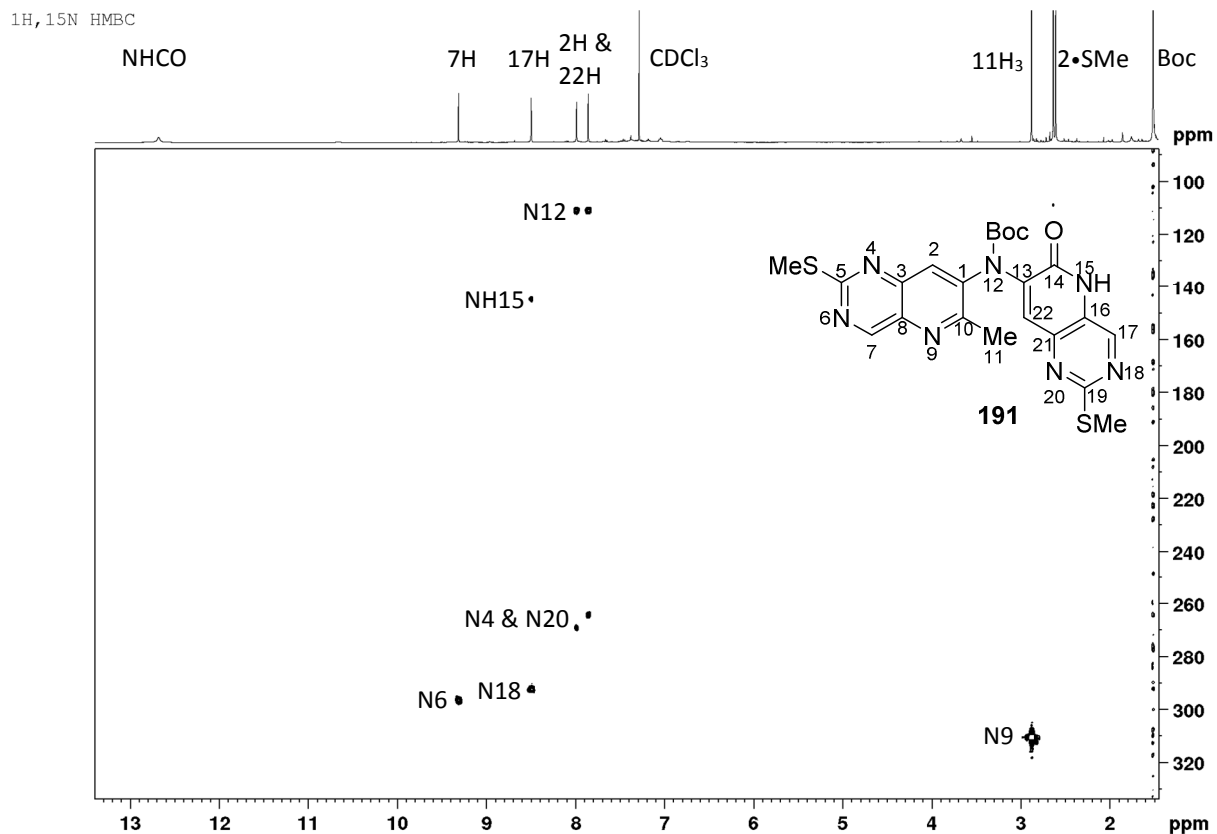
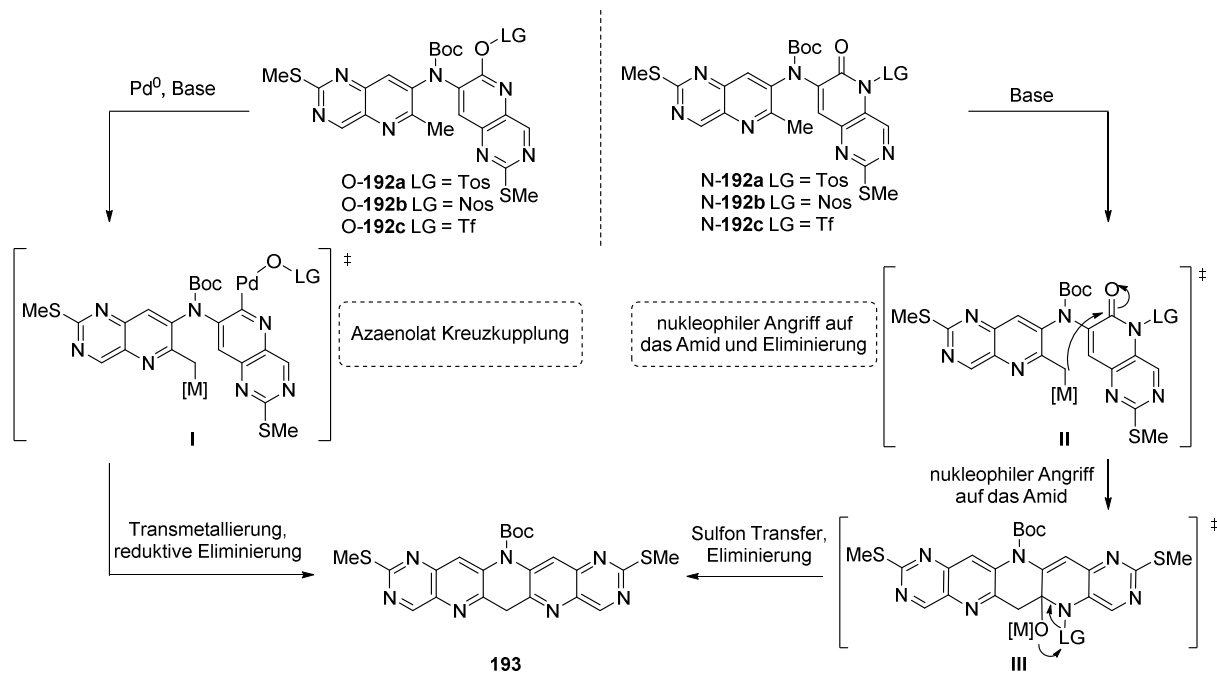


Abbildung 5: ¹H-¹⁵N-HMBC-Spektrum von Verbindung **191**.

In Schema 42 sind für beide Derivate (Sulfonsäureester oder Sulfonsäureamid) die Synthesestrategien zum Schließen des mittleren und letzten Ringes abgebildet. So sollte mit dem Sulfonsäureester **O-192** eine Enolat-Kupplung bzw. eine Azaenolat-Kupplung möglich sein (Schema 42 links). Dabei soll durch Insertion des Palladiums in die Kohlenstoff-Sulfonsäureester-Bindung und Deprotonierung in Benzylposition Intermediat **I** entstehen, welches nach einer Transmetallierung und reduktiver Eliminierung Verbindung **193** ergibt. Außerdem könnte palladiumfrei durch Deprotonierung in Benzylposition eine nukleophile aromatische Substitution (S_NAr) des Sulfonsäureesters eingeleitet werden.

Ausgehend von dem Sulfonsäureamid **N-192** könnte durch Deprotonierung in Benzylposition ein nukleophiler Angriff auf das Carbonyl des Amids durchgeführt werden (Intermediat **II** in Schema 42). Nach einem Sulfon-Transfer auf den entstehenden metallierten Amid-Sauerstoff und der anschließenden Eliminierung sollte das Produkt **193** entstehen.



Schema 42: Synthesestrategie für die C-C-Knüpfung zum Schließen des mittleren Ringes.

Zunächst wurden dazu unterschiedliche Azaenolat-Kupplungsversuche durchgeführt (linke Seite in Schema 42). Ausgewählte Reaktionsbedingungen sind Tabelle 2 zu entnehmen. Zu Beginn wurde Derivat O-192b mit einer Nosylgruppe untersucht. Unter den gezeigten Reaktionsbedingungen wurde der Sulfonsäureester entschützt, sodass Verbindung **191** reisoliert wurde (Eintrag 1). Spuren von Wasser könnten unter den basischen Bedingungen der Kreuzkupplung für die Spaltung der Abgangsgruppe in Form einer Verseifung verantwortlich sein. Alternativ könnten Hydroxidionen aber auch den Sulfonsäureester substituiert haben (via $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$). Bei Eintrag 2 wurde das Triflat substituierte Derivat O-192c untersucht, welches ebenfalls die Entschützung aufwies sowie teilweise Zersetzung. Deshalb schien eine Triflat Abgangsgruppe zu reaktiv zu sein. Da Nosyl und Triflat beide sehr elektronenziehende Substituenten sind, könnte der Sulfonsäureester zusätzlich für einen nukleophilen Angriff oder eine Verseifung aktiviert sein. Deshalb wurde im Folgenden der deaktiviertere Tosyl Substituent in Verbindung O-192a näher untersucht. Zunächst wurde Pd^{II} sowie ein zweizähliger Ligand mit der schwachen Base Cs_2CO_3 verwendet (Eintrag 3). Auch bei diesem Ansatz wurde ausschließlich die Spaltung des Sulfonsäureesters beobachtet. Die Verwendung von NaHMDS als stärkere Base und Pd^0 (Eintrag 4) ergab nur Zersetzung. Mit LiHMDS wiederum trat zunächst keine Reaktion ein, sodass das Reaktionsgemisch auf 70°C erhitzt werden musste, wobei die teilweise Spaltung des Sulfonsäureesters beobachtet wurde (Eintrag 5). Bei Eintrag 6 und 7 wurde jeweils $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ als Katalysator und PCy_3 als Ligand verwendet. Mit Cs_2CO_3 als schwache Base kam es auch bei höheren Temperaturen von 110°C zu keiner Reaktion, wobei NaHMDS als Base Zersetzung und teilweise Spaltung des Sulfonsäureesters lieferte. Final wurde versucht *in situ* eine Abgangsgruppe aus der unsubstituierten Pyridon-Einheit zu erzeugen, welche dann direkt den Kupplungsbedingungen

unterzogen werden sollte. Auch hier wurde eine Pd^{II}-Quelle gewählt und Cs₂CO₃ als Base. Die Abgangsgruppe – ein Phosphat – sollte mit Bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphat (PyBroP) als Reagenz unter schwach basischen Bedingungen erzeugt werden (Eintrag 8) und anschließend durch die Zugabe des Katalysators intramolekular die C-C-Knüpfung eingehen. Es wurden zwei neue Verbindungen isoliert, jedoch konnte mittels NMR-Spektroskopie deren Struktur nicht vollends geklärt werden. Beide Verbindungen zeigen alle Signale, die auch im Edukt vorhanden sind, jedoch unterscheiden sich deren Verschiebungen.

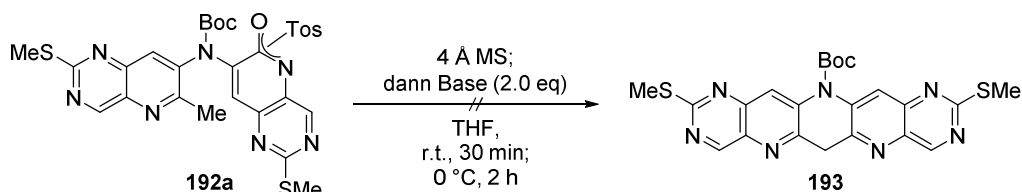
Tabelle 2: Ansätze zur Azaenolat-Kupplung.^[78]

Eintrag ^[a]	LG	Palladiumquelle und Ligand	Reaktionsbedingungen ^[b]	Ergebnis ^[c]
1 ^[79–81]	Nos	Pd(OAc) ₂ , DavePhos	Cs ₂ CO ₃ , DMF 70 °C, 15 h	OLG entschützt
2 ^[82]	Tf	Pd(dba) ₂ , XantPhos	Cs ₂ CO ₃ , Dioxan r.t., 2 h; 110 °C, 16.5 h	OLG entschützt und Zersetzung
3 ^[79–81]	Tos	Pd(OAc) ₂ , DavePhos	Cs ₂ CO ₃ , DMF 70 °C, 4 h	OLG entschützt
4 ^[83,84]	Tos	Pd(dba) ₂ , <i>i</i> PrNHC ^[d]	NaHMDS, Toluol, r.t., 25 h	Zersetzung
5 ^[83–85]	Tos	Pd(dba) ₂ , <i>i</i> PrNHC	LiHMDS, Toluol, r.t., 21 h; 70 °C, 2 d	OLG zum Teil entschützt
6 ^[86]	Tos	Pd(TFA) ₂ , PCy ₃	Cs ₂ CO ₃ , Toluol 110 °C, 2 d	Keine Reaktion
7 ^[86]	Tos	Pd(TFA) ₂ , PCy ₃	NaHMDS, Toluol 110 °C, 16 h	OLG entschützt und Zersetzung
8 ^{[e][87]}	<i>in situ</i> Phosphat	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Et ₃ N, Dioxan, r.t., 2 h; Cs ₂ CO ₃ , 100 °C, 16 h	Nicht identifizierbare Nebenprodukte

^[a] Die Literaturstellen, welche ähnliche Transformationen beschreiben, sind zu den einzelnen Einträgen angegeben. ^[b] Die Konzentration des Eduktes betrug 0.1-0.2 M in den angegebenen Lösungsmitteln. ^[c] Das Reaktionsergebnis wurde mittels DC und ¹H-NMR untersucht (das Entschützungsprodukt weist eine starke blaue Fluoreszenz unter der UV-Lampe bei $\lambda = 254$ nm auf). ^[d] *i*PrNHC = 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-4,5-dihydroimidazolium tetrafluoroborat; die Struktur ist in Abbildung 6 auf Seite 40 gezeigt. ^[e] Durch die Verwendung von PyBroP als Reagenz sollte ausgehend von Verbindung **191** *in situ* eine Phosphat-Abgangsgruppe erzeugt werden, welche dann die Kupplung eingeht.

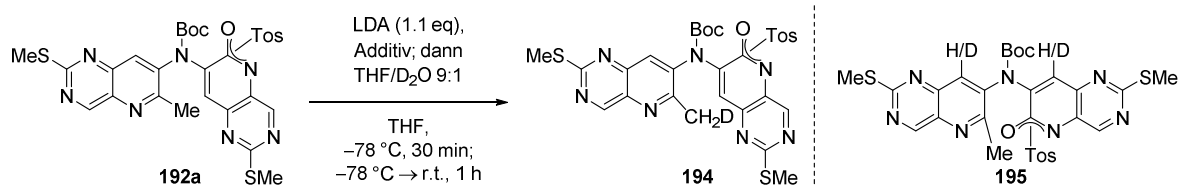
Nachdem die Kreuzkupplungsversuche nicht erfolgreich waren, sollten unterschiedliche Basen für eine nukleophile aromatische Substitution (S_NAr) untersucht werden. Damit könnte außerdem untersucht werden, ob die Abgangsgruppe in Form eines Sulfonsäureamides vorliegt (rechte Seite in Schema 42), denn dieses sollte unter denselben Bedingungen reagieren können. Dazu wurde erneut das Tosyl substituierte Derivat **192a** untersucht. Auch hier konnte mit unterschiedlichen Basen kein erwünschtes Produkt **193** isoliert werden (Schema 43). Bei allen Ansätzen wurde das Startmaterial in THF unter

Schutzgasatmosphäre gelöst und getrocknetes 4 Å Molsieb zugegeben (um Spuren Wasser aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen). Nach 30 min wurde dann die Base bei 0 °C langsam zugegeben. Bei Verwendung der organischen Basen 1,5,7-Triazabicyclo(4.4.0)dec-5-en (TBD) und MeTBD wurde schon nach kurzer Reaktionszeit eine Entschützung der Abgangsgruppe beobachtet. Schwächere organische Basen wie 2,6-Ditertbutyl-4-methylpyridin ergaben auch bei höheren Temperaturen von 80 °C keine Reaktion. Die Zugabe von Toluol lies eine Erhöhung der Temperatur auf 110 °C zu, jedoch war auch hier keine Reaktion zu verzeichnen. Anorganische Basen wie KO^tBu, NaH oder LDA (−78 °C) ergaben ausschließlich die Entschützung der Abgangsgruppe. Bei der Verwendung von LiHMDS wurde komplette Zersetzung beobachtet.



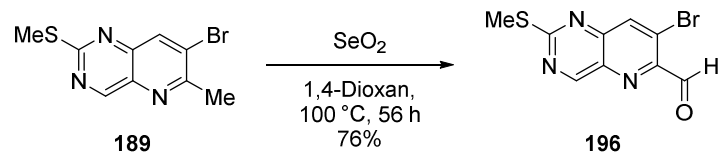
Schema 43: Allgemeine Reaktionsgleichung zum versuchten Ringschluss unter basischen Bedingungen.

Da die Deprotonierung der Benzylposition von **192a** ein mögliches Problem darstellte, sollte mittels Deuterierungsversuchen herausgefunden werden, ob eine Deprotonierung überhaupt stattfindet. Dazu wurde Verbindung **192a** mit 1.1 Äquivalenten LDA bei −78 °C versetzt und für 30 min gerührt, bevor ein Gemisch aus THF/D₂O 9:1 zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann über den Zeitraum von 1 h auf r.t. erwärmt. Das erwartete Deuterierungsprodukt **194** konnte nicht nachgewiesen werden, lediglich Verbindung **195**. Wahrscheinlich wurde LDA durch die Carbamat-Schutzgruppe des Amins in Form einer *ortho*-Metallierung gelenkt und die gebildete Organolithium-Verbindung anschließend deuteriert (Schema 44). Welche der beiden *ortho*-Positionen metalliert wurde konnte mittels ¹H-NMR nicht geklärt werden. Auch die Zugabe von Komplexbildnern als Additive wie TMEDA oder 15-Krone-5 konnte diesen Effekt nicht unterdrücken und die Selektivität nicht ändern. Zusätzlich wurde erneut die Entschützung der Abgangsgruppe beobachtet.



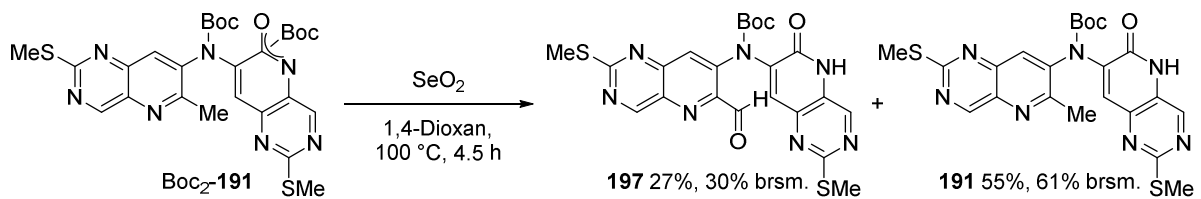
Schema 44: Deuterierungsversuche von Verbindung **192a**.

Die Carbamat-Schutzgruppe erwies sich in der Deprotonierungsstrategie als problematisch. Selektiv eine Benzylschutzgruppe einzuführen, wie in Schema 36 gezeigt, gelang ebenso nicht. Alternativ erschien die Erhöhung der Azidität der Benzylposition sinnvoll. Dazu sollte die Benzylposition zunächst oxidiert und in Form eines 1,3-Dithians umgepolt werden. Als Testsubstrat diente das Pyridopyrimidin **189**, welches in guten Ausbeuten in den Aldehyd **196** überführt werden konnte (Schema 45).



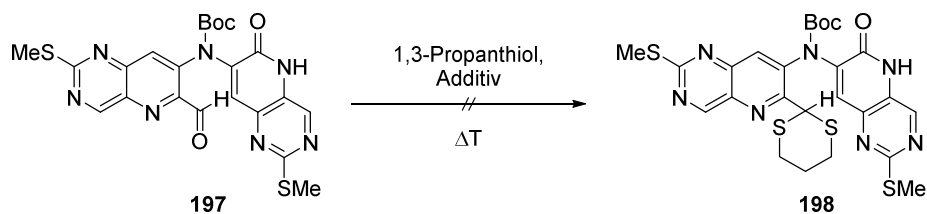
Schema 45: Oxidation der Benzylposition von **189** zum Aldehyd **196**.

Die Oxidation des Bispyridopyrimidins **191** erwies sich schwieriger als für den monomeren Baustein **189**. Die freie Pyridon-Einheit wurde bei der Oxidation nicht toleriert, so trat lediglich langsame Zersetzung ein. Deshalb musste die Pyridon-Einheit bereits substituiert vorliegen. Durch die Verwendung der doppelt Boc geschützten Verbindung **Boc₂-191**, konnte in niedriger Ausbeute von 27% das Oxidationsprodukt **197**, welches zusätzlich einfach Boc geschützt war, dargestellt werden (Schema 46). Es wurde aber zu 55% das Boc Entschützungsprodukt **191** gebildet.



Schema 46: Oxidation der Benzylposition von **Boc₂-191** zum Aldehyd **197**.

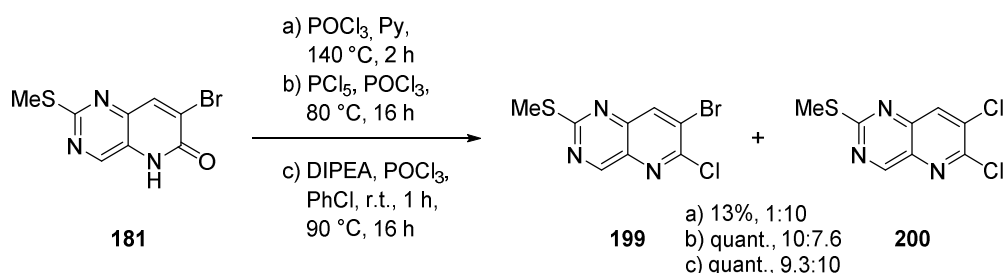
Die niedrigen Ausbeuten des Aldehyds **197** waren synthetisch nicht gut nutzbar, trotzdem wurde in wenigen Reaktionen versucht das 1,3-Dithian zu bilden (Schema 47). Dabei wurden LEWIS-saure Bedingungen sowie Wasser entziehende Bedingungen verwendet. Das gewünschte 1,3-Dithian **198** konnte jedoch nicht erhalten werden.



Schema 47: Versuche der Bildung des 1,3-Dithians **198**.

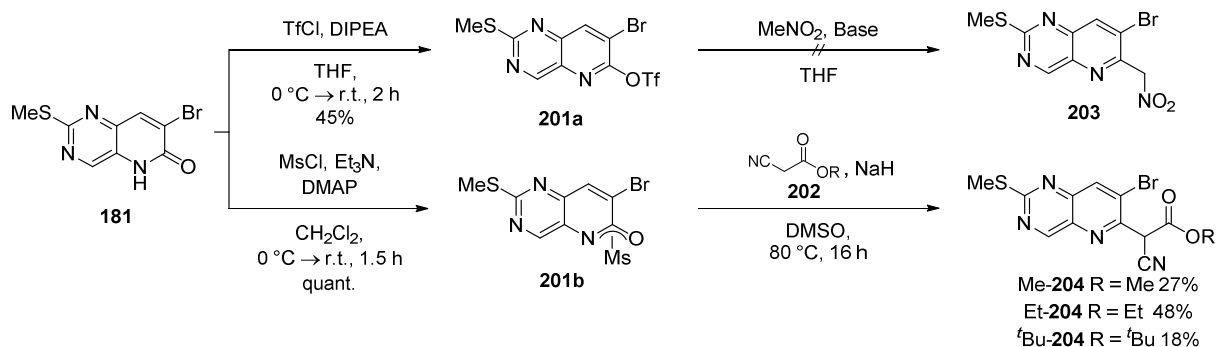
4.4 Aufbau der Methylenbrücke zwischen zwei Pyridopyrimidinen

Die Strategie der Verbrückung zweier Pyridopyrimidine über das sekundäre Amin und anschließender C-C-Kupplung zum Aufbau des mittleren Ringes scheiterte an letzterem. Die C-C-Kupplung in früheren Stufen der Synthese einzubauen gelang mit Bispinacolatoborylmethan **156** ebenso nicht. Deshalb sollte folgend versucht werden in frühen Stufen der Synthese die Methylenbrücke zwischen zwei Pyridopyrimidinen aufzubauen z.B. ähnlich zu Wagner *et al.*^[88] Dazu sollte aus einer Pyridon Einheit eine geeignete Abgangsgruppe erzeugt werden, wie es bereits in Schema 35 gezeigt ist, um dann über eine S_NAr zwei Bausteine zu verknüpfen. Da Sulfonsäureester eine relativ niedrige Stabilität aufweisen (wie zuvor gezeigt), sollte die Pyridon Einheit in ein Pyridinhalogenid umgeformt werden. Dazu wurde mittels Phosphorchloriden ein Pyridinchlorid erzeugt (Schema 48). Wie sich zeigte konnte zwar das erwünschte Produkt **199** in guten Ausbeuten erhalten werden, zusätzlich aber auch das doppelt Chlorid substituierte Nebenprodukt **200**. Mechanistisch sollte **200** über eine S_NAr mit freien Chlorid-Anionen im Reaktionsgemisch entstehen. Bei der Verwendung von drei unterschiedlichen Deoxochlorierungsvorschriften entstanden jeweils andere Verhältnisse von **199** und **200**.^[62,63,89] In keinem Fall konnte das Nebenprodukt **200** komplett unterdrückt werden.



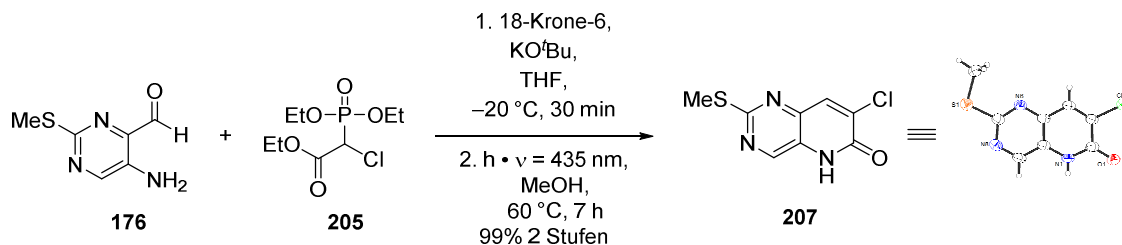
Schema 48: Deoxochlorierung von Verbindung **181**.

Die beiden Verbindungen konnten weder über säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel oder Aluminiumoxid (neutral oder basisch), noch durch Sublimation voneinander getrennt werden. Deshalb wurden Versuche mit dem Gemisch beider Verbindungen durchgeführt. Ein geeigneter acider C1-Baustein sollte den Chlorid-Substituenten an C2 des Pyridins substituieren. Es zeigte sich, dass bei dieser Reaktion Regioisomere entstehen, sodass folglich vier unterschiedliche Verbindungen zu trennen waren. Da alle vier Verbindungen sehr ähnliche Retentionsfaktoren aufwiesen war eine säulenchromatographische Trennung nicht möglich. Deshalb wurde zunächst die Derivatisierung des Pyridons zu einem Triflat untersucht (Schema 49). Das Triflat **201a** konnte in mäßiger Ausbeute isoliert werden, Folgechemie in Form einer Substitution mit Nitromethan konnte jedoch nicht erzielt werden. Es wurde erneut die Spaltung des Sulfonsäureesters (anhand der Verschiebung der CF₃-Gruppe im ¹⁹F-NMR-Spektrum kann dieser eindeutig identifiziert werden) zum Pyridon **181** beobachtet. Deshalb sollte das weniger reaktive Mesylat untersucht werden. Das Mesylat **201b** konnte in quantitativer Ausbeute dargestellt werden (Schema 49).



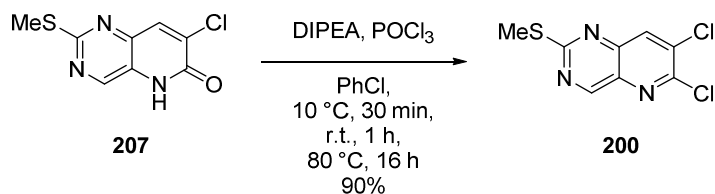
Schema 49: Derivatisierung des Brompyridons zum Triflat **201a** und versuchte S_NAr mit Nitromethan sowie Derivatisierung zum Mesylat **201b** und anschließende S_NAr zu den Derivaten **204**.

Anschließende S_NAr mit unterschiedlichen Cyanoessigsäureestern **202** nach einer Vorschrift von Chen *et al.*^[90] und Seto *et al.*^[91] ergab die Substitution des Mesylats in schlechten bis mäßigen Ausbeuten. Wie bei der zuletzt diskutierten Route entstand hauptsächlich das Pyridon **181**, welches aus der Spaltung des Sulfonsäureesters resultiert. Diese Reaktion konnte nicht unterdrückt werden und die Ausbeuten waren nicht synthetisch nutzbar. Deshalb sollte ein neues Pyridopyrimidin aufgebaut werden, welches statt eines Brom Substituenten einen Chlor Substituenten beinhaltet. Dadurch sollte bei der anschließenden Deoxochlorierung der Austausch des Substituenten zu vernachlässigen sein. Die Synthese konnte über die etablierte HWE-Cyclisierungssequenz mit dem kommerziell erhältlichen Phosphonat **205** in 99% Ausbeute über zwei Stufen durchgeführt werden (Schema 50). Zusätzlich konnte eine Kristallstruktur von **207** erhalten werden, welche die Pyridon Teilstruktur belegt.



Schema 50: Synthese des Chlorpyridopyrimidins **207** und dessen Kristallstruktur.

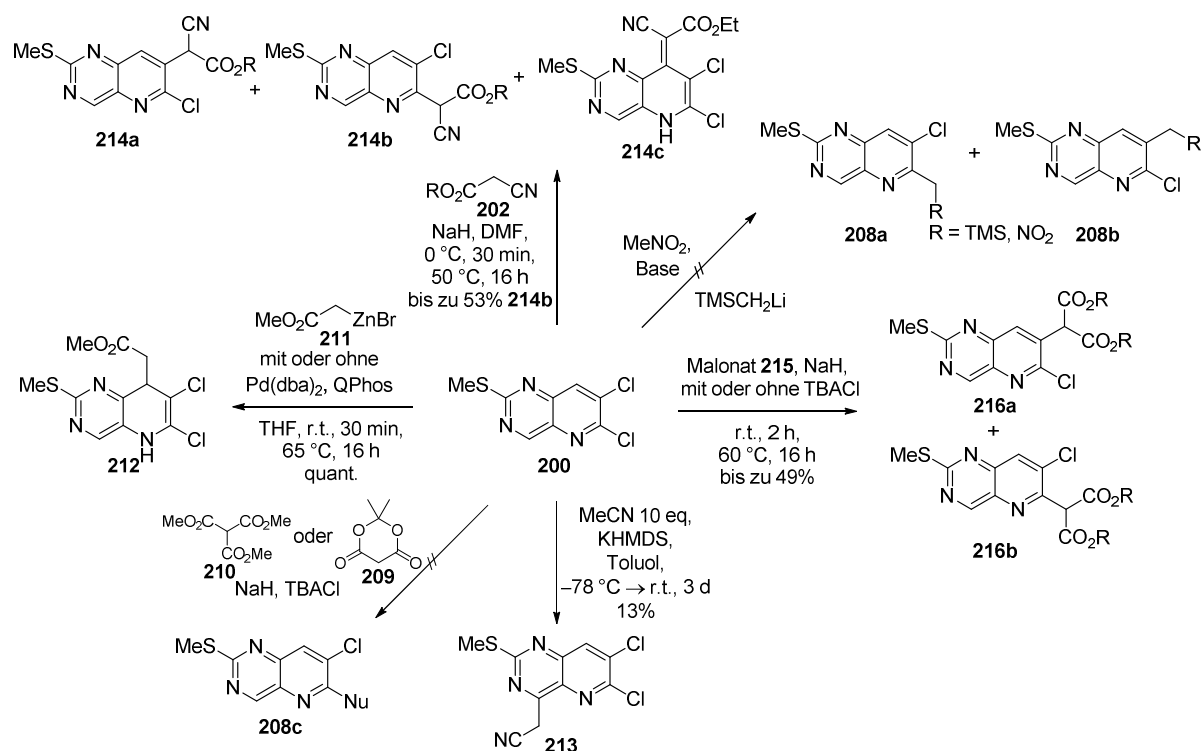
Die danach folgende Deoxochlorierung konnte nun in guten Ausbeuten durchgeführt werden und lieferte lediglich das Produkt **200** (Schema 51).



Schema 51: Deoxochlorierung zum doppelt Chlor substituierten Pyridopyrimidin **200**.

Mit Verbindung **200** wurde dann die S_NAr mit unterschiedlichen Nucleophilen untersucht (Übersicht in Schema 52). Dazu wurden als Nucleophile Nitromethan sowie Trimethylsilylmethylolithium (oben rechts) verwendet. Es konnte jedoch keines der beiden gezeigten Produkte **208a** oder **208b** isoliert werden. Ebenso ergab die Umsetzung mit Meldrumssäure (**209**) oder Trimethylmethantricarboxylat (**210** unten links) kein Substitutionsprodukt. Wurde das REFORMATZKI-Reagenz **211** eingesetzt (links), so

wurde statt einer Substitution eine Addition des Selbigen in quantitativer Ausbeute zu Verbindung **212** beobachtet. Wahrscheinlich kann der Pyridinstickstoff durch die LEWIS-Säure (das Reagenz selber) aktiviert werden, sodass ein vinyloger nukleophiler Angriff an C4 erfolgen kann. Der metallierte Stickstoff wird anschließend bei wässriger Aufarbeitung hydrolysiert. Hartwig *et al.*^[92] beschreiben, dass es alternativ möglich sei das REFORMATZKI-Reagenz **211** mittels NEGISHI-Reaktion mit Arylchloriden zu kuppeln. Auch dieser Versuch ergab das Nebenprodukt **212**. Bei der Verwendung von Acetonitril, welches mit KHMDS deprotoniert wurde, kam es in niedrigen Ausbeuten zu einer Substitution eines Hydrids am Pyrimidin und somit zu Verbindung **213** (unten).^[90] Dies zeigt, wie elektronenarm der Pyrimidinaromat ist.

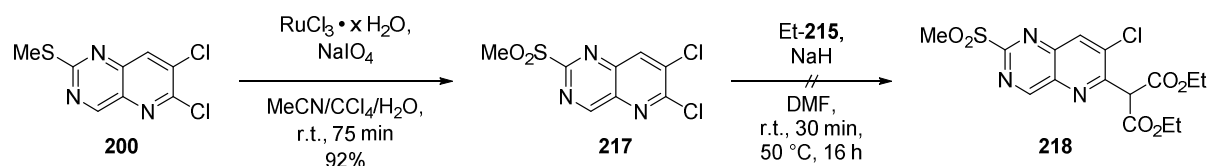


Schema 52: Ergebnisse der S_NAr mit unterschiedlichen Nucleophilen sowie deren gebildete Produkte.

Erfolgreich hingegen konnte eine Substitution mit unterschiedlichen Cyanoessigsäureestern **202** durchgeführt werden (oben).^[93] Wurde Cyanoessigsäureethylester **202b** mit NaH in DMF deprotoniert, so wurde in bis zu 53% Ausbeute ein Regioisomergemisch der Substitution an C3 Et-**214a** und C2 Et-**214b** gebildet. Beide Verbindungen konnten dabei nicht säulenchromatographisch voneinander getrennt werden. Das unerwartete Nebenprodukt Et-**214a**, welches durch die vinylog elektrophile C4-Postition des Pyrimidins zu erklären. Zudem kam es zusätzlich zur Bildung eines weiteren Nebenprodukts in niedrigeren Ausbeuten, bei dem ein Hydrid an C4 des Pyridins substituiert wurde. Dieses Nebenprodukt Et-**214c** lag in seiner Tautomerenform mit *exo*-Doppelbindung und freiem Amin vor. Auf die Bildung von **214** wird später intensiver eingegangen. Abschließend konnte eine Substitution mit Methyl- oder Ethylmalonaten (Me-**215** oder Et-**215**) erfolgreich durchgeführt werden (rechts in Schema 52).^[94]

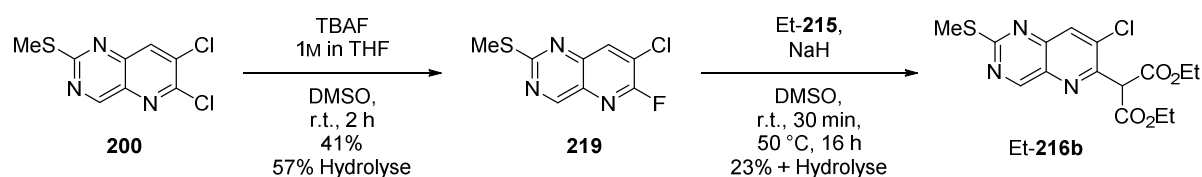
Durch die Deprotonierung mit NaH in unterschiedlichen Lösungsmitteln wurde in bis zu 49% ein Regioisomerengemisch der Substitutionsprodukte **216** erhalten.

Nachdem Malonate **215** und Cyanoessigsäureester **202** sich als geeignete Nukleophile zur S_NAr herausgestellt hatten, sollte sich nun der Regioselektivität gewidmet werden. So ist nur die Substitution an C2 des Pyridins erwünscht und sollte nach Möglichkeit schrittweise doppelt funktionieren, um ein Methylen verbrücktes Dimer zu erhalten. Dazu wurde versucht die C2-Position des Pyridins zu aktivieren. Es kam eine doppelt vinyloge Aktivierung durch Oxidation des Thiomethyl-Substituenten oder die Verbesserung der Abgangsgruppe in Frage. Beide Varianten wurden durchgeführt und die jeweiligen Produkte bezüglich der Substitution im Anschluss untersucht. So konnte der Thiomethyl-Substituent durch den Einsatz von $RuCl_3$ und $NaIO_4$ zum Sulfon in 92% Ausbeute oxidiert werden (Schema 53).^[95] Anschließende Substitutionsversuche ergaben jedoch keine eindeutigen Ergebnisse in Form von komplexer Produktgemische.



Schema 53: Oxidation des Thiomethyl Substituenten zum Sulfon.

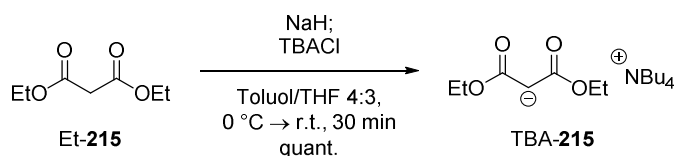
Alternativ konnte mittels TBAF selektiv das Chlorid an C2 in 41% Ausbeute gegen ein Fluorid ausgetauscht werden (Schema 54).^[96] Des Weiteren ergab sich 57% Hydrolyse zum Pyridon **207**. Dies liegt daran, dass TBAF als Feststoff hygroskopisch ist und als Trihydrat eingesetzt wird. Auch Stammlösungen enthalten immer wenige Procente Wasser, welches zur Solvatisierung der Fluorid-Anionen von Nöten ist. Werden diese Anionen nicht solvatisiert, so sind sie stark nukleophil, sodass sie das Tetrabutylammoniumkation angreifen und es zu Zersetzungsprodukten kommt. Andere Versuche das Fluorid substituierte Pyridopyrimidin **219** durch die Verwendung von wasserfreiem TBAF (*in situ* aus TBACN und Hexafluorobenzol)^[97] oder ausgehend vom Pyridon **207** mit Deoxofluor[®]^[98] oder mittels NfF und HF -Pyridin^[99] zu erhalten scheiterten. Um die Theorie der besseren Abgangsgruppe des Fluorids in S_NAr zu untersuchen, wurde Verbindung **219** mit Ethylmalonat Et-**215** und NaH in DMSO umgesetzt und Verbindung Et-**216b** in 23% Ausbeute isoliert. Erstmalig war ausschließlich die Substitution an C2 des Pyridins eingetreten. Die niedrige Ausbeute ist erneut mit der Hydrolyse des Startmaterials zu begründen.



Schema 54: Chlorid Substitution an C2 des Pyridins zum Fluorid **219** und dessen Substitution mittels Et-**215**.

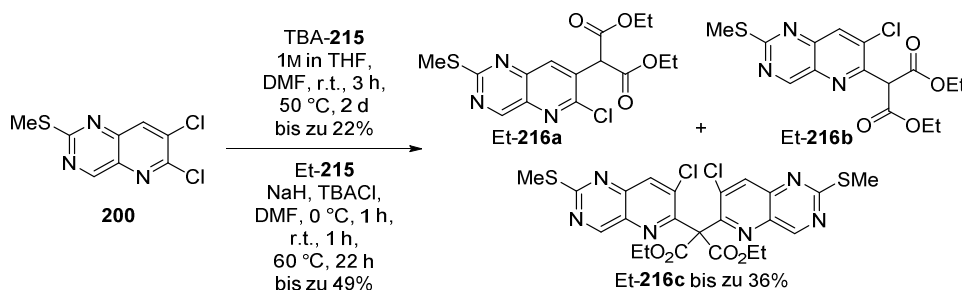
Da bei dieser Reaktionssequenz zwar das erwünschte Produkt **216b** selektiv gebildet wurde, jedoch große Probleme mit Hydrolyse zum Pyridon **207** in beiden Reaktionsschritten auftraten, sollten

Alternativen gefunden werden. Erstaunlich war, dass bei der Einführung des Fluor-Substituenten mittels TBAF lediglich die Substitution an der C2 Position des Pyridins eintrat. Verglichen mit anderen Substitutionen ist nur ein anderes Kation im Reaktionsgemisch enthalten. Offensichtlich muss das große Tetrabutylammoniumkation (TBA) also eine Rolle während der S_NAr spielen. Deshalb sollte ein Malonat **215** deprotoniert werden und als TBA Salz zunächst isoliert und anschließend in der Substitution eingesetzt werden. Vorschriften von Baskaran *et al.*^[100,101] durch Rühren von Et-**215** mit TBAOH scheiterten, weshalb Et-**215** mittels NaH deprotoniert wurde und das Anion mit TBACl abgefangen wurde (Schema 55). Anschließend wurde eine Stammlösung in THF hergestellt und diese in Substitutionsversuchen eingesetzt.



Schema 55: Bildung von TBAMalonat.

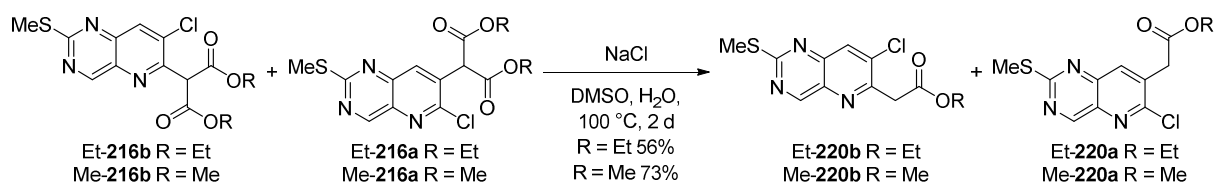
Das so erzeugte TBAMalonat TBA-**215** zeigte erfolgreich die Substitution von Chloriden an **200**, jedoch variierten die Ergebnisse sehr. Die erwünschte C2-Selektivität wurde lediglich in einem Ansatz erfolgreich erhalten. Andere Ansätze ergaben unter gleichen Bedingungen erneut unterschiedliche Regioisomerenmischungen (Schema 56). Alternativ wurde auch die Bildung von TBA-**215** *in situ* untersucht. Auch dabei wurden unterschiedliche Regioisomerenmischungen erhalten. Zudem wurde eine sehr polare Verbindung (vermeintlich Et-**216c**) in einigen Reaktionen isoliert, bei der es sich um das erwünschte Dimer von **216** handeln könnte. Die NMR-Spektren stimmen mit den erwarteten Spektren überein und zeigen ein symmetrisches Produkt, bei dem keine Benzylprotonen vorhanden sind. Es wurde aber keine hochauflösende Masse des entsprechenden Produkts Et-**216c** gefunden. Vergleichbare Ergebnisse mit der Bildung unterschiedlicher Regioisomerenmischungen sowie die Bildung eines vermeintlichen Dimers Me-**216c** ergab der Einsatz von Methylmalonat Me-**215** statt Ethylmalonat Me-**215**. Außerdem konnte beobachtet werden, dass durch längere Reaktionszeit die Ausbeute des Produktes **216b** sank sowie die Menge an vermeintlichen Dimer **216c** stieg.



Schema 56: Versuche zur selektiven C2 Substitution mit TBA-**215** und beobachtete Bildung eines vermeintlichen Nebenprodukts Et-**216c**.

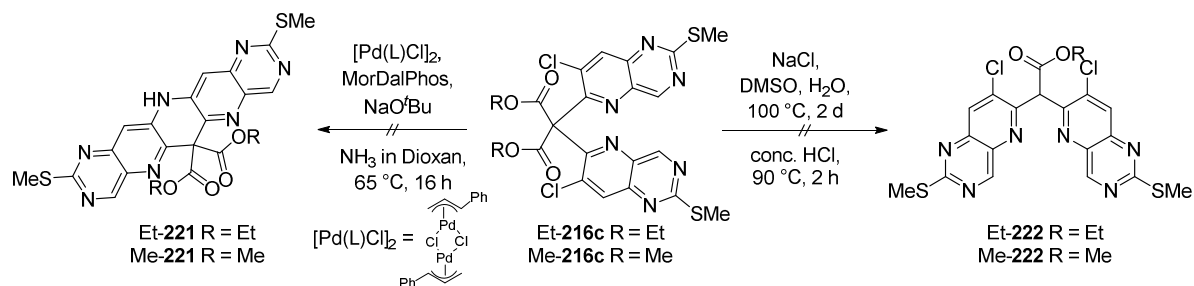
Nach anschließender KRAPCHO-Decarboxylierung durch die Verwendung von NaCl als Nukleophil konnten die α -Heteroarylester Et-/Me-**220a** und Et-/Me-**220b** erhalten werden und durch

säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel erstmalig voneinander getrennt werden (Schema 57). Die Ausbeuten der Methylester waren dabei wie erwartet etwas höher als die entsprechenden Ethylester.



Schema 57: KRAPCHO-Decarboxylierung zu den α -Heteroarylestern Et-/Me-220a und Et-/Me-220b.

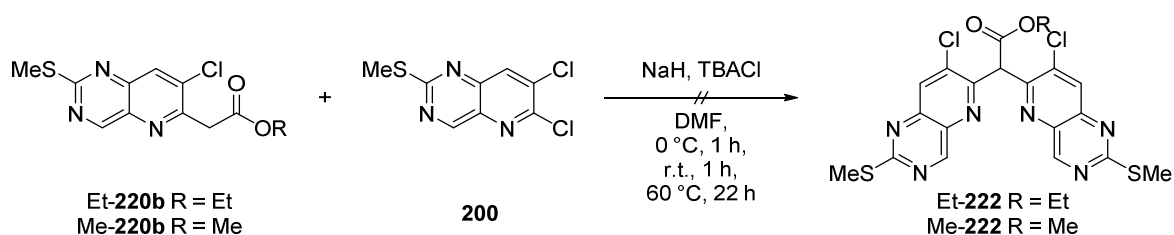
Außerdem wurde mit den vermeintlichen Dimeren Et-/Me-216c unterschiedliche Versuche der Folgechemie durchgeführt. Zunächst wurde versucht die Bedingungen der KRAPCHO-Decarboxylierung auf die Dimere zu übertragen (Schema 58). Die Decarboxylierung schlug jedoch fehl. Auch der Einsatz höherer Temperaturen von 160 °C in der Mikrowelle ergaben keine erwünschten decarboxylierten Produkte. Eine Vorschrift von Meunier *et al.*^[102], welche die Ester-Funktionalität sauer spaltet und anschließend durch Erhitzen decarboxylieren sollte, ergab keines der beiden möglichen Decarboxylierungsprodukte. Alternativ sollte untersucht werden, ob es möglich ist durch eine doppelte HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung den letzten Ring zu schließen. Die angegebenen Bedingungen von Stradiotto *et al.*^[103] ergaben keinen Umsatz (verwendeter Ligand in Abbildung 6, Seite 40).



Schema 58: Fehlgeschlagene Folgechemie mit dem vermeintlichen Dimeren Et-/Me-216c.

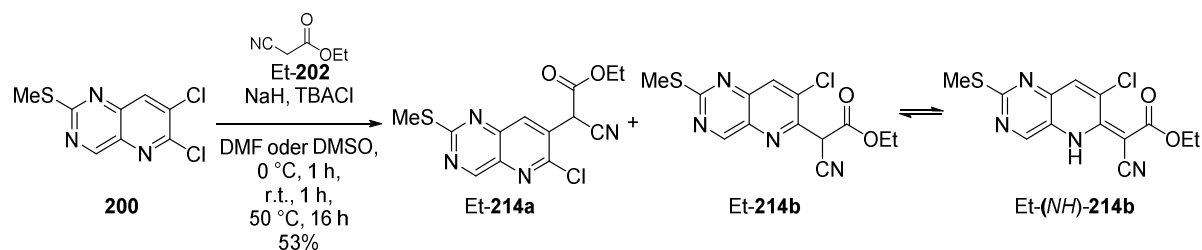
Aufgrund der fehlgeschlagenen Folgechemie wurde hier nicht weiter auf die möglichen Dimere Et-/Me-216c eingegangen. Zumal die Analytik dieser nicht eindeutig war (es wurde keine hochauflösende Masse gefunden).

Versuche die neu erzeugten α -Heteroarylester Et-220b und Me-220b durch Deprotonierung als Nukleophil für eine weitere S_NAr einzusetzen ergaben Zersetzung. Das erwünschte Dimer Et-222 bzw. Me-222 konnte in keinem der Versuche isoliert werden (Schema 59).



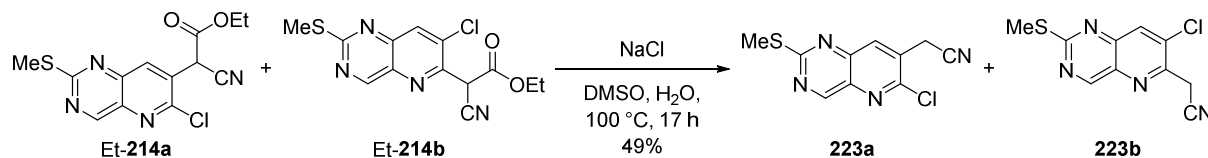
Schema 59: Versuche der zweiten Substitution mit Dichlorid 200.

Da die Synthesen mit allen Malonaten **215** schlechte Ausbeuten und keine bevorzugte Selektivität zwischen C2- gegenüber C3-Substitution ergaben, wurde Cyanoessigester **202** als alternatives Nukleophil untersucht. Dazu konnte über die Substitutionsroute ähnlich der Malonate **215** nur Regioisomere der Substitution an C2 sowie an C3 isoliert werden (Schema 60). Zusätzlich konnte eine Tautomerie des Substitutionsprodukts an C2 Et-**214b** wird zu Et-(NH)-**214b** beobachtet werden. So scheint die Benzylposition zwischen elektronenarmen Heteroaromat, Ester und Nitril so acide zu sein, dass die Aromatizität von Verbindung Et-**214b** aufgehoben wird und sich eine *exo*-Doppelbindung ausbildet. Die Tautomerie wurde stets in ¹H-NMR-Spektren beobachtet und das Gleichgewicht konnte durch die Zugabe von Säure verschoben werden.



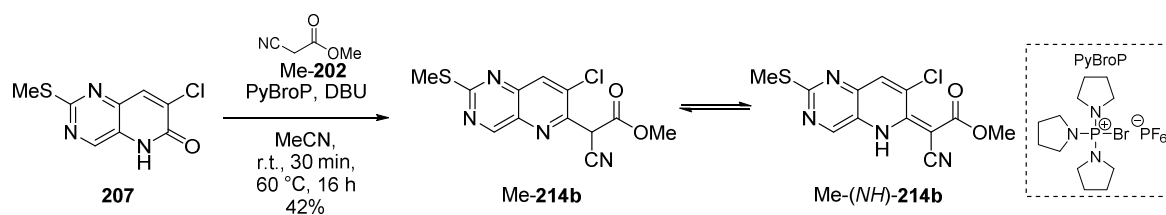
Schema 60: S_NAr mit Cyanoessigsäureethylester Et-**202** und das Tautomerengleichgewicht zwischen Et-**214b** und Et-(NH)-**214b**.

Auch hier konnte das Regioisomerengemisch einer KRAPCHO-Decarboxylierung unterzogen werden und ergab die methylen-substituierten Nitrile **223a** und **223b**, welche säulenchromatographisch nicht voneinander getrennt werden konnten (Schema 61).



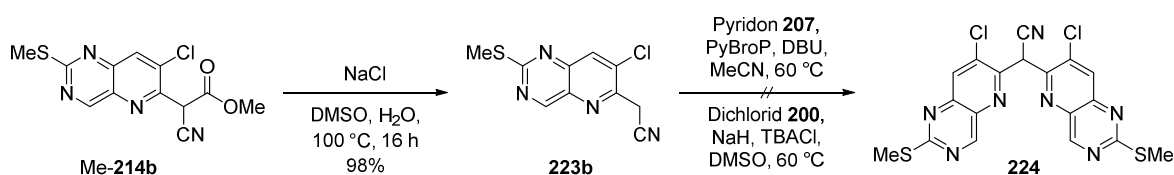
Schema 61: KRAPCHO-Decarboxylierung zu den α -Heteroarylnitrilen **223a** und **223b**.

Eine C2-selektive Substitution konnte bisher nicht etabliert werden, sodass Folgechemie durch verunreinigte Produkte erschwert wurde und oft zur Isolierung neuer Produktgemische führte. Abhilfe könnte erneut eine neue Abgangsgruppenstrategie an C2 schaffen. Dafür sollte eine aktivere Abgangsgruppe als ein Chlorid verwendet werden. So wurde das von Kang *et al.*^[104,105] etablierte Phosphoniumsalz als Abgangsgruppe gewählt. Dabei wird *in situ* aus einem tautomerisierbaren Heteroaromat ein Phosphoniumsalz gebildet, welches dann entweder substituiert^[104–106,107] werden kann oder unterschiedlichen Kupplungen (SUZUKI^[105,106,108] oder SONOGASHIRA^[106,109]) unterzogen werden kann. Ausgehend von Pyridon **207** konnte damit in moderaten Ausbeuten von 42% selektiv an C2 substituiert werden. Kang *et al.* begründen die Selektivität der Phosphonium-Substitution versus der Substitution eines Chlorids mit der aktiveren Kohlenstoff-Abgangsgruppen-Bindung. Des Weiteren stellen sie eine neue Reaktivität für Abgangsgruppen in S_NAr auf: C-F > C-SO₂R > C-OP⁺(NR₂)₃PF₆⁻, C-OSO₂R, C-OPO(OR)₂, C-Br > C-Cl > C-I.^[105]



Schema 62: Selektive Substitution an C2 in **207** durch *in situ* Bildung eines Phosphoniumsalzes.

Die anschließende KRAPCHO-Decarboxylierung des Methylesters konnte nun in besseren Ausbeuten von 98% erzielt werden (Schema 63). Weitere Substitutionsversuche sowohl am Dichlorid **200** als auch über die neue etablierte Abgangsgruppenstrategie mittels PyBroP am Pyridon **207** ergaben jedoch kein methylenverbrücktes Bispyridopyrimidin **224**.

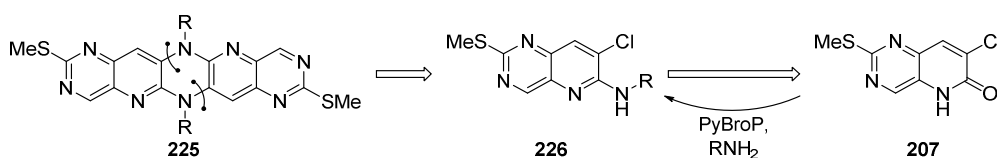


Schema 63: KRAPCHO-Decarboxylierung sowie Versuche zur Bildung des Bispyridopyrimidins **224**.

Die selektive Einführung eines Malonates über die neue Abgangsgruppenstrategie konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden, was voraussichtlich mit der geringeren Acidität zusammen hängt.

4.5 Pentacene mit acht Stickstoffen im Grundgerüst

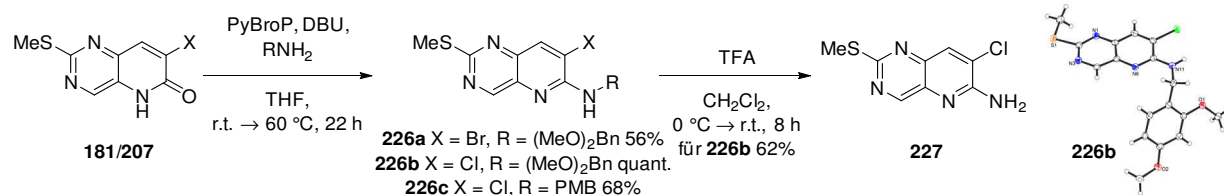
Mit der neu etablierten Phosphoniumsalz Abgangsgruppenstrategie konnten zudem in guten Ausbeuten stärkere Nucleophile wie Amine am Pyridopyrimidin **207** angebracht werden. Dies würde die Möglichkeit der Bildung eines neuen Azapentacens ermöglichen (Schema 64), wobei eine Dimerisierung von **226** über eine doppelte S_NAr oder eine doppelte Amin-Kreuzkupplung das Strukturmotiv von **225** ergeben sollte. Dabei würde es sich um ein Pentacen-Derivat handeln, welches acht Stickstoff-Atome beinhaltet. Teile dieses Kapitels wurden im Rahmen der Bachelor-Arbeit von Nemrud Demirel bearbeitet, welche durch mich betreut wurde. Er konnte mehrere Substratsynthesen etablieren und verschiedene Amin-Kreuzkupplungen untersuchen.^[110]



Schema 64: Geplante Retrosynthese von Azapentacenen des Typs **225** durch Dimerisierung von zwei Äquivalenten **226**.

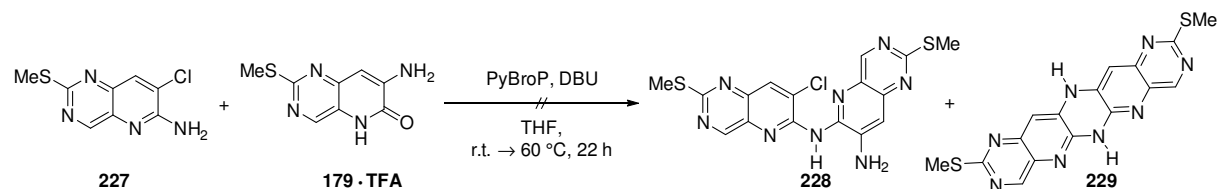
Mit PyBroP als *in situ* Aktivierungsreagenz und verschiedenen Benzylaminen konnten drei unterschiedlich substituierte Verbindung **226a-c** mit Chlor- oder Brom-Substituent in guten Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 65). Die Benzylreste am Amin wurden als löslichkeitsfördernde Gruppen gewählt und aus Gründen der leichten Abspaltung sowie der hohen Nucleophilie der entsprechenden Amine eingesetzt. Die Benzylschutzgruppe von Verbindung **226b** konnte durch die Behandlung mit TFA

in 62% Ausbeute gespalten werden, sodass das freie Anilin-Derivat **227** zusätzlich für Kupplungsversuche zur Verfügung stand.



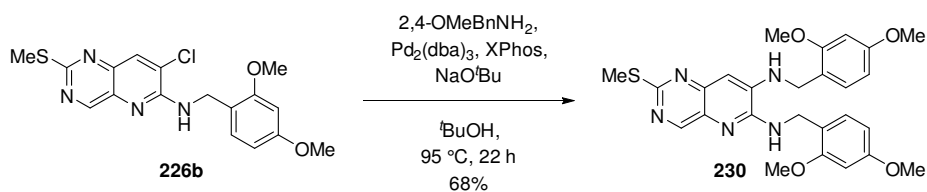
Schema 65: Synthese von Amin substituierten Pyridopyrimidinen **226a-c** und Benzylentschützung zu **227**, sowie Kristallstruktur von **226b**.

Der Versuch Verbindung **227** in einer PyBroP Substitution als Nukleophil zu verwenden scheiterte aufgrund der niedrigen Nukleophilie des entsprechendenamins (Schema 66). Alternativ wurde versucht Verbindung **179** über die PyBroP Strategie zu dimerisieren, jedoch zeigte sich auch hier, dass das Amin nicht nukleophil genug ist, um das *in situ* erzeugte Phosphoniumsalz zu substituieren. Weder Verbindung **228** noch **229** konnten in einem der Ansätze isoliert werden.



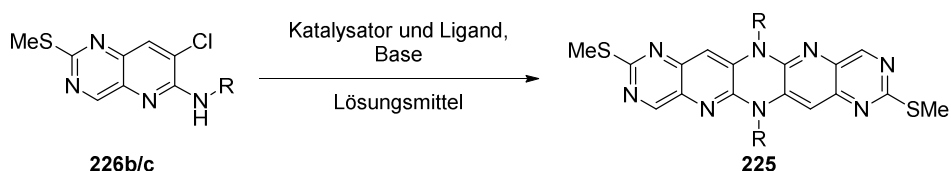
Schema 66: PyBroP eingeleitete Abgangsgruppenstrategie mit Heteroanilinen **227** oder **179** als Nukleophile.

Anschließend wurde versucht unter HARTWIG-BUCHWALD-Bedingungen eine doppelte C-N-Knüpfung zu erzielen und die zuvor synthetisierten Amine ähnlich zu Schneebeli *et al* zu dimerisieren.^[111] Dazu wurde untersucht, ob die C-Cl Bindung aktiv genug für eine Palladium-Insertion ist, indem eine Kupplung mit einem zweiten Benzylamin durchgeführt wurde (Schema 67). Bereits im ersten Versuch konnte durch die Verwendung von Pd⁰ und einem BUCHWALD-Liganden (Biphenyl basiert) unter stark basischen Bedingungen mit NaO^tBu das erwünschte Diamin **230** in 68% Ausbeute isoliert werden.^[75] Dies zeigt, dass ein Chlorid als Abgangsgruppe die notwendige Reaktivität aufweist.



Schema 67: Überprüfung der Reaktivität des Chlorids gegenüber Palladium-Katalyse.

Im Anschluss wurden unterschiedliche Ansätze mit DMB **226b** und PMB **226c** geschützten Aminen nach Schema 68 durchgeführt. Die entsprechenden Reaktionsbedingungen sind Tabelle 3 zu entnehmen.



Schema 68: Allgemeines Schema der doppelten Kreuzkupplung zur Dimerisierung der Amine des Typs **226**.

Es zeigte sich, dass bei der Verwendung von starken Basen wie LiHMDS oder NaO^tBu das Startmaterial sich entweder zersetzte oder kein Umsatz zu erkennen war (Einträge 1-3 und 14). Eintrag 4 zeigte mit einer starken Base Umsatz zu einem Protodehalogenierungsprodukt **231** (Abbildung 6, Seite 40). Im Vergleich dazu lieferten schwache Basen oft keinen vollständigem Umsatz und ausschließlich das Nebenprodukt der Protodehalogenierung (Einträge 5-9 und 12). BUCHWALD begründet dies mit der Zersetzung des Katalysators bzw. des Liganden aufgrund von ineffizienter reduktiver Eliminierung.^[112] Als Lösungsvorschlag sollen niedrigere Temperaturen oder andere Liganden Abhilfe schaffen. So wurde z.B. bei den Einträgen 8 und 11 die Reaktion bei nur 85 °C in ^tBuOH durchgeführt, dies führte jedoch zu einer Kreuzkupplung mit dem Lösungsmittel, sodass der ^tBu-Ether **232** isoliert wurde (Abbildung 6, Seite 40) ebenso wie das Protodehalogenierungsprodukt **231**.

Der Einsatz von anderen Liganden ergab entweder keinen Umsatz oder die bekannten Nebenprodukte (Einträge 10, 13 und 15). Auch durch Variation des eingesetzten Pd-Präkatalysators oder die Aktivierung dessen, ergaben kein erwünschtes Produkt (Einträge 10 und 15).^[113] Ein Ansatz unter ULLMANN-Bedingungen scheiterte ebenso (Eintrag 16).^[114]

Tabelle 3: Versuche der Dimerisierung unterschiedlicher Amine.

Eintrag ^{[a][115]}	R	Katalysator und Ligand ^[b]	Base	Reaktionsbedingungen ^[c]	Ergebnis ^[d]
1	PMB, DMB	RuPhos Pd G2, RuPhos	NaO ^t Bu	THF, 75 °C, 2 d	Kein Umsatz
2	PMB	RuPhos Pd G2, RuPhos	NaO ^t Bu	^t BuOH, 80 °C, 3 d	Kein Umsatz
3	PMB	RuPhos Pd G2, RuPhos	LiHMDS	Toluol, 110 °C, 3 d	Zersetzung
4	PMB	RuPhos Pd G2, ^t BuXPhos	NaO ^t Bu	DMF, 140 °C, 3 d	Protodehalogenierung
5 ^[75]	PMB	Pd(dba) ₂ , RuPhos	Cs ₂ CO ₃	Toluol, 110 °C, 3 d	Protodehalogenierung
6 ^[75,116]	PMB	Pd(dba) ₂ , RuPhos	DIPEA	Toluol, 110 °C, 3 d oder ohne LM, 120 °C, 3 d	Jeweils Protodehalogenierung
7 ^[75,116]	PMB	Pd(dba) ₂ , RuPhos	Et ₃ N	Toluol, 105 °C, 3 d	Protodehalogenierung
8 ^[75]	PMB	Pd(dba) ₂ , RuPhos	Cs ₂ CO ₃	^t BuOH, 85 °C, 3 d	Protodehalogenierung und ^t Bu-Ether
9 ^[75]	PMB	Pd(dba) ₂ , RuPhos	Cs ₂ CO ₃	Dioxan, 100 °C, 3 d	Protodehalogenierung
10 ^[113,117]	PMB	Pd(OAc) ₂ , XPhos	K ₂ CO ₃	Dioxan, 100 °C, 3 d	Protodehalogenierung
11	DMB	RuPhos Pd G2, RuPhos	Cs ₂ CO ₃	^t BuOH, 80 °C, 2 d	Protodehalogenierung und ^t Bu-Ether
12	DMB	RuPhos Pd G2, RuPhos	Cs ₂ CO ₃	Toluol, 110 °C, 16 h oder Dioxan, 100 °C, 16 h	Protodehalogenierung
13	DMB	RuPhos Pd G2, SPhos	Cs ₂ CO ₃	Toluol, 110 °C, 16 h	Kein Umsatz
14	DMB	RuPhos Pd G2, RuPhos	LiHMDS	Toluol, 110 °C, 16 h	Zersetzung
15 ^[117,118]	DMB	Pd(OAc) ₂ , XantPhos	Cs ₂ CO ₃	Toluol, 110 °C, 16 h	Kein Umsatz
16 ^[114]	PMB	CuI, L-Prolin	K ₃ PO ₄	DMSO, 80 °C, 2 d	Kein Umsatz

^[a] Die Literaturstellen, welche ähnliche Transformationen beschreiben, sind zu den einzelnen Einträgen angegeben; Quelle ^[115] beschreibt allgemein die Kupplung von sekundären (Hetero-)Anilinen und wurde daher als Grundlage vieler Reaktionen verwendet. ^[b] Die Abkürzungen der verwendeten Präkatalysatoren und Liganden sind in Abbildung 6 auf Seite 40 erklärt und gezeigt. ^[c] Die Konzentration des Eduktes betrug 0.2-0.3 M in den angegebenen Lösungsmitteln. ^[d] Das Reaktionsergebnis wurde mittels DC und ¹H-NMR untersucht.

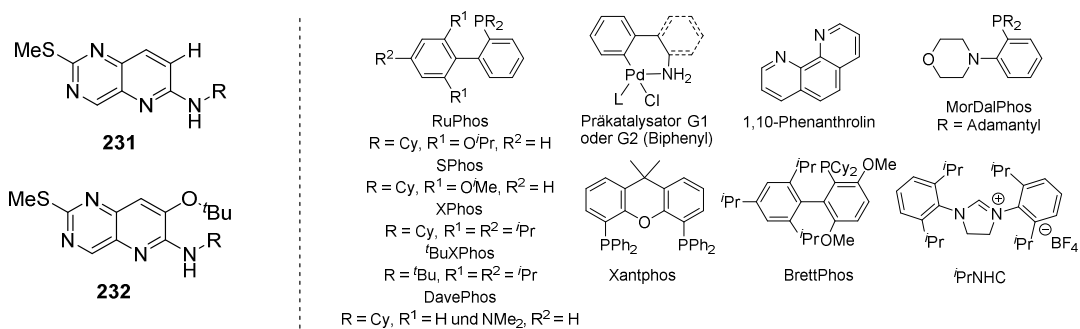
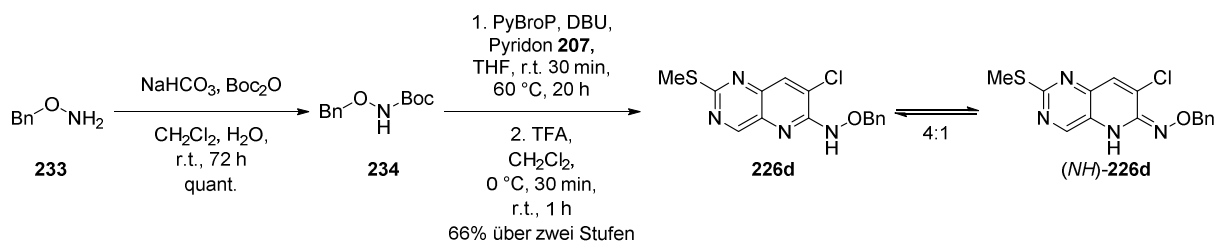


Abbildung 6: Erhaltene Nebenprodukte unter den durchgeführten Kreuzkupplungsbedingungen (Tabelle 3) sowie Strukturen der verwendeten Prækatalysatoren und Liganden.

Da bei keinem der Versuche (weder mit PMB noch DMB als Schutzgruppe des Amins) ein Dimerisierungsprodukt **225** isoliert werden konnte, wurde gefolgert, dass das Amin nicht nukleophil genug ist, um eine Kreuzkupplungsreaktion einzugehen. Eine Erhöhung der Nukleophilie sollte durch Anbringung eines elektronenreicheren Amins erzielt werden. Dazu wurde ein benzylgeschütztes Hydroxylamin gewählt. Die direkte Anbringung mittels PyBroP konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden. Es wurde lediglich ein Produkt der Reaktion des PyBroP-Reagenzes mit Hydroxylamin isoliert. Um die Nukleophilie zu mindern wurde das Hydroxylamin als Carbamat geschützt. Anschließend konnte die Substitution des Phosphoniumsalzes gefolgt von der Boc Entschützung mittels TFA in 66% Ausbeute über zwei Stufen durchgeführt werden (Schema 69). Das Produkt **226d** lag ebenso in seiner Tautomerenform (*NH*)-**226d** vor (Vergleiche mit den Nitrilen **214b** und (*NH*)-**214b**; nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel **226d**/*(NH)*-**226d** 4:1). Auch hier konnte das Gleichgewicht durch die Zugabe von Säure verschoben werden.



Schema 69: Boc Schützung des Hydroxylamins sowie Substitution und Entschützung zu **226d**.

Mit Verbindung **226d**, welche nun ein elektronenreicheres Amin trägt, wurden dann unterschiedliche HARTWIG-BUCHWALD-Versuche nach Schema 68 durchgeführt. Außerdem sollte zusätzlich das unsubstituierte Anilin **227** in einer derartigen Reaktion untersucht werden.

Tabelle 4: Versuche der Dimerisierung von **226d** und **227**.

Eintrag ^{[a][115]}	R	Katalysator und Ligand ^[b]	Base	Reaktionsbedingungen ^[c]	Ergebnis ^[d]
1	OBn	RuPhos Pd G2, RuPhos	LiHMDS	Toluol, 110 °C, 2 d	Kein Umsatz
2 ^[75]	OBn	Pd(dba) ₂ , RuPhos	Cs ₂ CO ₃	Toluol, 110 °C, 2 d	OBn abgespalten
3 ^[116]	OBn	Pd(dba) ₂ , RuPhos	DIPEA	Ohne LM, 120 °C, 3 d	OBn abgespalten
4 ^[75]	OBn	Pd(dba) ₂ , RuPhos	NaO ^t Bu	^t BuOH, 80 °C, 2 d	Kein Umsatz
5 ^[117]	OBn	Pd(OAc) ₂ , XPhos	Cs ₂ CO ₃	Toluol, 110 °C, 2 d	Zersetzung
6 ^[119]	OBn	CuI, 1,10-Phenanthrolin	Cs ₂ CO ₃	DMF, 80 °C, 2 d	OBn abgespalten
7	H	BrettPhos Pd G1, BrettPhos	K ₂ CO ₃	^t BuOH, 90 °C, 16 h	Kein Umsatz
8	H	BrettPhos Pd G1, BrettPhos	K ₂ CO ₃	Toluol, 110 °C, 2 d	Wenig Umsatz und Zersetzung
9	H	BrettPhos Pd G1, BrettPhos	LiHMDS 2•0.5 eq	Dioxan, 100 °C, 16 h	Wenig Umsatz und Zersetzung
10	H	RuPhos Pd G2, RuPhos	LiHMDS 2•0.5 eq	Toluol, 110 °C, 16 h	Wenig Umsatz und Zersetzung
11 ^[111]	H	Pd(OAc) ₂ , RuPhos	Cs ₂ CO ₃	Toluol, 110 °C, 16 h	Zersetzung

^[a] Die Literaturstellen, welche ähnliche Transformationen beschreiben, sind zu den einzelnen Einträgen angegeben; Quelle ^[115] beschreibt allgemein die Kupplung von sekundären (Hetero-)Anilinen und wurde daher als Grundlage vieler Reaktionen verwendet. ^[b] Die Abkürzungen der verwendeten Präkatalysatoren und Liganden sind in Abbildung 6 Seite 40 erklärt und gezeigt. ^[c] Die Konzentration des Eduktes betrug 0.2-0.3 M in den angegebenen Lösungsmitteln. ^[d] Das Reaktionsergebnis wurde mittels DC und ¹H-NMR untersucht.

Bei der Reaktion des Hydroxylamin substituierten Derivats **226d** ergab LiHMDS als starke Base keinen Umsatz (Eintrag 1). Die Verwendung von schwächeren Basen ergab die Spaltung des Hydroxylamins zu Verbindung **227**, sodass Pd folglich in die N-O-Bindung inseriert und diese gespalten wird (Eintrag 2 und 3). Durch Verwendung des gleichen Katalysatorsystems wie zuvor, jedoch mit einer stärkeren Base ergab Eintrag 4 keinen Umsatz. Unter den Bedingungen des Eintrags 5 wurde ausschließlich Zersetzung beobachtet. Auch ULLMANN-Bedingungen wurden angewendet (Eintrag 6), jedoch wurde das Hydroxylamin erneut gespalten.

Daraufhin wurden Reaktionen mit dem freien Anilin **227** durchgeführt, wobei generell kein oder nur wenig Umsatz zu verzeichnen war (Einträge 7-10). Zudem kam es bei längerer Reaktionszeit zunehmend zu Zersetzung des Startmaterials. Bei Eintrag 11 trat ausschließlich Zersetzung ein, was am Katalysatorsystem liegen sollte (vergleiche Eintrag 5). Die Bildung eines Protodehalogenierungsprodukts wurde hier in keinem der Ansätze beobachtet. Verwunderlich ist auch, dass die zuvor beschriebene S_NAr in keinem der Ansätze (mit starker oder schwächerer Base)

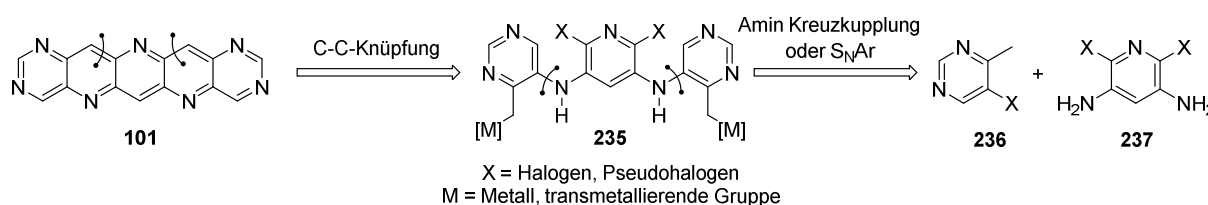
beobachtet wurde, sodass kein Dimersierungsprodukt isoliert werden konnte. Aufgrund dessen wurde die Synthese eines Octaazapentacens **225** hier beendet.

Abschließend ist zu dem retrosynthetischen Schnitt durch den mittleren Ring zu sagen, dass er sich als schwierig erwies. Stets müssen unterschiedliche Funktionalitäten sowohl für eine C-N- (z.B. HARTWIG-BUCHWALD-) als auch für eine C-C-Kupplung in der Synthese mitgebracht oder später eingeführt werden. Dies schränkt das Repertoire der möglichen Transformationen stark ein. Im Falle von zwei gleichen Funktionalitäten muss Regioselektivität erzielt werden, was am Pyridopyrimidin aufgrund der Anordnung der Stickstoffatome im Grundgerüst (eine negative Ladung kann immer an einem der Stickstoffe stabilisiert werden) äußerst komplex ist.

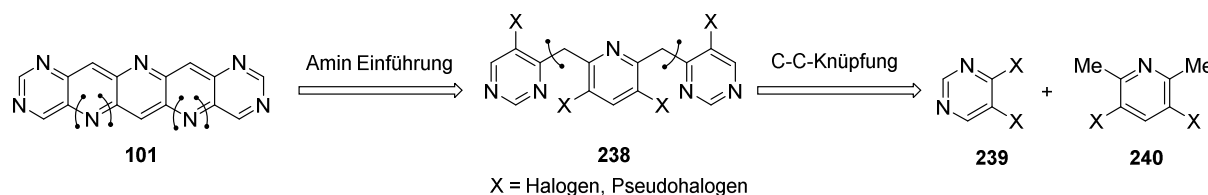
Erfolgreich konnte eine Syntheseroute zum Pyridopyrimidin-Gerüst etabliert werden. Dazu wurden unterschiedliche Derivate dargestellt und deren Modifikationen untersucht. Zudem gelang der Aufbau von Amin verbrückenden Bispyridopyrimidinen. Die Methylenbrücke und somit der Aufbau des mittleren Rings konnte jedoch nicht erfolgreich erhalten werden. Alternativ die Methylenbrücke zwischen zwei Pyridopyrimidinen zu erzeugen, schlug ebenfalls fehl. Die Syntheseroute über eine regioselektive S_NAr ergab stets Produktgemische ohne die bevorzugte Bildung eines der Regioisomere. In Kombination mit moderaten Ausbeuten sowie häufiger Hydrolyse zum Pyridon **207** wurde diese Route nicht weiter verfolgt.

5 Zweite Syntheseplanung

Aufgrund der zuvor genannten und diskutierten Gründe wurde ein weiterer möglicher retrosynthetischer Schnitt geplant. Es könnte versucht werden das Heptaazapentacen **101** ausgehend vom mittleren Ring aufzubauen. Dadurch könnte ausgehend von einem symmetrischen Vorläufer stets an beiden Seiten des Ringes dieselbe Transformation durchgeführt werden (Schema 70). Durch zwei simultane C-C-Knüpfungen könnten die letzten beiden Ringe gleichzeitig geschlossen werden. Die Reaktion könnte sowohl als eine Kreuzkupplung als auch durch Deprotonierung an der Benzylposition und anschließender S_NAr durchgeführt werden. Der symmetrische Vorläufer **235** könnte durch eine doppelte Amin-Kreuzkupplung oder über S_NAr aus den beiden gezeigten Vorläufern **236** und **237** dargestellt werden. Dieser Schnitt greift zusätzlich auf die Erfahrungen der eigenen Masterarbeit zurück, in der bereits gezeigt wurde, dass es möglich ist Pyrimidinamine mit Pyridindibromiden doppelt zu koppeln.^[47] Das zentrale Pyridin **166** sollte durch eine literaturbekannte Halogenierung erhalten werden.^[73]



Schema 70: Alternativer retrosynthetischer Schnitt des Azapentacens **101** zum Aufbau zweier Ringe am zentralen Pyridin. Alternativ ist außerdem denkbar, dass dieselben Ringe ähnlich zu Yang *et al.* durch die Einführung zweier Amine aufgebaut werden könnten (Schema 71).^[120] Dadurch müsste der tetrahalogenierte Vorläufer **238** durch doppelte C-C-Knüpfung aus dem Bishalogenid **239** und dem literaturbekannten halogeniertem Lutidin **240**^[121,122] aufgebaut werden.



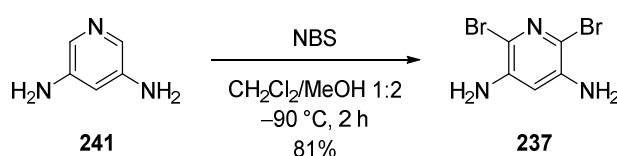
Schema 71: Alternativer retrosynthetischer Schnitt des Azapentacens **101** zum Aufbau zweier Ringe am zentralen Pyridin durch Einführung zweier Amine.

Im Folgenden sollten beide möglichen Wege untersucht werden.

6 Zweite Synthesedurchführung

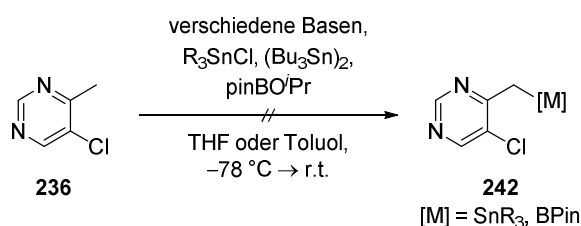
6.1 Synthese ausgehend von 3,5-Pyridindiamin (**241**)

Die Synthese basierend auf dem neuen retrosynthetischen Schnitt beginnt mit der literaturbekannten Bromierung des Pyridindiamins **241** (Schema 72).^[73] Dazu wurde **241** in CH₂Cl₂ und MeOH auf –90 °C gekühlt und anschließend langsam portionsweise NBS zugegeben. Wichtig war, dass die Zugabe sehr langsam erfolgte, denn die Bromierung ist exotherm, sodass die Temperatur des Reaktionsgemisches schnell ansteigen konnte. Dadurch kam es zur Überbromierung, sodass das Tribromid des Pyridins erhalten wurde. Zudem war der Wechsel des Lösungsmittelgemischs von THF/MeOH zu CH₂Cl₂/MeOH von Nöten, da sonst ein Nebenprodukt (dieses wies im ¹H-NMR-Spektrum viele Alkylsignale auf, welche vermutlich aus THF stammen) entstand, welches sich nicht vom Produkt **237** säulenchromatographisch trennen ließ.



Schema 72: Literaturbekannte Bromierung des Pyridindiamins **241**.

Nach erfolgreicher Synthese des ersten Bausteins **237** sollte im Anschluss versucht werden, die Benzylposition eines Pyrimidinchlorids **236** zu metallieren. Dazu wurde das Pyrimidin **236** mit unterschiedlichen Basen wie LiHMDS, KHMDS, oder LDA bei tiefen Temperaturen zunächst deprotoniert^[123] und im Anschluss mit drei verschiedenen Metall-Elektrophilen abgefangen (Schema 73).^[124]

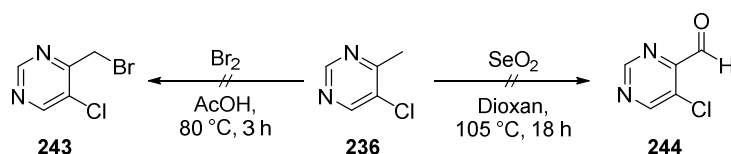


Schema 73: Versuche der Anbringung einer transmetallierenden Gruppe in Benzylposition des Pyrimidins **242**.

Über die DC-Analyse war bei keinem der Ansätze eine Veränderung des Retentionsfaktors zu beobachten, jedoch wurden die Reaktionen aufgearbeitet und mittels Roh-NMR untersucht. Da die Spektren zum Teil vielversprechend aussahen, sollte eine kurze Filtersäule die saubere Verbindung liefern. Während der Säulenchromatographie wurde dann jedoch keine Verbindung mehr isoliert. Die Verbindung ließ sich nicht vom Kieselgel eluieren. Auch Versuche mit neutralem oder basischem Aluminiumoxid ergaben dasselbe Ergebnis. Daraus wurde geschlossen, dass das eigentlich nicht für S_NAr aktivierte Chlorid an C5 doch substituiert wurde. Die freien Alkohole des Kieselgels könnten diese Substitution vorgenommen haben, sodass Verbindungen des Typs **236** kovalent an das Kieselgel

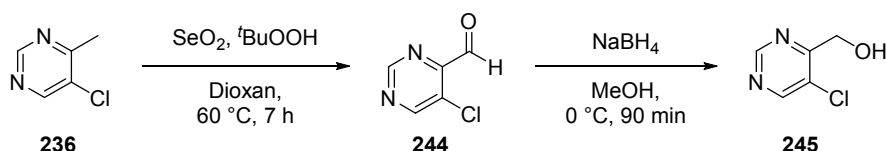
gebunden werden und nicht von der Säule eluiert werden können. Versuche Kieselgel mit H₂O oder Et₃N zu desaktivieren führten nicht zur Lösung des Problems.

Deswegen wurden unterschiedliche Derivatisierungen vorgenommen, sodass das Chlorid an C5 evtl. weniger für eine S_NAr aktiviert ist. Zudem sollten Vorläufer hergestellt werden, an denen später eine transmetallierende Gruppe angebracht werden könnte.^[125] Versuche der Reproduktion eines Patentes zur Bromierung des Pyrimidins in Benzylposition ergaben die bereits bekannten Probleme (Schema 74 links).^[126] Das Rohprodukt nach der Reaktion war stark verunreinigt, sodass eine säulenchromatographische Reinigung unabdingbar war. Bei dieser wurden wiederum keine Verbindungen eluiert.



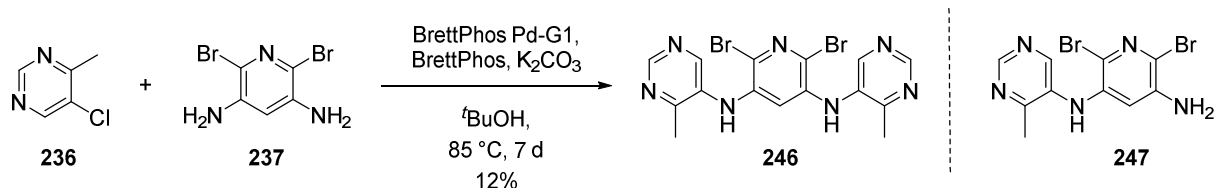
Schema 74: Derivatisierung der Benzylposition an Verbindung **236**.

Anschließende Versuche die Benzylposition nach Dalko *et al.* zu oxidieren ergaben bei der Verwendung von SeO₂ in refluxierendem Dioxan kein erwünschtes Produkt **244** (Schema 74 rechts).^[127] Durch die Verwendung von alternativen Vorschriften von Goto *et al.* mittels SeO₂ und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) konnte der entsprechende Aldehyd im Roh-NMR nachgewiesen werden (Schema 75).^[128] Erneut konnte jedoch keine Reinigung erfolgen, sodass versucht wurde das Roh-Produkt direkt weiter umzusetzen, indem der erhaltene Aldehyd **244** mit NaBH₄ reduziert wurde.



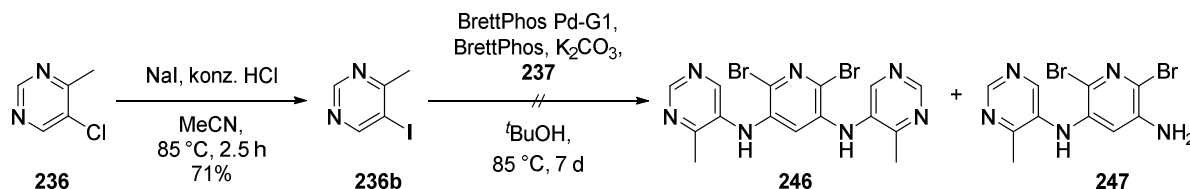
Schema 75: Oxidation der Benzylposition in **236** und anschließende Reduktion des Aldehyds.

Der erhaltene Alkohol **245** konnte wie zuvor im Roh-NMR nachgewiesen werden, jedoch ergab die Reinigung an Kieselgel kein Produkt. Deswegen sollte folgend untersucht werden, ob die Entfernung des Chlorid-Substituenten die Stabilität der Verbindung gegenüber Kieselgel erhöht. So wurden unterschiedliche Versuche der HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung mit Pyrimidin **236** und dem Amin **237** durchgeführt (Schema 76).^[115] Das erwünschte doppelte Kupplungsprodukt **246** konnte in einem der Ansätze in 12% Ausbeute bei einer langen Reaktionszeit von 7 d isoliert werden. Ein denkbares Nebenprodukt **247**, welches lediglich eine Kupplung eingegangen ist, konnte nicht beobachtet werden.



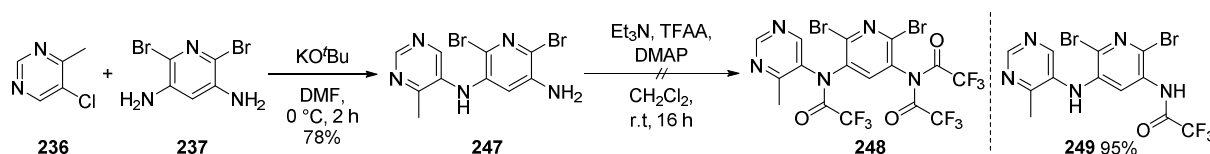
Schema 76: HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung von Pyridindiamin **237** mit zwei Pyrimidinen **236**.

Diese Ausbeute war nicht synthetisch nutzbar und konnte auch nicht verbessert werden, deshalb sollte das Chlorid in eine für Kreuzkupplungen bessere Abgangsgruppe überführt werden.^[129] Dazu wurde das Iodpyrimidin **236b** durch Erhitzen mit NaI und konzentrierter HCl in MeCN in guten Ausbeuten synthetisiert (Schema 77). Die säulenchromatographische Reinigung ergab starke Ausbeute-Verluste, jedoch konnte das Iodid **236b** erhalten und eluiert werden. Die anschließende Kupplung zu **246** oder **247** wurde jedoch nicht beobachtet.



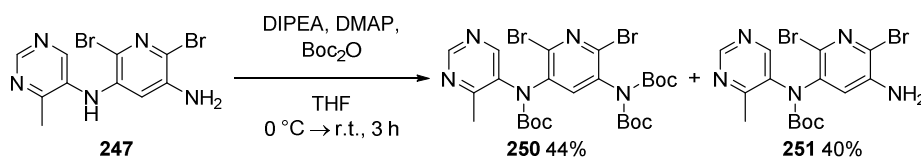
Schema 77: Aromatische FINKELSTEIN-Reaktion am Pyrimidin **236** und fehlgeschlagene HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung.

Abhilfe konnte eine S_NAr schaffen. Das Pyridindiamin **237** wurde dazu mit KO^tBu deprotoniert und das Pyrimidinchlorid **236** dann zugegeben. Ein einfaches Substitutionsprodukt **247** konnte so erfolgreich in 78% Ausbeute erhalten werden (Schema 78). Das symmetrische doppelte Substitutionsprodukt **246** konnte nicht erhalten werden, was an der erhöhten Acidität des sekundären Amins liegen sollte. Um eine zweite S_NAr durchzuführen, müsste also ein Dianion von Verbindung **247** erzeugt werden. Dies konnte auch durch den Einsatz von mehreren Äquivalenten KO^tBu nicht erhalten werden.



Schema 78: S_NAr mit Chlorid **236** zum einfachen Substitutionsprodukt **247** und dessen TFA-Schätzung.

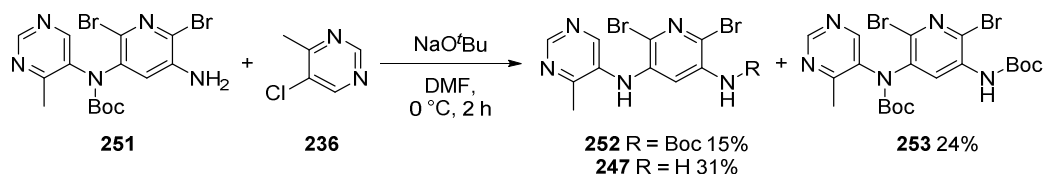
Anschließende TFA-Schätzung ergab keine dreifach geschützte Verbindung **248**, sondern die einfache Schätzung des primären Amins (Schema 78). Auch höhere Reaktionstemperaturen ergaben **248** nicht. **248** sollte folgend mit seinen elektronenziehenden Schutzgruppen in einer intramolekularen S_NAr eingesetzt werden, um einen neuen Ring aufzubauen. Verbindung **249** konnte jedoch aufgrund des nach wie vor nicht geschützten sekundären Amins nicht erfolgreich in einer zweiten oder einer intramolekularen S_NAr eingesetzt werden. Deshalb sollten die Amine mit einer anderen Schutzgruppe versehen werden. Eine Boc Schätzung in THF ergab zwei unterschiedliche Verbindungen **250** und **251** (Schema 79).



Schema 79: Boc Schätzung zu Verbindungen **250** und **251**.

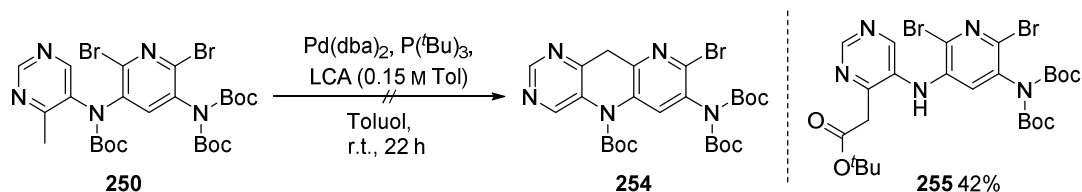
Die einfach am sekundären Amin Boc geschützte Verbindung **251** wurde dann in einer zweiten S_NAr mit Pyrimidinchlorid **236** eingesetzt, ergab jedoch nicht das doppelte Substitutionsprodukt

(Schema 80). Stattdessen wurde lediglich ein Boc-Transfer beobachtet. So konnte bei vollständigem Umsatz eine einfach am primären Amin Boc geschützte Verbindung **252**, eine doppelt Boc geschützte Verbindung **253** und die vollständig entschützte Verbindung **247** erhalten werden.



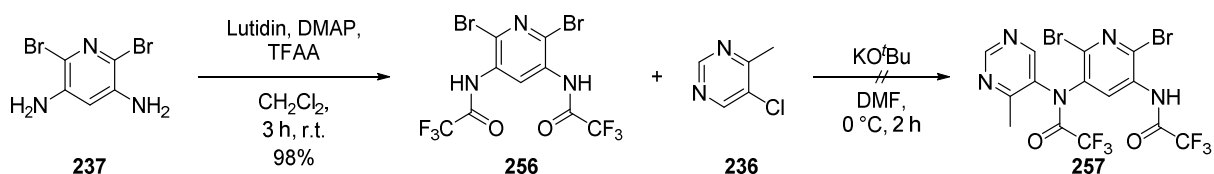
Schema 80: Zweite S_NAr mit der Boc geschützten Verbindung **251**.

Alternativ wurde versucht nach einer Vorschrift von Hartwig *et al.* eine Azaenolatkreuzkupplung mit der dreifach Boc geschützten Verbindung **250** durchzuführen.^[83,84] Durch die Verwendung von Lithiumdicyclohexylamid (LCA) als Base wurde die Deprotonierung in Benzylposition beobachtet, jedoch wurde kein Kreuzkupplungsprodukt **254** (durch Insertion von Palladium in die C-Br-Bindung) sondern erneut ein Boc-Transferprodukt **255** erhalten (Schema 81). Dabei wurde der Carbamatkohlenstoff intramolekular durch das erzeugte Anion in Benzylposition angegriffen und so der *tert*-Butylester **255** in 42% Ausbeute erhalten. Die Triebkraft der Reaktion sollte die Erzeugung des stabileren Anions am sekundären Amin, welches durch Mesomerie zu beiden elektronenarmen Heteroaromaten zusätzlich stabilisiert ist, sein.



Schema 81: Versuchte Azaenolatkreuzkupplung und beobachteter Boc-Transfer zu Verbindung **255**.

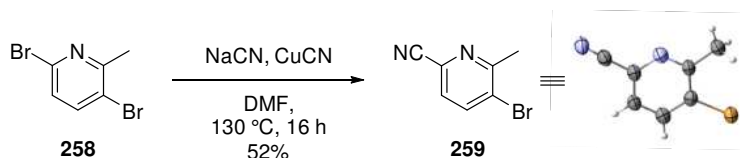
Auch bei Versuchen der Anbringung einer transmetallierenden Gruppe in der Benzylposition in Verbindung **250** wurde lediglich der Boc-Transfer erhalten. Versuche ein mit Schutzgruppen am Amin versehenes Pyridin **256** in einer Substitution einzusetzen ergab kein erwünschtes geschütztes Substitutionsprodukt **257** (Schema 82). Dazu wurde das Pyridindiamin **237** mit Trifluoracetat zunächst selektiv zweifach geschützt. Die anschließende Substitution an **236** ergab lediglich Zersetzung des Pyrimidins.



Schema 82: TFA Schützung des Pyridindiamins **237** und versuchte S_NAr am Pyrimidinchlorid **236**.

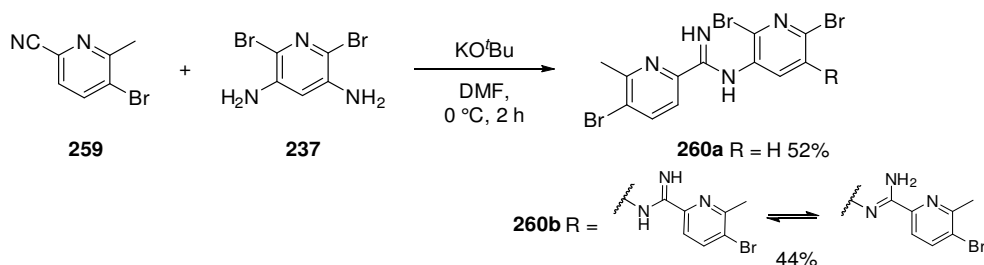
Da das selektive Schützen des sekundären Amins nicht möglich war (bzw. im Falle von Boc die Folgechemie nicht funktionierte), konnte weder ein erster Ring geschlossen, noch ein weiteres Pyrimidin zur symmetrischen Verbindung angebracht werden. Deshalb wurde an dieser Stelle erneut über ein anderes Startmaterial nachgedacht. Das Nitril **259** (Schema 83) sollte dann anstelle des

Pyrimidins **236** gewählt werden, da es sowohl bessere Löslichkeit (aufgrund des Nitril-Substituenten) als auch höhere Nukleophilie des entstehenden Bispyridoamins aufweisen sollte (verglichen mit Verbindung **247**). Das Nitril konnte dabei einstufig und regioselektiv aus Dibrommethylpyridin **258** in moderaten Ausbeuten synthetisiert werden.^[130] Die Regioselektivität wird durch die stärker aktivierte C2-Position erhalten (die negative Ladung während des Nitrilangriffs ist am Pyridinstickstoff stabilisiert) und konnte mittels einer Kristallstruktur (Datensatz jedoch zu schlecht für eine Publikation) nachgewiesen werden.



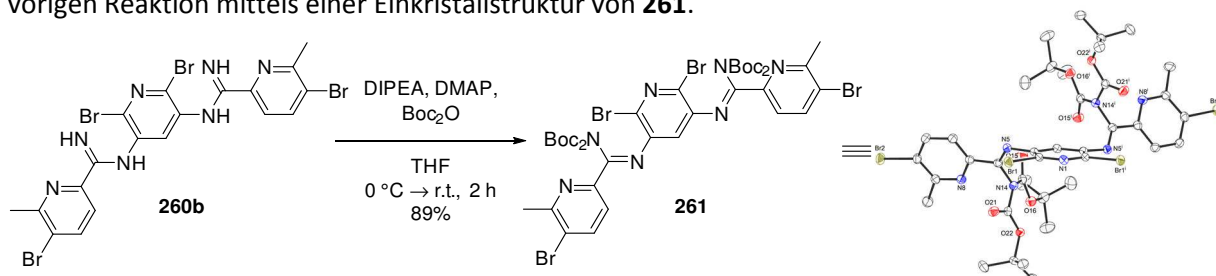
Schema 83: Regioselektive Einführung eines Nitrils am Dibrompyridin **258** und dessen Kristallstruktur.

Anschließend wurde die bereits für das Pyrimidin etablierte Umsetzung der S_NAr auf dieses Substrat übertragen. Zunächst schien in guten Ausbeuten das Mono- als auch das Disubstitutionsprodukt erhalten worden zu sein (Schema 84). In der Realität hat das deprotonierte Pyridindiamin **237** jedoch das Nitril in **259** angegriffen, sodass ein Gemisch aus Amidin **260a** und dem doppelten Amidin **260b** erhalten wurde. Dieses konnte jedoch erst erfolgreich in der Folgestufe nachgewiesen werden. Ob das Amidin in der Tautomerform **260b** oder (NH_2) -**260b** vorliegt ist durch Auswertung der Analytik nicht ersichtlich (Amin-Signal ist im 1H -NMR-Spektrum stark verbreitert).



Schema 84: Vermeintliche Substitution des Bromids und beobachtete Bildung zweier Amidine **260a** und **260b**.

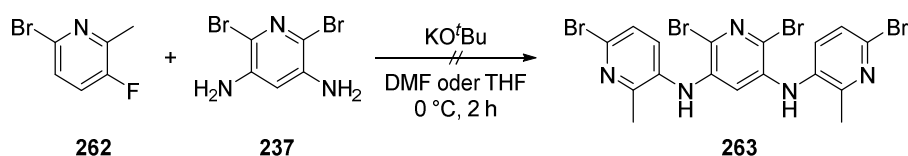
Das vermeintliche Substitutionsprodukt **260b** (das doppelte Amidin) wurde mit Boc-Schutzgruppen versehen (Schema 85). Nach dieser Reaktion gelang der Strukturnachweis der Amidinbildung aus der vorigen Reaktion mittels einer Einkristallstruktur von **261**.



Schema 85: Boc Schützung der Amidine zu Verbindung **261** und dessen Kristallstruktur.

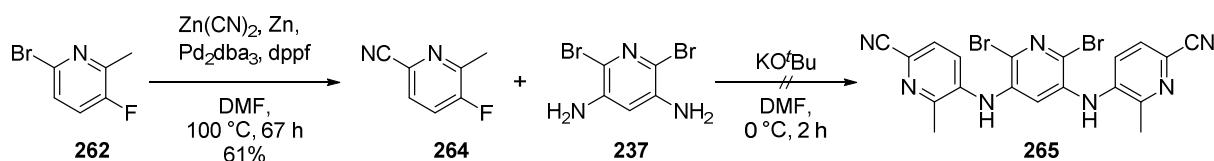
Dieses Produkt zu unterdrücken galt es in den nächsten Versuchen. Dazu sollte eine HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung zum erwünschten Dimeren Produkt führen.^[115] Entsprechende Reaktionen (mit ähnlichen und gleichen Bedingungen wie für das Pyrimidin **236** siehe Schema 76

Seite 45) ergaben jedoch kein erwünschtes Produkt. Deshalb sollte versucht werden die Abgangsgruppe des Bromids in Verbindung **259** zu verbessern, sodass der Angriff am Nitril unterdrückt werden könnte. Außerdem könnte das Nitril erst später eingeführt werden. Deshalb sollte am Bromfluorpyridin **262** die S_NAr versucht werden (Schema 86). Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen konnte das erwünschte Produkt nicht erhalten werden. Die Reaktion verlief unselektiv und ergab viele unterschiedliche Verbindungen, die nicht eindeutig charakterisiert werden konnten. Zwar sollte Fluorid die bessere Abgangsgruppe sein, aber als Konkurrenz sollte eine Substitution des an C2 gebundenen Bromids in Betracht gezogen werden.



Schema 86: Versuche der Fluorid Substitution in Verbindung **262**.

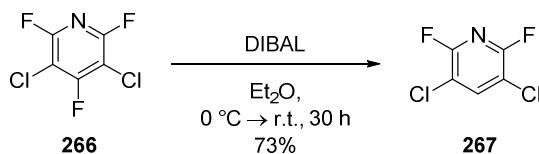
Zudem war die Substitution am Nitril Derivat **264** nicht erfolgreich. Dazu wurde zunächst das Nitril über eine NEGISHI-Reaktion dargestellt^[131] und anschließend mit den bekannten Bedingungen der S_NAr umgesetzt (Schema 87).



Schema 87: NEGISHI-Reaktion zum Nitril substituierten Pyridin **264** und versuchte S_NAr .

6.2 Synthese ausgehend von Tetrahalopyridin **267**

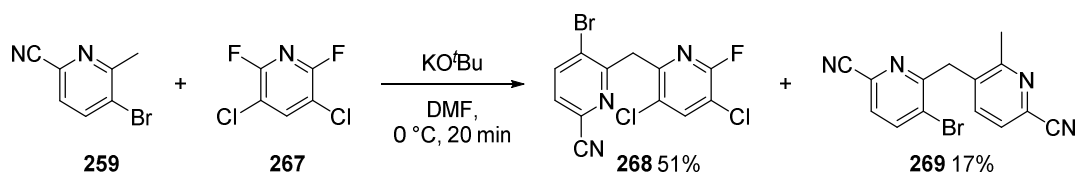
Da diese alternativen Versuche nicht erfolgreich waren, sollte anschließend versucht werden zunächst eine Methylenbrücke zwischen dem mittleren Pyridin und einem Pyridin/Pyrimidin der äußeren Ringe aufzubauen. Dazu wurde ein neues zentrales Pyridin synthetisiert, welches bessere Abgangsgruppen trägt. Es wurde ausgehend von 3,5-Dichlor-2,4,6-trifluorpyridin (**266**) das reaktivere Fluorid an C4 durch ein Hydrid substituiert. Dies konnte in guten Ausbeuten von 73% erhalten werden, indem **266** mit DIBAL bei r.t. umgesetzt wurde (Schema 88).^[132]



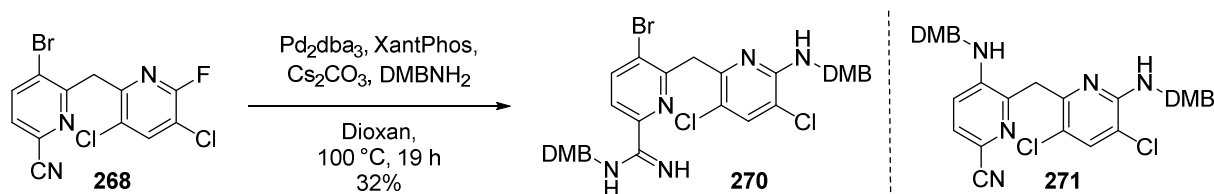
Schema 88: S_NAr des Fluorids an C4 in **266** durch ein Hydrid.

Die gefolgte S_NAr konnte dann mit den etablierten Bedingungen durchgeführt werden und ergab erstmalig ein methylenverbrückendes Bipyridin **268** in 51% Ausbeute (Schema 89). Dabei fiel in geringen Mengen das Nebenprodukt einer Dimerisierung des Edukts **259** an, welches in keinem Ansatz

unterdrückt werden konnte. Erstaunlich ist, dass die für S_NAr desaktivierte C3-Position des Pyridins angegriffen wurde und die schlechtere Abgangsgruppe eines Bromids (verglichen mit Fluorid) substituiert wurde.



Schema 89: Substitution des Fluorids an C2 durch die deprotonierte Benzylposition zum Aufbau einer Methylenbrücke. Ein anschließender Kreuzkupplungsversuch zur Einführung eines Amins ergab erneut die Bildung eines Amidins **270** statt des erwünschten HARTWIG-BUCHWALD-Produkts **271**. Des Weiteren wurde beobachtet, dass das Fluorid an C2 des Pyridins ebenso substituiert wurde. Diese Position ist also aktiviert für weitere S_NAr .



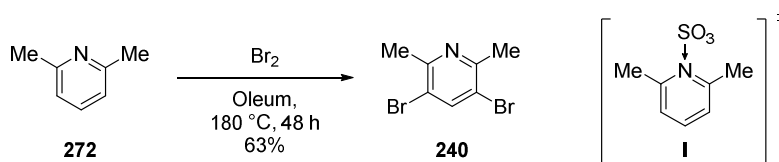
Schema 90: Versuchte Kreuzkupplung am Brompyridin **268** und erhaltenes Amidin **270**.

Problematisch ist für einen weiteren Versuch der Substitution mit einem Kohlenstoff-Nukleophil, dass die neu erzeugte Methylenbrücke in **268** acider ist, als das zu deprotonierende Nitrilpicolin **259**. Dadurch wird das Elektrophil stets zuerst deprotoniert, wobei die negative Ladung in beiden Aromaten durch Mesomerie stabilisiert sein sollte. Dadurch sinkt die Elektrophilie am C2-F und ein deprotoniertes Nitrilpicolin **259** kann nicht mehr an C2 angreifen, sondern es entsteht erneut das gezeigte Nebenprodukt **269**, was die Beobachtungen in weiteren Versuchen mit einem Überschuss Base erklärt.

6.3 Synthese ausgehend von 2,6-Lutidin (**272**)

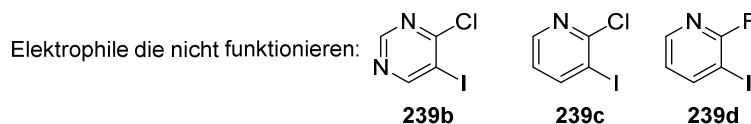
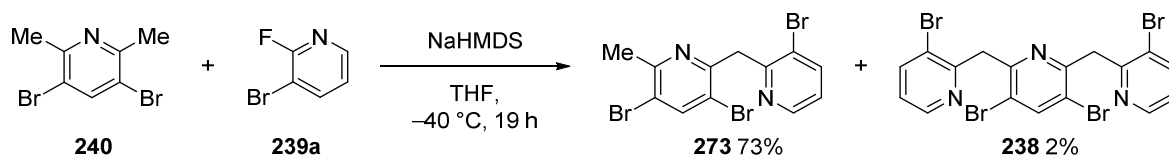
Um die zuletzt genannten Probleme zu umgehen sollte fortan die Deprotonierung in Benzylposition zweifach am mittleren Ring stattfinden. Dazu sollte analog zu Schema 71 ein Lutidin, welches zwei Halogensubstituenten trägt synthetisiert werden. Anschließend könnten käufliche Halogenpyrimidine (an C4) oder Halogenpyridine (an C2) substituiert werden.

Eine Bromierung von Lutidin **272** ist literaturbekannt und konnte in moderaten Ausbeuten das Dibromlutidin **240** darstellen.^[121,122] Dazu wurde das Edukt in Oleum (rauchender Schwefelsäure mit 25% SO_3) suspendiert und bei 180 °C elementares Brom zugetropft (Schema 91).



Schema 91: Bromierung von Lutidin **272**.

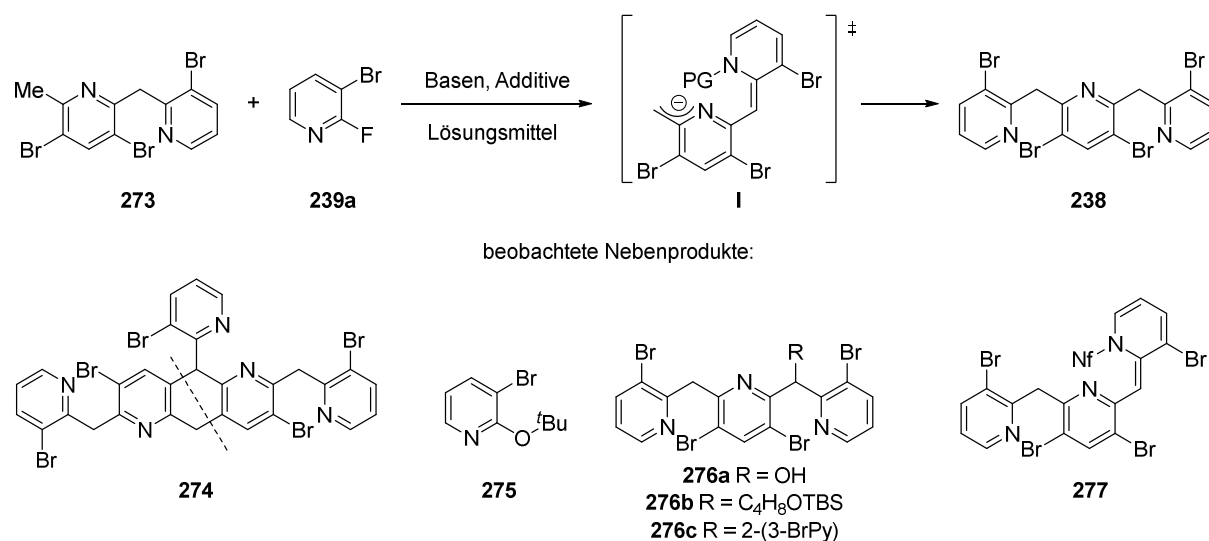
Die Autoren erklären die ungewöhnliche Reaktivität des Lutidins durch die Ausbildung eines neutralen Pyridin-SO₃-Komplex (**I**). Dadurch kann eine selektive Bromierung mit *in situ* gebildeten Perbromiden realisiert werden, sowie die Desaktivierung als Pyridinium-Ion verhindert werden. Außerdem wird beschrieben, dass Brom in Oleum ein extrem starkes Elektrophil (möglicherweise in Form von Perbromiden) ausbildet. Deshalb ist die Verwendung von Oleum unabdingbar. Anschließend konnte die S_NAr erneut untersucht werden. Dazu wurde Dibromlutidin **240** mit unterschiedlichen Basen deprotoniert und mit einem geeigneten heteroaromatischen Elektrophil **239** abgefangen. Schema 92 zeigt die optimierten Bedingungen sowie Elektrophile, welche nicht erfolgreich in der S_NAr eingesetzt werden konnten. Erfolgreich konnte 3-Brom-2-fluorpyridin (**239a**) als Elektrophil verwendet werden, sodass die hier weiter beschriebene Synthese sich mit einem Pentaazapentacen **98** befasst (Struktur ebenso berechnet, siehe Abbildung 1 A auf Seite 3). Iodierte Pyridine (**239c/d**) und Pyrimidin **239b** konnten nicht erfolgreich verwendet werden. Zudem kam es erneut nur zur einfachen S_NAr (aufgrund der erhöhten Acidität an der Methylenbrücke des neu entstandenen Produkts). Das symmetrische Produkt **238** konnte nur in Spuren erhalten werden.



Schema 92: S_NAr durch Deprotonierung am Bromlutidin **240** und abfangen mit unterschiedlichen Heteroaromaten **239**.

Zur Bildung des Bipyridins **273** war es wichtig, dass das Fluorpyridin **239a** in einem Überschuss von mindestens 1.30 Äquivalenten sowie die Base mit mindestens 2.20 Äquivalenten eingesetzt wurden. Versuche das Bipyridin **273** mit unterschiedlichen Basen (i.d.R. HMDS Basen oder NaH) erneut doppelt zu deprotonieren und nach der HAUSER'Schen Regel abzufangen ergab Zersetzung. Auch der Einsatz von mehr Äquivalenten von NaHMDS sowie dem Fluorpyridin **239a** in der ersten S_NAr mit **240** ergab Zersetzung, sowie die Bildung eines Nebenprodukts (vgl. **274** Schema 93). Wurde KO^tBu als Base verwendet, wurde ausschließlich der *tert*-Butylether **275** isoliert (Schema 93). Das Fluorpyridin **239a** ist also zu elektrophil für Alkoholat-Basen. Additive wie Kronenether ergaben keine Effekte. Außerdem wurde versucht mittels *soft enolization* die neue C-C-Bindung aufzubauen, ähnlich wie Sugawara *et al.* es mit Picolinen und Aldehyden beschreiben.^[133] Dies führte nicht zum erwünschten Produkt **238**.

Deshalb sollten unterschiedliche Additive dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden, sodass nach Deprotonierung das entstandene Anion zunächst – ähnlich zu einer Schützung – abgefangen wird, bevor dann ein weiteres Mal deprotoniert werden könnte (nun an der Methylgruppe). So könnte das postulierte Anion **I** entstehen (nach Schema 93). Ob die „Schutzgruppe“ dabei am Pyridinstickstoff oder an der Methylenbrücke sitzt ist nicht klar; beide Fälle sind denkbar und sollten aus sterischen und elektronischen Gründen zum Produkt **238** führen. Bei dieser Idee wurde lediglich auf die eigenen Erfahrungen, sowie Erfahrungen mit Silylenolethern aus der Gruppe aufgebaut.^[44] Vergleichbare Reaktionen an Bipyridinen wurden in der Literatur nicht gefunden. Tabelle 5 gibt einen Überblick über repräsentative Ansätze zu diesen Versuchen.



Schema 93: Versuche der Bildung von **238** via das postulierte Anion **I** sowie beobachtete Nebenprodukte **274-277**. Die gestrichelte Linie in **274** soll den Aufbau der zwei neuen C-C-Bindungen zeigen, um die Bildung einfacher zu verstehen.

Zunächst wurde als Schutzgruppenreagenz TMSCl untersucht. Damit konnte das Produkt **238** in 27% gebildet werden (Eintrag 1). Zusätzlich entstand 39% eines Dimerisierungsprodukts **274** zwischen dem gebildeten Produkt **238** und dem Startmaterial **273**. Die Bildung dieses Nebenprodukts ist unklar, denn wie zuvor gezeigt, sollte C3 des Pyridins für eine S_NAr nicht aktiviert genug sein. Das Nebenprodukt **274** wurde in fast allen Ansätzen beobachtet. In Eintrag 2 wurden die Äquivalente verändert, sodass zusätzlich an der Methylenbrücke ein Alkohol **276a** isoliert wurde (dieser könnte aus einem TMS an dieser Position stammen). Andere Basen (Eintrag 2 & 3) ergaben keinen Umsatz oder waren sehr unselektiv und lieferten das Produkt in niedrigen Ausbeuten. Me₂AlCl als Schutzgruppenreagenz ergab teilweise Zersetzung des Edukts (Eintrag 5). Wurde TBSOTf verwendet (Eintrag 6), so konnte ein neues Nebenprodukt **276b** in 81% isoliert werden. Dabei handelt es sich um einen Angriff und anschließender Öffnung von THF (Schema 93). Folglich koordiniert TBS an das THF und besitzt als Gegenion ein Triflat. Das aktivierte THF kann dann durch deprotoniertes Startmaterial nukleophil angegriffen werden und öffnet das Tetrahydrofuran. Dadurch wird die Methylenbrücke mit einer Alkylkette, welche einen TBS geschützten Alkohol trägt, substituiert. Bei der Verwendung von TBSCl war kein Umsatz zu beobachten (Eintrag 7). Bei den Einträgen 8-12 wurden sowohl Base, als auch die verwendeten Lösungsmittel

variiert. Keiner der Ansätze ergab bessere Ausbeuten des Produkts **238**. THF Spuren im Reaktionsgemisch lieferten stets **276b**. Wurde NfF als Reagenz verwendet (Eintrag 13), so konnte das Nonaflat substituierte Produkt **277** in 25% erhalten werden. Auch dieses Ergebnis konnte nicht verbessert werden. Bei Eintrag 14 sollte das Anion in Form eines Cu-Salzes geschützt werden. Es konnten 21% des Produkts **238** erhalten werden, was jedoch nicht verbessert werden konnte. ZnCl₂ ergab kein erwünschtes Produkt (Eintrag 15). In Eintrag 16-19 wurde versucht die Base und das Schutzgruppenreagenz zu vereinen. So konnte mit TMP₂Zn zwar kein Produkt gebildet werden, jedoch wurde bei der Verwendung von TMPMgCl • LiCl das erwünschte Produkt in bis zu 37% isoliert. TMP fungiert dabei als Base und das entstehende Magnesiumkation sollte im Anschluss die Schutzgruppe darstellen und könnte beide Pyridinstickstoffatome des Bipyridins **273** komplexieren. Wurde die Reaktion bei vergleichsweise hohen Temperaturen von r.t. durchgeführt, kam es außerdem zum Angriff des deprotonierten Produkts **238** an ein weiteres Fluorpyridin **139a** und somit zur Bildung von **276c** in bis zu 41%. So konnte gezeigt werden, dass extrem viele Konkurrenz Reaktionen stattfinden können. Die größte Herausforderung lag also darin eine Balance zwischen der thermischen Stabilität des deprotonierten Bipyridins **I** (auch mit Schutzgruppe), der Elektrophilie des Fluorpyridins **239a** sowie der Stabilität des neu gebildeten und acideren Produkts **238** (verglichen mit dem Bipyridin **273**) einzustellen. Die besten Bedingungen dazu stellt Eintrag 19 dar.

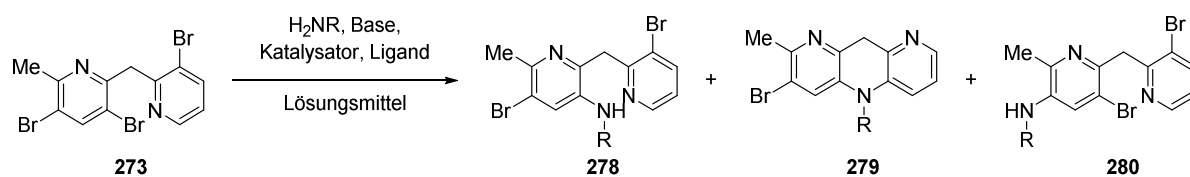
Tabelle 5: Versuche der Bildung von **238** über das postulierte Anion **I**.

Eintrag ^{[115][59]}	PG ^[a]	Base ^[b]	Reaktionsbedingungen ^[c]	Ergebnis ^[d]
1	TMSCl	NaHMDS 1.00 eq; 2.20 eq	THF, -78 °C zu 0 °C, 20 min; 0 °C, 75 min	27% 238 , 39% 274
2	TMSCl 1.10 eq	NaHMDS 1.10 eq; 2.20 eq	THF, -78 °C zu 0 °C, 20 min; 0 °C, 1.5 h	20% 238 , 30% 274 , 11% 276a
3	TMSCl	LiHMDS 1.10 eq; 2.20 eq	THF, -78 °C zu 0 °C, 20 min; 0 °C zu r.t., 23 h	Kein Umsatz
4	TMSCl	KHMDS 1.10 eq; 2.20 eq	THF, -78 °C zu 0 °C, 20 min; 0 °C zu r.t., 2.5 h	Unselektiv, 23% 238
5	Me ₂ AlCl	NaHMDS 1.10 eq; 2.20 eq	THF, -78 °C zu 0 °C, 20 min; 0 °C zu r.t., 2.5 h	Teilweise Zersetzung
6	TBSOTf	NaHMDS 1.05 eq; 2.10 eq	THF, -78 °C zu 0 °C, 20 min; 0 °C, 10 min	81% 276b
7	TBSCl	NaHMDS 1.05 eq; 2.10 eq	THF, -78 °C zu 0 °C, 20 min; 0 °C, 4 h	Kein Umsatz
8	TBSOTf	LiHMDS	MeTHF, -78 °C zu 0 °C, 20 min;	Kein Umsatz

		1.05 eq; 2.10 eq	0 °C zu r.t., 16 h	
9 ^[e]	TBSOTf	NaHMDS 1.05 eq; 2.10 eq	MeTHF, -78 °C zu 0 °C, 20 min; 0 °C zu r.t., 1.5 h	12% 238 , wenig 276b
10 ^[f]	TBSOTf	NaHMDS 1.05 eq; 2.10 eq	Et ₂ O, -78 °C zu 0 °C, 20 min; 0 °C zu r.t., 1.5 h	6% 276b , 25% 274
11	TBSOTf	KHMDS 1.05 eq; 2.10 eq	Toluol, -78 °C zu 0 °C, 20 min; 0 °C zu r.t., 1.5 h	Zersetzung
12	TBSOTf	KHMDS 1.05 eq; 2.10 eq	DMPU, -20 °C zu 0 °C, 20 min; 0 °C zu r.t., 1.5 h	Wenig Umsatz, unselektiv
13	NfF	NaHMDS 1.05 eq; 2.10 eq	THF, -78 °C zu r.t., 14 h; 0 °C zu r.t., 4 h	25% 277 , Edukt
14	CuCl	NaHMDS 1.10 eq; 2.20 eq	THF, 0 °C, 10 min; 0 °C zu r.t., 5 h	21% 238
15	ZnCl ₂	NaHMDS 1.10 eq; 2.20 eq	THF, 0 °C, 10 min; 0 °C zu r.t., 16 h	274 ausschließlich
16 ^[g]	-	TMP ₂ Zn	THF, -20 °C zu r.t., 2 h	Kein Umsatz
17 ^[g]	-	TMPMgCl • LiCl 3.00 eq	THF, -20 °C, 45 min	24% 238
18 ^[g]	-	TMPMgCl • LiCl 2.00 eq; 1.00 eq	THF, -20 °C zu 0 °C, 1 h; r.t., 1.5 h	30% 238 , 41% 276c
19 ^[g]	-	TMPMgCl • LiCl 2.00 eq; 1.00 eq	DME, -20 °C, 1.5 h; -20 °C, 2 h	37% 238

^[a] Sofern nicht anderes vermerkt wurden 1.00 eq des Schutzgruppenreagenzes zugegeben. ^[b] LiHMDS 1 M in MTBE, NaHMDS 1/2 M in THF, KHMDS 0.5 M in Toluol, TMP₂Zn 0.5 M in Toluol, TMPMgCl • LiCl 1 M in THF/Toluol. ^[c] Die Reaktionsführung ist dem experimentellen Teil zu entnehmen. ^[d] Das Reaktionsergebnis wurde mittels DC und ¹H-NMR untersucht. ^[e] Das THF stammt aus der NaHMDS Stammlösung. ^[f] Die NaHMDS Stammlösung wurde im Hochvakuum getrocknet und der erhaltene Feststoff in Et₂O gelöst. ^[g] Die Schutzgruppe soll aus der Base stammen (TMPZn⁺ oder CIMg⁺).

Da das Tripyridin **238** nur in geringen Ausbeuten zugänglich war, sollte zunächst am Bipyridin **273** untersucht werden, ob es möglich ist unter Kreuzkupplungsbedingungen ein Amin einzuführen sowie einen Ring erfolgreich zu schließen (nach Schema 94 Verbindung **279**). Die so etablierten Bedingungen sollten dann auf das Tripyridin **238** übertragen werden.



Schema 94: Einführung einesamins über Kreuzkupplungsbedingungen und mögliche Produkte **278-280** (weitere sind denkbar).

Tabelle 6 stellt die Versuche der Amin-Einführung am Bipyridin **273** dar. Erneut sollte ein PMB geschütztes Amin eingeführt werden. Die Gründe wurden bereits in Kapitel 4.5 auf Seite 36 erläutert. Dazu wurde ein von Hartwig *et al.* etabliertes Katalysator-System verwendet (Eintrag 1), welches 32% Ausbeute eines Produktes lieferte, an dem zwei PMB-Amine eingeführt wurden. Welche der drei Brom-Substituenten eine Kupplungs-Reaktion eingegangen ist, ist nicht eindeutig. Sicher ist jedoch, dass kein neuer Ring bei der Kupplung zustande kam. Bei der Verwendung des zuvor oft verwendeten Katalysator-Systems von Pd⁰ und dem zweizähligen XantPhos-Ligand konnte das Produkt mit zwei Aminogruppen in 16% isoliert werden, sowie 46% **280** (Eintrag 2 und Schema 94). Dabei könnte aus sterischen Gründen bevorzugt das besser zugängliche Bromid die Kupplung eingegangen sein. In Eintrag 3 & 4 wurde das Lösungsmittel variiert und mit Dioxan eine Ausbeute von 68% **280** isoliert. In Eintrag 5 wurde ein anderer Ligand, welcher XantPhos strukturell sehr ähnlich ist, verwendet. Die Ausbeute konnte damit leicht gesteigert werden. In Eintrag 6 wurde untersucht wie sich Sulfonamide in der Kupplung verhalten. Aufgrund der niedrigeren Nucleophilie (verglichen mit PMBNH₂) wurde das Produkt **280** (erneut an der besser zugänglichen Seite) in geringeren Ausbeuten isoliert. Wurden ULLMANN-Bedingungen verwendet, so kam es zur Bildung eines neuen Produkts **278** in 27%. Zusätzlich aber auch zu einem intramolekularen Pyridoindolizin **281** (Abbildung 7 auf Seite 57 mit Kristallstruktur des Produkts) als Hauptprodukt der Reaktion in 62% Ausbeute (Eintrag 7). Positiv ist, dass Kupfer selektiv in eine der beiden gewünschten C-Br-Bindungen inseriert, sodass das Produkt **278** gebildet wird. Durch intramolekularen Angriff des Pyridinstickstoffs auf das Kupfer und anschließender Deprotonierung in Benzylposition entsteht das Nebenprodukt **281**. Da ein intramolekularer Angriff schneller im Vergleich zu einem intermolekularen Angriff verläuft, stellt die Konkurrenzreaktion ein Problem dar. Es wurde versucht durch Zugabe von unterschiedlichen Liganden die Reaktion zum gewünschten Produkt **278** hin zu optimieren. Bei den Einträgen 8-11 konnte keine Verbesserung erzielt werden. Eintrag 12 befasste sich damit ein Tosylamid einzuführen. Hierbei wurde kein erwünschtes Produkt erhalten. Vielversprechend war Eintrag 13, bei dem nach MacMillan *et al.* nickelkatalysiert und lichtinduziert^[134] TosNH₂ einfach in einer der erwünschten Positionen in 39% eingeführt werden konnte. Zusätzlich wurde das Amid auch doppelt an das Bipyridin gekuppelt. Mechanistisch gesehen, wird der Photosensitizer durch sichtbares Licht in seinen Triplett-Zustand angeregt. Nach einem Triplett-Energietransfer auf den nach Nickel-Insertion entstandenen Komplex, wobei der Photosensitizer in den Singulett-Grundzustand fällt, entsteht ein angeregter Nickel-Komplex, welcher eine reduktive Eliminierung eingehen kann.

Tabelle 6: Versuche der Kreuzkupplung am Bipyridin **273**, welches als Testsubstrat dienen sollte.

Eintrag ^[a] ^[115]	R ^[b]	Katalysator und Ligand ^[c]	Base	Reaktionsbedingungen ^[d]	Ergebnis ^[e]
1 ^[135]	PMB 2.50 eq	Pd(OAc) ₂ , JosiPhos SL-J009-1	NaO ^t Bu	DME, 100 °C, 19 h	32% zwei PMBNH ₂
2	PMB 1.20 eq	Pd ₂ (dba) ₃ , XantPhos	Cs ₂ CO ₃	Toluol, 110 °C, 21 h	16% zwei PMBNH ₂ , 46% 280
3	PMB 1.20 eq	Pd ₂ (dba) ₃ , XantPhos	Cs ₂ CO ₃	DME, 90 °C, 23 h	44% 280
4 ^[120]	PMB 2.50 eq	Pd ₂ (dba) ₃ , XantPhos	Cs ₂ CO ₃	Dioxan, 100 °C, 16 h	68% 280
5 ^[136]	PMB 2.20 eq	Pd ₂ (dba) ₃ , DPEPhos	Cs ₂ CO ₃	Toluol, 100 °C, 24 h	66% 280
6	Tos 1.20 eq	Pd ₂ (dba) ₃ , XantPhos	Cs ₂ CO ₃	Dioxan, 100 °C, 16 h	33% 280
7 ^[137]	PMB 2.50 eq	Cu	CsOAc	DMSO, 100 °C, 19 h	62% 281 , 27% 278
8 ^[f] ^[137]	PMB 4.00 eq	CuI	CsOAc	DMSO, 100 °C, 19 h	65% 281 , 15% 278
9 ^[74,114,138]	PMB 1.20 eq	CuI, L-Proilin	K ₃ PO ₄	DMSO, 100 °C, 7 h	Ausschließlich 281
10 ^[139]	PMB 1.20 eq	CuI, DMEDA	Cs ₂ CO ₃	Toluol, 100 °C, 15 h	Ausschließlich 281
11	PMB 4.00 eq	CuI, Cyclohexyldiamin	K ₃ PO ₄	Dioxan, 100 °C, 14 h	Ausschließlich 281
12 ^[140]	Tos 1.50 eq	CuI, Ligand 1	K ₂ CO ₃	DMF, 120 °C, 2 h	Ausschließlich 281
13 ^[134]	Tos 1.50 eq	Ir(ppy) ₂ (bpy)PF ₆ , NiCl ₂ • glyme	TMG	MeCN, 70 °C, 16 h, blaue LED	39% 278 , 32% zwei TosNH ₂

^[a] Die Literaturstellen, welche ähnliche Transformationen beschreiben, sind zu den einzelnen Einträgen angegeben; Quelle ^[115] beschreibt allgemein die Kupplung von (Hetero-)Aromaten mit unterschiedlichen Aminen und wurde daher als Grundlage vieler Reaktionen verwendet. ^[b] Die entsprechenden Äquivalente des Amins stehen unter dem verwendeten Amin. ^[c] Die Abkürzungen der verwendeten Liganden und das intramolekulare Nebenprodukt sind in Abbildung 7 erklärt und gezeigt. ^[d] Die Konzentration des Eduktes betrug 0.2-0.3 M in den angegebenen Lösungsmitteln. ^[e] Das Reaktionsergebnis wurde mittels DC und ¹H-NMR untersucht. ^[f] Das Edukt wurde über einen Zeitraum von 2 h mit einer Spritzenpumpe zugegeben.

Zu Eintrag 13 wurden weitere Ansätze durchgeführt, die alternative Vorschriften, welche aus der Publikation von MacMillan *et al.* zu entnehmen sind, darstellen (Methode B, sowie unterschiedliche Temperaturen und Lösungsmittel).^[134] Diese ergaben keine Verbesserung bzw. kein erwünschtes Produkt.

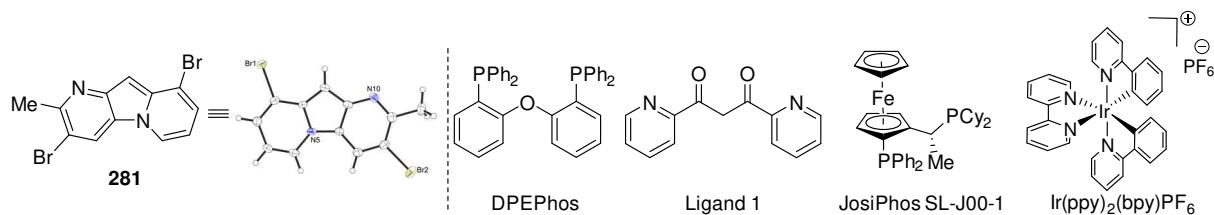
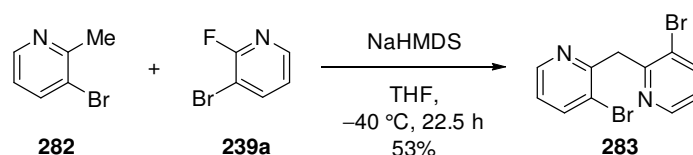
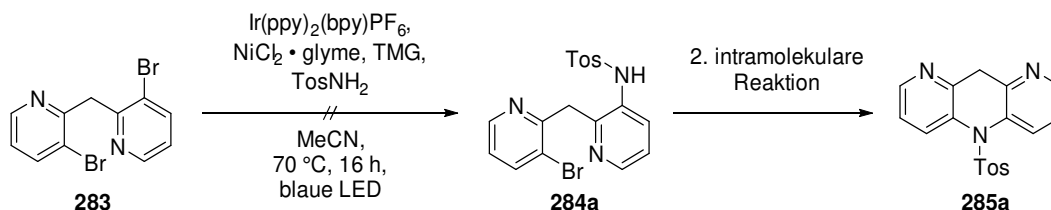


Abbildung 7: Intramolekulares Nebenprodukt **281**, dessen Kristallstruktur sowie verwendete Liganden und Photosensitizer. Um Probleme der Analytik der unterschiedlichen Kupplungsprodukte zu umgehen, wurde zusätzlich ein symmetrisches Brombipyridin **283** synthetisiert (Schema 95). Es sollte mit den bereits gesammelten Erfahrungen der Kreuzkupplungsbedingungen weitere Reaktionen untersucht werden, um den Ring durch doppelte Amin-Kupplung zu schließen.



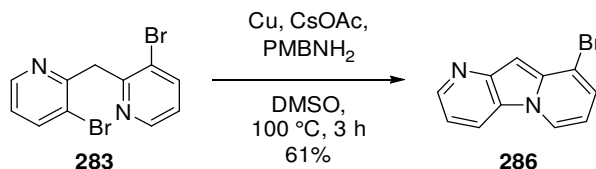
Schema 95: Synthese eines symmetrischen methylenverbrückten Bipyridins **283**.

Zunächst wurde die lichtinduzierte Tosylamid Einführung aus Eintrag 13 in Tabelle 6 an diesem Substrat untersucht.^[134] Das Produkt einer einfachen Tosylamid Einführung **284a** konnte nicht beobachtet werden, lediglich die doppelte Einführung gelang in moderaten Ausbeuten. Dadurch konnte eine zweite intramolekulare Reaktion (S_NAr oder Kupplungen) nicht durchgeführt werden (Schema 96).



Schema 96: Fehlgeschlagene lichtinduzierte Sulfonamidkrekuzkupplung an **283**.

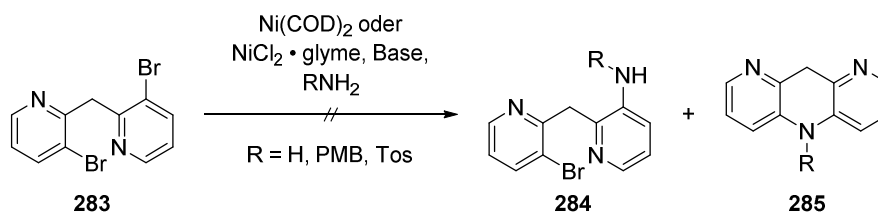
Die bereits verwendeten ULLMANN-Bedingungen^[137] ergaben auch für **283** das intramolekulare Produkt des Pyridoindolizins **286** (diesmal jedoch nur mit einem Br-Substituent, Schema 97).



Schema 97: Intramolekulare ULLMANN-Reaktion zur Bildung eines Pyridoindolizins **286**.

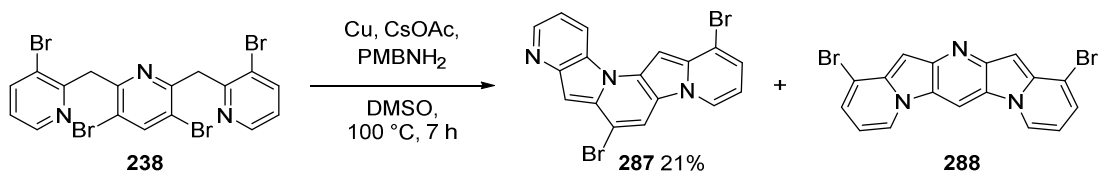
Aufgrund der in Schema 96 durchgeführten Photoreaktion wurde geschlussfolgert, dass Nickel im Vergleich zu Palladium besser in die C-Br-Bindung von **283** insertieren kann. Deswegen wurde versucht unterschiedliche nickeltatalysierte Aminierungen durchzuführen. Es wurden Vorschriften von Buchwald *et al.*^[141], Hartwig *et al.*^[142], Garg *et al.*^[143] und Stradiotto *et al.*^[144] sowie Varianten dieser verwendet. In allen diesen Aminierungen wurde das Edukt **283** erfolgreich reisoliert und nur in

wenigen Reaktionen wurde teilweise Zersetzung festgestellt. So konnte kein erwünschtes Produkt des Typs **284** oder **285** isoliert werden (Schema 98).



Schema 98: Nickelkatalysierte Versuche der Aminierung.

Außerdem wurde in wenigen Ansätzen versucht die erfolgreich in Tabelle 6 (Seite 56) eingesetzten Katalysatorsysteme (zur Einführung eines Amins) auf das Tripyridin **238** zu übertragen. Dazu wurden die Bedingungen der Einträge 1, 4, 5 und 7 verwendet. Zusätzlich wurde Eintrag 4 wiederholt mit einer stöchiometrischen Zugabe von Pd_2dba_3 . Lediglich in einem der Ansätze konnte eine definierte Verbindung isoliert werden (Schema 99). Dabei wurde erneut kupferkatalysiert ein intramolekulares Nebenprodukt gebildet, so wie es auch für das kleinere Bipyridin **273** isoliert wurde. Erstaunlicherweise wurde nicht das symmetrische Pyridobisindolizin **288** erhalten, sondern ein unsymmetrisches Produkt **287** in 21% Ausbeute. Dies sollte entstehen, nachdem zunächst Kupfer am mittleren Pyridin in die C-Br-Bindung insertiert und intramolekular angegriffen wird, bevor Kupfer ein weiteres Mal, dieses Mal am bisher nicht an der Reaktion teilnehmenden Pyridin-Ring, in die C-Br-Bindung insertiert und das Stickstoff-Atom des ehemals mittleren Rings die intramolekulare Reaktion vollzieht. Eine zweite Insertion des Kupfers am „mittleren“ Ring sollte nach der ersten Reaktion aus elektronischen Gründen ungünstig sein.



Schema 99: Bildung eines intramolekularen unsymmetrischen Pyridobisindolizin Nebenprodukts **287**.

Interessant war, dass die Pyridoindolizine eine starke gelbe bis orangene Farbe sowie Fluoreszenz aufwiesen. Deshalb wurden die drei gebildeten Pyridoindolizine mittels UV-VIS-Spektren untersucht und verglichen (Abbildung 8). Auffällig ist, dass das Pyridobisindolizin **287** mit seinem ausgedehnterem π -System eine Verschiebung der höchstwelligen Absorptionsbande (λ_{max}) von etwa 64 nm hin zu höheren Wellenlängen im Vergleich zu den kleineren Pyridoindolizinen **281** und **286** aufweist. Da alle λ_{max} der neuen Verbindungen im sichtbaren Bereich (460 nm für beide Pyridoindolizine **281** und **286** und 524 nm für Pyridobisindolizin **287**) also etwa im Bereich des blauen Lichts liegen, wird dieses absorbiert und die Verbindungen erscheinen in der Komplementärfarbe gelb-orange. Ein Vergleich von **287** mit strukturell verwandten literaturbekannten symmetrischen Benzobisindolizinen von Anthony *et al.* zeigten ein energetisch niedriger liegendes *HOMO-LUMO-Gap* ($\sim 2.0 \text{ eV} = 620 \text{ nm}$).^[145] Interessant wäre also die Synthese eines symmetrischen Pyridobisindolizins **288**, um es mit den

Benzobisindolizinen zu vergleichen und die Rolle des Pyridin-Stickstoffs besser untersuchen zu können. Anthony *et al.* beschreiben außerdem, dass die gebildeten Benzobisindolizine stark säure labil sind und eine Desaktivierung des Kieselgels für die säulenchromatographische Reinigung unabdingbar ist. Dies ist im Einklang mit den eigenen Erfahrungen und geht mit der niedrigen Ausbeute von **287** einher.

UV-Vis Spektren unterschiedlicher Pyridoindolizine

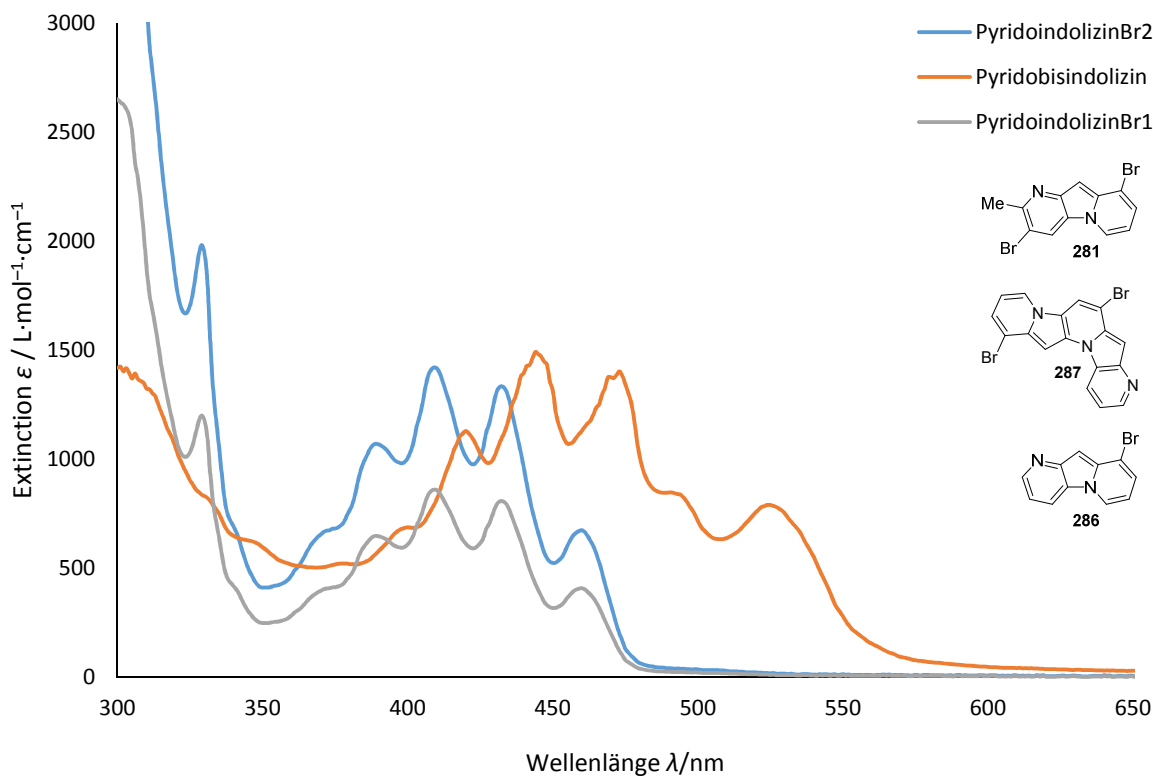
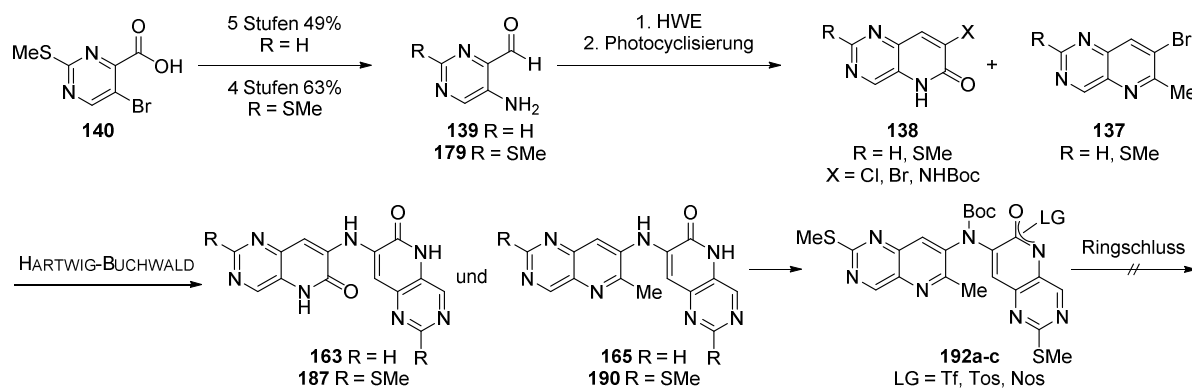


Abbildung 8: Vergleich von UV-VIS-Spektren der dargestellten Pyridoindolizine **281**, **286** und **287**.

Im Rahmen dieses neuen retrosynthetischen Schnitts konnte erfolgreich ein komplexes Tripyridin **238** in moderaten Ausbeuten synthetisiert werden. Dabei war es wichtig eine Base zu verwenden, die *in situ* komplexierende Eigenschaften zeigt und somit als eine Art Schutzgruppe fungieren kann. Dadurch kann das formal erzeugte Dianion als Monoanion mit Schutzgruppe erneut reagieren (vgl. Schema 93 Seite 52). Ein Amin doppelt an die synthetisierten Bipyridine **273** und **283** oder an das Tripyridin **238** zu koppeln, um einen Ringschluss zu erhalten, konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden. Bei der Verwendung von ULLMANN-Bedingungen konnte jedoch ein neuer synthetischer Zugang zu der Substanzklasse der Pyridoindolizine gefunden werden. Diese weisen interessante photochemische Eigenschaften auf, da die *HOMO-LUMO*-Anregungsenergie λ_{max} im Bereich des sichtbaren Lichts liegt.

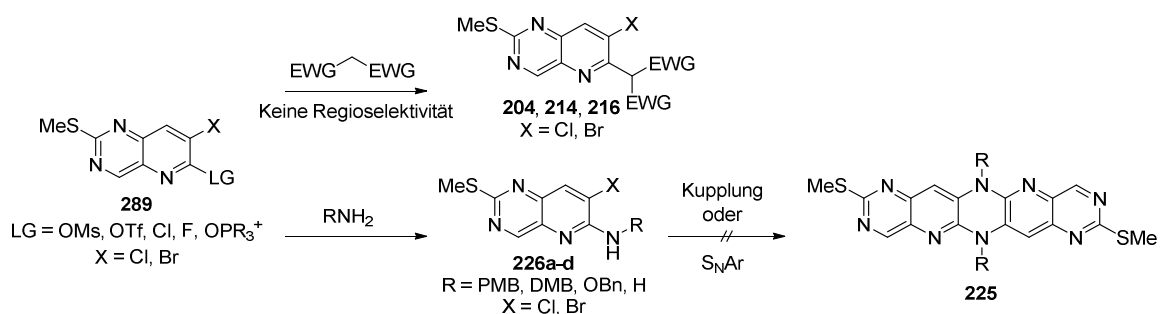
7 Zusammenfassung

In der ersten Hälfte des Teils B der vorliegenden Arbeit konnte erfolgreich eine literaturbekannte Synthese^[48] eines Pyrimidincarbaldehyds **139** reproduziert und im Wesentlichen verbessert werden. Im Anschluss wurden unterschiedlich substituierte Pyridopyrimidine **137** und **138** über eine HWE-Photocyclisierungssequenz in guten Ausbeuten dargestellt und konnten divergent funktionalisiert werden. Der Zugang zu dieser Verbindungsklasse über die genannte Sequenz ist neu und wurde bisher nur für die Synthese von Cumarinen, Chinolinen und Chinolonen angewendet.^[60] Die Verknüpfung der Pyridopyrimidine über eine Stickstoffbrücke konnte erfolgreich mittels HARTWIG-BUCHWALD-Bedingungen erzielt werden und ergab gute Ausbeuten für unterschiedliche Substrate. Anschließend wurden unterschiedliche Derivatisierungen des thiomethylsubstituierten Derivats **190** erzielt, der mittlere Ring konnte aber über verschiedene Reaktionen nicht erfolgreich geschlossen werden (Schema 100).



Schema 100: Erfolgreiche Synthese unterschiedlicher Pyridopyrimidine **137** und **138** sowie deren HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung zu den Bispyridopyrimidinen **163**, **165**, **187** und **190**.

Anschließende Untersuchungen zum Aufbau einer Methylenbrücke zwischen zwei Pyridopyrimidinen des Typs **289** *via* S_NAr erwiesen sich als komplex, da stets Regioisomerenmischungen entstanden, welche nicht voneinander getrennt werden konnten (Schema 101). Es wurden unterschiedliche Abgangsgruppen untersucht und das Problem der Regioselektivität konnte durch eine Pyridon-Aktivierung mittels eines Phosphoniumsalzes gelöst werden. Die Phosphoniumsalz Abgangsgruppenstrategie lies es außerdem zu, unterschiedliche Amin substituierte Pyridopyrimidine des Typs **226** zu synthetisieren, welche mittels Kreuzkupplungsbedingungen dimerisiert werden sollten. Ein Dimerisierungsprodukt **225** konnte jedoch nicht erhalten werden.



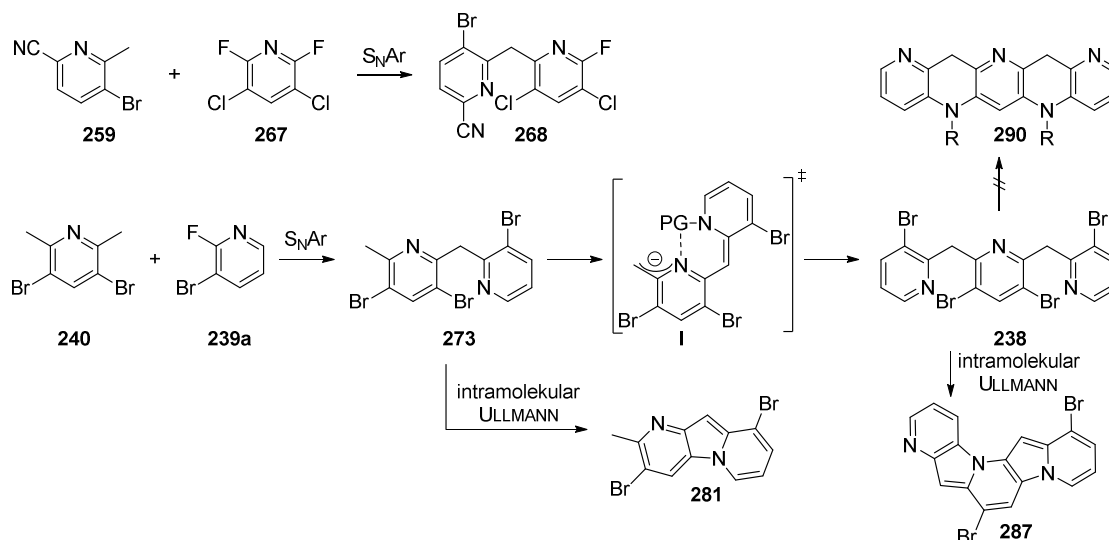
Schema 101: Durchgeführte nukleophile Substitutionen am Pyridopyrimidin des Typs **289**.

In der zweiten Hälfte des Teils B sollte retrosynthetisch vom mittleren Ring der Zielverbindungen ausgegangen werden. So konnte erfolgreich eine $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ durchgeführt werden, um zwei Heteroaromaten über eine Aminbrücke zu verknüpfen (Schema 102). Die Anbringung eines dritten Ringes scheiterte.



Schema 102: Synthese von Amin verbrückten Bisheteroaromaten **246**.

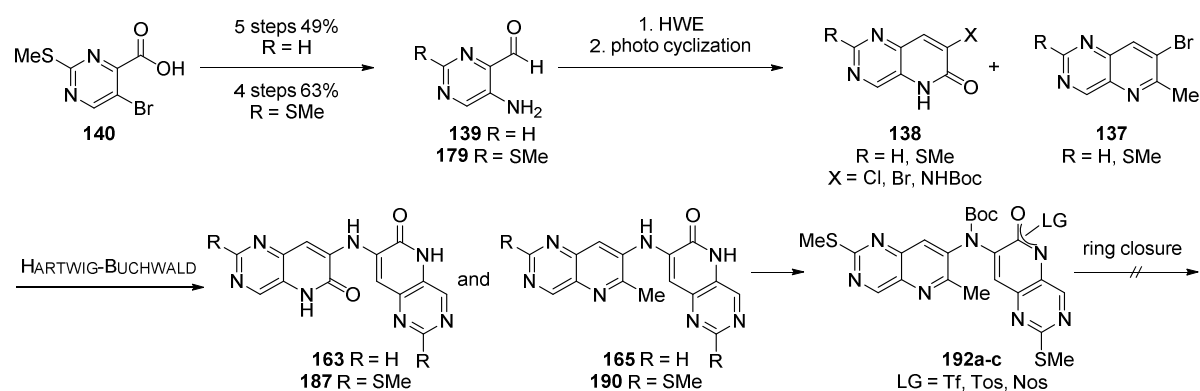
Zudem konnten erfolgreich unterschiedliche methylenverbrückte Bipyridine **268** & **273** synthetisiert werden (Schema 103). Der Einsatz von Basen, welche nach Deprotonierung komplexierende Eigenschaften aufwiesen, ließ es zudem zu ein methylenverbrücktes Tripyridin **238** zu synthetisieren. Amin-Einführungen unter verschiedenen Kreuzkupplungsbedingungen ergaben keinen Ringschluss, sondern die einfache Anbringung eines Amins. Zusätzlich wurde ein neuer synthetischer Zugang zur Stoffklasse der Pyridoindolizine **281**, **286** und **287** durch intramolekulare ULLMANN-Reaktion gefunden. Diese weisen interessante photochemische Eigenschaften auf und könnten zukünftig näher untersucht werden.



Schema 103: $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ zu unterschiedlichen methylenverbrückten Bipyridinen **268** und **273** und Tripyridin **238** sowie neuer synthetischer Zugang zur Stoffklasse der Pyridoindolizine.

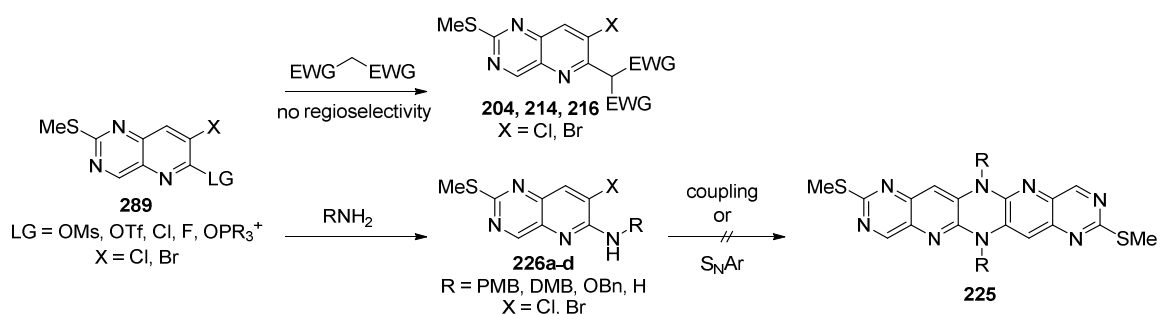
8 Summary

In this project a literature known pyrimidinecarbaldehyde **139** was synthesized^[48] and the reaction sequence was improved. With **139** in hand different substituted pyridopyrimidines **137** and **138** could be synthesized in good yields via a HWE-photo cyclization-strategy which could be further derivatized in a diverse manner (Scheme 1). The access to this compound class via the above mentioned sequence is new and was only used for quinolone-, quinoline- and coumarin-derivatives.^[60] Coupling reaction of two pyridopyrimidines was achieved by using HARTWIG-BUCHWALD-conditions to give nitrogen bridged bispyridopyrimidines **163**, **165**, **187** and **190** in good yield. The thiomethyl substituted derivative **190** could be further functionalized but the successful construction of the middle ring within the azapentacen failed.



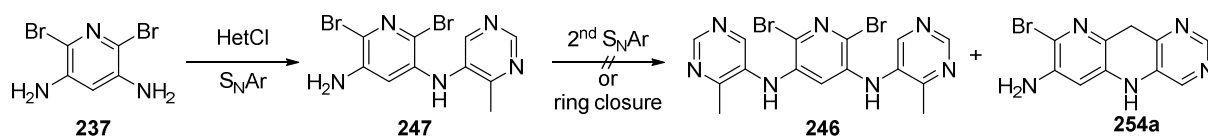
Scheme 1: Successful syntheses of different pyridopyrimidines **137** and **138** and their HARTWIG-BUCHWALD-coupling to bispyridopyrimidines **163**, **165**, **187** and **190**.

Further studies for the construction of a methylene bridged bispyridopyrimidine of type **216c** via S_NAr were complex. In most of the reactions different regioisomers were synthesized which could not be separated (upper reaction pathway Scheme 2). Therefore a variety of leaving groups were studied to control the regioselectivity. A pyridone activation via a phosphonium salt could be used to overcome the selectivity problems. Different amine substituted derivatives of type **226** were synthesized by using the phosphonium salt activation strategy (lower reaction pathway Scheme 2). A dimerization of two equivalents **226** was not successful neither via coupling reaction nor via S_NAr .



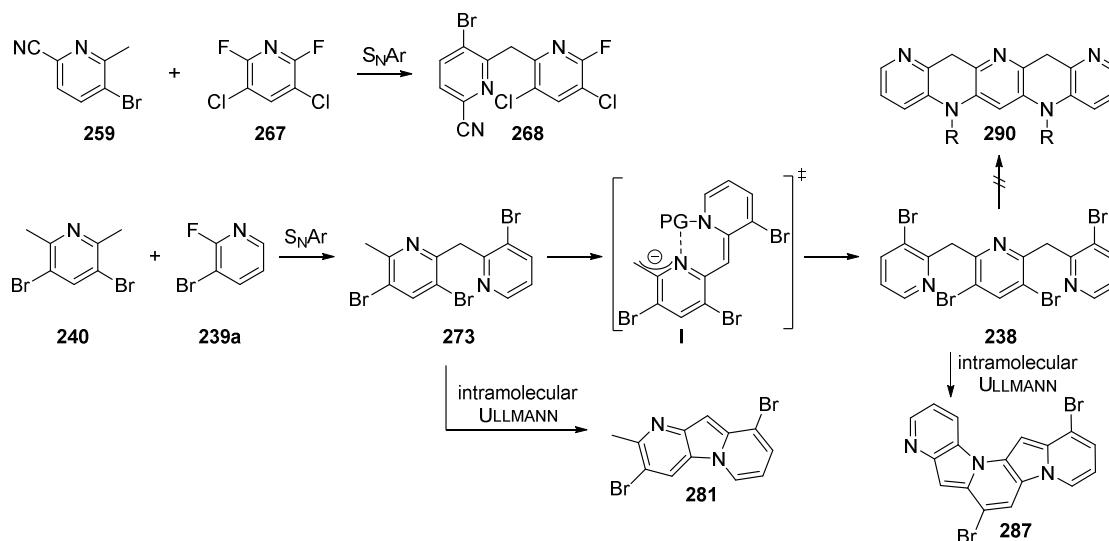
Scheme 2: Different S_NAr with pyridopyrimidines of type **289**.

The second idea of part A started retrosynthetically with the middle ring of the azapentacene core. Amine bridged bisheterocycle **247** could be synthesized via S_NAr (Scheme 3). However the second attachment of an additional heterocycle failed as well as the ring closure.



Scheme 3: Syntheses of amine bridged bisheterocycles via S_NAr .

Nevertheless different methylene bridged bipyridines **268** & **273** could be synthesized via S_NAr (Scheme 4). The key to synthesize a methylene bridged tripyridine **238** was to use a base which can form complex **I** of the obtained bipyridine monoanion so a second deprotonation can occur. Introduction of different amines under various conditions did not result in ring closure but gave access to mono amine substituted derivatives. By using ULLMANN-conditions a new approach to the compound class of pyridoindolizines **281**, **286** and **287** was established. Those show interesting photochemical behavior as their *HOMO-LUMO*-absorption band appears in visible light region.



Scheme 4: S_NAr to different methylene bridged bipyridines **268** and **273** and tripyridine **238** and new synthetic access to compound class of pyridoindolizenes.

9 Experimenteller Teil

9.1 Vorbemerkungen zum experimentellen Teil

Schutzgasarbeiten

Reaktionen mit hydrolyse- sowie sauerstoff-empfindlichen Substanzen wurden unter Einsatz der SCHLENK-Technik durchgeführt. Um die Apparaturen im Feinvakuum auszuheizen und unter Argonatmosphäre zu setzen, wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Drehschiebervakuumpumpe (VACUUBRAND RZ 6, Enddruck 5×10^{-2} mbar) verwendet. Die zum Abmessen von Substanzen verwendeten Spritzen und Kanülen wurden vor dem Gebrauch mehrmals mit Argon gespült.

Soweit nicht anders vermerkt wurden alle kommerziell erhältlichen Reagenzien ohne weitere Reinigung eingesetzt. Alle eingesetzten Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer bei 40 °C und vermindertem Druck destilliert, um höher siedende Verunreinigungen abzutrennen. Wasser wurde durch einen Ionenaustauscher gereinigt. Als Trocknungsmittel der organischen Phase nach wässrigen Aufarbeitungen wurde wasserfreies Na_2SO_4 oder MgSO_4 verwendet.

Reagenzien und Lösungsmittel

Lösungsmittel für Synthesen mit hydrolyse- sowie sauerstoff-empfindlichen Substanzen oder NMR-Lösungsmittel wurden unmittelbar vor dem Gebrauch folgendermaßen getrocknet und gegebenenfalls destilliert:

Deuteriochloroform wurde von der Firma EURISO-TOP® erworben, über 3 Å Molekularsieb gelagert und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Deuterodimethylsulfoxid- d^6 wurde von der Firma EURISO-TOP® erworben, über 3 Å Molekularsieb und unter Argon gelagert und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Diethylether wurde mit Kaliumhydroxid vorgetrocknet, unter Rückfluss über Solvona®-Kugeln der Firma DR. BILGER UMWELTCONSULTING erhitzt, anschließend unter Stickstoff destilliert und gelagert.

N,N-Dimethylformamid wurde von der Firma ACROS ORGANICS erworben, über 3 Å Molekularsieb gelagert und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Methanol wurde über Magnesiumspäne erhitzt und unter Stickstoff destilliert und gelagert.

Methylenchlorid wurde unter Rückfluss mit Calciumhydrid erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert und gelagert.

Tetrahydrofuran wurde mit Kaliumhydroxid vorgetrocknet, unter Rückfluss mit Natrium/Benzophenon erhitzt, anschließend unter Stickstoff destilliert und gelagert.

Toluol wurde unter Rückfluss mit Natrium erhitzt, anschließend unter Stickstoff destilliert und gelagert.

Weitere Reagenzien für hydrolyse- sowie sauerstoff-empfindliche Reaktionen wurden nach den vorherrschenden Standards gereinigt, gelagert und eingesetzt.^[146]

Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden Glasdünnschichtchromatographie-Platten der Firma MERCK, die mit Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄ beschichtet sind, verwendet. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) und durch Eintauchen in eine der folgenden Anfärbe-Lösungen und anschließendem Erhitzen unter Verwendung eines Heißluftföhns.

Cer(IV)sulfat/Molybdätophosphorsäure-Tauchlösung:

24 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \times 4 \text{ H}_2\text{O}$, 0.50 g $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ und 28 mL konzentrierte H_2SO_4 wurden in 160 mL H_2O gelöst.

Kaliumpermanganat-Tauchlösung:

1.5 g KMnO_4 , 10 g K_2CO_3 und 1.25 mL NaOH (10% in H_2O) wurden in 200 mL H_2O gelöst.

Vanillin-Tauchlösung:

1.0 g Vanillin, 10 mL konzentrierte H_2SO_4 und 20 mL Eisessig wurden in 170 mL Methanol gelöst.

Flashchromatographie: Für die säulenchromatographische Reinigung wurde Kieselgel 60 (Partikelgröße 40-63 μm) der Firma MACHEREY-NAGEL als stationäre Phase verwendet. Die Säule wurde mit Watte bestückt und das Kieselgel, welches im Lösungsmittel (-gemisch) aufgeschlämmt wurde als Suspension hineingegeben. Die stationäre Phase wurde dann unter Druck verdichtet. Anschließend wurde das zuvor im Lösungsmittel gelöste und auf Kieselgel adsorbierte Rohprodukt lösungsmittelfrei (durch Entfernen bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer) auf die Säule aufgetragen. Der angelegte Druck konnte mittels eines Einfachgebläses erzielt werden. Der verwendete Eluent ist in der Versuchsbeschreibung angegeben.

Physikalische Daten

Molekulare Massen, Dichten: Alle molekularen Massen M sind in g/mol in eckigen Klammern angegeben. Für Flüssigkeiten sind zusätzlich die Dichten ρ in g/cm^3 in eckigen Klammern durch ein Komma abgetrennt angegeben. Als eingesetzte Menge ist dann ausschließlich das Volumen V in mL angegeben.

Kernresonanzspektroskopie: Die NMR-Spektren wurden bei 300 K an den Spektrometern AV-II 250 MHz, AV-II 300 MHz, AV-III HD 300 MHz, AV-III 500 MHz, AV-III HD 500 MHz und AV-II 600 MHz der Firma BRUKER aufgenommen. Die Messung am AV-II 250 MHz und 300 MHz erfolgte in Automation, während alle anderen Messungen durch die Mitarbeiter der NMR-Abteilung der Philipps-Universität Marburg (G. Häde, C. Mischke, A. Rentzos, Dr. R. Wagner und Dr. X. Xie) durchgeführt wurden.

Als interner Standard diente das Restprotonensignal des verwendeten Lösungsmittels (Aceton- d^6 : ^1H $\delta = 2.05 \text{ ppm}$, ^{13}C $\delta = 29.84 \text{ ppm}$; CDCl_3 : ^1H $\delta = 7.26 \text{ ppm}$, ^{13}C $\delta = 77.16 \text{ ppm}$; $\text{DMSO-}d^6$: ^1H $\delta = 2.50 \text{ ppm}$, ^{13}C $\delta = 39.52 \text{ ppm}$; CD_3OD : ^1H $\delta = 3.31 \text{ ppm}$, ^{13}C $\delta = 49.00 \text{ ppm}$). Die chemische Verschiebung δ ist relativ zu Tetramethylsilan in *parts per million* (ppm) angegeben und bezieht sich

jeweils auf die Mitte eines Kopplungsmusters. Die Angaben zu den Signalformen sind phänomenologisch und beschreiben daher nicht die theoretisch erwartete Multiplizität. Sie werden wie folgt beschrieben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett q = Quartett und quin = Quintett. Konnte keine Multiplizität identifiziert werden, so wurde die chemische Verschiebung des Signals als Bereich (m = Multiplett) angegeben. Alle Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben und beziehen sich auf H-H-, H-F-, H-P-, C-F- oder C-P-Kopplungen. ^{19}F -NMR-Spektren wurden auf CFCl_3 ($\delta = 0.00$ ppm) und ^{31}P -NMR-Spektren wurden auf H_3PO_4 ($\delta = 0.00$ ppm) als externe Standards kalibriert.

Infrarotspektroskopie: Die IR-Spektren wurden in Reinsubstanz an einem FT-IR Spektrometer Alpha der Firma BRUKER gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) angegeben. Die Intensitäten sind mit s (*strong*), m (*medium*) und w (*weak*) angegeben.

Hochauflösende Massenspektroskopie (HRMS): Die *Electron Impact* (EI)-, Elektrospray-Ionisation (ESI)- sowie die Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI)-Massenspektren wurden durch die Mitarbeiter der massenspektroskopischen Abteilung der Philipps-Universität Marburg an einem MAT95 der Firma FINNIGAN sowie einem LTQ-FT der Firma THERMO FISCHER SCIENTIFIC aufgenommen. Die Ionenmassen m/z sind in u angegeben.

Schmelzpunkte: Alle Schmelzpunkte wurden an einem MP70 der Firma METTLER TOLEDO mit einseitig offenen Kapillaren gemessen.

Mikrowelle: Reaktionen in der Mikrowelle wurden in speziellen Mikrowellenröhrchen (10 mL), welche mit einem Rührfisch, sowie einem dazugehörigen IntelliVent-Deckel mit Septum bestückt waren, durchgeführt. Es wurde eine Mikrowelle Discover DU 5393 der Firma CEM eingesetzt. Mit einer Leistung von 60 W wurde das Reaktionsgemisch dann auf die gewünschte Temperatur erhitzt.

UV-VIS-Spektren: Alle UV-VIS-Spektren wurden an einem *Multiscan GO* der Firma *Thermo Scientific* aufgenommen. Die λ_{max} -Werte sind in nm und die ϵ -Werte sind in $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ angegeben.

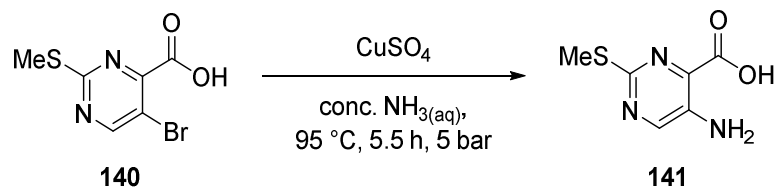
Röntgenstrukturanalyse: Die Einkristall-Röntgendiffraktogramme wurden durch die Abteilung der Kristallstrukturanalyse des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg (R. Riedel, M. Marsch und Dr. K. Harms) an einem *IPDS2*-, *IPDS2T*-, *StadiVari*- oder *D8-Quest*-Diffraktometer der Firma *Stoe* bzw. *Brucker* aufgenommen. Die Analysen der Reflexdaten wurden von Dr. K. Harms durchgeführt.

Sprache

Der folgende Teil der Arbeit ist in englischer Sprache verfasst. Dadurch soll eine mögliche spätere Publikation in den gängigen englischsprachigen Fachzeitschriften vereinfacht werden.

9.2 Synthesis of Pyrimidinecarbaldehyd 139

5-Amino-2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylic acid (**141**)



Carboxylic acid 140	[249.08]	1.00 eq	20.1 mmol	5.00 g
CuSO ₄	[138.21]	0.03 eq	602 μmol	150 mg
NH _{3(aq)}	[17.03]	-	-	32.0 mL

Following a modified patent procedure^[49] in a pressure vessel carboxylic acid **140** (5.00 g, 20.1 mmol, 1.00 eq) and CuSO₄ (150 mg, 602 μmol, 0.03 eq) were dissolved in concentrated ammonia solution (32.0 mL) and heated to 95 °C for 5.5 h during which the pressure increased to 5 bar. The warm reaction mixture was filtered over a pad of celite and activated carbon and rinsed with water (10 mL). The filtrate was cooled to 0 °C and the pH was adjusted to 3 with aqueous HCl (2 M, approx. 250 mL). At a pH-value of 7 a yellow solid started to precipitate which reached a greater extent until pH-value of 3. The precipitate was filtered and washed with aqueous HCl (0.001 M, 10 mL) and *n*-pentane (10 mL). After evaporation of the residual solvents in fine vacuum compound **141** was obtained as yellow solid (3.36 g, 18.1 mmol, 90%). Analytical data was in agreement with the literature.^[49]

TLC: R_f = 0.70 (EtOAc/MeOH 1:1; 1% AcOH was added).

m.p.: 193 °C (MeOH).

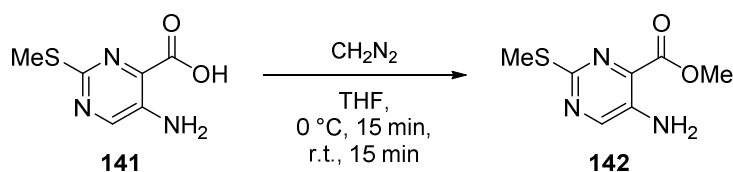
¹H-NMR: 300 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 8.68 (s, 2H, NH₂), 8.44 (s, 1H, CH_{arom}), 2.47 (s, 3H, SCH₃). The acid proton is missing in the spectra probably due to rapid proton exchange with water coming from the NMR-Solvent.

¹³C-NMR: 75.5 MHz DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 167.7 (1C, COOH), 154.8 (1C, C_{arom}SCH₃), 150.3 (1C, CH_{arom}), 140.7 (1C, C_{arom}), 131.5 (1C, C_{arom}), 13.6 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3450 (w), 3288 (w), 3156 (w), 2933 (w), 2737 (w), 2622 (w), 2199 (w), 2179 (w), 2139 (w), 2034 (w), 2005 (w), 1965 (w), 1932 (w), 1905 (w), 1674 (s), 1614 (m), 1570 (m), 1537 (w), 1447 (w), 1414 (s), 1338 (w), 1321 (w), 1298 (w), 1230 (s), 1134 (m), 1048 (w), 961 (w), 933 (w), 891 (m), 792 (w), 739 (m), 723 (w), 702 (s).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₆H₇N₃O₂S₁Na₁ [M + Na]⁺: 208.0151, found: 208.0151.

Methyl 5-amino-2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylate (**142**)



Carboxylic acid 141	[185.20]	1.00 eq	5.00 mmol	926 mg
CH ₂ N ₂ (ethereal solution)	[42.04]	1.00 eq	5.00 mmol	approx. 20 mL
THF	[72.11]	-	-	12.0 mL
For CH ₂ N ₂ solution:				
Diazald®	[214.24]	1.00 eq	7.00 mmol	1.50 g
NaOH	[40.00]	5.36 eq	37.5 mmol	1.50 g
Ether	[74.12]	-	-	14.0 mL
Ethanol	[46.07]	-	-	3.00 mL
H ₂ O	[18.02]	-	-	2.40 mL

Carboxylic acid **141** (926 mg, 5.00 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (12.0 mL) and cooled to 0 °C. An ethereal solution of freshly distilled CH₂N₂ (approx. 20 mL, 5.00 mmol, 1.00 eq), which was prepared following literature procedure, was added dropwise.^[52] After stirring for 15 min the reaction mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for additional 15 min before glacial acetic acid (3.0 mL) was added slowly. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NaHCO₃-solution (50 mL) and extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure to obtain compound **142** (997 mg, 5.00 mol, quant.) as yellow solid. Analytical data was in agreement with the literature.^[48]

TLC: R_f = 0.24 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

m.p.: 124 °C (EtOAc).

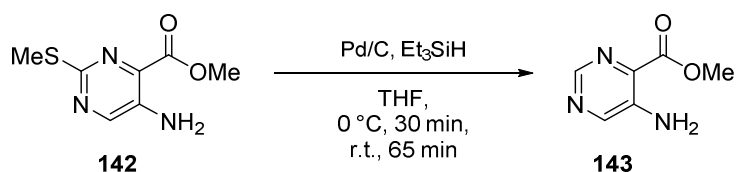
¹H-NMR: 300 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 8.47 (s, 1H, CH_{arom}), 6.54 (s, 2H, NH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.46 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: 75.5 MHz DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 166.2 (1C, COOCH₃), 154.9 (1C, C_{arom}), 150.5 (1C, CH_{arom}), 140.5 (1C, C_{arom}), 130.6 (1C, C_{arom}), 52.1 (1C, OCH₃), 13.5 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3439 (m), 3283 (m), 3200 (m), 3157 (m), 2992 (w), 2947 (m), 2928 (w), 3851 (w), 2198 (w), 2085 (w), 1998 (w), 1927 (w), 1693 (s), 1609 (s), 1568 (m), 1533 (m), 1442 (s), 1413 (s), 1389 (m), 1346 (m), 1323 (m), 1291 (m), 1222 (s), 1152 (m), 1121 (s), 1048 (m), 971 (m), 931 (m), 885 (m), 814 (m), 738 (s), 709 (s), 662 (s), 562 (w), 465 (m), 432 (m).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₇H₉N₃O₂S₁Na₁ [M + Na]⁺: 222.0308, found: 222.0308.

Methyl 5-aminopyrimidine-4-carboxylate (**143**)



Methylthiopyrimidine 142	[199.23]	1.00 eq	3.01 mmol	600 mg
Pd/C (10 wt%)	[106.42]	0.03 eq	90.0 μ mol	96.1 mg
Et ₃ SiH	[116.28, $\rho = 0.73$]	3.00 eq	9.04 mmol	1.44 mL
THF	[72.11]	-	-	4.70 mL

Methylthiopyrimidine **142** (600 mg, 3.01 mmol, 1.00 eq) and Pd/C (10 wt %, 96.1 mg, 90.0 μ mol, 0.03 eq) were suspended in THF (4.70 mL) cooled to 0 °C and Et₃SiH (1.44 mL, 9.04 mmol, 3.00 eq) was added. After 30 min the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for additional 65 min. The reaction was stopped by filtration through a plug of celite and rinsed with EtOAc (100 mL). The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica (EtOAc) to give compound **143** (365 mg, 2.38 mmol, 79%) as pale yellow solid. The yield is only reproducible in this scale and under exact compliance with these reaction times. Analytical data was in agreement with the literature.^[48]

TLC: $R_f = 0.38$ (EtOAc).

m.p.: 187 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 300 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 8.52 (s, 1H, CH_{arom}), 8.42 (s, 1H, CH_{arom}), 6.74 (s, 2H, NH_2), 3.85 (s, 3H, OCH_3).

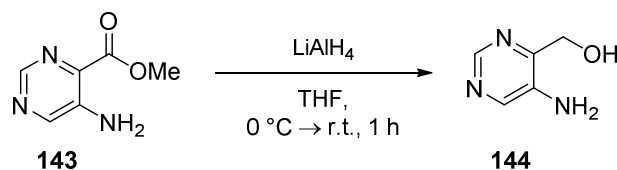
¹³C-NMR: 75.5 MHz DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 166.6 (1C, $COOCH_3$), 148.8 (1C, CH_{arom}), 145.2 (1C, CH_{arom}), 143.5 (1C, C_{arom}), 129.6 (1C, C_{arom}), 52.0 (1C, OCH_3).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3552$ (w), 3462 (m), 3264 (m), 3197 (m), 3137 (m), 3021 (w), 2952 (m), 2840 (w), 2124 (w), 1936 (w), 1840 (w), 1688 (m), 1608 (s), 1572 (m), 1461 (w), 1425 (s), 1442 (s), 1358 (w), 1327 (s), 1275 (m), 1205 (s), 1116 (s), 1047 (m), 970 (m), 901 (m), 870 (m), 814 (m), 713 (s), 668 (s), 599 (w), 541 (w), 462 (s), 420 (m).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_6H_7N_3O_2Na_1$ $[M + Na]^+$: 176.0430, found: 176.0431.

(5-Aminopyrimidin-4-yl)methanol (**144**)

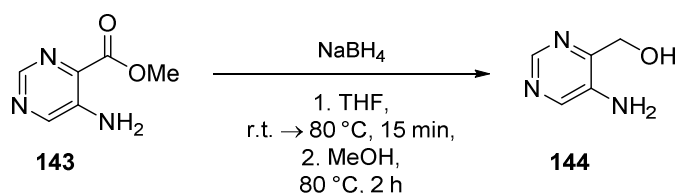
Method A:



Pyrimidine ester 143	[153.14]	1.00 eq	490 μmol	75.0 mg
LiAlH_4	[37.95]	1.07 eq	524 μmol	19.9 mg
THF	[72.11]	-	-	4.50 mL

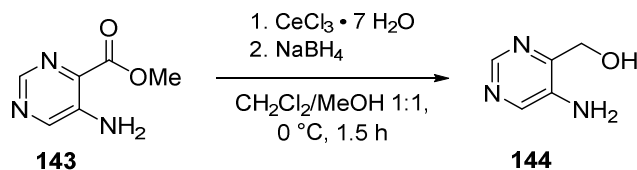
Pyrimidine ester **143** (75.0 mg, 490 μmol , 1.00 eq) was dissolved in THF (4.50 mL) and cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ before LiAlH_4 (19.9 mg, 524 μmol , 1.07 eq) was added portionwise. The reaction mixture was stirred for 1 h during which it was allowed to warm to r.t. Aqueous HCl (2 M, approx. 1 mL) was added until gas evolution stopped. All solvents were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1 to 8:1) to give compound **144** (14.0 mg, 112 μmol , 23%) as brown semisolid.

Method B:



Pyrimidine ester 143	[153.14]	1.00 eq	2.91 mmol	445 mg
NaBH_4	[37.83]	6.00 eq	17.4 mmol	660 mg
THF	[72.11]	-	-	41.5 mL
MeOH	[32.04]	-	-	10.5 mL

Following literature pyrimidine ester **143** (445 mg, 2.91 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (41.5 mL) and NaBH_4 (660 mg, 17.4 mmol, 6.00 eq) was added in one portion.^[48] The reaction mixture was heated at $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 min before MeOH (10.5 mL) was added over 1 h. After heating the resulting solution at $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 h it was allowed to cool to r.t. Aqueous HCl (1 M, approx. 5 mL) was added at $0\text{ }^\circ\text{C}$ until gas evolution stopped. All solvents were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1 to 8:1) to give compound **144** (147 mg, 1.18 mmol, 41%) as brown semisolid.

Method C:

Pyrimidine ester 143	[153.14]	1.00 eq	3.85 mmol	590 mg
CeCl ₃ • 7 H ₂ O	[372.59]	1.02 eq	3.93 mmol	1.46 g
NaBH ₄	[37.83]	4.00 eq	15.4 mmol	583 mg
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	19.0 mL
MeOH	[32.04]	-	-	19.0 mL

Pyrimidine ester **143** (590 mg, 3.85 mmol, 1.00 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (19.0 mL) and cooled to 0 °C before a solution of CeCl₃ • 7 H₂O (1.46 g, 3.93 mmol, 1.02 eq) in MeOH (19.0 mL) was added slowly. After 15 min NaBH₄ (583 mg, 15.4 mmol, 4.00 eq) was added portionwise (gas evolution). The reaction mixture was stirred for 1 h. Aqueous HCl (2 M, approx. 3 mL) was added until gas evolution stopped. All solvents were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 9:1 to 8:1) to give compound **144** (410 mg, 3.28 mmol, 85%) as brown semisolid. Analytical data was in agreement with the literature.^[48]

TLC: R_f = 0.20 (CHCl₃/MeOH 10:1).

m.p.: 159 °C decomposition (MeOH).

¹H-NMR: 300 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 8.33 (s, 1H, CH_{arom}), 8.08 (s, 1H, CH_{arom}), 5.39 (s, 2H, NH₂), 5.29 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, OH), 4.49 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, CH₂).

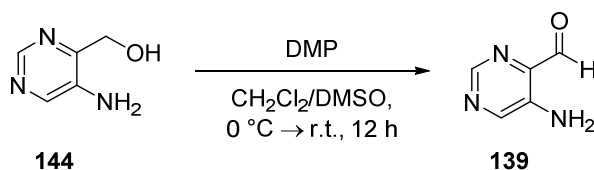
¹³C-NMR: 75.5 MHz DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 150.4 (1C, C_{arom}), 146.3 (1C, CH_{arom}), 141.9 (1C, CH_{arom}), 140.4 (1C, C_{arom}), 62.4 (1C, CH₂).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3332 (s), 3222 (s), 2842 (m), 2409 (w), 2195 (w), 2153 (w), 1738 (w), 1641 (m), 1574 (m), 1444 (m), 1411 (s), 1337 (m), 1261 (m), 1199 (m), 1141 (m), 1054 (s), 894 (m), 796 (w), 729 (m), 633 (m), 544 (m), 504 (m).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₅H₇N₃O₁Na₁ [M + Na]⁺: 148.0492, found: 148.0481.

5-Aminopyrimidine-4-carbaldehyde (**139**)

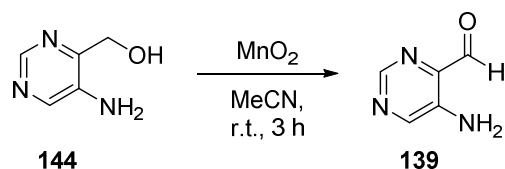
Method A:



Pyrimidine alcohol 144	[125.13]	1.00 eq	376 μmol	47.0 mg
DMP	[424.14]	1.10 eq	413 μmol	175 mg
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	5.00 mL
DMF	[73.09]	-	-	0.10 mL

Pyrimidine alcohol **144** (47.0 mg, 376 μmol, 1.00 eq) was suspended in a mixture of CH₂Cl₂ (5.00 mL) and DMF (0.10 mL), cooled to 0 °C before DMP (175 mg, 413 μmol, 1.10 eq) was added portionwise. The reaction mixture was stirred for 2 h at 0 °C before it was allowed to warm to r.t. and stirred for additional 12 h. Then it was poured into saturated aqueous NaHCO₃-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (EtOAc) to give compound **139** (1.0 mg, 8.1 μmol, 2%) as white solid.

Method B:



Pyrimidine alcohol 144	[125.13]	1.00 eq	400 μmol	50.0 mg
MnO ₂	[86.94]	10.0 eq	4.00 mmol	347 mg
MeCN	[41.05]	-	-	8.00 mL

Pyrimidine alcohol **144** (50.0 mg, 400 μmol, 1.00 eq) was dissolved in MeCN (8.00 mL) and MnO₂ (347 mg, 4.00 mmol, 10.0 eq) was added. The reaction mixture was stirred for 3 h at r.t. before it was filtered over a pad of celite and rinsed with EtOAc (approx. 10 mL) until the filtrate turned colorless. The solvent was evaporated under reduced pressure. Due to decomposition during column chromatography the crude product was used without further purification. Compound **139** (40.0 mg, 324 μmol, 81%) was isolated as pale yellow solid. Analytical data was in agreement with the literature.^[48]

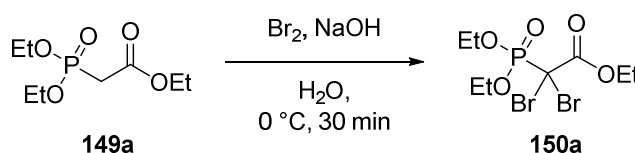
TLC: R_f = 0.62 (EtOAc).

m.p.: 174 °C (EtOAc).

- ¹H-NMR:** 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 10.06 (s, 1H, CHO), 8.72 (s, 1H, CH_{arom}), 8.45 (s, 1H, CH_{arom}), 5.91 (s, 2H, NH₂).
- ¹³C-NMR:** 126 MHz CDCl₃; δ (ppm) = 196.6 (1C, CHO), 148.7 (1C, CH_{arom}), 148.0 (1C, CH_{arom}), 141.2 (1C, C_{arom}), 136.6 (1C, C_{arom}).
- IR:** neat, $\tilde{\nu}$ = 3407 (m), 3285 (w), 3149 (m), 2878 (w), 2670 (w), 2083 (w), 1833 (w), 1689 (m), 1624 (s), 1572 (w), 1463 (w), 1424 (s), 1351 (w), 1299 (w), 1266 (w), 1181 (s), 1057 (m), 891 (s), 797 (w), 772 (m), 746 (w), 665 (s), 600 (w), 554 (w), 475 (s).
- HRMS:** methylacetal: ESI(+); m/z calcd. for C₆H₉N₃O₂H₁ [M + H]⁺: 156.0768, found: 156.0766.

9.3 Syntheses of different Pyridopyrimidines

Ethyl 2,2-dibromo-2-(diethoxyphosphoryl)acetate (**149a**)



Phosphonate 149a	[224.19, $\rho = 1.13$]	1.00 eq	14.7 mmol	3.00 mL
Br ₂	[79.90, $\rho = 3.12$]	5.00 eq	73.3 mmol	1.88 mL
NaOH	[40.00]	10.0 eq	147 mmol	5.87 g
H ₂ O	[18.02]	-	-	14.0 mL

NaOH (5.87 g, 73.3 mmol, 10.0 eq) was dissolved in H₂O (14.0 mL) and cooled to 0 °C before Br₂ (1.88 mL, 73.3 mmol, 5.00 eq) was added dropwise. The solution was stirred for 25 min before phosphonate **149a** (3.00 mL, 14.7 mmol, 1.00 eq) was added dropwise. The deep yellow reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C before it was extracted with CHCl₃ (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude compound **150a** (5.54 g, 14.5 mmol, 99%) was isolated as pale yellow oil and was used for the next step without further purification.

TLC: R_f = 0.66 (EtOAc).

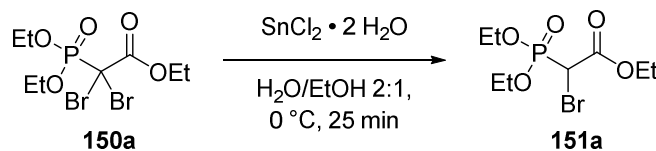
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 4.48–4.30 (m, 6H, 3×CH₂), 1.43–1.34 (m, 9H, 3×CH₃).

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 163.9 (1C, CO₂Et), 66.5 (1C, POCH₂), 66.4 (1C, POCH₂), 64.7 (1C, CO₂CH₂), 47.2 (d, $J = 159.0$ Hz, 1C, PCBr₂), 16.6 (1C, POCH₂CH₃), 16.5 (1C, POCH₂CH₃), 13.8 (1C, CO₂CH₂CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 2983 (w), 2936 (w), 1736 (m), 1474 (w), 1444 (w), 1392 (w), 1368 (w), 1262 (m), 1221 (w), 1162 (w), 1095 (w), 1011 (s), 966 (w), 894 (w), 837 (w), 792 (w), 748 (w), 672 (w), 629 (w), 596 (w), 533 (m), 438 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₈H₁₅Br₂O₅P₁H₁ [M + H]⁺: 380.9097, 382.9077 & 384.9058, found: 380.9103, 382.9081 & 384.9063.

Ethyl 2-bromo-2-(diethoxyphosphoryl)acetate (**151a**)



Phosphonate 150a	[381.98]	1.00 eq	8.33 mmol	3.18 g
SnCl ₂ · 2 H ₂ O	[225.65]	0.98 eq	8.16 mmol	1.88 g
H ₂ O	[18.02]	-	-	16.0 mL
EtOH	[46.07]	-	-	8.00 mL

Phosphonate **150a** (3.18 g, 8.33 mmol, 1.00 eq) was dissolved in EtOH (8.00 mL) and cooled to 0 °C before SnCl₂ · 2 H₂O (1.88 g, 8.16 mmol, 0.98 eq) in H₂O (16.0 mL) was added dropwise. The pale yellow solution was stirred for 25 min before it was extracted with CHCl₃ (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in *n*-pentane (30 mL) and was extracted with H₂O (4×15 mL). The combined aqueous layers were extracted with CHCl₃ (3×50 mL), washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1 to 1:2) to give compound **151a** (2.01 g, 6.62 mmol, 80%) as pale yellow oil.

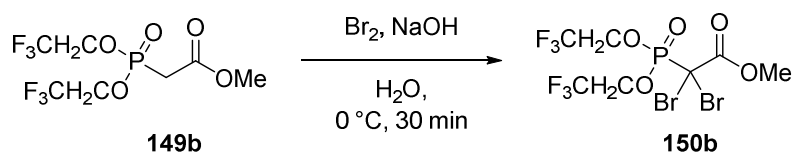
TLC: R_f = 0.44 (*n*-pentane/EtOAc 1:2).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 4.36 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, PCHBr), 4.32–4.25 (m, 6H, 3×CH₂), 1.40–1.30 (m, 9H, 3×CH₃).

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 165.2 (1C, CO₂Et), 64.8 (1C, POCH₂), 64.7 (1C, POCH₂), 63.2 (1C, CO₂CH₂), 35.9 (d, *J* = 145.8 Hz, 1C, PCHBr), 16.5 (1C, POCH₂CH₃), 16.4 (1C, POCH₂CH₃), 14.0 (1C, CO₂CH₂CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 2983 (w), 2937 (w), 1738 (m), 1474 (w), 1445 (w), 1392 (w), 1368 (w), 1257 (m), 1157 (w), 1096 (w), 1013 (s), 972 (w), 857 (w), 793 (w), 757 (w), 711 (w), 514 (m), 436 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₈H₁₆Br₁O₅P₁Na₁ [M + Na]⁺: 324.9811 & 326.9791, found: 324.9815 & 326.9795.

Methyl 2-(bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl)-2,2-dibromoacetate (150b)


Phosphonate 149b	[318.11, $\rho = 1.50$]	1.00 eq	4.49 mmol	1.00 mL
Br ₂	[79.90, $\rho = 3.12$]	3.85 eq	17.3 mmol	443 μ L
NaOH	[40.00]	7.70 eq	34.6 mmol	1.38 g
H ₂ O	[18.02]	-	-	2.70 mL

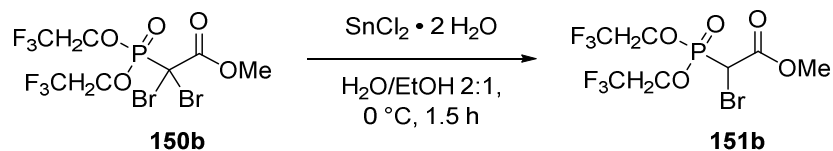
NaOH (1.38 g, 34.6 mmol, 7.70 eq) was dissolved in H₂O (2.70 mL) and cooled to 0 °C before Br₂ (443 μ L, 17.3 mmol, 3.85 eq) was added dropwise. The solution was stirred for 25 min before phosphonate **149b** (1.00 mL, 4.49 mmol, 1.00 eq) was added dropwise. The deep yellow reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C before it was extracted with CHCl₃ (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude compound **150b** (1.34 g, 2.81 mmol, 63%) was isolated as pale yellow oil and was used for the next step without further purification.

TLC: $R_f = 0.71$ (*n*-pentane/EtOAc 1:2).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 4.75–4.40 (m, 4H, 2×POCH₂), 3.96 (s, 3H, CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 2975$ (w), 1736 (m), 1441 (w), 1419 (w), 1292 (w), 1263 (m), 1164 (s), 1101 (w), 1062 (s), 960 (s), 885 (m), 842 (w), 803 (w), 742 (w), 654 (m), 558 (w), 530 (m), 480 (w), 451 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₇H₇Br₂F₆O₅P₁Na₁ [M + Na]⁺: 496.8194, 498.8174 & 500.8155, found: 496.8204, 498.8184 & 500.8163.

Methyl 2-(bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl)-2-bromoacetate (151b)


Phosphonate 150b	[475.90]	1.00 eq	2.80 mmol	1.33 g
SnCl ₂ · 2 H ₂ O	[225.65]	0.96 eq	2.68 mmol	618 mg
H ₂ O	[18.02]	-	-	6.00 mL
EtOH	[46.07]	-	-	3.00 mL

Phosphonate **150b** (1.33 g, 2.80 mmol, 1.00 eq) was dissolved in EtOH (3.00 mL) and cooled to 0 °C before SnCl₂ • 2 H₂O (618 mg, 2.68 mmol, 0.96 eq) in H₂O (6.00 mL) was added dropwise. The pale yellow solution was stirred for 1.5 h before it was extracted with CHCl₃ (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (CH₂Cl₂/acetone 50:1) to give compound **151b** (250 mg, 630 μmol, 23%) as pale yellow oil. Analytical data was in agreement with the literature.^[59]

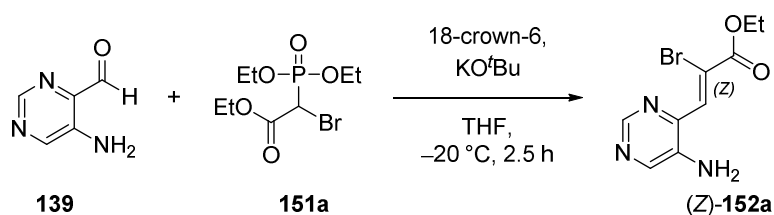
TLC: R_f = 0.61 (*n*-pentane/EtOAc 1:2).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 4.66–4.41 (m, 5H, 2×POCH₂ & PCHBr), 3.87 (s, 3H, CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 2967 (w), 1741 (m), 1439 (w), 1419 (w), 1262 (m), 1162 (m), 1098 (w), 1062 (s), 960 (s), 899 (w), 843 (m), 807 (w), 726 (w), 655 (m), 555 (w), 529 (m), 478 (w), 445 (w).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₇H₈Br₁F₆O₅P₁Na₁ [M + Na]⁺: 418.9089 & 420.9070, found: 418.9093 & 420.9072.

Ethyl (Z)-3-(5-aminopyrimidin-4-yl)-2-bromoacrylate ((Z)-**152a**)



Pyrimidinecarbaldehyde 139	[123.12]	1.00 eq	1.54 mmol	190 mg
Phosphonate 151a	[303.09]	1.10 eq	1.70 mmol	515 mg
18-crown-6	[264.32]	1.20 eq	1.85 mmol	494 mg
KO ^t Bu	[112.21]	1.05 eq	1.62 mmol	186 mg
THF	[72.11]	-	-	15.0 mL

Phosphonate **151a** (515 mg, 1.70 mmol, 1.10 eq) and 18-crown-6 (494 mg, 1.85 mmol, 1.20 eq) were dissolved in THF (15.0 mL) and cooled to -20 °C. KO^tBu (186 mg, 1.62 mmol, 1.05 eq) was added portionwise. After 30 min aldehyde **139** (190 mg, 1.54 mmol, 1.00 eq) was added as solid and the resulting deep brown reaction mixture was stirred for 2.5 h while reaching 0 °C. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (15 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 10:1) to give exclusively (Z)-**152a** (348 mg, 1.28 mmol, 83%) as yellow solid.

TLC: $R_f = 0.20$ (*n*-pentane/EtOAc 1:2).

m.p.: 80 °C (EtOAc).

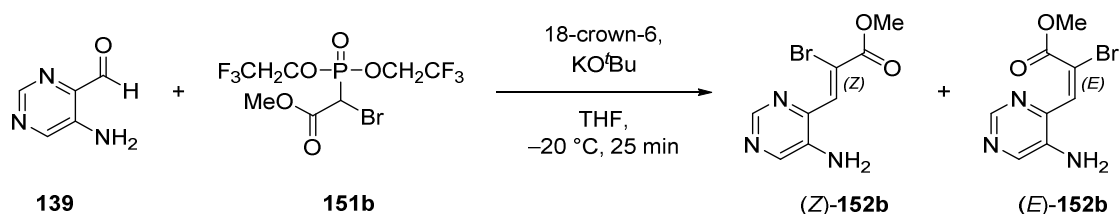
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.73 (s, 1H, CH_{arom}), 8.30 (s, 1H, CH_{arom}), 8.14 (s, 1H, CH_{olef}), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.89 (s, 2H, NH₂), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz CDCl₃; δ (ppm) = 162.2 (1C, COOEt), 149.2 (1C, CH_{arom}), 145.4 (1C, CH_{arom}), 144.5 (1C, C_{arom}), 138.2 (1C, C_{arom}), 135.0 (1C, CH_{olef}), 121.0 (1C, CBr_{olef}), 63.5 (1C, CH₂CH₃), 14.3 (1C, CH₂CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3434$ (w), 3321 (w), 3196 (m), 2972 (w), 2853 (w), 2719 (w), 2107 (w), 1899 (w), 1714 (s), 1647 (w), 1569 (w), 1537 (m), 1449 (w), 1411 (s), 1365 (w), 1343 (w), 1300 (w), 1280 (w), 1248 (s), 1209 (w), 1183 (w), 1166 (w), 1120 (w), 1092 (w), 1023 (s), 968 (w), 904 (m), 860 (w), 831 (w), 798 (w), 769 (w), 744 (w), 726 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₉H₁₀Br₁N₃O₂H₁ [M + H]⁺: 272.0029 & 274.0009, found: 272.0030 & 274.0010.

Methyl (Z)-3-(5-aminopyrimidin-4-yl)-2-bromoacrylate ((Z)-152b) and 2,2,2-Trifluoroethyl (E)-3-(5-aminopyrimidin-4-yl)-2-bromoacrylate ((E)-152b)



Pyrimidinecarbaldehyde 139	[123.12]	1.00 eq	227 μmol	30.0 mg
Phosphonate 151b	[397.00]	1.10 eq	250 μmol	99.2 mg
18-crown-6	[264.32]	1.20 eq	272 μmol	72.7 mg
KO ^t Bu	[112.21]	1.05 eq	238 μmol	27.3 mg
THF	[72.11]	-	-	2.00 mL

Phosphonate **151b** (99.2 mg, 250 μmol , 1.10 eq) and 18-crown-6 (72.7 mg, 272 μmol , 1.20 eq) were dissolved in THF (2.00 mL) and cooled to -20°C . KO^tBu (27.3 mg, 238 μmol , 1.05 eq) was added portionwise. After 30 min aldehyde **139** (30.0 mg, 227 μmol , 1.00 eq) was added as solid and the resulting deep brown reaction mixture was stirred for 25 min. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica

(*n*-pentane/EtOAc 1:2) to give a mixture of (*Z*)-**152b** (43.0 mg, 167 μmol, 73%) and traces of the (*E*)-**152b** as yellow solid.

Analytical data for pure (*Z*)-**152b**:

TLC: $R_f = 0.16$ (*n*-pentane/EtOAc 1:2).

m.p.: 159 °C decomposition (EtOAc).

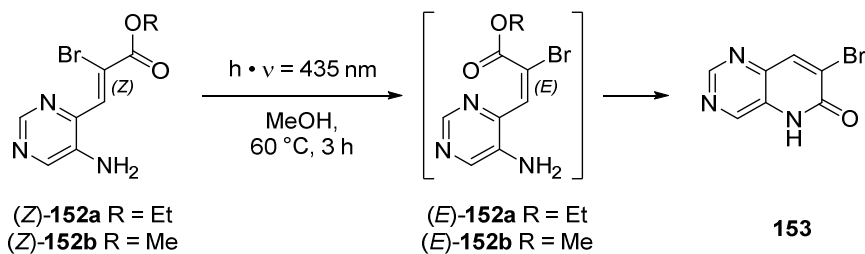
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.75 (s, 1H, CH_{arom}), 8.31 (s, 1H, CH_{arom}), 8.15 (s, 1H, CH_{olef}), 3.93 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR: 126 MHz CDCl₃; δ (ppm) = 162.8 (1C, COOMe), 149.2 (1C, CH_{arom}), 145.4 (1C, CH_{arom}), 144.4 (1C, C_{arom}), 138.2 (1C, C_{arom}), 135.2 (1C, CH_{olef}), 120.3 (1C, CBr_{olef}), 54.1 (1C, CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3584$ (w), 3410 (m), 3326 (w), 3181 (w), 3018 (w), 2955 (w), 2923 (w), 2853 (w), 2718 (w), 2120 (w), 1894 (w), 1716 (m), 1655 (s), 1593 (w), 1568 (w), 1535 (m), 1449 (w), 1413 (s), 1347 (w), 1295 (w), 1254 (s), 1213 (w), 1184 (w), 1127 (w), 1076 (w), 1029 (m), 1004 (w), 952 (w), 935 (w), 898 (m), 828 (w), 766 (w), 736 (m).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₈H₈BrN₃O₂H₁ [M + H]⁺: 257.9873 & 259.9853, found: 257.9875 & 259.9855.

7-Bromopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-one (**153**)



Pyrimidine (<i>Z</i>)- 152a	[272.10]	1.00 eq	814 μmol	210 mg
Pyrimidine (<i>Z</i>)- 152b	[258.08]	1.00 eq	201 μmol	52.0 mg
MeOH	[32.04]	-	-	5 mM

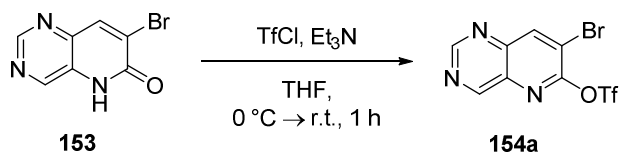
Pyrimidine (*Z*)-**152a** (210 mg, 814 μmol, 1.00 eq) or Pyrimidine (*Z*)-**152b** (52.0 mg, 201 μmol, 1.00 eq) was dissolved in MeOH (5 mM respectively) and heated to 60 °C for 3 h under irradiation of light ($\lambda = 435$ nm). All solvents were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica (EtOAc) to give compound **153** (28.0 mg, 124 μmol, 62% for R = Me or 145 mg, 642 μmol, 79% for R = Et) as pale brownish solid.

TLC: $R_f = 0.33$ (EtOAc).

m.p.: 231 °C decomposition (EtOAc).

- ¹H-NMR:** 500 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 12.68 (s, 1H, NH), 9.03 (s, 1H, CH_{arom}), 8.85 (s, 1H, CH_{arom}), 8.53 (s, 1H, CH_{arom}).
- ¹³C-NMR:** 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 156.8 (1C, NCO), 152.3 (1C, CH_{arom}), 145.6 (1C, CH_{arom}), 141.1 (1C, CH_{arom}), 140.4 (1C, C_{arom}), 131.7 (1C, C_{arom}), 128.3 (1C, CBr_{arom}).
- IR:** neat, $\tilde{\nu}$ = 3312 (w), 3151 (w), 3000 (w), 2901 (w), 2830 (w), 2749 (m), 1931 (w), 1894 (w), 1758 (w), 1653 (s), 1588 (w), 1478 (w), 1443 (w), 1399 (m), 1354 (w), 1308 (w), 1216 (w), 1181 (m), 1155 (w), 1110 (w), 998 (m), 951 (w), 915 (w), 891 (s), 824 (w), 742 (m), 638 (m), 580 (s), 460 (m).
- HRMS:** APCI(+); m/z calcd. for C₇H₄Br₁N₃O₁H₁ [M + H]⁺: 225.9611 & 227.9590, found: 225.9612 & 227.9592.
APCI(-); m/z calcd. for C₇H₃Br₁N₃O₁ [M - H]⁻: 223.9465 & 225.9445, found: 223.9475 & 225.9454.

7-Bromopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl trifluoromethanesulfonate (**154a**)



Pyridopyrimidine 153	[226.03]	1.00 eq	155 μ mol	35.0 mg
TfCl	[168.53, $\rho = 1.10$]	1.10 eq	170 μ mol	19.0 μ L
Et ₃ N	[101.19, $\rho = 0.73$]	1.40 eq	217 μ mol	30.0 μ L
THF	[72.11]	-	-	1.00 mL

Pyridopyrimidine **153** (35.0 mg, 155 μ mol, 1.00 eq) was suspended in THF (1.00 mL) and Et₃N (30.0 μ L, 217 μ mol, 1.40 eq) was added. The suspension was cooled to 0 °C before TfCl (19.0 μ L, 170 μ mol, 1.10 eq) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h while it was allowed to warm to r.t. The brown reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 3:1) to give compound **154a** (30.0 mg, 72.0 μ mol, 47%) as pale yellow solid.

TLC: R_f = 0.31 (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

m.p.: 57 °C (EtOAc).

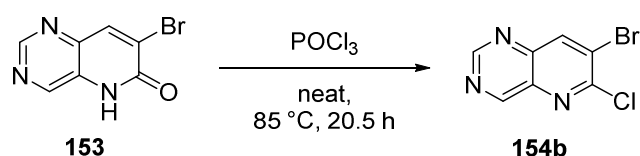
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.59 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 9.48 (s, 1H, CH_{arom}), 8.79 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: 76 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 160.8 (1C, CH_{arom}), 157.5 (1C, CH_{arom}), 151.3 (1C, COTf_{arom}), 146.3 (1C, C_{arom}), 144.9 (1C, CH_{arom}), 136.7 (1C, C_{arom}), 118.6 (q, J = 321.0 Hz, 1C, CF₃), 116.9 (1C, CBr_{arom}).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 72.7 (s, 3F, CF₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3029 (w), 2926 (w), 1935 (w), 1697 (w), 1590 (w), 1572 (w), 1422 (s), 1402 (w), 1337 (w), 1310 (w), 1214 (s), 1188 (w), 1128 (m), 1084 (w), 999 (m), 955 (w), 924 (m), 905 (w), 853 (s), 801 (m), 769 (w), 746 (w), 688 (m), 634 (s), 604 (w), 585 (w), 568 (m), 541 (w), 500 (w), 478 (m), 423 (w).

7-Bromo-6-chloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine (**154b**)



Pyridopyrimidine 153	[226.03]	1.00 eq	104 μmol	23.5 mg
POCl ₃	[153.33, ρ = 1.68]	20.0 eq	2.08 mmol	190 μL

Pyridopyrimidine **153** (23.5 mg, 104 μmol , 1.00 eq) was dissolved in POCl₃ (190 μL , 2.08 mmol, 20.0 eq) and heated to 85 °C for 20.5 h. The brown reaction mixture was poured into saturated aqueous NaHCO₃-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 5:1) to give compound **154b** (15.0 mg, 61.4 μmol , 59%) as pale yellow solid.

TLC: R_f = 0.28 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 133 °C (EtOAc).

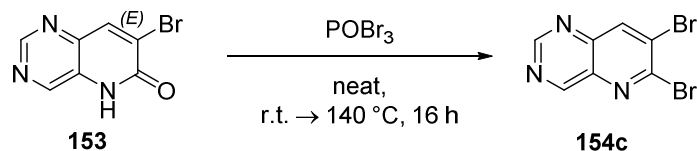
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 9.41 (s, 1H, CH_{arom}), 8.47 (dd, J = 0.9, 0.5 Hz, 1H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 160.4 (1C, CH_{arom}), 156.9 (1C, CH_{arom}), 151.2 (1C, CCl_{arom}), 145.8 (1C, C_{arom}), 138.1 (1C, C_{arom}), 137.9 (1C, CH_{arom}), 136.0 (1C, CBr_{arom}).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3419 (w), 3318 (w), 3216 (w), 3060 (w), 3025 (w), 2990 (w), 2959 (w), 2921 (m), 2852 (w), 1693 (w), 1644 (w), 1582 (m), 1561 (w), 1538 (w), 1442 (m), 1412 (s), 1384 (w), 1346 (w), 1323 (w), 1301 (w), 1277 (w), 1261 (m), 1216 (w), 1169 (w), 1137 (w), 1112 (w), 1079 (s), 1034 (w), 1017 (w), 981 (m), 941 (m), 907 (m), 798 (m), 751 (w), 693 (s), 658 (w), 635 (m), 600 (m), 557 (s), 519 (w), 483 (w), 455 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calcd. for $C_7H_3Br_1Cl_1N_3H_1$ $[M + H]^+$: 245.9249 & 243.9272, found: 245.9249 & 243.9269.

6,7-Dibromopyrido[3,2-d]pyrimidine (**154c**)



Pyridopyrimidine 153	[226.03]	1.00 eq	181 μ mol	41.0 mg
POBr ₃	[286.69]	1.50 eq	272 μ mol	82.1 mg

Pyridopyrimidine **153** (41.0 mg, 181 μ mol, 1.00 eq) and POBr₃ (82.1 mg, 272 μ mol, 1.50 eq) were mixed and heated to 140 °C for 16 h. The brown reaction mixture was allowed to cool to r.t. before it was diluted with saturated aqueous NaHCO₃-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:2) to give compound **154c** (17.0 mg, 58.8 μ mol, 33%) as brownish solid.

TLC: R_f = 0.67 (*n*-pentane/EtOAc 1:2).

m.p.: 183 °C (CHCl₃).

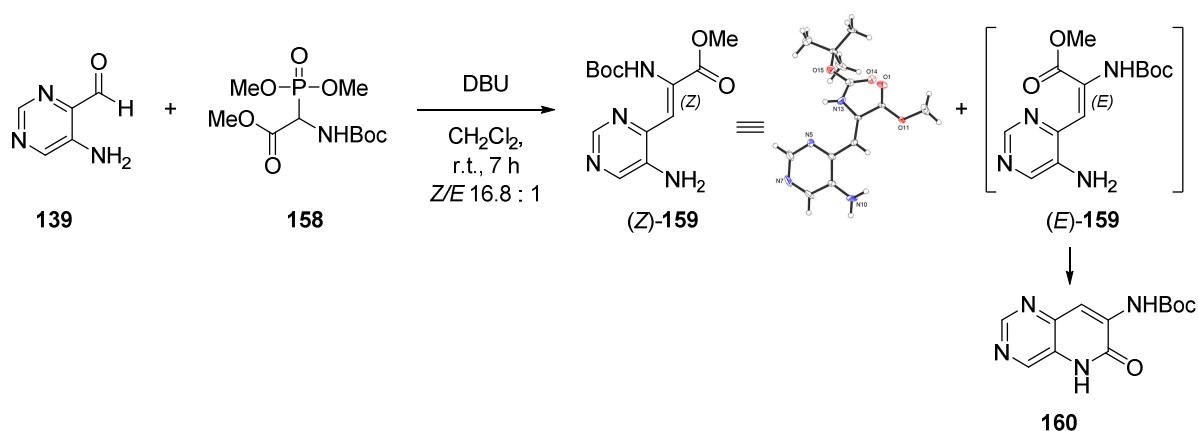
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.58 (s, 1H, CH_{arom}), 9.43 (s, 1H, CH_{arom}), 8.66 (s, 1H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 160.7 (1C, CH_{arom}), 156.9 (1C, CH_{arom}), 146.0 (1C, C_{arom}), 145.7 (1C, C_{arom}), 141.1 (1C, CH_{arom}), 139.0 (1C, CBr_{arom}), 129.3 (1C, CBr_{arom}).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3368 (w), 3021 (w), 2922 (s), 2852 (w), 2341 (w), 2100 (w), 1962 (w), 1928 (w), 1902 (w), 1860 (w), 1727 (w), 1670 (m), 1577 (m), 1553 (w), 1533 (w), 1466 (w), 1439 (m), 1410 (s), 1378 (w), 1340 (w), 1319 (w), 1300 (m), 1276 (w), 1211 (w), 1170 (w), 1119 (s), 1076 (m), 941 (s), 890 (w), 790 (w), 723 (w), 681 (m), 628 (s).

HRMS: APCI(+); m/z calcd. for $C_7H_3Br_2N_3H_1$ $[M + H]^+$: 287.8766 & 289.8746 & 291.8726, found: 287.8769 & 289.8748 & 291.8728.

Methyl (Z)-3-(5-aminopyrimidin-4-yl)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acrylate ((Z)-159) and tert-Butyl (6-oxo-5,6-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)carbamate (160)



Pyrimidinecarbaldehyde 139	[123.12]	1.00 eq	731 μmol	90.0 mg
Phosphonate 158	[297.24]	1.10 eq	804 μmol	244 mg
DBU	[153.33, ρ = 1.02]	1.05 eq	768 μmol	116 μL
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	4.75 mL

Phosphonate **158** (244 mg, 804 μmol, 1.10 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (1.75 mL) and DBU (116 μL, 768 μmol, 1.05 eq) was added. After stirring for 5 min the solution was given to a solution of pyrimidinecarbaldehyde **139** (90.0 mg, 731 μmol, 1.00 eq) in CH₂Cl₂ (3.00 mL). The highly fluorescent yellow reaction mixture was stirred for 7 h at r.t. before it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:2) to give a mixture of (Z)-**159** and the cyclized compound **160** which comes from *in situ* cyclisation of (E)-**159** (overall 223 mg, quant.) as highly yellow solid. The ratio of (Z)-**159** to pyridopyrimidine **160** is 16.8:1 which should reflect the Z/E-ratio during the reaction. Due to poor NOE-contacts in the NMR-spectra (Z)-**159** was proofed by a crystal structure.

Analytical data for pure (Z)-**159**:

TLC: R_f = 0.30 (*n*-pentane/EtOAc 1:2).

m.p.: 205 °C decomposition (CHCl₃).

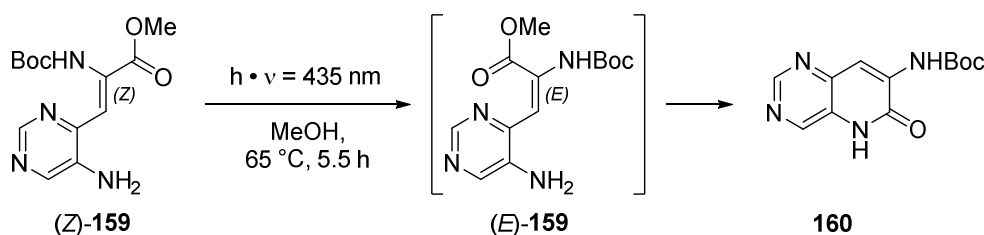
¹H-NMR: 600 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 10.74 (s, 1H, NHBoc) 8.65 (s, 1H, CH_{arom}), 8.18 (s, 1H, CH_{arom}), 6.05 (s, 1H, CH_{olef}), 3.88 (s, 3H, CH₃), 3.83 (s, 2H, NH₂), 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 75.5 MHz CDCl₃; δ (ppm) = 165.8 (1C, COOMe), 152.3 (CNHBoc), 148.6 (1C, CH_{arom}), 146.5 (1C, C_{arom}), 144.4 (1C, CH_{arom}), 137.6 (1C, C_{arom}), 137.5 (1C, NCOO), 103.5 (1C, CH_{olef}), 81.5 (1C, C(CH₃)₃), 52.9 (CH₃), 28.3 (3C, C(CH₃)₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3460 (m), 3373 (m), 3258 (w), 3070 (w), 3003 (w), 2979 (w), 2951 (w), 1727 (w), 1706 (s), 1648 (w), 1629 (m), 1562 (w), 1545 (m), 1437 (s), 1411 (w), 1369 (w), 1335 (w), 1300 (m), 1277 (w), 1243 (m), 1210 (w), 1151 (s), 1061 (m), 1033 (w), 987 (w), 905 (w), 879 (w), 850 (w), 810 (m), 777 (w), 753 (m), 718 (w), 669 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_{13}H_{18}N_4O_4H_1$ [$M + H$] $^+$: 295.1401, found: 295.1402.

tert-Butyl (6-oxo-5,6-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)carbamate (160)



Pyrimidine (Z)- 159	[294.31]	1.00 eq	2.26 mmol	665 mg
MeOH	[32.04]	-	-	90.0 mL

Pyrimidine (Z)-**159** (665 mg, 2.26 mmol, 1.00 eq) was dissolved in MeOH (90.0 mL) and heated to 65 °C for 5.5 h under irradiation of light ($\lambda = 435$ nm). All solvents were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica (EtOAc/MeOH 10:1) to give compound **160** (590 mg, 2.25 μ mol, quant.) as pale yellow solid.

TLC: $R_f = 0.22$ (*n*-pentane/EtOAc 1:3).

m.p.: 331 °C decomposition ($CHCl_3$).

1H -NMR: 500 MHz, $DMSO-d_6$; δ (ppm) = 12.64 (s, 1H, NH), 8.94 (s, 1H, CH_{arom}), 8.71 (s, 1H, CH_{arom}), 8.41 (s, 1H, $NHCO_2^tBu$), 8.13 (s, 1H, CH_{arom}), 1.50 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

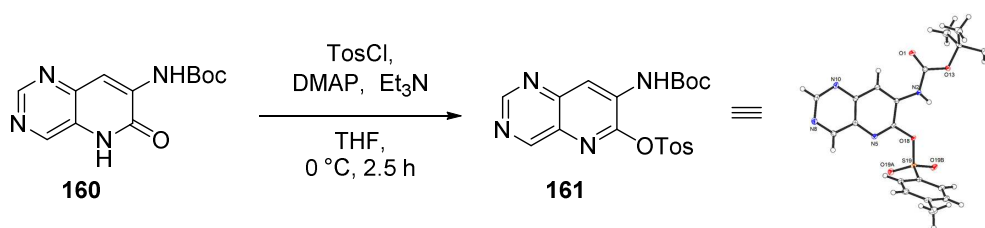
300 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 10.48 (s, 1H, NH), 9.09 (s, 1H, CH_{arom}), 8.73 (s, 1H, CH_{arom}), 8.51 (s, 1H, CH_{arom}), 7.92 (s, 1H, $NHCO_2^tBu$), 1.57 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

^{13}C -NMR: 126 MHz, $DMSO-d_6$; δ (ppm) = 156.1 (1C, NCO), 152.7 (1C, CH_{arom}), 151.8 (1C, C_{arom}), 143.7 (1C, CH_{arom}), 142.8 (1C, CO_2NH), 136.6 (1C, C_{arom}), 127.3 (1C, C_{arom}), 115.2 (1C, CH_{arom}), 81.4 (1C, $C(CH_3)_3$), 27.8 (3C, $C(CH_3)_3$).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3390 (w), 3310 (w), 2972 (w), 2940 (w), 2851 (w), 1734 (m), 1649 (s), 1611 (w), 1590 (w), 1559 (w), 1506 (s), 1451 (w), 1369 (m), 1303 (w), 1253 (m), 1192 (w), 1145 (s), 1032 (s), 948 (w), 926 (w), 898 (m), 850 (m), 787 (w), 762 (w), 705 (m), 635 (w), 610 (m), 591 (w), 521 (w), 463 (w), 439 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_{12}H_{14}N_4O_3H_1$ [$M + H$] $^+$: 263.1139, found: 263.1140.

7-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl 4-methylbenzene-sulfonate (**161**)



Pyridopyrimidine 160	[262.27]	1.00 eq	1.10 mmol	289 mg
TosCl	[190.64]	1.10 eq	1.21 mmol	233 mg
Et ₃ N	[101.19, $\rho = 0.73$]	1.40 eq	1.56 mmol	214 μ L
DMAP	[122.17]	0.10 eq	110 μ mol	13.6 mg
THF	[72.11]	-	-	11.0 mL

Pyridopyrimidine **160** (289 mg, 1.10 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (11.0 mL) and Et₃N (214 μ L, 1.56 mmol, 1.40 eq) was added. The solution was cooled to 0 °C before TosCl (233 mg, 1.21 mmol, 1.10 eq) and DMAP (13.6 mg, 110 μ mol, 0.10 eq) was added. The reaction mixture was stirred for 2.5 h while it was allowed to warm to r.t. The yellow reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1) to give compound **161** (375 mg, 901 μ mol, 82%) as pale yellow solid. The position of the protecting group of compound **161** was proved by a crystal structure.

TLC: R_f = 0.26 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

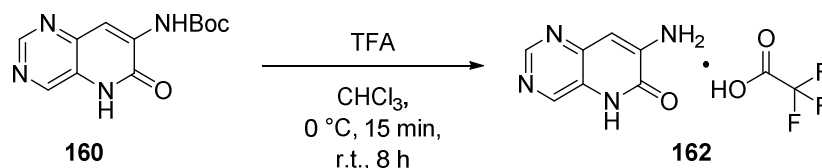
m.p.: 149 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.26 (s, 1H, CH_{arom}), 9.16 (s, 1H, CH_{arom}), 8.99 (s, 1H, CH_{arom}), 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.28 (s, 1H, NHBoc), 2.48 (s, 3H, CH₃), 1.58 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 158.4 (1C, CH_{arom}), 156.2 (1C, CH_{arom}), 151.5 (1C, NCOO), 147.3 (1C, C_{arom}), 147.1 (1C, C_{arom}), 146.7 (1C, C_{arom}), 133.2 (1C, C_{arom}), 132.5 (1C, C_{arom}), 131.2 (1C, C_{arom}), 129.9 (2C, 2×CH_{arom}), 129.8 (2C, 2×CH_{arom}), 122.9 (1C, CH_{arom}), 83.2 (1C, C(CH₃)₃), 28.3 (3C, C(CH₃)₃), 22.0 (1C, CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3358 (w), 3100 (w), 2979 (w), 2923 (w), 1731 (m), 1601 (w), 1568 (w), 1515 (s), 1457 (w), 1422 (m), 1375 (m), 1346 (w), 1307 (w), 1248 (m), 1228 (w), 1195 (w), 1178 (w), 1157 (w), 1136 (s), 1090 (m), 1047 (w), 1018 (w), 946 (w), 921 (m), 856 (w), 808 (m), 785 (w), 730 (s), 701 (w), 659 (m), 616 (w), 587 (s), 546 (s).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₉H₂₀N₄O₅S₁Na₁ [M + Na]⁺: 439.1047, found: 439.1050.

7-Aminopyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-one 2,2,2-trifluoroacetate (162)


Pyridopyrimidine 160	[262.27]	1.00 eq	156 μ mol	41.0 mg
TFA	[114.02, $\rho = 1.48$]	50.0 eq	7.82 mmol	608 μ L
CHCl ₃	[119.38]	-	-	3.00 mL

Pyridopyrimidine **160** (41.0 mg, 156 μ mol, 1.00 eq) was suspended in CHCl₃ (3.00 mL) and cooled to 0 °C before TFA (608 μ L, 7.82 mmol, 50.0 eq) was added dropwise. The solution was stirred for 15 min before it was allowed to warm to r.t. and stirred for additional 8 h. All solvents were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 8:1 to 7:1) to give TFA salt of compound **162** (41.0 mg, 149 μ mol, 95%) as brown solid.

TLC: $R_f = 0.27$ (CHCl₃/MeOH 7:1).

m.p.: 269 °C decomposition (MeOH).

¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 12.12 (s, 1H, NH), 8.67 (s, 1H, CH_{arom}), 8.44 (s, 1H, CH_{arom}), 6.66 (s, 2H, NH₂), 6.65 (s, 1H, CH_{arom}).

The acid proton is missing in the spectra probably due to rapid proton exchange with heteroatoms and water coming from the NMR-solvent. The structure is proved by the ¹³C-spectra with two q of acid-carbons and ¹⁹F-spectra with C₆F₆ as internal standard.

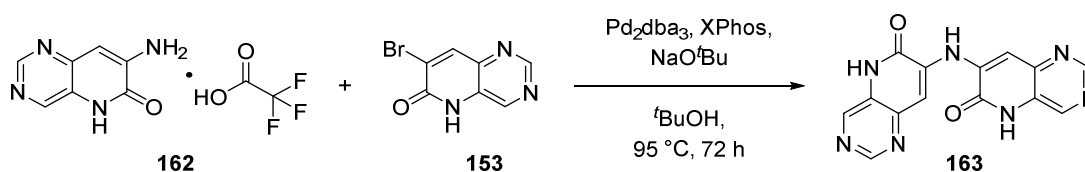
¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 157.7 (q, $J = 30.9$ Hz, 1C, COCF₃), 156.8 (1C, C_{arom}), 152.2 (1C, CH_{arom}), 146.0 (1C, NHCO), 145.1 (1C, C_{arom}), 141.1 (1C, CH_{arom}), 125.2 (1C, C_{arom}), 117.3 (q, $J = 291.5$ Hz, 1C, CF₃), 102.6 (1C, CH_{arom}).

¹⁹F-NMR: 282 MHz, DMSO-*d*⁶; C₆F₆ (1.00 eq); δ (ppm) = -75.8 (s, 3F, CF₃), -164.9 (s, 6F, C₆F₆).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3398$ (m), 3276 (w), 3138 (w), 3006 (w), 2939 (w), 2833 (w), 2765 (w), 2702 (w), 2164 (w), 2018 (w), 1940 (w), 1897 (w), 1674 (m), 1626 (w), 1577 (s), 1503 (w), 1467 (m), 1406 (w), 1366 (m), 1316 (w), 1286 (w), 1193 (m), 1143 (s), 953 (m), 925 (w), 898 (w), 846 (m), 800 (m), 772 (w), 720 (m), 631 (w), 606 (w), 588 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₇H₆N₄O₁H₁ [M + H]⁺: 163.0614, found: 163.0615.

7,7'-Azanediylbis(pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-one) (**163**)



Pyridopyrimidine TFA salt 162	[276.18]	1.00 eq	98 μmol	27.0 mg
Pyridopyrimidine 153	[226.03]	1.00 eq	98 μmol	22.1 mg
Pd ₂ dba ₃	[915.72]	0.05 eq	4.9 μmol	4.5 mg
XPhos	[476.72]	0.10 eq	10 μmol	4.7 mg
NaO ^t Bu	[96.10]	3.50 eq	342 μmol	32.9 mg
^t BuOH	[74.12]	-	-	0.50 mL

Pyridopyrimidine TFA salt **162** (27.0 mg, 98 μmol, 1.00 eq), pyridopyrimidine **153** (22.1 mg, 98 μmol, 1.00 eq), Pd₂dba₃ (4.5 mg, 4.9 μmol, 0.05 eq), XPhos (4.7 mg, 10 μmol, 0.10 eq) and NaO^tBu (32.9 mg, 342 μmol, 3.50 eq) were suspended in ^tBuOH (0.50 mL) and heated to 95 °C for 72 h. All solvents were evaporated from the dark brown solution under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 5:1, 1% AcOH was added) to give symmetric compound **163** (26.0 mg, 85 μmol, 87%) as brownish bad soluble solid.

TLC: R_f = 0.41 (CHCl₃/MeOH 5:1, 1% AcOH was added).

m.p.: >350 °C decomposition (MeOH).

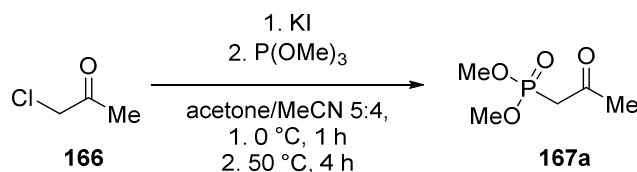
¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 12.71 (s, 2H, 2×NHCO), 9.47 (s, 1H, NH), 8.97 (s, 2H, 2×CH_{arom}), 8.71 (s, 2H, 2×CH_{arom}), 7.79 (s, 2H, 2×CH_{arom}).

¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 158.1 (2C, 2×NCO), 151.8 (2C, 2×CH_{arom}), 144.6 (2C, 2×CH_{arom}), 143.4 (2C, 2×C_{arom}), 136.7 (2C, 2×C_{arom}), 129.0 (2C, 2×C_{arom}), 110.6 (2C, 2×CH_{arom}).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3276 (w), 3068 (m), 3020 (w), 2929 (w), 2853 (w), 2122 (w), 1948 (w), 1688 (s), 1613 (m), 1587 (w), 1551 (w), 1524 (s), 1454 (w), 1402 (w), 1365 (s), 1329 (w), 1296 (w), 1201 (m), 1141 (w), 1028 (w), 940 (w), 903 (m), 822 (m), 756 (m), 675 (w), 640 (m), 587 (s), 526 (w), 480 (w), 459 (m).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₄H₉N₇O₂Na₁ [M + Na]⁺: 330.0710, found: 330.0709.

Dimethyl (2-oxopropyl)phosphonate (**167a**)



Chloroacetone (166)	[95.52, $\rho = 1.15$]	1.00 eq	104 mmol	9.13 mL
P(OMe) ₃	[124.08, $\rho = 1.05$]	1.04 eq	109 mmol	13.2 mL
KI	[166.00]	1.00 eq	104 mmol	17.3 g
Acetone	[58.08]	-	-	14.4 mL
MeCN	[41.05]	-	-	12.0 mL

KI (13.3 g, 104 mmol, 1.00 eq) was suspended in a mixture of acetone (14.4 mL) and MeCN (12.0 mL) and cooled to 0 °C before chloroacetone (**166**, 9.13 mL, 104 mmol, 1.00 eq) was added dropwise. The slurry reaction mixture was stirred for 1 h before P(OMe)₃ (13.2 mL, 109 mmol, 1.04 eq) was added dropwise. The deep brown reaction mixture was heated to 50 °C for 4 h before it was filtered over a pad of Celite, rinsed with acetone (50 mL) and all solvents were evaporated from the filtrate under reduced pressure. The crude product was purified by distillation under reduced pressure (3×10^{-2} mbar, 78 °C) to give compound **167a** (6.31 g, 38.0 mmol, 37%) as colorless oil. Analytical data was in agreement with the literature.^[147]

TLC: $R_f = 0.32$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

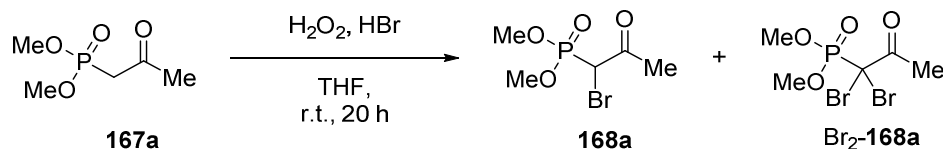
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 3.81 (s, 3H, POCH₃), 3.78 (s, 3H, POCH₃), 3.10 (d, $J = 22.8$ Hz, 2H, PCH₂), 2.32 (s, 3H, COCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 2959$ (w), 2855 (w), 1712 (m), 1461 (w), 1360 (w), 1253 (m), 1185 (w), 1127 (w), 1018 (s), 977 (w), 825 (m), 782 (w), 723 (w), 591 (w), 529 (m), 456 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₅H₁₁O₄P₁Na₁ [M + Na]⁺: 189.0287, found: 189.0289.

Dimethyl (1-bromo-2-oxopropyl)phosphonate (**168a**) and Dimethyl (1,1-dibromo-2-oxopropyl)phosphonate (**Br₂-168a**)

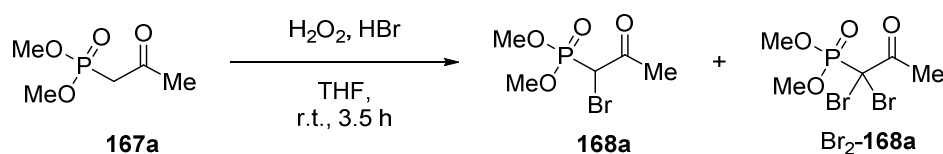
Method A:



Phosphonate 167a	[166.11, $\rho = 1.20$]	1.00 eq	11.4 mmol	1.66 mL
H ₂ O ₂ 35% in H ₂ O	[34.02, $\rho = 1.13$]	1.00 eq	11.4 mmol	984 μ L
HBr 47.6% in H ₂ O	[80.91, $\rho = 1.48$]	1.00 eq	11.4 mmol	1.31 mL
THF	[72.11]	-	-	35.0 mL

Phosphonate **167a** (1.66 ml, 11.4 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (35.0 mL) and H₂O₂ (35% in H₂O, 984 μ L, 11.4 mmol, 1.00 eq) and HBr (47.6% in H₂O, 1.31 mL, 11.4 mmol, 1.00 eq) were added simultaneously over 3 h at r.t. The pale yellow reaction mixture was stirred for additional 17 h at r.t. before it was poured into saturated aqueous NaHCO₃-solution (30 mL) and extracted with EtOAc (3×40 mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1) to give Br₁-compound **168a** (555 mg, 2.27 mmol, 20%) and Br₂-**168a** (805 mg, 2.49 mmol, 22%) both as colorless oil.

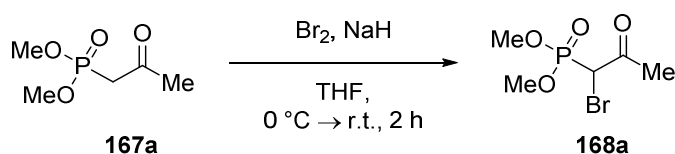
Method B:



Phosphonate 167a	[166.11, $\rho = 1.20$]	1.00 eq	17.7 mmol	2.58 mL
H ₂ O ₂ 35% in H ₂ O	[34.02, $\rho = 1.13$]	1.00 eq	17.7 mmol	1.53 mL
HBr 47.6% in H ₂ O	[80.91, $\rho = 1.48$]	1.00 eq	17.7 mmol	2.04 mL
THF	[72.11]	-	-	55.0 mL

Phosphonate **167a** (2.58 ml, 17.7 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (55.0 mL) and H₂O₂ (35% in H₂O, 1.53 mL, 17.7 mmol, 1.00 eq) and HBr (47.6% in H₂O, 2.04 mL, 17.7 mmol, 1.00 eq) were added simultaneously over 3 h at r.t. The pale yellow reaction mixture was stirred for additional 30 min at r.t. before it was poured into saturated aqueous NaHCO₃-solution (50 mL) and extracted with EtOAc (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by distillation under reduced pressure (3.5×10⁻² mbar, 60 °C) to give a mixture of Br₁-compound **168a** (2.67 g, 10.2 mmol, 58%) and traces of Br₂-**168a** as colorless oil.

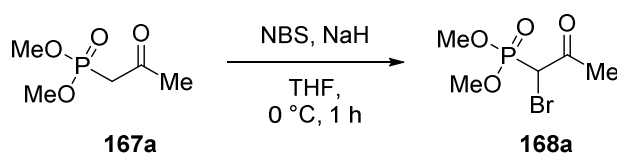
Method C:



Phosphonate 167a	[166.11, $\rho = 1.20$]	1.00 eq	6.87 mmol	1.00 mL
Br ₂	[79.90, $\rho = 3.12$]	2.00 eq	13.7 mmol	352 μ L
NaH (60 wt% in mineral oil)	[23.99]	2.00 eq	13.7 mmol	550 mg
THF	[72.11]	-	-	13.0 mL

NaH (60 wt% in mineral oil, 550 mg, 13.7 mmol, 2.00 eq) was suspended in THF (13 mL) and cooled to 0 °C before phosphonate **167a** (1.00 ml, 6.87 mmol, 1.00 eq) was added dropwise. After 15 min Br₂ (352 μ L, 13.7 mmol, 2.00 eq) was added dropwise. The pale yellow reaction mixture was stirred for 2 h at 0 °C before it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1) to give a mixture of Br₁-compound **168a** (602 mg, 2.46 mmol, 36%) and traces of Br₂-**168a** as colorless oil.

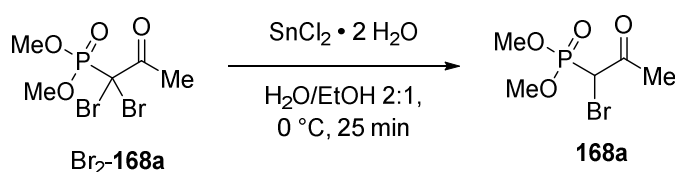
Method D:



Phosphonate 167a	[166.11, $\rho = 1.20$]	1.00 eq	3.03 mmol	0.42 mL
NBS	[177.99]	1.02 eq	3.10 mmol	556 mg
NaH (60 wt% in mineral oil)	[23.99]	1.02 eq	3.10 mmol	124 mg
THF	[72.11]	-	-	15.0 mL

NaH (60 wt% in mineral oil, 124 mg, 3.10 mmol, 1.02 eq) was suspended in THF (15 mL) and cooled to 0 °C before phosphonate **167a** (0.42 ml, 3.03 mmol, 1.00 eq) was added dropwise. After 15 min NBS (556 mg, 3.10 mmol, 1.02 eq) was added portionwise. The pale yellow reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C before it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1) to give a mixture of Br₁-compound **168a** (354 mg, 1.44 mmol, 48%) and traces of Br₂-**168a** as colorless oil.

Method E:



Phosphonate Br ₂ - 168a	[323.90]	1.00 eq	2.49 mmol	805 mg
SnCl ₂ • 2 H ₂ O	[225.65]	0.98 eq	2.44 mmol	550 mg
H ₂ O	[18.02]	-	-	4.00 mL
EtOH	[46.07]	-	-	2.00 mL

Phosphonate Br₂-**168a** (805 mg, 2.49 mmol, 1.00 eq) was dissolved in EtOH (2.00 mL) and cooled to 0 °C before SnCl₂ • 2 H₂O (550 mg, 2.44 mmol, 0.98 eq) in H₂O (4.00 mL) was added dropwise. The pale yellow solution was stirred for 25 min before it was extracted with CHCl₃ (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1) to give compound **168a** (631 mg, 2.48 mmol, 86%) as colorless oil. Analytical data was in agreement with the literature.^[70]

Analytical data for Br₁-compound **168a**.

TLC: R_f = 0.54 (EtOAc).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 4.40 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, PCHBr), 3.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H, POCH₃), 3.88 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H, POCH₃), 2.50 (s, 3H, COCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 2959 (w), 2856 (w), 1716 (m), 1451 (w), 1359 (w), 1256 (m), 1182 (w), 1147 (w), 1020 (s), 835 (m), 750 (w), 701 (w), 585 (m), 550 (w), 516 (w), 476 (w).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₅H₁₀Br₁O₄P₁Na₁ [M + Na]⁺: 268.9377, found: 268.9375.

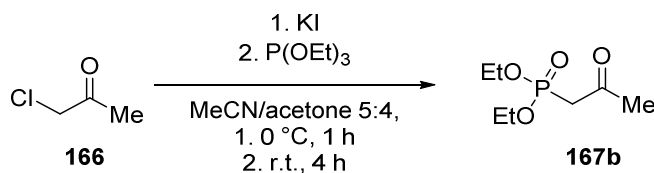
Analytical data for Br₂-compound Br₂-**168a**.

TLC: R_f = 0.65 (EtOAc).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 4.01 (s, 3H, POCH₃), 3.98 (s, 3H, POCH₃), 2.71 (s, 3H, COCH₃).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₅H₉Br₂O₄P₁Na₁ [M + Na]⁺: 344.8497, 346.8477 & 348.8458, found: 344.8503, 346.8483 & 348.8462.

Diethyl (2-oxopropyl)phosphonate (**167b**)



Chloracetone (166)	[95.52, $\rho = 1.15$]	1.00 eq	120 mmol	10.0 mL
P(OEt) ₃	[166.16, $\rho = 0.97$]	1.00 eq	120 mmol	21.1 mL
KI	[166.00]	1.00 eq	120 mmol	20.0 g
Acetone	[58.08]	-	-	26.0 mL
MeCN	[41.05]	-	-	32.5 mL

KI (20.0 g, 120 mmol, 1.00 eq) was suspended in a mixture of acetone (26.0 mL) and MeCN (32.5 mL) and cooled to 0 °C before chloracetone (**166**, 10.0 mL, 120 mmol, 1.00 eq) was added dropwise. The slurry reaction mixture was stirred for 1 h before P(OEt)₃ (21.1 mL, 120 mmol, 1.00 eq) was added dropwise. The deep brown reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and was stirred for 4 h before it was filtered over a pad of celite, rinsed with acetone (50 mL) and all solvents were evaporated from the filtrate under reduced pressure. The crude product was purified by distillation under reduced pressure (6×10^{-2} mbar, 55 °C) to give compound **167b** (13.2 g, 67.8 mmol, 57%) as colorless oil. Analytical data was in agreement with the literature.^[148]

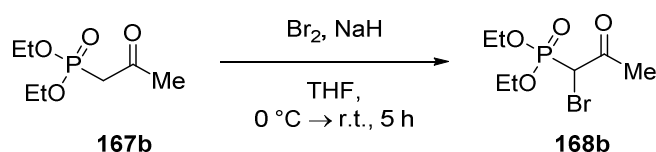
TLC: $R_f = 0.30$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 4.20–4.10 (m, 4H, 2×POCH₂), 3.09 (d, $J = 22.7$ Hz, 2H, PCH₂), 2.33 (s, 3H, COCH₃), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 2×POCH₂CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 2985$ (w), 2912 (w), 1713 (m), 1662 (w), 1443 (w), 1394 (w), 1362 (w), 1251 (m), 1163 (w), 1098 (w), 1017 (s), 955 (m), 852 (w), 818 (m), 789 (w), 717 (w), 592 (w), 529 (m), 458 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₇H₁₅O₄P₁H₁ [M + H]⁺: 195.0781, found: 195.0782.

Diethyl (1-bromo-2-oxopropyl)phosphonate (**168b**)



Phosphonate 167b	[194.17, $\rho = 1.01$]	1.00 eq	9.88 mmol	2.00 mL
Br ₂	[79.90, $\rho = 3.12$]	2.00 eq	19.8 mmol	506 μ L
NaH (60 wt% in mineral oil)	[23.99]	2.00 eq	19.8 mmol	790 mg
THF	[72.11]	-	-	20.0 mL

NaH (60 wt% in mineral oil, 790 mg, 19.8 mmol, 2.00 eq) was suspended in THF (20 mL) and cooled to 0 °C before phosphonate **167b** (2.00 ml, 9.88 mmol, 1.00 eq) was added dropwise. After 15 min Br₂ (506 μ L, 19.8 mmol, 2.00 eq) was added dropwise. The pale yellow reaction mixture was stirred for 5 h

during it was allowed to warm up to r.t. before it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (20 mL) and extracted with EtOAc (3×30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1) to give a mixture of Br₁-compound **168b** (993 mg, 3.64 mmol, 37%) and traces of starting material **167b**. Analytical data was in agreement with the literature.^[149]

TLC: R_f = 0.51 (EtOAc).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 4.36 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, PCHBr), 4.30–4.20 (m, 4H, 2×POCH₂), 2.49 (s, 3H, COCH₃), 1.37 (t, *J* = 15.1 Hz, 6H, 2×POCH₂CH₃).

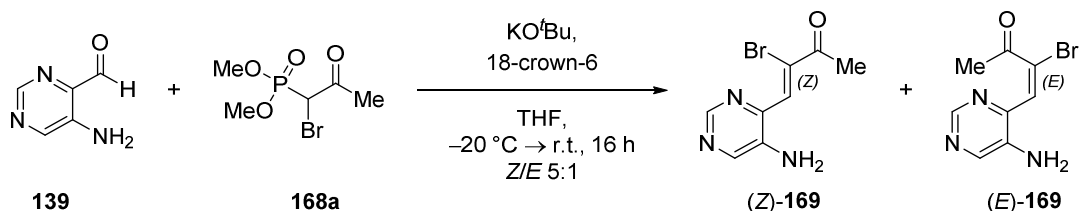
IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 2984 (w), 2933 (w), 1729 (w), 1443 (w), 1393 (w), 1362 (w), 1253 (m), 1161 (w), 1097 (w), 1012 (s), 968 (w), 852 (w), 791 (w), 740 (w), 684 (w), 587 (w), 548 (w), 497 (w).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₇H₁₄Br₁O₄P₁Na₁ [M + Na]⁺: 296.9686, found: 296.9688.

(*Z*)-4-(5-Aminopyrimidin-4-yl)-3-bromobut-3-en-2-one ((*Z*)-169) and

(*E*)-4-(5-aminopyrimidin-4-yl)-3-bromobut-3-en-2-one ((*E*)-169)

Method A:

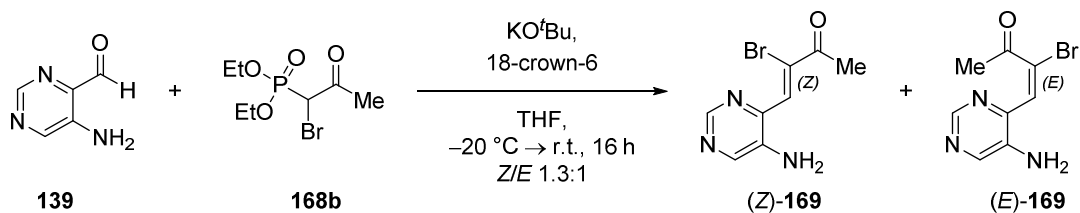


Pyrimidinecarbaldehyde 139	[123.12]	1.00 eq	1.57 mmol	193 mg
Phosphonate 168a	[245.01]	1.15 eq	1.80 mmol	442 mg
18-crown-6	[264.32]	1.20 eq	1.88 mmol	502 mg
KO ^t Bu	[112.21]	1.05 eq	1.65 mmol	189 mg
THF	[72.11]	-	-	30.0 mL

Phosphonate **168a** (442 mg, 1.80 mmol, 1.15 eq) and 18-crown-6 (502 mg, 1.88 mmol, 1.20 eq) were dissolved in THF (15.0 mL) and cooled to –20 °C. KO^tBu (189 mg, 1.65 mmol, 1.05 eq) was added portionwise. After 15 min aldehyde **139** (193 mg, 1.57 mmol, 1.00 eq) in THF (15.0 mL) was added dropwise. The resulting deep orange to brown reaction mixture was stirred for 16 h while reaching r.t. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (20 mL) and extracted with EtOAc (3×40 mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column

chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:2) to give a 5:1 mixture of (*Z*)-**169** to (*E*)-**169** (overall: 258 mg, 1.07 mmol, 68%) as orange solid.

Method B:



Pyrimidinecarbaldehyde 139	[123.12]	1.00 eq	1.22 mmol	150 mg
Phosphonate 168b	[273.06]	1.43 eq	1.74 mmol	476 mg
18-crown-6	[264.32]	1.20 eq	1.46 mmol	390 mg
KO ^t Bu	[112.21]	1.05 eq	1.28 mmol	147 mg
THF	[72.11]	-	-	20.0 mL

Phosphonate **168b** (476 mg, 1.74 mmol, 1.43 eq) and 18-crown-6 (390 mg, 1.46 mmol, 1.20 eq) were dissolved in THF (10.0 mL) and cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$. KO^tBu (147 mg, 1.28 mmol, 1.05 eq) was added portionwise. After 15 min aldehyde **139** (150 mg, 1.22 mmol, 1.00 eq) in THF (10.0 mL) was added dropwise. The resulting deep orange to brown reaction mixture was stirred for 16 h while reaching r.t. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (20 mL) and extracted with EtOAc (3×40 mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:2) to give a 1.3:1 mixture of (*Z*)-**169** to (*E*)-**169** (overall: 192 mg, 793 μmol, 65%) as orange solid.

Analytical data for the main stereoisomer (*Z*)-**169** which was proved by NOE-contacts in NMR-spectra:

TLC: $R_f = 0.38$ (*E*) & 0.29 (*Z*) (EtOAc).

m.p.: 125 °C decomposition (EtOAc).

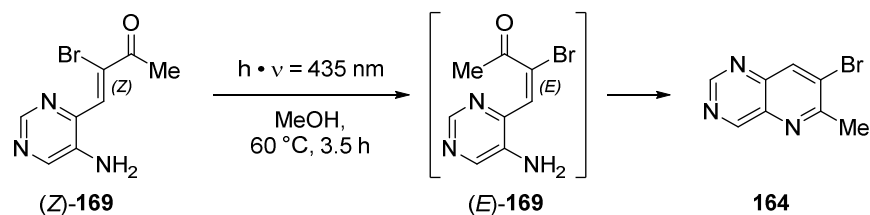
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.74 (s, 1H, CH_{arom}), 8.32 (s, 1H, CH_{arom}), 7.96 (s, 1H, CH_{olef}), 3.93 (s, 2H, NH₂), 2.63 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 192.8 (1C, CO), 149.0 (1C, CH_{arom}), 145.4 (1C, CH_{arom}), 144.6 (1C, C_{arom}), 138.3 (1C, C_{arom}), 133.2 (1C, CH_{olef}), 129.4 (1C, CBr_{arom}), 27.3 (1C, CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3001$ (m), 3326 (w), 3200 (m), 3008 (w), 2920 (w), 1837 (w), 1683 (m), 1647 (m), 1610 (m), 1564 (m), 1541 (m), 1487 (m), 1461 (m), 1415 (w), 1358 (w), 1335 (s), 1304 (m), 1275 (w), 1247 (w), 1216 (s), 1191 (m), 1125 (m), 1062 (w), 1012 (m), 979 (m), 943 (m), 910 (w), 848 (m), 826 (m), 804 (m), 777 (w), 757 (w), 715 (w), 674 (w), 642 (w), 619 (m), 565 (m), 463 (w), 439 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₈H₈Br₁N₃O₁H₁ [M + H]⁺: 241.9924, found: 241.9924.

7-Bromo-6-methylpyrido[3,2-*d*]pyrimidine (**164**)



Pyrimidine (Z)- 169	[242.08]	1.00 eq	863 μmol	254 mg
MeOH	[32.04]	-	-	180 mL

Pyrimidine (Z)-**169** (254 mg, 863 μmol, 1.00 eq) was dissolved in MeOH (180 mL) and heated to 60 °C for 3.5 h under irradiation of light ($\lambda = 435$ nm). All solvents were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1 to 1:2) to give compound **164** (162 mg, 723 μmol, 84%) as pale brownish solid.

TLC: $R_f = 0.66$ (EtOAc).

m.p.: 134 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.54 (s, 1H, CH_{arom}), 9.34 (s, 1H, CH_{arom}), 8.54 (s, 1H, CH_{arom}), 2.92 (s, 3H, CH₃).

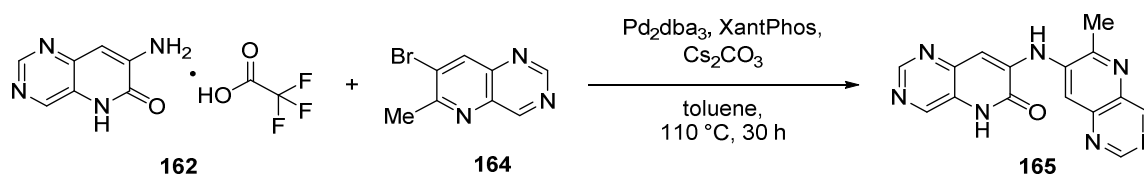
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 161.1 (1C, NCCH₃), 161.0 (1C, CH_{arom}), 155.9 (1C, CH_{arom}), 145.9 (1C, C_{arom}), 139.0 (1C, CH_{arom}), 138.6 (1C, C_{arom}), 127.3 (1C, CBr_{arom}), 26.2 (1C, CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3204$ (w), 3051 (w), 2924 (w), 2532 (w), 2396 (w), 2336 (w), 2151 (w), 1985 (w), 1913 (w), 1858 (w), 1688 (w), 1588 (w), 1565 (m), 1547 (w), 1493 (w), 1452 (w), 1435 (w), 1401 (s), 1376 (w), 1351 (w), 1318 (w), 1281 (w), 1251 (w), 1220 (w), 1169 (w), 1082 (m), 1028 (w), 977 (s), 939 (m), 916 (w), 794 (w), 722 (w), 676 (s).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₈H₆BrN₃H₁ [M + H]⁺: 223.9818 & 225.9797, found: 223.9818 & 225.9798.

7-((6-Methylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)amino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-one (**165**)

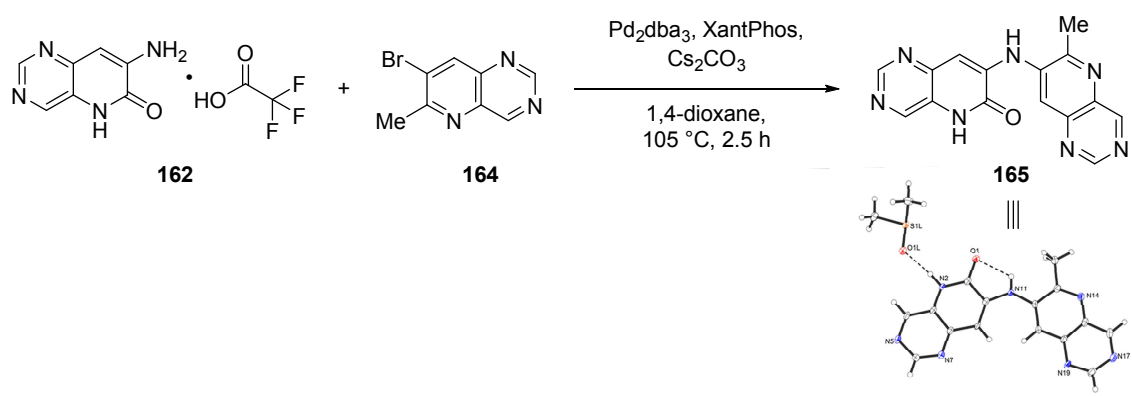
Method A:



Pyridopyrimidine TFA salt 162	[276.18]	1.00 eq	71 μ mol	20.1 mg
Pyridopyrimidine 164	[224.06]	1.00 eq	71 μ mol	16.0 mg
Pd ₂ dba ₃	[915.72]	0.04 eq	3 μ mol	2.6 mg
XantPhos	[578.62]	0.12 eq	9 μ mol	5.0 mg
Cs ₂ CO ₃	[325.82]	2.20 eq	157 μ mol	51.2 mg
Toluene	[92.14]	-	-	0.35 mL

Pyridopyrimidine TFA salt **162** (20.1 mg, 71 μ mol, 1.00 eq), pyridopyrimidine **164** (16.0 mg, 71 μ mol, 1.00 eq), Pd₂dba₃ (2.6 mg, 3 μ mol, 0.04 eq), XantPhos (5.0 mg, 9 μ mol, 0.12 eq) and Cs₂CO₃ (51.2 mg, 157 μ mol, 2.20 eq) were suspended in toluene (0.35 mL) and heated to 110 °C for 30 h. The brown reaction mixture was filtered over a pad of celite which was rinsed with MeOH (5.00 mL) and all solvents were evaporated from the filtrate under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 12:1) to give compound **165** (11.0 mg, 36 μ mol, 51%) as highly yellow solid.

Method B:



Pyridopyrimidine TFA salt 162	[276.18]	1.00 eq	89 μ mol	24.7 mg
Pyridopyrimidine 164	[224.06]	1.00 eq	89 μ mol	20.0 mg
Pd ₂ dba ₃	[915.72]	0.04 eq	4 μ mol	3.3 mg
XantPhos	[578.62]	0.12 eq	11 μ mol	6.2 mg
Cs ₂ CO ₃	[325.82]	2.10 eq	187 μ mol	61.1 mg
1,4-Dioxane	[88.11]	-	-	0.90 mL

Pyridopyrimidine TFA salt **162** (24.7 mg, 89 μ mol, 1.00 eq), pyridopyrimidine **164** (20.0 mg, 89 μ mol, 1.00 eq), Pd₂dba₃ (3.3 mg, 4 μ mol, 0.04 eq), XantPhos (6.2 mg, 11 μ mol, 0.12 eq) and Cs₂CO₃ (61.1 mg, 187 μ mol, 2.10 eq) were suspended in 1,4-dioxane (0.90 mL) and heated to 105 °C for 2.5 h. The greenish reaction mixture was filtered over a pad of celite which was rinsed with MeOH (5.00 mL) and all solvents were evaporated from the filtrate under reduced pressure. The crude product was purified

by column chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 12:1) to give compound **165** (20.0 mg, 66 μmol, 74%) as highly yellow solid.

TLC: R_f = 0.36 (CHCl₃/MeOH 8:1).

m.p.: 253 °C decomposition (MeOH).

¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 12.72 (s, 1H, NHCO), 9.51 (s, 1H, CH_{arom}), 9.31 (s, 1H, CH_{arom}), 8.88 (s, 1H, CH_{arom}), 8.73 (s, 1H, NH), 8.68 (s, 1H, CH_{arom}), 8.31 (s, 1H, CH_{arom}), 7.26 (s, 1H, CH_{arom}), 2.76 (s, 3H, CH₃).

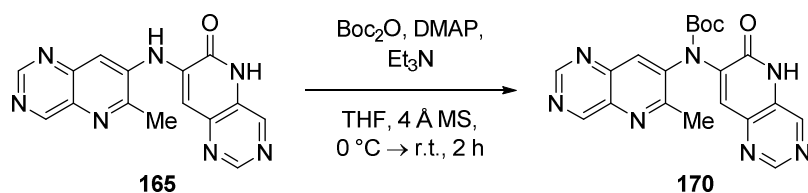
¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 159.2 (1C, CH_{arom}), 157.9 (1C, C_{arom}), 156.9 (1C, C_{arom}), 155.4 (1C, CH_{arom}), 152.7 (1C, CH_{arom}), 146.3 (1C, C_{arom}), 143.6 (1C, C_{arom}), 142.9 (1C, CH_{arom}), 140.1 (1C, C_{arom}), 139.4 (1C, C_{arom}), 135.9 (1C, C_{arom}), 126.6 (1C, C_{arom}), 123.3 (1C, CH_{arom}), 107.6 (1C, CH_{arom}), 21.9 (1C, CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3308 (w), 2993 (w), 2901 (w), 2837 (w), 2742 (w), 2128 (w), 1674 (m), 1619 (w), 1587 (w), 1525 (s), 1460 (w), 1416 (w), 1360 (m), 1245 (w), 1217 (w), 1196 (w), 1174 (w), 1122 (w), 1090 (w), 1023 (w), 1002 (w), 933 (w), 872 (m), 758 (w), 691 (w), 639 (m), 575 (m), 509 (w), 472 (w), 450 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₅H₁₁N₇O₁H₁ [M + H]⁺: 306.1098, found: 306.1099;

ESI(-); m/z calcd. for C₁₅H₁₀N₇O₁H₁ [M - H]⁻: 304.0952, found: 304.0955.

***tert*-Butyl (6-methylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)(6-oxo-5,6-dihydropyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)carbamate (**170**)**



Compound 165	[305.35]	1.00 eq	26 μmol	8.0 mg
Boc ₂ O	[218.25]	1.50 eq	39 μmol	8.5 mg
Et ₃ N	[101.19, ρ = 0.73]	1.10 eq	29 μmol	4.0 μL
DMAP	[122.17]	0.10 eq	3 μmol	0.3 mg
THF	[72.11]	-	-	0.40 mL

Compound **165** (8.0 mg, 26 μmol, 1.00 eq), DMAP (0.3 mg, 3 μmol, 0.10 eq) and one scoop of 4 Å molecular sieves were suspended in THF (0.40 mL) cooled to 0 °C and Et₃N (4.0 μL, 29 μmol, 1.10 eq) was added. The solution was stirred for 5 min before Boc₂O (8.5 mg, 39 μmol, 1.50 eq) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h while it was allowed to warm to r.t. The pale yellow reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc

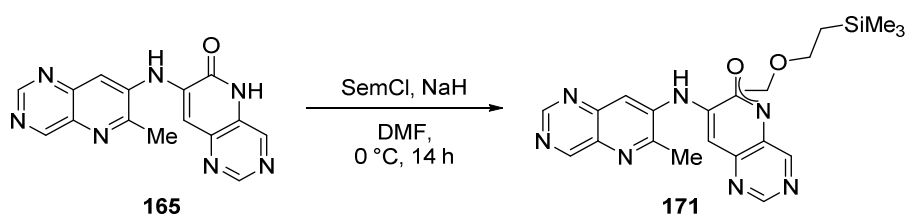
(3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 15:1) to give compound **170** (3.0 mg, 6.6 μmol, 25%) as pale yellow solid.

TLC: R_f = 0.32 (CHCl₃/MeOH 15:1).

¹H-NMR: 300 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 12.50 (s, 1H, NHCO), 9.59 (s, 1H, CH_{arom}), 9.33 (s, 1H, CH_{arom}), 9.02 (s, 1H, CH_{arom}), 8.84 (s, 1H, CH_{arom}), 8.24 (s, 1H, CH_{arom}), 8.17 (s, 1H, CH_{arom}), 2.79 (s, 3H, CH₃), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₂₀H₁₉N₇O₃Na₁ [M + Na]⁺:428.1442, found: 428.1443.

7-((6-Methylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)amino)-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)-methyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-one (171a) or 6-Methyl-*N*-(6-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-amine (171b)



Compound 165	[305.30]	1.00 eq	33 μmol	10.0 mg
SemCl	[166.72, ρ = 0.94]	1.05 eq	34 μmol	6.4 μL
NaH (60 wt% in mineral oil)	[23.99]	1.10 eq	36 μmol	1.4 mg
DMF	[73.10]	-	-	0.40 mL

Compound **165** (10.0 mg, 33 μmol, 1.00 eq) was dissolved in DMF (0.40 mL) and cooled to 0 °C before NaH (60 wt% in mineral oil, 1.4 mg, 36 μmol, 1.10 eq) was added. The solution was stirred for 5 min before SemCl (6.4 μL, 34 μmol, 1.05 eq) was added. The deep orange reaction mixture was stirred for 14 h while it was allowed to warm to r.t. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 20:1) to give as single regioisomer compound **171** (5.0 mg, 12 μmol, 35%) as pale yellow solid.

TLC: R_f = 0.64 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.46 (s, 1H, CH_{arom}), 9.31 (s, 1H, CH_{arom}), 9.08 (s, 1H, CH_{arom}), 9.03 (s, 1H, CH_{arom}), 8.31 (s, 1H, CH_{arom}), 8.23 (s, 1H, NH), 7.77 (s, 1H, CH_{arom}), 5.90 (s,

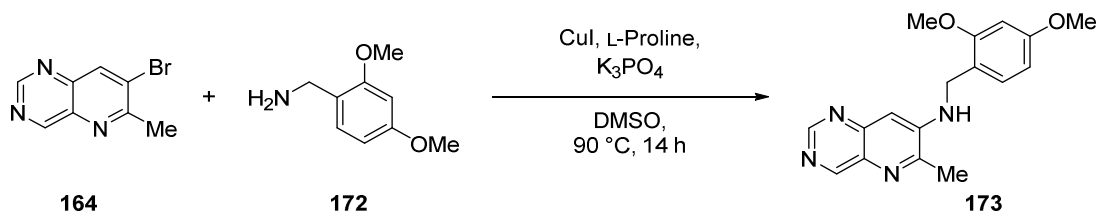
2H, N/OCH₂O), 3.75 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, OCH₂), 2.90 (s, 3H, CH₃), 0.99 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, TMSOCH₂), 0.00 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₂₁H₂₆N₇O₂Si₁ [M + H]⁺: 436.1912, found: 436.1912;

ESI(-); *m/z* calcd. for C₂₁H₂₄N₇O₂Si₁ [M - H]⁻: 434.1766, found: 434.1766.

***N*-(2,4-Dimethoxybenzyl)-6-methylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-amine (173)**

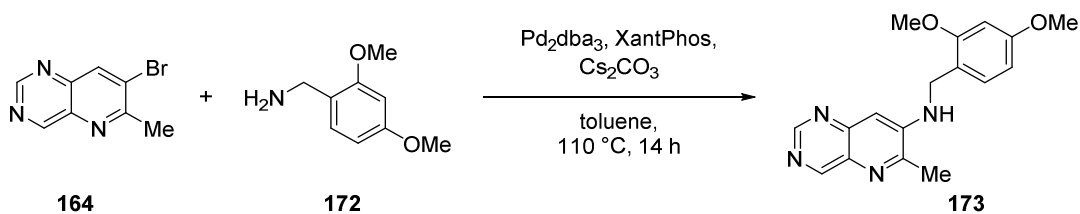
Method A:



Pyridopyrimidine 164	[224.06]	1.00 eq	89 μmol	20.0 mg
Benzylamine 172	[167.21, $\rho = 1.11$]	1.50 eq	134 μmol	20.5 μL
CuI	[190.45]	0.20 eq	18 μmol	3.4 mg
L-Proline	[115.13]	0.40 eq	36 μmol	4.1 mg
K ₃ PO ₄	[212.27]	2.00 eq	179 μmol	37.9 mg
DMSO	[78.13]	-	-	0.30 mL

Pyridopyrimidine **164** (20.0 mg, 89 μmol, 1.00 eq), CuI (3.4 mg, 18 μmol, 0.20 eq), L-Proline (4.1 mg, 36 μmol, 0.40 eq) and K₃PO₄ (37.9 mg, 179 μmol, 2.00 eq) were dissolved in DMSO (0.30 mL) and benzylamine **172** (20.5 μL, 134 μmol, 1.50 eq) was added before the reaction mixture was heated to 90 °C for 14 h. The brown reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (EtOAc to EtOAc/MeOH 10:1) to give compound **173** (2.0 mg, 64 μmol, 7%) as pale yellow solid.

Method B:



Pyridopyrimidine 164	[224.06]	1.00 eq	89 μmol	20.0 mg
Benzylamine 172	[167.21, $\rho = 1.11$]	1.20 eq	107 μmol	16.4 μL
Pd ₂ dba ₃	[915.72]	0.04 eq	4 μmol	3.3 mg
XantPhos	[578.62]	0.12	11 μmol	6.2 mg
Cs ₂ CO ₃	[325.82]	1.40	125 μmol	40.7 mg
Toluene	[92.14]	-	-	0.50 mL

Pyridopyrimidine **164** (20.0 mg, 89 μmol , 1.00 eq), Pd₂dba₃ (3.3 mg, 4 μmol , 0.04 eq), XantPhos (6.2 mg, 11 μmol , 0.12 eq) and Cs₂CO₃ (40.7 mg, 125 μmol , 1.40 eq) were suspended in toluene (0.50 mL) and benzylamine **172** (16.4 μL , 107 μmol , 1.20 eq) was added before the reaction mixture was heated to 110 °C for 14 h. The greenish reaction mixture was poured into saturated aqueous NaHCO₃-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (EtOAc to EtOAc/MeOH 10:1) to give compound **173** (27.6 mg, 89 μmol , quant.) as pale yellow solid.

TLC: $R_f = 0.26$ (EtOAc).

m.p.: 148 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.21 (s, 1H, CH_{hetarom}), 9.09 (s, 1H, CH_{hetarom}), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.13 (s, 1H, CH_{hetarom}), 6.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, CH_{arom}), 6.46 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H, CH_{arom}), 4.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 4.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.61 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 161.1 (1C, C_{arom}), 158.8 (1C, C_{arom}), 158.0 (1C, CH_{hetarom}), 155.3 (1C, CH_{hetarom}), 152.3 (1C, C_{hetarom}), 148.9 (1C, C_{hetarom}), 146.7 (1C, C_{hetarom}), 132.9 (1C, C_{hetarom}), 130.4 (1C, CH_{arom}), 117.1 (1C, C_{arom}), 106.6 (1C, CH_{hetarom}), 104.2 (1C, CH_{arom}), 99.1 (1C, CH_{arom}), 55.6 (2C, 2×OCH₃), 43.3 (1C, CH₂), 21.6 (1C, CH₃).

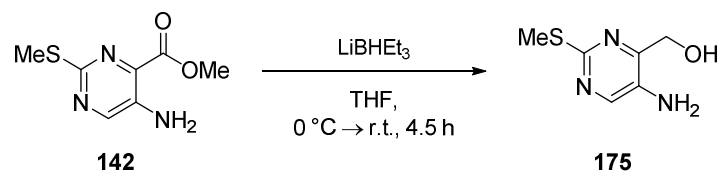
IR: neat, $\tilde{\nu} = 3272$ (m), 3050 (w), 3001 (w), 2942 (w), 2840 (w), 2366 (w), 2202 (w), 2176 (w), 2136 (w), 2058 (w), 2009 (w), 1945 (w), 1719 (w), 1611 (w), 1579 (m), 1530 (s), 1503 (w), 1454 (w), 1431 (m), 1414 (w), 1375 (w), 1354 (m), 1301 (m), 1258 (w), 1230 (w), 1208 (s), 1152 (m), 1124 (m), 1091 (w), 1061 (w), 1034 (m), 995 (w), 920 (m), 844 (m), 827 (w), 795 (w), 760 (w), 743 (w), 712 (m), 688 (w), 636 (w), 615 (m), 580 (s), 544 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₇H₁₈N₄O₂H₁ [M + H]⁺: 311.1503, found: 311.1503.

9.4 Syntheses of different Pyridopyrimidines with SME substituent

(5-Amino-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)methanol (**175**)

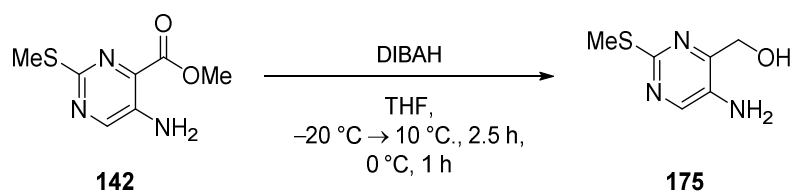
Method A:



Pyrimidine ester 142	[199.23]	1.00 eq	500 μmol	100 mg
LiBHEt_3 (1 M in THF)	[105.94]	3.00 eq	1.50 mmol	1.50 mL
THF	[72.11]	-	-	7.00 mL

Pyrimidine ester **142** (100 mg, 500 μmol , 1.00 eq) was dissolved in THF (7.00 mL) and cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ before LiBHEt_3 (1 M in THF, 1.50 mL, 1.50 mmol, 3.00 eq) was added dropwise. The deep red reaction mixture was stirred for 4.5 h during which it was allowed to warm to r.t. Aqueous HCl (2 M, approx. 5 mL) was added and extracted with EtOAc (20 mL). The organic phase was discarded, while the aqueous phase was added saturated aqueous NaHCO_3 -solution (15 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 15:1) to give compound **175** (70.0 mg, 410 μmol , 82%) as yellow solid.

Method B:



Pyrimidine ester 142	[199.23]	1.00 eq	500 μmol	100 mg
DIBAH (1 M in THF)	[142.22]	2.60 eq	1.30 mmol	1.30 mL
THF	[72.11]	-	-	1.40 mL

Pyrimidine ester **142** (100 mg, 500 μmol , 1.00 eq) was dissolved in THF (1.40 mL) and cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$ before DIBAH (1 M in THF, 1.05 mL, 1.05 mmol, 2.10 eq) was added dropwise. The deep red reaction mixture was stirred for 2.5 h during which it warmed up to $10\text{ }^\circ\text{C}$. It was then cooled back to $0\text{ }^\circ\text{C}$ before additional DIBAH (1 M in THF, 0.25 mL, 0.25 mmol, 0.50 eq) was added. After 1 h aqueous HCl (2 M, approx. 5 mL) was added and extracted with EtOAc (20 mL). The organic phase was discarded, while the aqueous phase was added saturated aqueous NaHCO_3 -solution (15 mL) and extracted with EtOAc

(3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1 to EtOAc) to give compound **175** (76.0 mg, 440 μmol, 88%) as yellow solid.

TLC: R_f = 0.41 (CHCl₃/MeOH 8:1); R_f = 0.25 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

m.p.: 108 °C (MeOH).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.04 (s, 1H, CH_{arom}), 4.46 (s, 2H, CH₂), 3.49 (s, 3H, NH₂ & OH), 2.56 (s, 3H, SCH₃).

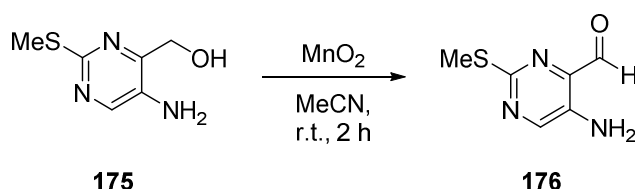
500 MHz, DMSO-*d*₆; δ (ppm) = 8.03 (s, 1H, CH_{arom}), 5.31 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH), 5.16 (s, 2H, NH₂), 4.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 2.43 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*₆; δ (ppm) = 155.9 (1C, C_{arom}SCH₃), 152.5 (1C, C_{arom}), 143.5 (1C, CH_{arom}), 137.1 (1C, C_{arom}), 62.4 (1C, CH₂), 13.6 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3447 (w), 3410 (w), 3310 (w), 3204 (m), 2921 (w), 2835 (w), 2717 (w), 2607 (w), 2116 (w), 1865 (w), 1644 (m), 1578 (w), 1552 (m), 1458 (w), 1418 (m), 1368 (s), 1314 (w), 1280 (w), 1233 (w), 1207 (w), 1167 (w), 1090 (w), 1058 (w), 1036 (m), 993 (w), 970 (w), 918 (m), 786 (w), 752 (w), 724 (w), 661 (m), 577 (m), 475 (m).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₆H₉N₃O₁S₁Na₁ [M + Na]⁺: 194.0359, found: 194.0359.

5-Amino-2-(methylthio)pyrimidine-4-carbaldehyde (**176**)



Pyrimidine alcohol 175	[171.22]	1.00 eq	4.68 mmol	802 mg
MnO ₂	[86.94]	10.0 eq	46.8 mmol	4.07 g
MeCN	[41.05]	-	-	80.0 mL

Pyrimidine alcohol **175** (802 mg, 4.68 mmol, 1.00 eq) was dissolved in MeCN (80.0 mL) and MnO₂ (4.07 g, 46.8 mmol, 10.0 eq) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h at r.t. before it was filtered over a pad of celite and rinsed with EtOAc (approx. 50 mL) until the filtrate turned colorless. The solvent was evaporated under reduced pressure. Due to decomposition during column chromatography the crude product was used without further purification. Compound **176** (626 mg, 3.70 mmol, 80%) was isolated as highly yellow solid.

TLC: R_f = 0.79 (EtOAc).

m.p.: 137 °C (EtOAc).

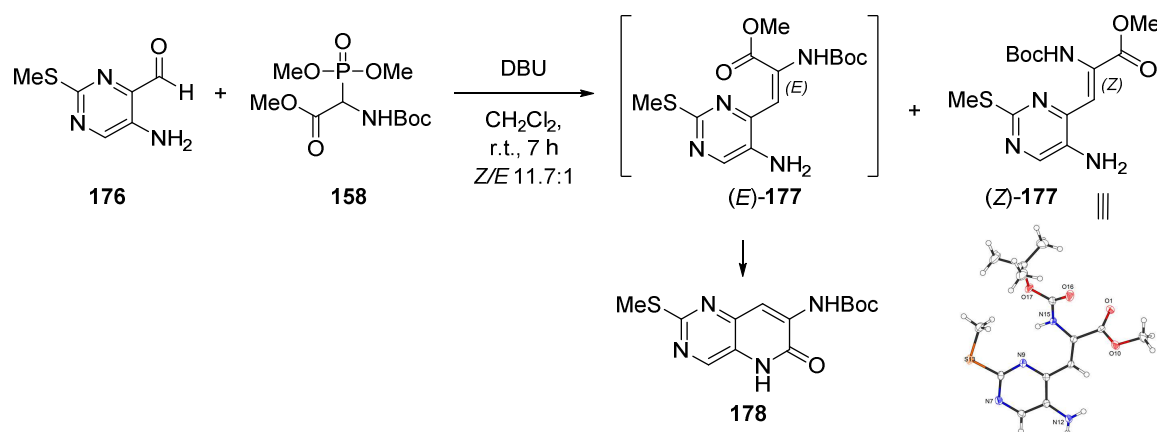
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 10.02 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, CHO), 8.35 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 5.68 (s, 2H, NH₂), 2.59 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: Due to decomposition of the product in solution carbon-spectra is not available.

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3416 (m), 3273 (m), 3198 (w), 3159 (w), 2928 (w), 2838 (w), 2711 (w), 2083 (w), 1853 (w), 1668 (m), 1615 (s), 1566 (m), 1477 (w), 1415 (s), 1401 (w), 1313 (w), 1283 (w), 1186 (m), 1147 (s), 1055 (w), 969 (w), 930 (w), 902 (m), 775 (m), 760 (w), 735 (w), 719 (m), 644 (m), 460 (m), 438 (w), 413 (w).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₆H₇N₃O₁S₁Na₁ [M + Na]⁺: 192.0202, found: 192.0202.

Methyl (Z)-3-(5-amino-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-2-((tert-butoxy-carbonyl)amino)acrylate ((Z)-177)



Pyrimidinecarbaldehyde 176	[169.20]	1.00 eq	1.77 mmol	300 mg
Phosphonate 158	[297.24]	1.10 eq	1.95 mmol	592 mg
DBU	[153.33, ρ = 1.02]	1.05 eq	1.86 mmol	283 μL
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	35.0 mL

Phosphonate **158** (592 mg, 1.95 mmol, 1.10 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (20.0 mL) and DBU (283 μL, 1.86 mmol, 1.05 eq) was added. After stirring for 5 min the solution was given to a solution of pyrimidinecarbaldehyde **176** (300 mg, 1.77 mmol, 1.00 eq) in CH₂Cl₂ (15.0 mL). The highly fluorescent yellow reaction mixture was stirred for 1 h at r.t before it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (30 mL) and extracted with CHCl₃ (3×30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1 to 1:1) to give a mixture of (Z)-**177** (494 mg, 1.45 mmol, 82%) and the cyclized compound **178** (38.0 mg, 123 μmol, 7%) which comes from *in situ* cyclisation of (E)-**177** (overall 89%) both as highly yellow solid. The ratio

of (Z)-**177** to pyridopyrimidine **178** is 11.7:1 which should reflect the Z/E-ratio during the reaction. Due to poor NOE-contacts in the NMR-spectra (Z)-**177** was proofed by a crystal structure.

Analytical data for (Z)-**177**:

TLC: $R_f = 0.53$ (*n*-pentane/EtOAc 1:2).

m.p.: 175 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 10.88 (s, 1H, NHCO₂^tBu), 8.12 (s, 1H, CH_{arom}), 6.03 (s, 1H, CH_{olef}), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.80 (s, 2H, NH₂), 2.59 (s, 3H, SCH₃), 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃).

500 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 10.79 (s, 1H, NHCO₂^tBu), 8.12 (s, 1H, CH_{arom}), 6.36 (s, 1H, CH_{olef}), 5.74 (s, 2H, NH₂), 3.77 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.50 (s, 3H, SCH₃), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃).

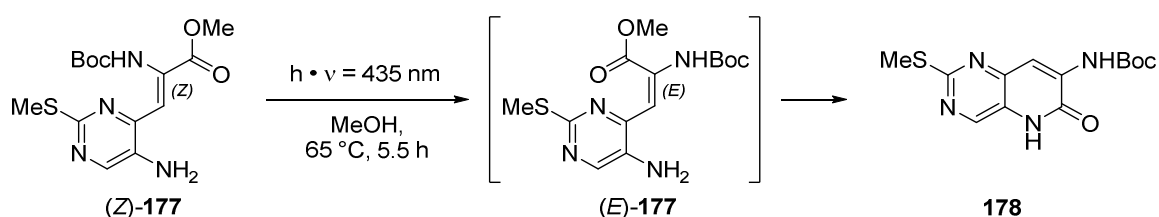
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 165.5 (1C, CO₂CH₃), 160.2 (1C, C_{arom}SCH₃), 151.9 (1C, CO₂NH), 148.2 (1C, C_{arom}), 145.6 (1C, CH_{arom}), 137.8 (1C, C_{arom}), 134.1 (1C, C_{arom}), 103.0 (1C, CH_{olef}), 82.0 (1C, C(CH₃)₃), 53.0 (1C, CO₂CH₃), 28.2 (3C, C(CH₃)₃), 14.7 (1C, SCH₃).

126 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 164.8 (1C, CO₂CH₃), 155.7 (1C, C_{arom}SCH₃), 151.4 (1C, CO₂NH), 146.0 (1C, CH_{arom}), 144.2 (1C, C_{arom}), 137.2 (1C, C_{arom}), 134.7 (1C, C_{arom}), 105.1 (1C, CH_{olef}), 80.9 (1C, C(CH₃)₃), 52.4 (1C, CO₂CH₃), 27.7 (3C, C(CH₃)₃), 13.9 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3451$ (w), 3367 (m), 3251 (w), 2983 (w), 2927 (w), 1729 (w), 1706 (s), 1644 (w), 1623 (w), 1557 (w), 1539 (w), 1457 (w), 1432 (w), 1396 (s), 1369 (w), 1291 (m), 1248 (w), 1225 (m), 1133 (s), 1083 (w), 1062 (w), 1032 (w), 982 (w), 962 (w), 938 (w), 872 (w), 848 (w), 810 (m), 774 (m), 753 (w), 714 (w), 667 (w), 636 (w), 605 (w), 557 (w), 492 (w).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₁₄H₂₀N₄O₄S₁Na₁ [M + Na]⁺: 363.1097, found: 363.1098.

tert-Butyl (2-(methylthio)-6-oxo-5,6-dihydropyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)carbamate (**178**)



Pyrimidine (Z)- 177	[340.40]	1.00 eq	140 μ mol	48.0 mg
MeOH	[32.04]	-	-	7.00 mL

Pyrimidine (Z)-**177** (48.0 mg, 140 μ mol, 1.00 eq) was dissolved in MeOH (7.00 mL) and heated to 60 °C for 2 h under irradiation of light ($\lambda = 435$ nm). All solvents were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1 to 1:2) to give compound **178** (42.0 mg, 140 μ mol, quant.) as yellow solid.

TLC: $R_f = 0.70$ (*n*-pentane/EtOAc 1:2).

m.p.: 342 °C decomposition (EtOAc).

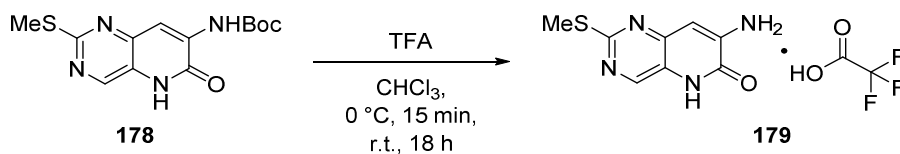
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 11.75 (s, 1H, NH), 8.72 (s, 1H, CH_{arom}), 8.45 (s, 1H, CH_{arom}), 7.97 (s, 1H, NHCO₂^tBu), 2.62 (s, 3H, SCH₃), 1.57 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 166.5 (1C, C_{arom}SCH₃), 157.4 (1C, CONH), 151.9 (1C, CO₂NH), 145.4 (1C, C_{arom}), 144.0 (1C, CH_{arom}), 136.9 (1C, C_{arom}), 123.2 (1C, C_{arom}), 116.8 (1C, CH_{arom}), 82.7 (1C, C(CH₃)₃), 28.3 (3C, C(CH₃)₃), 14.6 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3390$ (w), 2971 (w), 2874 (w), 2819 (w), 2761 (w), 1734 (w), 1653 (m), 1605 (w), 1583 (w), 1563 (w), 1507 (m), 1434 (w), 1369 (s), 1312 (m), 1277 (w), 1252 (m), 1234 (w), 1207 (w), 1146 (s), 1049 (w), 1019 (w), 935 (w), 901 (m), 865 (w), 805 (w), 765 (w), 725 (m), 634 (m), 597 (m), 539 (m), 428 (w), 415 (w).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₁₃H₁₆N₄O₃S₁Na₁ [M + Na]⁺: 331.0835, found: 331.0834.

7-Amino-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-one 2,2,2-trifluoroacetate (**179**)



Pyridopyrimidine 178	[308.36]	1.00 eq	120 μ mol	38.0 mg
TFA	[114.02, $\rho = 1.48$]	50.0 eq	6.16 mmol	480 μ L
CHCl ₃	[119.38]	-	-	2.50 mL

Pyridopyrimidine **178** (38.0 mg, 120 μ mol, 1.00 eq) was suspended in CHCl₃ (2.50 mL) and cooled to 0 °C before TFA (480 μ L, 6.16 mmol, 50.0 eq) was added dropwise. The solution was stirred for 15 min before it was allowed to warm to r.t. and stirred for additional 18 h. All solvents were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica (EtOAc/MeOH 20:1 to 10:1) to give TFA salt of compound **179** (41.0 mg, 120 μ mol, quant.) as brownish solid. If the reaction was scaled up to 1.88 mmol the yield dropped to 70%.

TLC: $R_f = 0.41$ (EtOAc).

m.p.: 251 °C decomposition (MeOH).

¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 12.04 (s, 1H, NHCO), 8.29 (s, 1H, CH_{arom}), 6.76 (s, 2H, NH₂), 6.54 (s, 1H, CH_{arom}), 2.48 (s, 3H, SCH₃).

The acid proton is missing in the spectra probably due to rapid proton exchange with heteroatoms and water coming from the NMR-Solvent. The structure is proved by the ¹³C-spectra with two q of acid-carbons and ¹⁹F-spectra with C₆F₆ as internal standard.

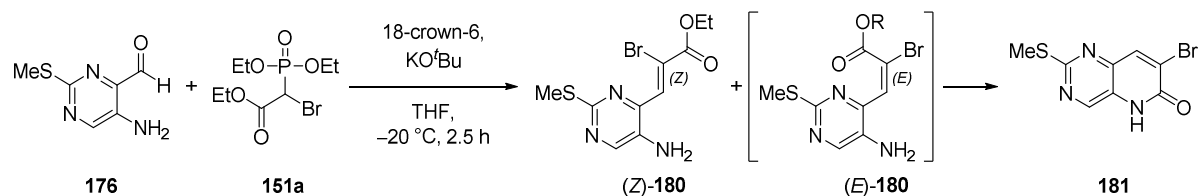
¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 163.2 (1C, C_{arom}SCH₃), 157.7 (q, *J* = 30.9 Hz, 1C, CF₃CO₂H), 156.4 (1C, CONH), 146.6 (1C, C_{arom}), 146.1 (1C, C_{arom}), 141.8 (1C, CH_{arom}), 122.3 (1C, C_{arom}), 117.4 (q, *J* = 304.1 Hz, 1C, CF₃), 102.0 (1C, CH_{arom}), 13.7 (1C, SCH₃).

¹⁹F-NMR: 282 MHz, DMSO-*d*⁶; C₆F₆ (1.00 eq); δ (ppm) = -75.8 (s, 3F, CF₃), -164.9 (s, 6F, C₆F₆).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3437 (w), 3328 (m), 3150 (w), 2926 (w), 2882 (w), 2437 (w), 1665 (m), 1605 (w), 1564 (s), 1445 (m), 1359 (s), 1314 (w), 1272 (w), 1244 (w), 1198 (w), 1173 (w), 1134 (s), 942 (w), 870 (w), 844 (m), 801 (m), 769 (w), 724 (m), 654 (w), 600 (w), 563 (w), 534 (m), 461 (w), 428 (w).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₈H₈N₄O₁S₁H₁ [M + H]⁺: 209.0492, found: 209.0491.

Ethyl (Z)-3-(5-amino-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-2-bromoacrylate ((Z)-180)



Pyrimidinecarbaldehyde 176	[169.20]	1.00 eq	3.55 mmol	600 mg
Phosphonate 151a	[303.09]	1.10 eq	3.90 mmol	1.18 g
18-crown-6	[264.32]	1.20 eq	4.26 mmol	1.14 g
KO ^t Bu	[112.21]	1.05 eq	3.72 mmol	426 mg
THF	[72.11]	-	-	24.0 mL

Phosphonate **151a** (1.18 g, 3.90 mmol, 1.10 eq) and 18-crown-6 (1.14 g, 4.26 mmol, 1.20 eq) were dissolved in THF (16.0 mL) and cooled to -20 °C. KO^tBu (426 mg, 3.72 mmol, 1.05 eq) was added portionwise. After 15 min aldehyde **176** (600 mg, 3.55 mmol, 1.00 eq) in THF (8.00 mL) was added dropwise. The resulting deep orange to brown reaction mixture was stirred for 2.5 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (20 mL) and extracted with EtOAc (3×30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1) to give a mixture of (Z)-**180** and the cyclized compound **181** which comes from *in situ* cyclisation of (E)-**180** both as orange solid. This mixture was used for the next reaction and the yield is given over two steps.

Analytical data for pure (Z)-**180** which was proved by NOE-contacts in NMR-spectra:

TLC: *R_f* = 0.30 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

m.p.: 131 °C (CHCl₃).

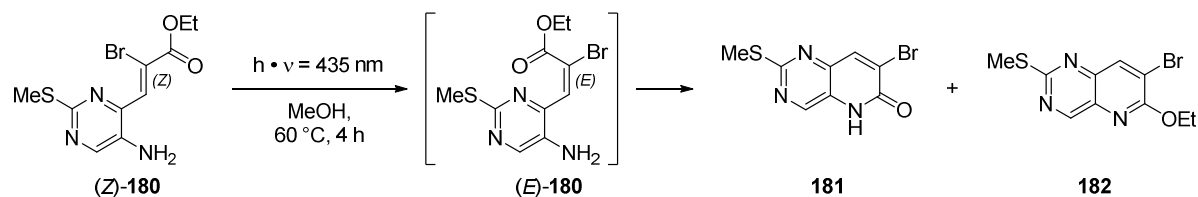
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.17 (s, 1H, CH_{arom}), 8.09 (s, 1H, CH_{arom}), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.79 (s, 2H, NH₂), 2.55 (s, 3H, SCH₃), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 162.4 (1C, COOCH₂), 160.7 (1C, C_{arom}SCH₃), 147.2 (1C, CH_{arom}), 145.3 (1C, C_{arom}), 135.0 (1C, C_{arom}), 134.1 (1C, CH_{arom}), 120.5 (1C, CBr), 63.4 (1C, CH₂), 14.6 (1C, SCH₃), 14.2 (1C, CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3419 (m), 3317 (w), 3212 (w), 3035 (w), 2989 (w), 2921 (w), 2721 (w), 2144 (w), 1691 (s), 1642 (w), 1595 (m), 1522 (m), 1470 (w), 1405 (s), 1363 (w), 1317 (w), 1275 (s), 1234 (w), 1197 (m), 1138 (w), 1083 (m), 1033 (m), 1008 (w), 939 (w), 908 (w), 870 (w), 830 (w), 772 (w), 748 (m), 685 (w), 626 (m), 588 (m), 504 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₀H₁₂BrN₃O₂S₁Na₁ [M + Na]⁺: 339.9726 & 341.9705, found: 339.9722 & 341.9702.

**7-Bromo-6-ethoxy-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine (182) and
7-Bromo-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-one (181)**



Pyrimidine (Z)- 180 crude	[318.19]	1.00 eq	crude	933 mg
MeOH	[32.04]	-	-	200 mL

Crude pyrimidine (Z)-**180** (933 mg) was dissolved in MeOH (200 mL) and heated to 60 °C for 4 h under irradiation of light (λ = 435 nm). All solvents were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1 to EtOAc) to give OEt-compound **182** (113 mg, 377 μ mol, 11% over two steps) and compound **181** (735 mg, 2.70 μ mol, 77% over two steps) both as pale yellow solid.

Analytical data for pure OEt-compound **182**:

TLC: R_f = 0.88 (EtOAc).

m.p.: 136 °C (EtOAc).

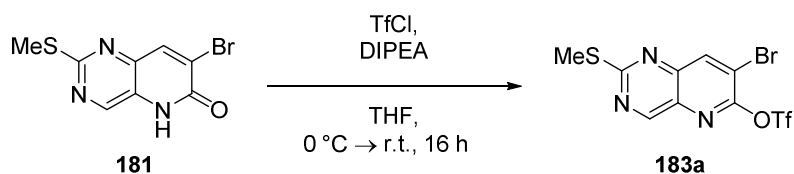
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.09 (d, J = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.32 (d, J = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 4.58 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.64 (s, 3H, SCH₃), 1.50 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

- ¹³C-NMR:** 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 167.8 (1C, C_{arom}SCH₃), 158.5 (1C, CH_{arom}), 157.8 (1C, C_{arom}OEt), 145.6 (1C, C_{arom}), 139.9 (1C, CH_{arom}), 135.0 (1C, C_{arom}), 117.9 (1C, C_{arom}Br), 64.3 (1C, OCH₂), 14.7 (1C, SCH₃), 14.4 (1C, CH₃).
- IR:** neat, $\tilde{\nu}$ = 3011 (w), 2989 (w), 2973 (w), 2926 (w), 2852 (w), 2344 (w), 2112 (w), 1867 (w), 1745 (w), 1562 (s), 1541 (w), 1482 (w), 1423 (s), 1383 (s), 1327 (s), 1301 (w), 1257 (m), 1219 (w), 1190 (w), 1138 (s), 1111 (w), 1039 (s), 1010 (m), 959 (w), 935 (w), 902 (w), 854 (w), 818 (w), 765 (w), 731 (s), 657 (m), 613 (m), 579 (w), 553 (s), 483 (w), 429 (w).
- HRMS:** ESI(+); m/z calcd. for C₁₀H₁₀Br₁N₃O₁S₁H [M + H]⁺: 301.9780 & 299.9801, found: 301.9777 & 299.9798.

Analytical data for pure compound **181**:

- TLC:** R_f = 0.58 (EtOAc).
- m.p.:** 197 °C decomposition (EtOAc).
- ¹H-NMR:** 500 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 12.58 (s, 1H, OH), 8.71 (s, 1H, CH_{arom}), 8.44 (d, J = 0.6 Hz, 1H, CH_{arom}), 2.55 (s, 3H, SCH₃).
- ¹³C-NMR:** 126 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 164.2 (1C, C_{arom}SCH₃), 156.5 (1C, NC_{arom}O), 146.6 (1C, CH_{arom}), 141.3 (1C, C_{arom}), 140.4 (1C, CH_{arom}), 128.9 (1C, C_{arom}), 128.7 (1C, C_{arom}), 13.8 (1C, SCH₃).
- IR:** neat, $\tilde{\nu}$ = 3128 (w), 3037 (w), 2988 (w), 2927 (w), 2859 (w), 2823 (w), 2757 (w), 2197 (w), 2059 (w), 2035 (w), 1979 (w), 1865 (w), 1651 (s), 1597 (w), 1572 (m), 1462 (w), 1414 (m), 1379 (s), 1319 (w), 1258 (w), 1225 (w), 1195 (m), 1144 (s), 1041 (w), 1003 (m), 963 (w), 931 (m), 895 (w), 857 (w), 766 (w), 748 (w), 732 (w), 658 (w), 641 (w), 609 (m), 587 (m), 544 (m), 482 (w), 418 (m).
- HRMS:** ESI(-); m/z calcd. for C₈H₅Br₁N₃O₁S₁ [M - H]⁻: 269.9342 & 271.9321, found: 269.9335 & 271.9316.

7-Bromo-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl trifluoromethanesulfonate (**183a**)



Pyridone 181	[272.12]	1.00 eq	147 μ mol	40.0 mg
TfCl	[168.52, $\rho = 1.60$]	1.10 eq	162 μ mol	17 μ L
DIPEA	[129.25, $\rho = 0.76$]	2.00 eq	294 μ mol	50 μ L
THF	[72.11]	-	-	1.50 mL

Compound **181** (40.0 mg, 147 μ mol, 1.00 eq) was dissolved in THF (1.50 mL) and cooled to 0 °C. DIPEA (50 μ L, 294 μ mol, 2.00 eq) was added. After 5 min TfCl (17 μ L, 162 μ mol, 1.10 eq) was added dropwise. The brown solution was stirred for 16 h during it warmed up to r.t. It was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to EtOAc) to give compound **183a** (27.0 mg, 67 μ mol, 45%, 79% brsm) as yellow solid.

TLC: $R_f = 0.78$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 90 °C (CHCl₃).

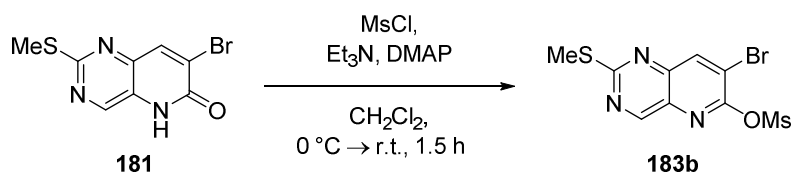
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.26 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, CH_{arom}), 8.87 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, CH_{arom}), 2.67 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 172.9 (1C, C_{arom}SCH₃), 160.1 (1C, CH_{arom}), 149.8 (1C, C_{arom}SO₃CF₃), 146.9 (1C, C_{arom}), 143.0 (1C, CH_{arom}), 134.3 (1C, C_{arom}), 118.6 (q, $J = 320.9$ Hz, 1C, CF₃), 117.1 (1C, C_{arom}Br), 14.9 (1C, SCH₃).

¹⁹F-NMR: 282 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -72.7 (3F, CF₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3030$ (w), 2931 (w), 1591 (w), 1569 (w), 1535 (m), 1414 (s), 1377 (w), 1331 (m), 1309 (w), 1205 (s), 1123 (m), 1003 (s), 962 (w), 927 (w), 875 (m), 804 (s), 751 (m), 712 (m), 661 (w), 638 (m), 599 (m), 578 (w), 547 (w), 529 (w), 508 (w), 478 (w), 459 (w), 429 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₉H₆BrF₃N₃O₃S₂ [M + H]⁺: 405.8959 & 403.8981, found: 405.8958 & 403.8978.

7-Bromo-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl methanesulfonate (183b)


Pyridone 181	[272.12]	1.00 eq	367 μ mol	100 mg
MsCl	[114.56, $\rho = 1.48$]	1.20 eq	441 μ mol	34 μ L
Et ₃ N	[101.19, $\rho = 0.73$]	2.00 eq	735 μ mol	102 μ L
DMAP	[122.17]	0.20 eq	73 μ mol	9.0 mg
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	2.00 mL

Compound **181** (100 mg, 367 μ mol, 1.00 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (2.00 mL) and cooled to 0 °C. DMAP (9.0 mg, 73 μ mol, 0.20 eq) and Et₃N (102 μ L, 735 μ mol, 2.00 eq) were added. After 5 min MsCl (34 μ L, 441 μ mol, 1.20 eq) was added dropwise. The solution was stirred for 1.5 h before it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1 to 1:1) to give compound **183b** (129 mg, 368 μ mol, quant.) as yellow solid.

TLC: $R_f = 0.63$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

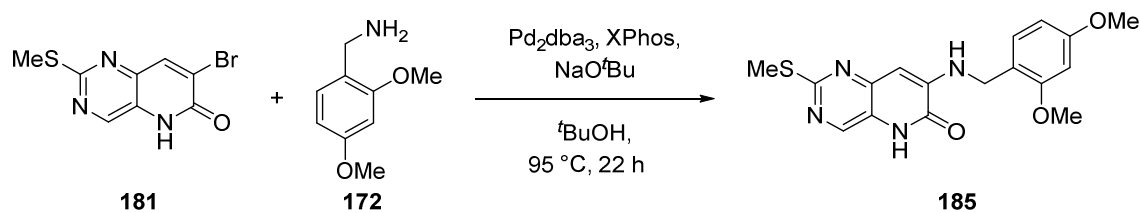
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.22 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, CH_{arom}), 8.53 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, CH_{arom}), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 2.66 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 171.8 (1C, C_{arom}SCH₃), 159.7 (1C, CH_{arom}), 151.9 (1C, C_{arom}), 146.6 (1C, C_{arom}), 142.3 (1C, CH_{arom}), 134.3 (1C, C_{arom}), 118.4 (1C, C_{arom}Br), 41.6 (1C, SO₂CH₃), 14.8 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 2929$ (w), 2853 (w), 1734 (w), 1680 (w), 1638 (w), 1590 (w), 1565 (m), 1540 (w), 1419 (m), 1371 (s), 1313 (m), 1246 (w), 1214 (w), 1168 (s), 1127 (m), 1008 (m), 964 (m), 927 (w), 870 (s), 797 (s), 770 (w), 735 (m), 714 (w), 616 (m), 586 (w), 540 (s), 517 (w), 490 (w), 448 (w), 423 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₉H₉BrN₃O₃S₂ [M + H]⁺: 349.9263 & 351.9242, found: 349.9264 & 351.9243.

7-((2,4-Dimethoxybenzyl)amino)-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-one (**185**)



Pyridone 181	[272.12]	1.00 eq	272 μmol	74.4 mg
Benzylamine 172	[167.21, ρ = 1.11]	1.05 eq	286 μmol	44 μL
Pd ₂ dba ₃	[915.72]	0.04 eq	11 μmol	10.0 mg
XPhos	[476.72]	0.12 eq	33 μmol	15.6 mg
NaO ^t Bu	[96.10]	2.20 eq	598 μmol	57.5 mg
^t BuOH	[74.12]	-	-	1.00 mL

Pyridone **181** (74.4 mg, 272 μmol, 1.00 eq), benzylamine **172** (44 μL, 286 μmol, 1.05 eq), Pd₂dba₃ (10.0 mg, 11 μmol, 0.04 eq), XPhos (15.6 mg, 33 μmol, 0.12 eq) and NaO^tBu (57.5 mg, 598 μmol, 2.20 eq) were suspended in ^tBuOH (1.00 mL) and heated to 95 °C for 22 h. The greenish reaction mixture was filtered over a pad of celite which was rinsed with EtOAc/MeOH (10:1, 10.0 mL) and all solvents were evaporated from the filtrate under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1 to EtOAc) to give compound **185** (73.0 mg, 204 μmol, 75%) as yellow solid.

TLC: R_f = 0.51 (EtOAc).

m.p.: 232 °C (EtOAc).

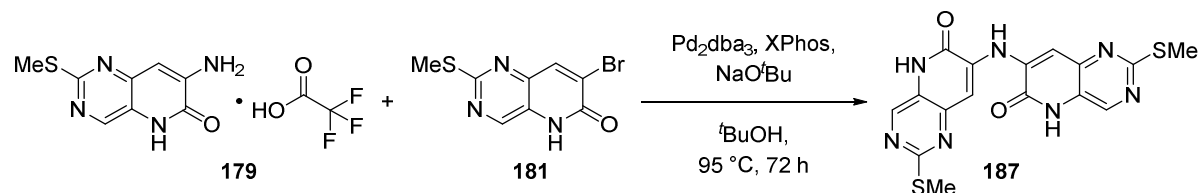
¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 12.10 (s, 1H, NCOH_{hetarom}), 8.31 (s, 1H, CH_{hetarom}), 7.28 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, NH), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.47 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.24 (s, 1H, CH_{hetarom}), 4.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 2.46 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 163.4 (1C, C_{hetarom}SCH₃), 159.9 (1C, C_{arom}), 157.8 (1C, C_{arom}), 156.3 (1C, C_{hetarom}), 145.9 (1C, C_{hetarom}), 144.7 (1C, NC_{hetarom}O), 142.0 (1C, CH_{hetarom}), 128.5 (1C, CH_{arom}), 121.8 (1C, C_{hetarom}), 116.9 (1C, C_{arom}), 104.6 (1C, CH_{arom}), 99.5 (1C, CH_{hetarom}), 98.4 (1C, CH_{arom}), 55.5 (1C, OCH₃), 55.1 (1C, OCH₃), 39.9 (1C, CH₂), 13.6 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3371 (w), 3126 (w), 2993 (w), 2923 (w), 2832 (m), 2749 (w), 1659 (s), 1587 (s), 1562 (w), 1503 (m), 1456 (m), 1417 (w), 1373 (s), 1288 (m), 1262 (w), 1204 (m), 1158 (m), 1133 (w), 1065 (w), 1034 (m), 973 (w), 926 (w), 890 (w), 857 (w), 828 (m), 770 (w), 752 (w), 720 (w), 669 (w), 634 (w), 608 (w), 589 (w), 537 (m), 451 (m), 414 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₇H₁₉N₄O₃S₁ [M + H]⁺: 359.1172, found: 359.1168;
ESI(-); m/z calcd. for C₁₇H₁₇N₄O₃S₁ [M - H]⁻: 357.1016, found: 357.1021.

7,7'-Azanediylbis(2-(methylthio)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6(5H)-one) (**187**)



Pyridone TFA salt 179	[322.26]	1.00 eq	145 μmol	40.0 mg
Pyridone 181	[272.12]	1.00 eq	145 μmol	32.7 mg
Pd ₂ dba ₃	[915.72]	0.05 eq	7 μmol	6.6 mg
XPhos	[476.72]	0.10 eq	14 μmol	6.9 mg
NaO ^t Bu	[96.10]	3.50 eq	507 μmol	48.7 mg
^t BuOH	[74.12]	-	-	1.50 mL

Pyridone TFA salt **179** (40.0 mg, 145 μmol, 1.00 eq), pyridone **181** (32.7 mg, 145 μmol, 1.00 eq), Pd₂dba₃ (6.6 mg, 7 μmol, 0.05 eq), XPhos (6.9 mg, 14 μmol, 0.10 eq) and NaO^tBu (48.7 mg, 507 μmol, 3.50 eq) were suspended in ^tBuOH (1.50 mL) and heated to 95 °C for 72 h. The intense red reaction mixture was filtered over a pad of celite which was rinsed with EtOAc/MeOH (10:1, 10.0 mL) and all solvents were evaporated from the filtrate under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 8:1 to separate all sideproducts and starting materials then CHCl₃/MeOH 8:1, 1% AcOH was added) to give compound **187** (43.0 mg, 108 μmol, 75%) as yellow solid.

TLC: R_f = 0.58 (CHCl₃/MeOH 8:1, 1% AcOH was added).

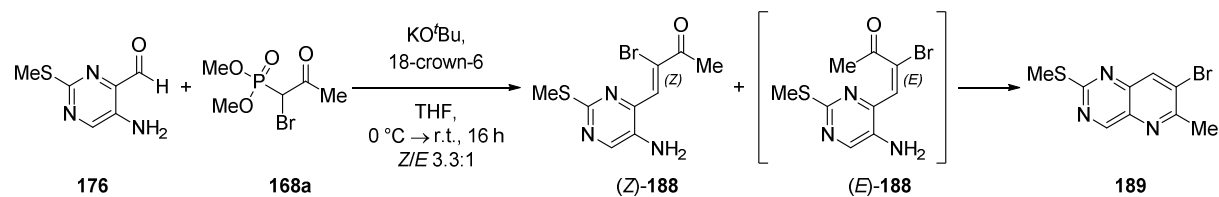
¹H-NMR: 300 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 12.73 (s, 2H, 2×OCNH), 9.44 (s, 1H, NH), 8.58 (s, 2H, 2×CH_{arom}), 7.71 (s, 2H, 2×CH_{arom}), 2.59 (s, 6H, 2×SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3378 (w), 3303 (w), 3280 (w), 3236 (w), 3181 (w), 3160 (w), 2924 (w), 2854 (w), 2211 (w), 2159 (w), 1730 (w), 1683 (m), 1606 (w), 1560 (m), 1515 (m), 1448 (w), 1379 (s), 1353 (w), 1225 (w), 1206 (w), 1169 (w), 1148 (m), 1079 (w), 1045 (w), 941 (w), 853 (w), 820 (w), 768 (w), 720 (w), 700 (w), 652 (w), 621 (w), 599 (w), 585 (w), 555 (w), 541 (w), 525 (w), 474 (w), 448 (w), 415 (w).

HRMS: ESI(-); m/z calcd. for C₁₆H₁₂N₇O₂S₂ [M - H]⁻: 398.0499, found: 398.0492.

(Z)-4-(5-Amino-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-bromobut-3-en-2-one ((Z)-188)

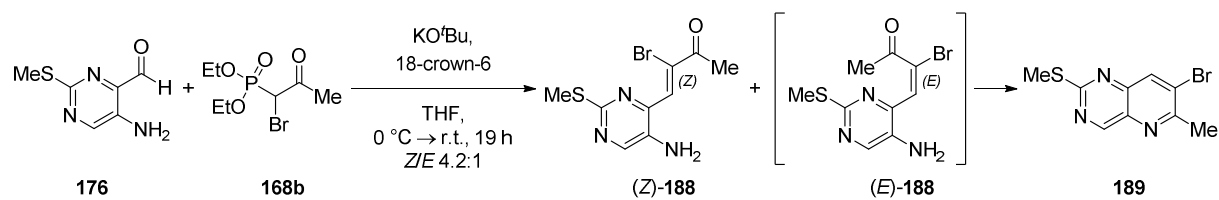
Method A:



Pyrimidinecarbaldehyde 176	[169.20]	1.00 eq	591 μmol	100 mg
Phosphonate 168a	[245.01]	1.30 eq	768 μmol	192 mg
18-crown-6	[264.32]	1.20 eq	709 μmol	189 mg
KO ^t Bu	[112.21]	1.05 eq	621 μmol	71.1 mg
THF	[72.11]	-	-	11.0 mL

Phosphonate **168a** (192 mg, 768 μmol, 1.30 eq) and 18-crown-6 (189 mg, 709 mmol, 1.20 eq) were dissolved in THF (6.00 mL) and cooled to 0 °C. KO^tBu (71.1 mg, 621 μmol, 1.05 eq) was added portionwise. After 15 min aldehyde **176** (100 mg, 591 μmol, 1.00 eq) in THF (5.00 mL) was added dropwise. The resulting deep orange to brown reaction mixture was stirred for 16 h during it reached r.t. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1 to 1:1) to give (Z)-**188** (89.0 mg, 309 mmol, 53%) and the cyclized compound **189** (26.0 mg, 96 μmol, 16%) which comes from *in situ* cyclisation of (E)-**188** (overall 69%) both as orange solid. The ratio of (Z)-**188** to pyridopyrimidine **189** is 3.3:1 which should reflect the Z/E-ratio during the reaction.

Method B:



Pyrimidinecarbaldehyde 176	[169.20]	1.00 eq	591 μmol	100 mg
Phosphonate 168b	[273.06]	1.30 eq	768 μmol	214 mg
18-crown-6	[264.32]	1.20 eq	709 μmol	189 mg
KO ^t Bu	[112.21]	1.05 eq	621 μmol	71.1 mg
THF	[72.11]	-	-	11.0 mL

Phosphonate **168b** (189 mg, 768 μmol , 1.30 eq) and 18-crown-6 (189 mg, 709 μmol , 1.20 eq) were dissolved in THF (6.00 mL) and cooled to 0 °C. KO^tBu (71.1 mg, 621 μmol , 1.05 eq) was added portionwise. After 15 min aldehyde **176** (100 mg, 591 μmol , 1.00 eq) in THF (5.00 mL) was added dropwise. The resulting deep orange to brown reaction mixture was stirred for 19 h during it reached r.t. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1 to 1:1) to give (*Z*)-**188** (107 mg, 371 μmol , 63%) and the cyclized compound **189** (24.0 mg, 89 μmol , 15%) which comes from *in situ* cyclisation of (*E*)-**188** (overall 78%) both as orange solid. The ratio of (*Z*)-**188** to pyridopyrimidine **189** is 4.2:1 which should reflect the *Z/E*-ratio during the reaction.

Analytical data for the main stereoisomer (*Z*)-**188** which was proved by NOE-contacts in NMR-spectra:

TLC: $R_f = 0.10$ (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

m.p.: 101 °C decomposition (EtOAc).

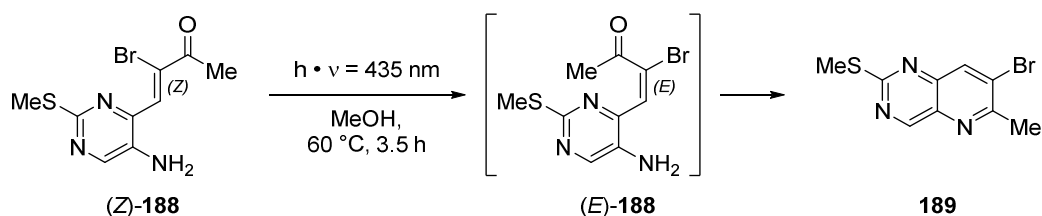
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.20 (s, 1H, CH_{arom}), 7.93 (s, 1H, CH_{arom}), 3.57 (s, 2H, NH₂), 2.62 (s, 3H, CH₃), 2.57 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 193.0 (1C, CO), 161.0 (1C, C_{arom}SCH₃), 147.2 (1C, CH_{arom}), 145.6 (1C, C_{arom}), 135.0 (1C, C_{arom}), 132.4 (1C, CH_{arom}), 128.9 (1C, CBr_{arom}), 27.4 (1C, CH₃), 14.6 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3398$ (w), 3321 (w), 3200 (m), 2997 (w), 2923 (w), 2108 (w), 2001 (w), 1927 (w), 1666 (s), 1594 (w), 1560 (w), 1523 (m), 1405 (s), 1298 (w), 1268 (w), 1226 (w), 1197 (s), 1131 (w), 1078 (w), 1011 (w), 971 (w), 935 (w), 921 (w), 892 (w), 862 (w), 810 (w), 767 (w), 676 (w), 650 (w), 620 (w), 597 (w), 556 (m), 507 (w), 442 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₉H₈BrN₃S₁H₁ [M + H]⁺: 287.9801 & 289.9780, found: 287.9800 & 289.9780.

7-Bromo-6-methyl-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine (**189**)



Pyrimidine (<i>Z</i>)- 188	[288.16]	1.00 eq	295 μmol	85.0 mg
MeOH	[32.04]	-	-	15.0 mL

Pyrimidine (Z)-**188** (85.0 mg, 295 μ mol, 1.00 eq) was dissolved in MeOH (15.0 mL) and heated to 60 °C for 3.5 h under irradiation of light ($\lambda = 435$ nm). All solvents were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1) to give compound **189** (70.4 mg, 261 μ mol, 89%) as pale brownish solid.

TLC: $R_f = 0.73$ (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

m.p.: 147 °C decomposition (EtOAc).

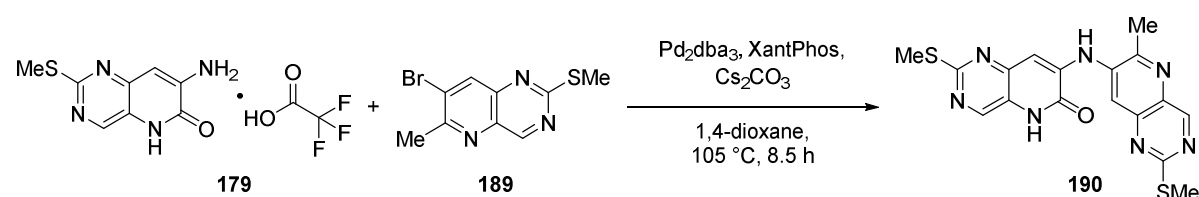
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.30 (s, 1H, CH_{arom}), 8.37 (s, 1H, CH_{arom}), 2.87 (s, 3H, CH₃), 2.67 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 170.3 (1C, C_{arom}SCH₃), 160.4 (1C, CH_{arom}), 158.6 (1C, C_{arom}), 146.5 (1C, C_{arom}), 137.7 (1C, CH_{arom}), 136.3 (1C, C_{arom}), 127.5 (1C, CBr_{arom}), 25.7 (1C, CH₃), 14.8 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3044$ (w), 2996 (w), 2956 (w), 2924 (m), 2853 (w), 2272 (w), 2054 (w), 1846 (w), 1726 (m), 1589 (m), 1553 (w), 1534 (s), 1431 (s), 1395 (m), 1362 (w), 1330 (w), 1284 (m), 1242 (w), 1181 (m), 1122 (s), 1071 (w), 1030 (w), 1006 (w), 972 (s), 955 (w), 925 (w), 822 (w), 797 (w), 754 (w), 698 (m), 651 (m), 594 (m), 548 (m), 510 (w), 481 (w), 425 (w).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₉H₈BrN₃S₁H₁ [M + H]⁺: 269.9695 & 271.9674, found: 269.9694 & 271.9673.

7-((6-Methyl-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)amino)-2-(methylthio)-pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-one (**190**)



Pyridopyrimidine TFA salt 179	[322.26]	1.00 eq	259 μ mol	83.5 mg
Pyridopyrimidine 189	[270.15]	1.00 eq	259 μ mol	70.0 mg
Pd ₂ dba ₃	[915.72]	0.04 eq	10 μ mol	9.5 mg
XantPhos	[578.62]	0.12 eq	31 μ mol	18.0 mg
Cs ₂ CO ₃	[325.82]	2.10 eq	544 μ mol	177 mg
1,4-Dioxane	[88.11]	-	-	2.50 mL

Pyridopyrimidine TFA salt **179** (83.5 mg, 259 μ mol, 1.00 eq), pyridopyrimidine **189** (70.0 mg, 259 μ mol, 1.00 eq), Pd₂dba₃ (9.5 mg, 10 μ mol, 0.04 eq), XantPhos (18.0 mg, 31 μ mol, 0.12 eq) and Cs₂CO₃ (177 mg, 544 μ mol, 2.10 eq) were suspended in 1,4-dioxane (2.50 mL) and heated to 105 °C for

8.5 h. The greenish reaction mixture was filtered over a pad of celite which was rinsed with EtOAc/MeOH (10:1, 10.0 mL) and all solvents were evaporated from the filtrate under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 20:1) to give compound **190** (103 mg, 259 μmol, quant.) as highly yellow solid.

TLC: R_f = 0.29 (EtOAc).

m.p.: 285 °C decomposition (MeOH).

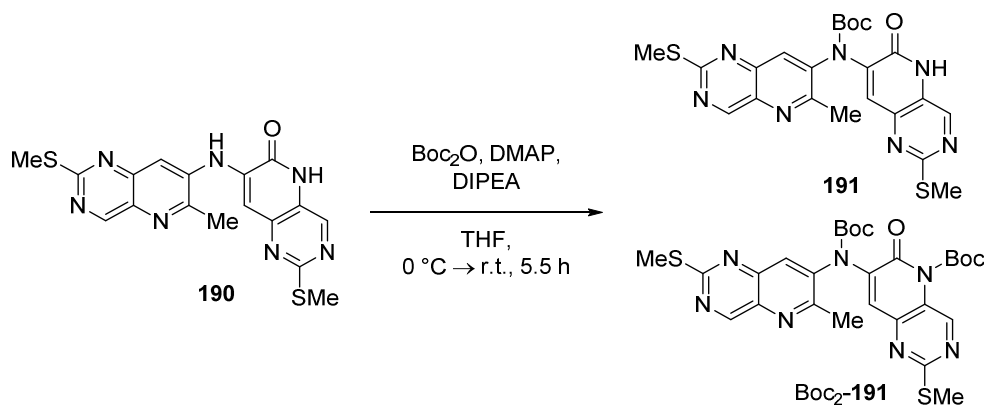
¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 12.59 (s, 1H, NHCO), 9.27 (s, 1H, CH_{arom}), 8.68 (s, 1H, NH), 8.51 (s, 1H, CH_{arom}), 8.11 (s, 1H, CH_{arom}), 7.13 (s, 1H, CH_{arom}), 2.71 (s, 3H, CH₃), 2.64 (s, 3H, SCH₃), 2.50 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 168.2 (1C, C_{arom}SCH₃), 164.1 (1C, C_{arom}SCH₃), 159.3 (1C, CH_{arom}), 156.4 (1C, NHCO), 155.6 (1C, C_{arom}), 147.0 (1C, C_{arom}), 144.6 (1C, C_{arom}), 143.6 (1C, CH_{arom}), 140.3 (1C, C_{arom}), 139.5 (1C, C_{arom}), 133.8 (1C, C_{arom}), 123.5 (1C, C_{arom}), 121.9 (1C, CH_{arom}), 106.8 (1C, CH_{arom}), 21.5 (1C, CH₃), 14.0 (1C, SCH₃), 13.7 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3264 (w), 3144 (w), 2840 (w), 2740 (w), 2192 (w), 1679 (m), 1617 (w), 1599 (w), 1576 (w), 1536 (s), 1444 (w), 1421 (w), 1398 (w), 1371 (m), 1334 (w), 1312 (w), 1223 (w), 1179 (w), 1132 (m), 963 (w), 940 (w), 851 (w), 760 (w), 708 (w), 690 (w), 656 (w), 636 (w), 604 (w), 582 (m), 533 (w), 514 (w), 448 (w), 417 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₇H₁₅N₇O₁S₂H₁ [M + H]⁺: 398.0852, found: 398.0850.

***tert*-Butyl 7-((*tert*-butoxycarbonyl)(6-methyl-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)amino)-2-(methylthio)-6-oxopyrido[3,2-*d*]pyrimidine-5(6*H*)-carboxylate (Boc₂-**191**) and *tert*-Butyl (6-methyl-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)(2-(methylthio)-6-oxo-5,6-dihydropyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)carbamate (**191**)**



Compound 190	[397.48]	1.00 eq	252 μ mol	100 mg
Boc ₂ O (1 M in THF)	[218.25]	2.05 eq	516 μ mol	516 μ L
DIPEA	[129.25, $\rho = 0.76$]	2.10 eq	528 μ mol	90 μ L
DMAP	[122.17]	0.10 eq	25 μ mol	3.1 mg
THF	[72.11]	-	-	4.50 mL

Compound **190** (100 mg, 252 μ mol, 1.00 eq) and DMAP (3.1 mg, 25 μ mol, 0.10 eq) were suspended in THF (4.50 mL) cooled to 0 °C and DIPEA (90 μ L, 528 μ mol, 2.10 eq) was added. The solution was stirred for 5 min before Boc₂O (1 M in THF, 516 μ L, 516 μ mol, 2.05 eq) was added. The reaction mixture was stirred for 5.5 h while it was allowed to warm to r.t. The dark orange reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1 to EtOAc) to give as single regioisomer Boc₂-**191** (71.0 mg, 119 μ mol, 47%, 51% brsm) as white foam and Boc₁-compound **191** (55.0 mg, 111 μ mol, 44%, 48% brsm) as pale yellow solid. By doing 2D-TLC it was found that Boc₂-**191** decomposes during column chromatography on silica to Boc₁-compound **191** with the free Amide-functionality. That's why Boc₂-**191** was later on converted into Boc₁-compound **191** by doing another column. The overall yield is 91% and 99% brsm respectively. Analytical data for Boc₂-**191** which structure was proved by NOE-contacts:

TLC: $R_f = 0.68$ (EtOAc).

m.p.: 187 °C decomposition (CHCl₃).

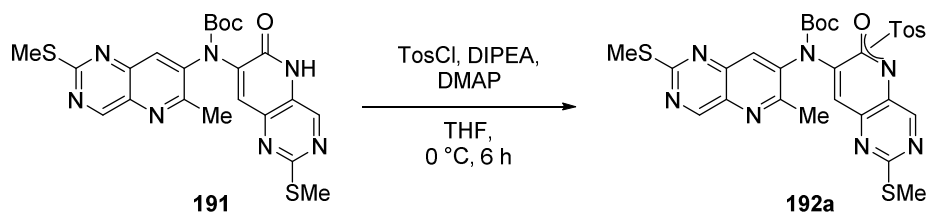
- ¹H-NMR:** 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.30 (d, J = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.57 (d, J = 0.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.91 (s, 1H, CH_{arom}), 7.64 (s, 1H, CH_{arom}), 2.79 (s, 3H, CH₃), 2.62 (s, 3H, SCH₃), 2.57 (s, 3H, SCH₃), 1.66 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃).
- ¹³C-NMR:** 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 169.9 (1C, C_{arom}SCH₃), 167.6 (1C, C_{arom}SCH₃), 160.0 (1C, CH_{arom}), 159.6 (1C, C_{arom}CH₃), 155.8 (NC_{arom}O), 151.8 (1C, NCO₂^tBu), 148.6 (1C, NCO₂^tBu), 146.8 (1C, C_{arom}), 144.2 (1C, CH_{arom}), 142.5 (1C, C_{arom}), 141.7 (1C, C_{arom}), 141.2 (1C, C_{arom}), 136.3 (1C, C_{arom}), 133.4 (1C, CH_{arom}), 131.7 (1C, CH_{arom}), 126.1 (1C, C_{arom}), 88.7 (1C, C(CH₃)₃), 84.3 (1C, C(CH₃)₃), 28.0 (3C, C(CH₃)₃), 27.8 (3C, C(CH₃)₃), 22.0 (1C, CH₃), 14.7 (1C, SCH₃), 14.5 (1C, SCH₃).
- IR:** neat, $\tilde{\nu}$ = 2979 (w), 2928 (w), 1767 (w), 1724 (m), 1680 (w), 1610 (w), 1566 (w), 1545 (w), 1431 (w), 1392 (m), 1370 (w), 1296 (w), 1249 (w), 1201 (w), 1127 (s), 1044 (w), 966 (w), 924 (w), 868 (w), 837 (w), 757 (w), 710 (w), 662 (w), 605 (w), 585 (w), 448 (w), 428 (w).
- HRMS:** ESI(+); m/z calcd. for C₂₇H₃₁N₇O₅S₂H₁ [M + H]⁺: 598.1899, found: 598.1901.
APCI(+); m/z calcd. for C₂₇H₃₁N₇O₅S₂H₁ [M + H]⁺: 598.1901, found: 598.1908.

Analytical data for Boc₁-compound **191**:

- TLC:** R_f = 0.81 (EtOAc).
- m.p.:** 305 °C decomposition (EtOAc).
- ¹H-NMR:** 500 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 12.44 (s, 1H, NHCO), 9.35 (s, 1H, CH_{arom}), 8.70 (s, 1H, CH_{arom}), 8.05 (s, 1H, CH_{arom}), 8.04 (s, 1H, CH_{arom}), 2.71 (s, 3H, CH₃), 2.57 (s, 3H, SCH₃), 2.53 (s, 3H, SCH₃), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃).
- ¹³C-NMR:** 126 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 168.3 (1C, C_{arom}SCH₃), 164.2 (1C, C_{arom}SCH₃), 160.1 (1C, CH_{arom}), 159.7 (1C, C_{arom}), 157.6 (1C, C_{arom}), 151.6 (1C, NCO₂^tBu), 146.3 (1C, C_{arom}), 146.0 (1C, CH_{arom}), 142.0 (1C, C_{arom}), 141.8 (1C, C_{arom}), 141.2 (1C, NHCO), 135.6 (1C, C_{arom}), 134.1 (1C, CH_{arom}), 130.4 (1C, CH_{arom}), 128.1 (1C, C_{arom}), 82.7 (1C, C(CH₃)₃), 27.6 (3C, C(CH₃)₃), 21.8 (1C, CH₃), 14.0 (1C, SCH₃), 13.8 (1C, SCH₃).
- ¹⁵N-NMR:** 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 310.8 (1N, N_{pyridine}C-CH₃), 296.4 (1N, N_{pyrimidine}CH), 292.4 (1N, N_{pyrimidine}CH), 269.4 (1N, N_{pyrimidine}), 264.4 (1N, N_{pyrimidine}), 144.7 (1N, NHCO), 110.8 (1N, NCO₂^tBu).
- IR:** neat, $\tilde{\nu}$ = 2975 (w), 2925 (w), 2849 (w), 2544 (w), 2219 (w), 2188 (w), 2167 (w), 2102 (w), 2036 (w), 2003 (w), 1967 (w), 1709 (s), 1659 (s), 1606 (w), 1569 (m), 1548 (w), 1474 (w), 1446 (w), 1386 (s), 1310 (m), 1261 (w), 1241 (w), 1190 (w), 1144 (w), 1125 (s), 1043 (w), 1021 (w), 958 (w), 935 (w), 911 (w), 866 (w), 823 (w), 804 (w), 766 (w), 731 (w), 708 (w), 672 (w), 648 (w), 605 (m), 579 (w), 561 (w), 542 (w), 474 (w), 447 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₂₂H₂₃N₇O₃S₂Na₁ [M + Na]⁺: 520.1196, found: 520.1205;
ESI(-); m/z calcd. for C₂₂H₂₂N₇O₃S₂ [M - H]⁻: 496.1231, found: 496.1227.

7-((*tert*-Butoxycarbonyl)(6-methyl-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)amino)-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl 4-methylbenzenesulfonate (O-192a) or *tert*-Butyl (6-methyl-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)(2-(methylthio)-6-oxo-5-tosyl-5,6-dihydropyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)carbamate (N-192a)



Compound 191	[497.59]	1.00 eq	201 μmol	100 mg
TosCl	[190.64]	1.20 eq	241 μmol	46.0 mg
DIPEA	[129.25, ρ = 0.76]	1.20 eq	241 μmol	41.0 μL
DMAP	[122.17]	0.10 eq	20 μmol	2.5 mg
THF	[72.11]	-	-	3.50 mL

Compound **191** (100 mg, 201 μmol, 1.00 eq), TosCl (46.0 mg, 241 μmol, 1.20 eq) and DMAP (2.5 mg, 20 μmol, 0.10 eq) were suspended in THF (3.50 mL) cooled to 0 °C and DIPEA (41.0 μL, 241 μmol, 1.20 eq) was added. The solution was stirred for 6 h before it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1) to give as single regioisomer compound **192a** (124 mg, 190 μmol, 95%, 99% brsm) as pale yellow foam.

TLC: R_f = 0.39 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

m.p.: 126 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.38 (s, 1H, CH_{arom}), 9.08 (s, 1H, CH_{arom}), 7.95 (s, 1H, CH_{arom}), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2×CH_{Tos}), 7.85 (s, 1H, CH_{arom}), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2×CH_{Tos}), 2.78 (s, 3H, CH₃), 2.63 (s, 3H, SCH₃), 2.61 (s, 3H, SCH₃), 2.45 (s, 3H, Tos-CH₃).

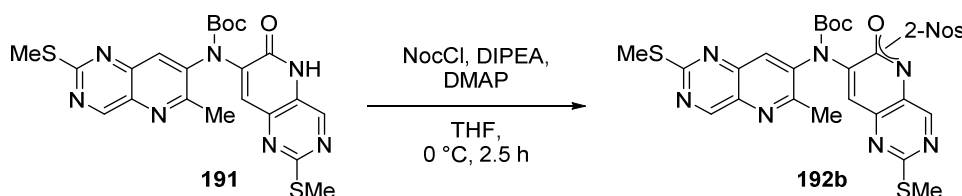
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 171.1 (1C, C_{arom}SCH₃), 170.3 (1C, C_{arom}SCH₃), 159.9 (1C, CH_{arom}), 159.1 (1C, CH_{arom}), 159.0 (1C, C_{arom}), 151.6 (1C, NCO₂^tBu), 151.0 (1C, C_{arom}), 146.6 (1C, C_{arom}), 146.4 (1C, C_{arom}) 146.4 (1C, C_{Tos}), 141.7 (1C, C_{arom}), 136.0 (1C, C_{arom}), 135.1 (1C, CH_{arom}), 134.2 (1C, C_{arom}), 133.5 (1C, C_{arom}), 133.5 (1C, C_{Tos}), 132.7 (1C, CH_{arom}),

129.8 (2C, 2×CH_{Tos}), 129.4 (2C, 2×CH_{Tos}), 84.9 (1C, C(CH₃)₃), 28.1 (3C, C(CH₃)₃), 21.9 (1C, Tos-CH₃), 21.9 (1C, CH₃), 14.8 (1C, SCH₃), 14.7 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 2978 (w), 2927 (w), 1723 (m), 1601 (w), 1567 (m), 1546 (w), 1433 (w), 1387 (m), 1294 (m), 1255 (w), 1152 (w), 1125 (s), 1087 (w), 1040 (w), 1016 (w), 948 (w), 904 (w), 868 (w), 811 (w), 788 (w), 745 (m), 711 (w), 684 (w), 663 (m), 611 (w), 575 (w), 546 (m), 527 (w), 450 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₂₉H₂₉N₇O₅S₃Na₁ [M + Na]⁺: 674.1285, found: 674.1279.

7-((tert-Butoxycarbonyl)(6-methyl-2-(methylthio)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)amino)-2-(methylthio)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl 2-nitrobenzenesulfonate (O-192b) or tert-Butyl (6-methyl-2-(methylthio)pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)(2-(methylthio)-5-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-6-oxo-5,6-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)carbamate (N-192b)



Compound 191	[497.59]	1.00 eq	27 μ mol	13.5 mg
2-NosCl	[221.62]	1.10 eq	30 μ mol	6.8 mg
DIPEA	[129.25, ρ = 0.76]	1.10 eq	30 μ mol	5.0 μ L
DMAP	[122.17]	0.10 eq	3 μ mol	0.3 mg
THF	[72.11]	-	-	0.50 mL

Compound **191** (13.5 mg, 27 μ mol, 1.00 eq), 2-NosCl (6.8 mg, 27 μ mol, 1.10 eq) and DMAP (0.3 mg, 3 μ mol, 0.10 eq) were suspended in THF (0.50 mL) cooled to 0 °C and DIPEA (5.0 μ L, 30 μ mol, 1.10 eq) was added. The solution was stirred for 2.5 h before it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1 to 1:1) to give as single regioisomer compound **192b** (14.0 mg, 21 μ mol, 76%) as pale yellow foam.

TLC: R_f = 0.47 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

m.p.: 110 °C (EtOAc).

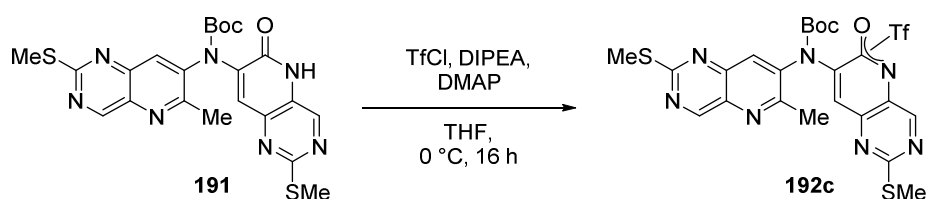
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.34 (s, 1H, CH_{arom}), 8.91 (s, 1H, CH_{arom}), 8.43 (d, J = 7.52 Hz, 1H, CH_{Nos}), 8.05 (s, 1H, CH_{arom}), 7.94 (s, 1H, CH_{arom}), 7.89–7.83 (m, 3H, 3×CH_{Nos}), 2.82 (s, 3H, CH₃), 2.62 (s, 3H, SCH₃), 2.61 (s, 3H, SCH₃), 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 171.5 (1C, C_{arom}SCH₃), 170.0 (1C, C_{arom}SCH₃), 160.2 (1C, CH_{arom}), 159.2 (1C, C_{arom}), 158.8 (1C, CH_{arom}), 151.6 (1C, NCO₂^tBu), 150.8 (1C, C_{arom}), 148.8 (1C, C_{Nos}), 146.6 (1C, C_{arom}), 146.6 (1C, C_{arom}), 141.4 (1C, C_{arom}), 136.5 (1C, C_{arom}), 135.8 (1C, CH_{Nos}), 135.6 (1C, CH_{arom}), 133.3 (1C, CH_{Nos}), 133.2 (1C, C_{arom}), 132.7 (1C, CH_{arom}), 132.2 (1C, CH_{Nos}), 130.9 (1C, C_{arom}), 130.0 (1C, C_{Nos}), 125.1 (1C, CH_{Nos}), 85.2 (1C, C(CH₃)₃), 28.1 (3C, C(CH₃)₃), 22.0 (1C, CH₃), 14.8 (1C, SCH₃), 14.7 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 2977 (w), 2927 (w), 1724 (m), 1604 (w), 1568 (w), 1543 (s), 1435 (w), 1394 (m), 1367 (w), 1330 (w), 1296 (m), 1255 (w), 1191 (w), 1151 (w), 1123 (s), 1041 (w), 1017 (w), 948 (w), 905 (w), 869 (w), 796 (m), 760 (w), 733 (m), 652 (w), 609 (w), 582 (m), 528 (w), 448 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₂₈H₂₆N₈O₇S₃Na₁ [M + Na]⁺: 705.0979, found: 705.0973.

7-((*tert*-Butoxycarbonyl)(6-methyl-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)amino)-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl trifluoromethanesulfonate (O-192c) or *tert*-Butyl (6-methyl-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)(2-(methylthio)-6-oxo-5-((trifluoromethyl)sulfonyl)-5,6-dihydropyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)carbamate (N-192c)



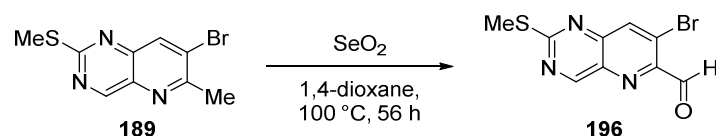
Compound 191	[497.59]	1.00 eq	66 μmol	33.0 mg
TfCl	[168.52, ρ = 1.60]	1.20 eq	80 μmol	8.0 μL
DIPEA	[129.25, ρ = 0.76]	1.40 eq	93 μmol	16.0 μL
DMAP	[122.17]	0.10 eq	7 μmol	0.8 mg
THF	[72.11]	-	-	1.00 mL

Compound **192** (33.0 mg, 66 μmol, 1.00 eq) and DMAP (0.8 mg, 7 μmol, 0.10 eq) were suspended in THF (1.00 mL) cooled to 0 °C and DIPEA (16.0 μL, 93 μmol, 1.40 eq) was added. After 5 min TfCl (8.0 μL, 80 μmol, 1.20 eq) was added dropwise. The solution was stirred for 16 h during which it was allowed to warm up to r.t. before it was poured into saturated aqueous NaHCO₃-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1) to give as single regioisomer compound **192c** (28.0 mg, 45 μmol, 68%, 89% brsm) as pale yellow foam.

TLC: R_f = 0.77 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

- m.p.:** 107 °C (EtOAc).
- ¹H-NMR:** 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.34 (d, J = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 9.24 (d, J = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.94 (s, 1H, CH_{arom}), 7.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 2.76 (s, 3H, CH₃), 2.64 (s, 3H, SCH₃), 2.61 (s, 3H, SCH₃), 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃).
- ¹³C-NMR:** 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 172.6 (1C, C_{arom}SCH₃), 170.6 (1C, C_{arom}SCH₃), 160.3 (1C, CH_{arom}), 159.6 (1C, CH_{arom}), 158.2 (1C, C_{arom}), 151.4 (1C, NCO₂^tBu), 149.1 (1C, C_{arom}), 147.1 (1C, C_{arom}), 146.5 (1C, C_{arom}), 141.0 (1C, C_{arom}), 136.7 (1C, C_{arom}), 135.3 (1C, CH_{arom}), 134.4 (1C, C_{arom}), 133.3 (1C, CH_{arom}), 133.3 (1C, C_{arom}), 118.7 (q, J = 321.2 Hz, 1C, CF₃), 85.5 (1C, C(CH₃)₃), 28.0 (3C, C(CH₃)₃), 22.0 (1C, CH₃), 14.8 (1C, SCH₃), 14.8 (1C, SCH₃).
- ¹⁹F-NMR:** 282 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -72.6 (s, 3F, CF₃).
- IR:** neat, $\tilde{\nu}$ = 2979 (w), 2928 (w), 1727 (m), 1603 (w), 1567 (w), 1545 (w), 1427 (m), 1405 (w), 1371 (w), 1294 (w), 1212 (m), 1124 (s), 1040 (w), 1015 (w), 946 (w), 901 (w), 874 (m), 808 (m), 757 (w), 713 (w), 640 (w), 598 (m), 504 (w), 451 (w).
- HRMS:** ESI(+); m/z calcd. for C₂₃H₂₂F₃N₇O₅S₃H₁ [M + H]⁺: 630.0869, found: 630.0869.

7-Amino-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine-6-carbaldehyde (**196**)



Pyridopyrimidine 189	[270.15]	1.00 eq	74 μ mol	20.0 mg
SeO ₂	[110.96]	1.20 eq	89 μ mol	9.9 mg
1,4-Dioxane	[88.11]	-	-	0.50 mL

Pyridopyrimidine **189** (20.0 mg, 74 μ mol, 1.00 eq) was suspended in 1,4-dioxane (0.50 mL) and SeO₂ (9.9 mg, 89 μ mol, 1.20 eq) was added. The suspension was stirred for 56 h at 100 °C before it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 5:1) to give compound **196** (16.0 mg, 56 μ mol, 76%) as yellow solid.

TLC: R_f = 0.09 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

m.p.: 153 °C (EtOAc).

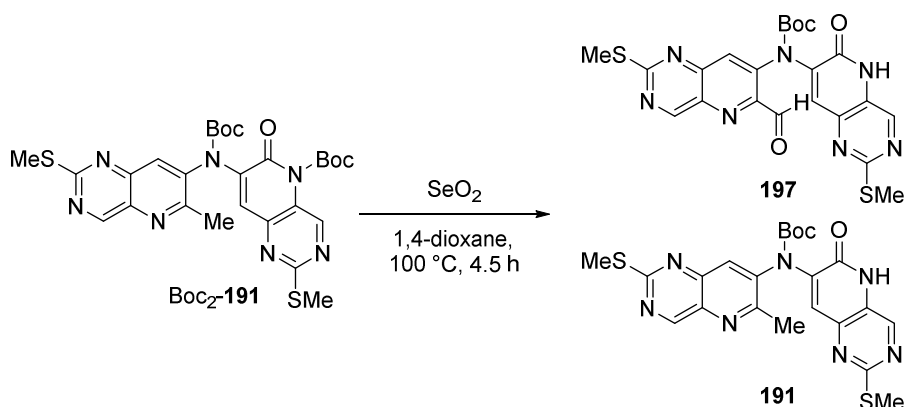
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 10.30 (s, 1H, CHO), 9.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.51 (t, J = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 2.70 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 189.6 (1C, CHO), 174.4 (1C, C_{arom}SCH₃), 162.1 (1C, CH_{arom}), 147.8 (1C, NC_{arom}CHO), 147.3 (1C, C_{arom}), 140.5 (1C, CH_{arom}), 136.7 (1C, C_{arom}), 123.6 (1C, CBr_{arom}), 15.0 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3037 (m), 2925 (w), 2828 (w), 2554 (w), 2372 (w), 2220 (w), 2149 (w), 2050 (w), 1717 (s), 1581 (s), 1550 (w), 1527 (w), 1420 (w), 1397 (m), 1358 (m), 1338 (w), 1298 (w), 1240 (m), 1179 (w), 1127 (s), 985 (s), 926 (w), 809 (w), 779 (s), 734 (w), 711 (w), 694 (w), 631 (m), 597 (w), 481 (w), 448 (m), 428 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calcd. for C₉H₆BrN₃O₁S₁H₁ [M + H]⁺: 285.9467 & 283.9488, found: 285.9469 & 283.9489.

***tert*-Butyl (6-formyl-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)(2-(methylthio)-6-oxo-5,6-dihydropyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)carbamate (197) and *tert*-Butyl (6-methyl-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)(2-(methylthio)-6-oxo-5,6-dihydropyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)carbamate (191)**



Compound Boc ₂ - 191	[597.71]	1.00 eq	51 μmol	30.5 mg
SeO ₂	[110.96]	1.10 eq	56 μmol	6.2 mg
1,4-Dioxane	[88.11]	-	-	0.40 mL

Pyridopyrimidine Boc₂-**191** (30.5 mg, 51 μmol, 1.00 eq) was suspended in 1,4-dioxane (0.40 mL) and SeO₂ (6.2 mg, 56 μmol, 1.10 eq) was added. The suspension was stirred for 4.5 h at 100 °C before it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1 to 1:2) to give Boc₁-compound **191** (14.0 mg, 28 μmol, 55%, 61% brsm) as pale yellow solid and CHO-compound **197** (7.0 mg, 14 μmol, 27%, 30% brsm) as yellow solid.

Analytical data for CHO-compound **197**:

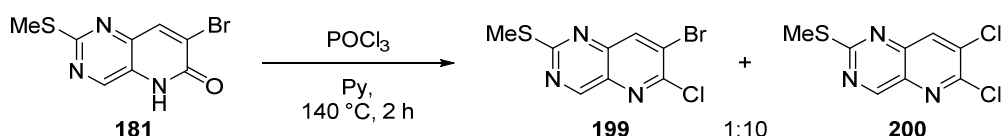
TLC: R_f = 0.51 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

- m.p.:** 164 °C decomposition (EtOAc).
- ¹H-NMR:** 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 12.05 (s, 1H, NHCO), 10.29 (s, 1H, CHO), 9.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.46 (s, 1H, CH_{arom}), 8.08 (s, 1H, CH_{arom}), 7.88 (t, J = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 2.61 (s, 3H, SCH₃), 2.61 (s, 3H, SCH₃), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃).
- ¹³C-NMR:** 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 190.2 (1C, CHO), 173.7 (1C, C_{arom}SCH₃), 167.5 (1C, C_{arom}SCH₃), 161.4 (1C, CH_{arom}), 159.8 (1C, NCO₂^tBu), 155.1 (1C, C_{arom}), 151.8 (1C, NHCO), 149.7 (1C, C_{arom}), 148.1 (1C, C_{arom}), 145.9 (1C, CH_{arom}), 142.4 (1C, C_{arom}), 141.0 (1C, C_{arom}), 136.3 (1C, CH_{arom}), 136.0 (1C, C_{arom}), 131.7 (1C, CH_{arom}), 127.0 (1C, C_{arom}), 84.7 (1C, C(CH₃)₃), 28.1 (3C, C(CH₃)₃), 14.9 (1C, SCH₃), 14.6 (1C, SCH₃).
- IR:** neat, $\tilde{\nu}$ = 2974 (w), 2925 (w), 2846 (w), 2443 (w), 1717 (m), 1663 (w), 1595 (w), 1568 (m), 1421 (w), 1373 (m), 1309 (w), 1230 (w), 1193 (w), 1145 (w), 1127 (s), 938 (w), 864 (w), 818 (w), 783 (w), 734 (w), 714 (w), 629 (w), 543 (w), 450 (m).
- HRMS:** ESI(+); m/z calcd. for C₂₂H₂₂N₇O₄S₂ [M + H]⁺: 512.1169, found: 512.1171.
ESI(-); m/z calcd. for C₂₂H₂₀N₇O₄S₂ [M - H]⁻: 510.1024, found: 510.1024.

9.5 Syntheses of methylene bridged Bispyridopyrimidines

7-Bromo-6-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine (199) and 6,7-Dichloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine (200)

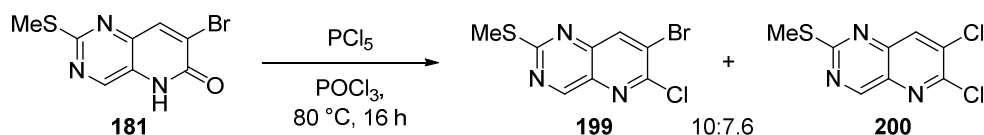
Method A:



Pyridone 181	[272.12]	1.00 eq	110 μ mol	30.0 mg
POCl ₃	[153.33, ρ = 1.68]	1.05 eq	116 μ mol	11 μ L
Pyridine	[79.10, ρ = 0.98]	1.05 eq	116 μ mol	9 μ L

Pyridone **181** (30.0 mg, 110 μ mol, 1.00 eq) was suspended in pyridine (9 μ L, 116 μ mol, 1.05 eq) and cooled to 0 °C. POCl₃ (11 μ L, 116 μ mol, 1.05 eq) was added dropwise. After 5 min the reaction mixture was heated to 160 °C and stirred for 16 h. The reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous NaHCO₃-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to give an inseparable 1:10 mixture of compounds **199** & **200** (4.0 mg, which is 13% yield) as pale yellow solid.

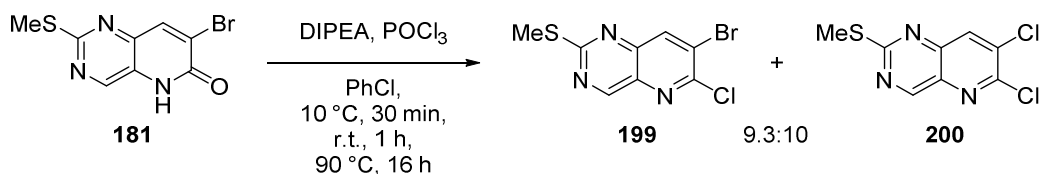
Method B:



Pyridone 181	[272.12]	1.00 eq	88 μmol	24.0 mg
PCl_5	[208.24]	1.05 eq	93 μmol	19.7 mg
POCl_3	[153.33, $\rho = 1.68$]	10.0 eq	882 μmol	80 μL

Pyridone **181** (24.0 mg, 88 μmol , 1.00 eq) was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ before it was suspended in POCl_3 (80 μL , 882 μmol , 10.0 eq). After 5 min PCl_5 (19.7 mg, 93 μmol , 1.05 eq) was added and the reaction mixture was stirred for 15 min before it was heated to $80\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 16 h. The reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous NaHCO_3 -solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to give a inseparable 10:7.6 mixture of compounds **199** & **200** (25.0 mg, which is quant. yield) as pale yellow solid.

Method C:



Pyridone 181	[272.12]	1.00 eq	313 μmol	142 mg
DIPEA	[129.25, $\rho = 0.76$]	1.50 eq	470 μmol	80 μL
POCl_3	[153.33, $\rho = 1.68$]	1.50 eq	470 μmol	43 μL
PhCl	[112.56]	-	-	0.40 mL

Pyridone **181** (142 mg, 313 μmol , 1.00 eq) was suspended in PhCl (0.40 mL) and cooled to $10\text{ }^\circ\text{C}$ before DIPEA (80 μL , 470 μmol , 1.50 eq) was added. After 5 min POCl_3 (43 μL , 470 μmol , 1.50 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 30 min at $10\text{ }^\circ\text{C}$ before it was allowed to warm up to r.t. After 1 h the reaction mixture was heated to $90\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 16 h. The reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous NaHCO_3 -solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to give a inseparable 9.3:10 mixture of compounds **199** & **200** (96.0 mg, which is quant. yield) as pale yellow solid.

Analytical data for Br-Cl-compound (**199**):

TLC: $R_f = 0.45$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1) for both compounds.

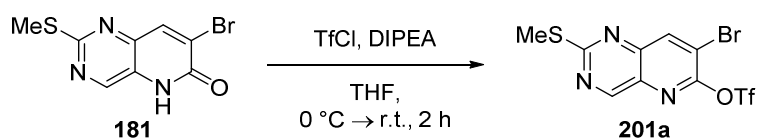
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.28 (d, J = 0.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.47 (d, J = 0.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 2.67 (s, 3H, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3420 (w), 3321 (w), 3215 (w), 3029 (m), 2997 (w), 2926 (w), 2523 (w), 2192 (w), 1992 (w), 1857 (w), 1695 (w), 1586 (w), 1554 (w), 1532 (m), 1416 (s), 1368 (w), 1321 (w), 1303 (m), 1281 (w), 1238 (m), 1192 (w), 1156 (m), 1123 (s), 1015 (w), 972 (w), 957 (s), 931 (w), 795 (w), 731 (w), 703 (m), 646 (w), 618 (s), 528 (m), 474 (m), 431 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calcd. for C₈H₅Br₁Cl₁N₃S₁H₁ [M + H]⁺: 291.9126 & 289.9149, found: 291.9125 & 289.9145.

Analytical data for pure Cl₂-compound (**200**) is listed within the synthesis in chapter 9.5 on page 131.

7-Bromo-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl trifluoromethanesulfonate (**201a**)



Pyridone 181	[272.12]	1.00 eq	147 μ mol	40.0 mg
TfCl	[168.52, ρ = 1.60]	1.10 eq	162 μ mol	17.0 μ L
DIPEA	[129.25, ρ = 0.76]	2.00 eq	294 μ mol	50.0 μ L
THF	[72.11]	-	-	1.50 mL

Pyridone **181** (40.0 mg, 147 μ mol, 1.00 eq) was dissolved in THF (1.50 mL) and cooled to 0 °C before DIPEA (50.0 μ L, 294 μ mol, 2.00 eq) was added. After 5 min TfCl (17.0 μ L, 162 μ mol, 1.10 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 2 h at 0 °C before it was carefully poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to give compound **201a** (27.0 mg, 66.8 μ mol, 46%) as pale yellow solid.

TLC: R_f = 0.78 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 90 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.26 (d, J = 0.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.87 (d, J = 0.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 2.67 (s, 3H, SCH₃).

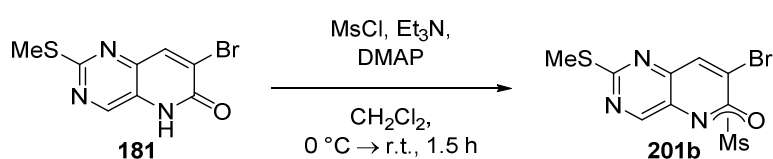
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 172.9 (1C, C_{arom}SCH₃), 160.1 (1C, CH_{arom}), 149.8 (1C, C_{arom}SO₃CF₃), 146.9 (1C, C_{arom}), 143.0 (1C, CH_{arom}), 134.3 (1C, C_{arom}), 118.6 (q, J = 320.9 Hz, 1C, CF₃), 117.1 (1C, C_{arom}Br), 14.9 (1C, SCH₃).

¹⁹F-NMR: 282 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -72.7 (3F, CF₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3030 (w), 2931 (w), 1591 (w), 1569 (w), 1535 (m), 1414 (s), 1377 (w), 1331 (m), 1309 (w), 1205 (s), 1123 (m), 1003 (s), 962 (w), 927 (w), 875 (m), 804 (s), 751 (m), 712 (m), 661 (w), 638 (m), 599 (m), 578 (w), 547 (w), 529 (w), 508 (w), 478 (w), 459 (w), 429 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_9H_6BrF_3N_3O_3S_2$ [$M + H$]⁺: 405.8959 & 403.8981, found: 405.8958 & 403.8978.

7-Bromo-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl methanesulfonate (O-201b) or 7-Bromo-5-(methylsulfonyl)-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-one (N-201b)



Pyridone 181	[272.12]	1.00 eq	367 μ mol	100 mg
MsCl	[114.56, $\rho = 1.48$]	1.20 eq	441 μ mol	34.0 μ L
Et ₃ N	[101.19, $\rho = 0.73$]	2.00 eq	735 μ mol	102 μ L
DMAP	[122.17]	0.20 eq	73.0 μ mol	9.00 mg
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	2.00 mL

Pyridone **181** (100 mg, 367 μ mol, 1.00 eq) and DMAP (9.00 mg, 73.0 μ mol, 0.20 eq) were dissolved in CH₂Cl₂ (2.00 mL) and cooled to 0 °C before Et₃N (102 μ L, 735 μ mol, 2.00 eq) was added. After 5 min MsCl (34.0 μ L, 441 μ mol, 1.20 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 1.5 h at 0 °C before it was carefully poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product **201b** was used without further purification and was isolated (132 mg, 367 μ mol, quant.) as pale yellow solid.

TLC: R_f = 0.63 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.22 (d, J = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.53 (d, J = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 2.66 (s, 3H, SCH₃).

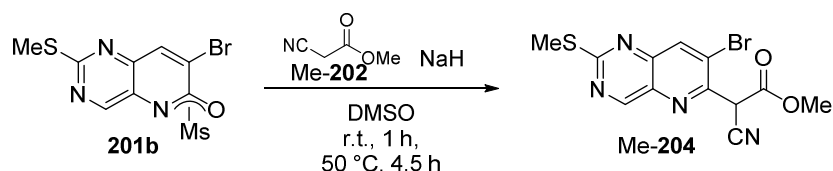
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 171.8 (1C, C_{arom}SCH₃), 159.7 (1C, CH_{arom}), 151.9 (1C, C_{arom}), 146.6 (1C, C_{arom}), 142.3 (1C, CH_{arom}), 134.3 (1C, C_{arom}), 118.4 (1C, C_{arom}Br), 41.6 (1C, SO₂CH₃), 14.8 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 2929 (w), 2853 (w), 1734 (w), 1680 (w), 1638 (w), 1590 (w), 1565 (m), 1540 (w), 1419 (m), 1371 (s), 1313 (m), 1246 (w), 1214 (w), 1168 (s), 1127 (m),

1008 (m), 964 (m), 927 (w), 870 (s), 797 (s), 770 (w), 735 (m), 714 (w), 616 (m), 586 (w), 540 (s), 517 (w), 490 (w), 448 (w), 423 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_9H_9Br_1N_3O_3S_2$ $[M + H]^+$: 349.9263 & 351.9242, found: 349.9264 & 351.9243.

Methyl 2-(7-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)-2-cyanoacetate (Me-204)



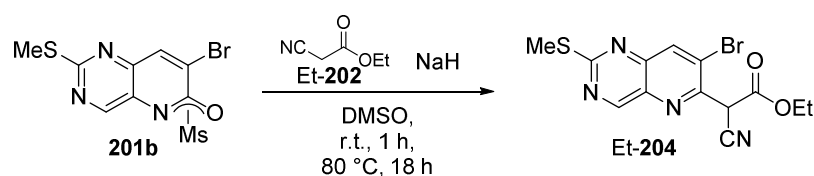
Pyridine 201b	[350.21]	1.00 eq	73.0 μ mol	20.0 mg
Methyl-2-cyanoacetate (Me- 202)	[99.09, $\rho = 1.12$]	1.20 eq	88.0 μ mol	8.0 μ L
NaH (60 wt% in mineral oil)	[23.99]	1.20 eq	88.0 μ mol	4.0 mg
DMSO	[78.13]	-	-	0.40 mL

Pyridine **201b** (20.0 mg, 73.0 μ mol, 1.00 eq) was dissolved in DMSO (0.40 mL) and methyl-2-cyanoacetate (Me-**202**, 8.0 μ L, 88.0 μ mol, 1.20 eq) was added. After 5 min NaH (60 wt% in mineral oil, 4.0 mg, 88.0 μ mol, 1.20 eq) was added at r.t. and the pale yellow reaction mixture turned dark orange while it was stirred for 1 h. Then it was heated to 50 °C for 4.5 h. Then, it was carefully poured into saturated aqueous NH_4Cl -solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1) to give compound Me-**204** (7.0 mg, 20.0 μ mol, 27%) as colorless solid.

TLC: $R_f = 0.59$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

1H -NMR: 300 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 9.36 (s, 1H, CH_{arom}), 8.47 (s, 1H, CH_{arom}), 5.59 (s, 1H, $CHCN$), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 2.61 (s, 3H, SCH_3).

Ethyl 2-(7-bromo-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)-2-cyanoacetate (Et-204)



Pyridine 201b	[350.21]	1.00 eq	23.0 μmol	8.0 mg
Ethyl-2-cyanoacetate (Et- 202)	[113.11, $\rho = 1.06$]	4.40 eq	101 μmol	11.0 μL
NaH (60 wt% in mineral oil)	[23.99]	4.40 eq	101 μmol	4.0 mg
DMSO	[78.13]	-	-	0.40 mL

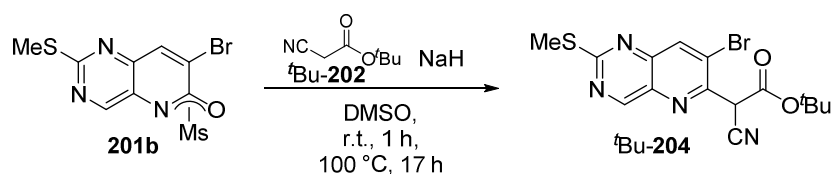
Pyridine **201b** (8.0 mg, 23.0 μmol , 1.00 eq) was dissolved in DMSO (0.40 mL) and ethyl-2-cyanoacetate (Et-**202**, 11.0 μL , 101 μmol , 4.40 eq) was added. After 5 min NaH (60 wt% in mineral oil, 4.0 mg, 101 μmol , 4.40 eq) was added at r.t. and the pale yellow reaction mixture turned dark orange while it was stirred for 1 h. Then it was heated to 80 °C for 18 h. Then, it was carefully poured into saturated aqueous NH_4Cl -solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 4:1 to EtOAc) to give compound Et-**204** (4.0 mg, 11.0 μmol , 48%) as colorless solid.

TLC: $R_f = 0.82$ (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 9.36 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, CH_{arom}), 8.47 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, CH_{arom}), 5.56 (s, 1H, CHCN), 4.40–4.33 (m, 2H, OCH_2), 2.68 (s, 3H, SCH_3), 1.43–1.32 (m, 3H, CH_3).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Br}_1\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_1\text{Na}_1$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 390.9658, found: 390.9659.

tert*-Butyl 2-(7-bromo-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)-2-cyanoacetate (t*Bu-204**)**



Pyridine 201b	[350.21]	1.00 eq	55.0 μmol	15.0 mg
<i>tert</i> -Butyl-2-cyanoacetate (<i>t</i>Bu-202)	[141.16, $\rho = 0.99$]	2.50 eq	138 μmol	20.0 μL
NaH (60 wt% in mineral oil)	[23.99]	2.50 eq	138 μmol	6.0 mg
DMSO	[78.13]	-	-	0.40 mL

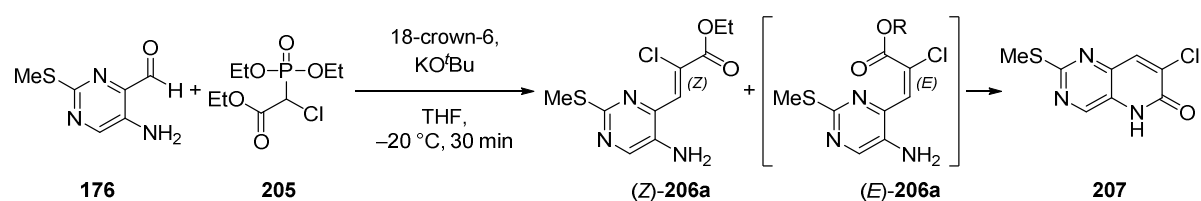
Pyridine **201b** (15.0 mg, 55.0 μmol , 1.00 eq) was dissolved in DMSO (0.40 mL) and *tert*-butyl-2-cyanoacetate (***t*Bu-202**, 20.0 μL , 138 μmol , 2.50 eq) was added. After 5 min NaH (60 wt% in mineral oil, 6.0 mg, 138 μmol , 2.50 eq) was added at r.t. and the pale yellow reaction mixture turned dark orange while it was stirred for 1 h. Then, it was heated to 100 °C for 17 h. Then it was carefully poured into saturated aqueous NH_4Cl -solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was

evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 3:1 to 1:1) to give compound **4** (4.0 mg, 10.1 μ mol, 18%) as colorless solid.

TLC: $R_f = 0.63$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 9.20 (s, 1H, CH_{arom}), 8.02 (s, 1H, CH_{arom}), 6.64 (s, 1H, CHCN), 2.71 (s, 3H, SCH_3), 1.67 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Ethyl (Z)-3-(5-amino-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-2-chloroacrylate ((Z)-206a) and 7-Chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6(5H)-one (207)



Pyrimidinecarbaldehyde 176	[169.20]	1.00 eq	3.09 mmol	522 mg
Phosphonate 205	[258.64, $\rho = 1.21$]	1.05 eq	3.24 mmol	714 μL
18-crown-6	[264.32]	1.10 eq	3.39 mmol	906 mg
KO^tBu	[112.21]	1.05 eq	3.24 mmol	371 mg
THF	[72.11]	-	-	20.0 mL

Phosphonate **205** (714 μL , 3.24 mmol, 1.05 eq) and 18-crown-6 (906 mg, 3.39 mmol, 1.10 eq) were dissolved in THF (15.0 mL) and cooled to -20°C . KO^tBu (371 mg, 3.24 mmol, 1.05 eq) was added portionwise. After 15 min aldehyde **176** (522 mg, 3.09 mmol, 1.00 eq) in THF (5.00 mL) was added dropwise. The resulting deep orange to brown reaction mixture was stirred for 30 min. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NH_4Cl -solution (20 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The solid orange crude product which is a mixture of (Z)-**206a**, cyclized compound **207** - which comes from *in situ* cyclisation of (E)-**206a** - and phosphonate (**205**) was used for the next reaction without further purification. The yield is given over two steps.

Analytical data for pure (Z)-**206a** which was proved by NOE-contacts in NMR-spectra:

TLC: $R_f = 0.35$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

m.p.: 132°C (CHCl_3).

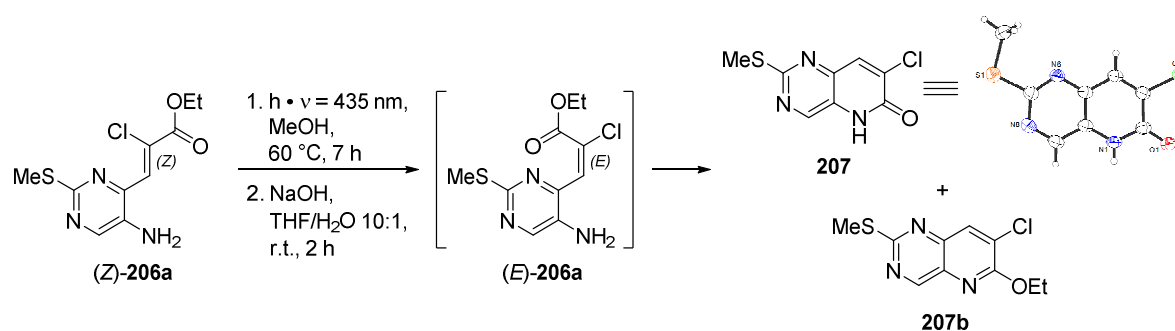
$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 8.18 (s, 1H, CH_{arom}), 7.81 (s, 1H, CH_{olef}), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.73 (s, 2H, NH_2), 2.55 (s, 3H, SCH_3), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 162.4 (1C, CO₂Et), 161.0 (1C, C_{arom}SCH₃), 147.3 (1C, CH_{arom}), 144.6 (1C, C_{arom}), 135.1 (1C, C_{arom}), 130.5 (1C, CH_{olef}), 129.3 (1C, C_{arom}Cl), 63.2 (1C, CH₂), 14.6 (1C, SCH₃), 14.3 (1C, CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3419 (m), 3319 (w), 3216 (w), 3046 (w), 2990 (w), 2945 (w), 2919 (w), 2722 (w), 2294 (w), 2241 (w), 2107 (w), 1983 (w), 1693 (w), 1643 (w), 1601 (w), 1576 (w), 1521 (w), 1470 (w), 1402 (w), 1361 (w), 1322 (w), 1277 (w), 1233 (w), 1195 (w), 1142 (w), 1082 (w), 1040 (w), 1016 (w), 938 (w), 907 (w), 870 (w), 833 (w), 771 (w), 750 (w), 723 (w), 700 (w), 635 (w), 589 (w), 498 (w), 471 (w), 445 (w), 427 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₀H₁₂Cl₁N₃O₂S₁H₁ [M + H]⁺: 274.0412, found: 274.0408.

7-Chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6(5H)-one (**207**)



Pyrimidine (Z)- 206a crude	[273.74]	1.00 eq	crude	850 mg
MeOH	[32.04]	-	-	300 mL
NaOH	[40.00]	3.27 eq related to Phosphonate 205	10.6 mmol	425 mg
THF	[72.11]	-	-	5.00 mL
H ₂ O	[18.01]	-	-	0.50 mL

The crude pyrimidine (**Z**)-**206a** (850 mg) was dissolved in MeOH (300 mL) and was divided into two different flasks which were irradiated simultaneously. The two reaction mixtures were heated to 60 °C for 7 h under irradiation of light ($\lambda = 435$ nm). The combined reaction mixtures were concentrated until a yellow precipitate formed. It was cooled to 0 °C, filtered and washed with cold *n*-pentane/EtOAc (10:1, 50 mL). The filter cake consisted of pure compound **207** (575 mg, 2.53 mmol, 82% over two steps), while there was still product in the filtrate left. All solvents were evaporated under reduced pressure and the crude product which consisted of trace amounts of OEt-compound **207b**, compound **207** and phosphonate **205** (212 mg) was subjected to a saponification reaction. Therefore NaOH (425 mg, 10.6 mmol, 3.27 eq related to phosphonate **205**) was added to a mixture of crude product in THF (5.00 mL) and H₂O (0.50 mL) and stirred for 2 h. The reaction mixture was poured into

saturated aqueous NaHCO₃-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1 to EtOAc) to give additional compound **207** (120 mg, 527 μmol, 17%, 99% combined yield over two steps).

TLC: R_f = 0.27 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

m.p.: 253 °C (EtOAc).

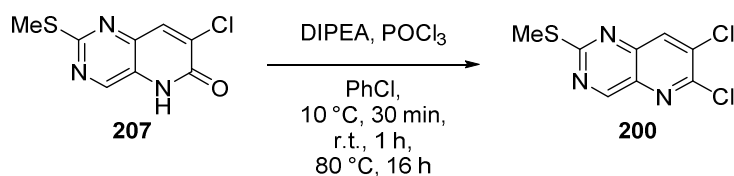
¹H-NMR: 500 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 12.60 (s, 1H, OCNH), 8.70 (s, 1H, CH_{arom}), 8.22 (s, 1H, CH_{arom}), 2.55 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 164.2 (1C, C_{arom}SCH₃), 156.2 (1C, C_{arom}Cl), 146.3 (1C, CH_{arom}), 141.2 (1C, C_{arom}), 136.4 (1C, CON), 136.3 (1C, CH_{arom}), 128.2 (1C, C_{arom}), 13.7 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3132 (w), 3042 (w), 2827 (m), 2762 (w), 1656 (s), 1597 (w), 1575 (m), 1463 (w), 1414 (m), 1377 (s), 1317 (w), 1225 (w), 1196 (m), 1143 (s), 1029 (m), 967 (w), 928 (m), 891 (w), 861 (w), 770 (w), 750 (w), 724 (w), 639 (s), 589 (m), 541 (m), 417 (m).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₈H₆Cl₁N₃O₁S₁Na₁ [M + Na]⁺: 249.9812, found: 249.9809.

6,7-Dichloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine (**200**)



Pyridone 207	[227.67]	1.00 eq	439 μmol	100 mg
DIPEA	[129.25, ρ = 0.76]	1.20 eq	527 μmol	90 μL
POCl ₃	[153.33, ρ = 1.68]	1.30 eq	571 μmol	52 μL
PhCl	[112.56]	-	-	0.89 mL

Pyridone **207** (100 mg, 439 μmol, 1.00 eq) was suspended in PhCl (0.89 mL) and cooled to 10 °C before DIPEA (90 μL, 527 μmol, 1.20 eq) was added. After 5 min POCl₃ (52 μL, 571 μmol, 1.30 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 30 min at 10 °C before it was allowed to warm up to r.t. After 1 h the reaction mixture was heated to 80 °C and stirred for 16 h. The reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous NaHCO₃-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was

evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to give compound **200** (97.3 mg, 395 μ mol, 90%) as pale yellow solid.

TLC: $R_f = 0.45$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

m.p.: 162 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.26 (s, 1H, CH_{arom}), 8.26 (s, 1H, CH_{arom}), 2.66 (s, 3H, SCH₃).

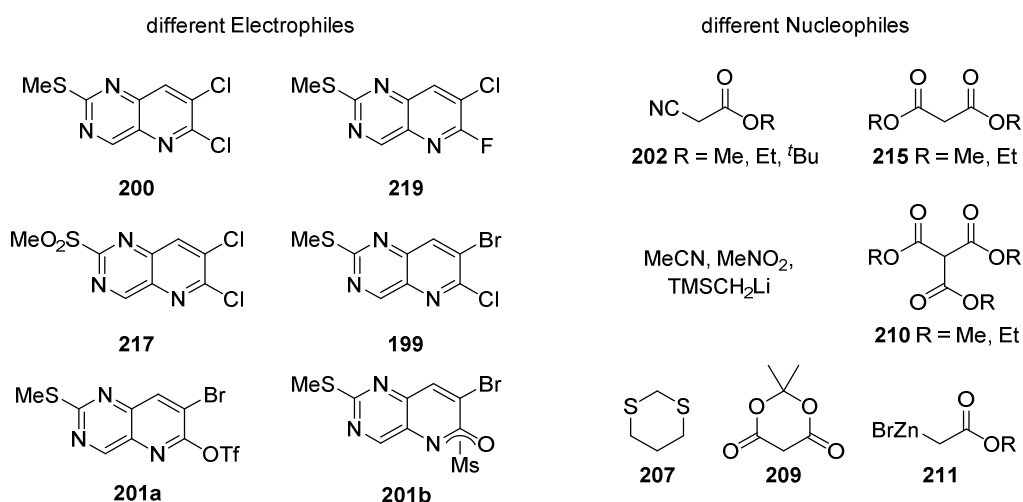
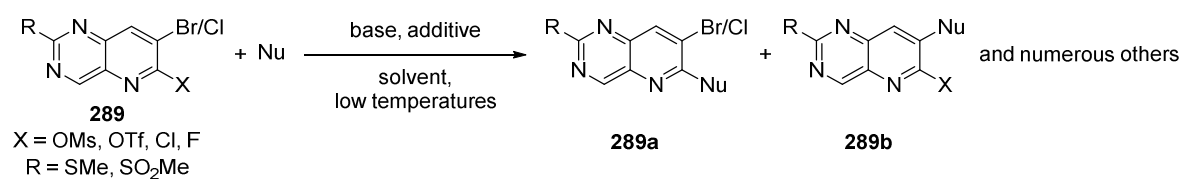
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 171.8 (1C, C_{arom}SCH₃), 159.9 (1C, CH_{arom}), 148.7 (1C, C_{arom}Cl), 146.4 (1C, C_{arom}), 136.4 (1C, CH_{arom}), 136.0 (1C, C_{arom}Cl), 135.9 (1C, C_{arom}), 14.9 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3041$ (m), 2929 (w), 2336 (w), 2047 (w), 1849 (w), 1585 (m), 1553 (w), 1529 (s), 1416 (s), 1370 (w), 1342 (w), 1302 (s), 1239 (w), 1191 (w), 1153 (m), 1120 (s), 983 (m), 965 (w), 918 (w), 803 (w), 733 (w), 705 (m), 651 (m), 620 (s), 527 (m), 475 (m).

HRMS: APCI(+); m/z calcd. for C₈H₅Cl₂N₃S₁H₁ [M + H]⁺: 245.9654, found: 245.9650.

APCI(-); m/z calcd. for C₈H₅Cl₂N₃S₁ [M]⁻: 244.9587, found: 244.9590.

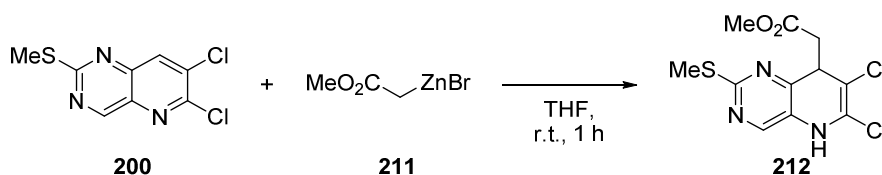
General procedure for the S_NAr with Pyridopyrimidines **289** and different Nucleophiles



Typically 1.00 eq of the corresponding starting material (electrophile) was dissolved in the solvent (0.1 M) and cooled to -78 °C (if metalated bases like LDA, BuLi or different HMDS-bases were used) or 0 °C (if organic bases or inorganic salts as bases were used). The nucleophile (typically 2.00 to 4.00 eq) and additives (2.00 to 4.00 eq of TMEDA or TBACl) if used, were added at that temperature. Then the base (typically 1.00 to 1.50 eq) was added dropwise or portionswise. In all cases there was a

colorchange to red or dark brown. The resulting reaction mixture was stirred at low temperatures for 2 h before the reaction progress was monitored by TLC. If no starting material was left the reaction mixture was added to a saturated aqueous NH_4Cl -solution (10 mL). If there was no reaction so far, the reaction mixture was allowed to warm up and/or heated later on. After 16 h of reaction time all reaction were stopped by adding the reaction mixture to a saturated aqueous NH_4Cl -solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was analyzed by $^1\text{H-NMR}$ before most of the reactions were purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to EtOAc) to give different compound **289a** and **289b**. All compounds were characterized by TLC, $^1\text{H-NMR}$ and HRMS. As no substitution product in C2-position was isolated or isolated as pure compound no further characterization was performed.

Methyl 2-(6,7-dichloro-2-(methylthio)-5,8-dihydropyrido[3,2-*d*]pyrimidin-8-yl)acetate (**141**)



Pyridine 200	[246.11]	1.00 eq	102 μmol	25.0 mg
REFORMATSKY (1 M in THF)	[218.37]	1.50 eq	152 μmol	152 μL
THF	[72.11]	-	-	0.55 mL

Pyridine **200** (25.0 mg, 102 μmol , 1.00 eq) was dissolved in THF (0.55 mL) and REFORMATSKY-reagent **211** (1 M in THF, 152 μL , 152 μmol , 1.50 eq) was added at r.t. After 1 h the reaction mixture was poured into saturated aqueous NH_4Cl -solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 5:1 to 2:1) to give compound **212** (33.0 mg, 102 μmol , quant.) as colorless solid.

TLC: $R_f = 0.07$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 144 °C (EtOAc).

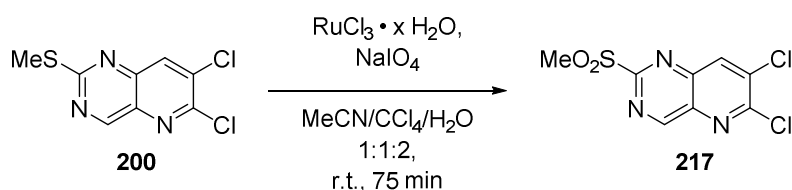
$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 7.41 (s, 1H, CH_{arom}), 6.10 (s, 1H, NH), 5.04 (dd, $J = 10.8, 2.4$ Hz, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.00 (dd, $J = 17.5, 2.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.80 (dd, $J = 17.5, 10.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.49 (s, 3H, SCH_3).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 172.2 (1C, CO₂CH₃), 160.1 (1C, C_{arom}SCH₃), 142.3 (1C, C_{olef}Cl), 141.5 (1C, C_{arom}), 138.9 (1C, C_{olef}Cl), 132.9 (1C, CH_{arom}), 130.0 (1C, C_{arom}), 52.4 (1C, CO₂CH₃), 52.2 (1C, CHCH₂), 40.8 (1C, CH₂CO₂CH₃), 13.8 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3325 (w), 2954 (w), 2927 (w), 2851 (w), 1723 (w), 1591 (w), 1542 (w), 1498 (w), 1435 (w), 1405 (w), 1380 (w), 1316 (w), 1287 (w), 1244 (w), 1225 (w), 1194 (w), 1172 (w), 1148 (w), 1034 (w), 980 (w), 952 (w), 892 (w), 802 (w), 748 (w), 712 (w), 666 (w), 633 (w), 575 (w), 540 (w), 460 (w), 424 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₁H₁₁Cl₂N₃O₂S₁H₁ [M + H]⁺: 320.0022 & 321.9993, found: 320.0024 & 321.9993.

6,7-Dichloro-2-(methylsulfonyl)pyrido[3,2-d]pyrimidine (217)



Pyridine 200	[246.11]	1.00 eq	585 μmol	144 mg
RuCl ₃ · x H ₂ O	[207.43] anhydrous basis	0.10 eq	59 μmol	12.1 mg
NaIO ₄	[213.89]	4.50 eq	2.63 mmol	563 mg
MeCN	[41.05]	-	-	0.91 mL
CCl ₄	[153.82]	-	-	0.91 mL
H ₂ O	[18.01]	-	-	1.82 mL

Pyridine **200** (144 mg, 585 μmol, 1.00 eq) was suspended in MeCN (0.91 mL), CCl₄ (0.91 mL) and H₂O (1.82 mL) before RuCl₃ · x H₂O (12.1 mg, 59 μmol, 0.10 eq) and NaIO₄ (563 mg, 2.63 mmol, 4.50 eq) was added. The resulting deep brown biphasic reaction mixture was stirred for 75 min at r.t. It was then poured into brine (10 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 3:2 to 1:1) to give compound **217** (150 mg, 539 μmol, 92%) as colorless solid.

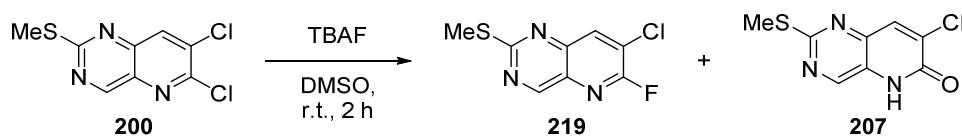
TLC: R_f = 0.29 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

m.p.: 185 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.70 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.62 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, CH_{arom}), 3.47 (s, 3H, SO₂CH₃).

- ¹³C-NMR:** 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 163.5 (1C, C_{arom}SO₂CH₃), 162.5 (1C, CH_{arom}), 154.2 (1C, CCl_{arom}), 145.9 (1C, C_{arom}), 138.3 (1C, C_{arom}), 138.1 (1C, CCl_{arom}), 137.9 (1C, CH_{arom}), 39.6 (1C, SO₂CH₃).
- IR:** neat, $\tilde{\nu}$ = 3070 (w), 3038 (w), 2929 (w), 2323 (w), 2124 (w), 1729 (w), 1582 (w), 1560 (w), 1543 (w), 1431 (m), 1410 (w), 1371 (w), 1303 (s), 1195 (w), 1150 (w), 1123 (s), 984 (w), 961 (m), 920 (m), 806 (w), 765 (s), 710 (w), 650 (w), 616 (m), 548 (m), 526 (m), 491 (s), 440 (w), 420 (w).
- HRMS:** ESI(+); m/z calcd. for C₈H₅Cl₂N₃O₂S₁Na₁ [M + Na]⁺: 299.9372 & 301.9342, found: 299.9367 & 301.3993.

7-Chloro-6-fluoro-2-(methylthio)pyrido[3,2-d]pyrimidine (**219**)



Pyridine 200	[246.11]	1.00 eq	85 μ mol	20.8 mg
TBAF (1 M in THF)	[261.46]	2.50 eq	211 μ mol	211 μ L
DMSO	[78.13]	-	-	0.21 mL

Pyridine **200** (20.8 mg, 85 μ mol, 1.00 eq) was dissolved in DMSO (0.21 mL) before TBAF (1 M in THF, 211 μ L, 211 μ mol, 2.50 eq) was added dropwise. The yellow to greenish reaction mixture was stirred for 2 h at r.t. It was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to EtOAc) to give compound **219** (8.0 mg, 35 μ mol, 41%) as colorless solid and the hydrolysis product pyridone **207** (11.0 mg, 48 μ mol, 57%).

- TLC:** R_f = 0.55 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).
- m.p.:** 122 °C (CHCl₃).
- ¹H-NMR:** 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.20 (s, 1H, CH_{arom}), 8.31 (dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 2.66 (s, 3H, SCH₃).
- ¹³C-NMR:** 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 171.2 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C, C_{arom}SCH₃), 159.5 (d, *J* = 2.0 Hz, 1C, CH_{arom}), 155.7 (d, *J* = 246.6 Hz, 1C, CF_{arom}), 146.7 (d, *J* = 2.0 Hz, 1C, C_{arom}), 139.1 (d, *J* = 4.0 Hz, 1C, CH_{arom}), 133.5 (d, *J* = 14.0 Hz, 1C, C_{arom}), 125.8 (d, *J* = 39.2 Hz, 1C, CCl_{arom}), 14.8 (1C, SCH₃).
- ¹⁹F-NMR:** 282 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -64.5 (s, 1F, CF_{arom}).

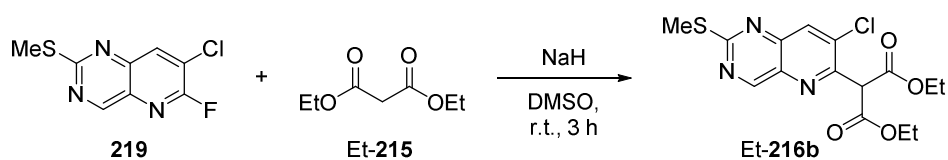
IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3054 (w), 3011 (w), 2929 (w), 2848 (w), 2687 (w), 228.2 (w), 2096 (w), 1859 (w), 1577 (m), 1540 (s), 1425 (s), 1377 (m), 1329 (m), 1305 (w), 1242 (m), 1184 (w), 1126 (m), 1035 (s), 962 (w), 928 (w), 850 (w), 758 (w), 718 (m), 666 (m), 631 (m), 573 (m), 538 (m).

HRMS: APCI(+); m/z calcd. for $C_8H_5Cl_1F_1N_3S_1H_1$ $[M + H]^+$: 229.9950, found: 229.9946.

APCI(-); m/z calcd. for $C_8H_5Cl_1F_1N_3S_1$ $[M]^-$: 228.9882, found: 228.9882.

Diethyl 2-(7-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)malonate (Et-216b) and Diethyl 2-(6-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)malonate (Et-216a) and Diethyl 2,2-bis(7-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)malonate (Et-216c)

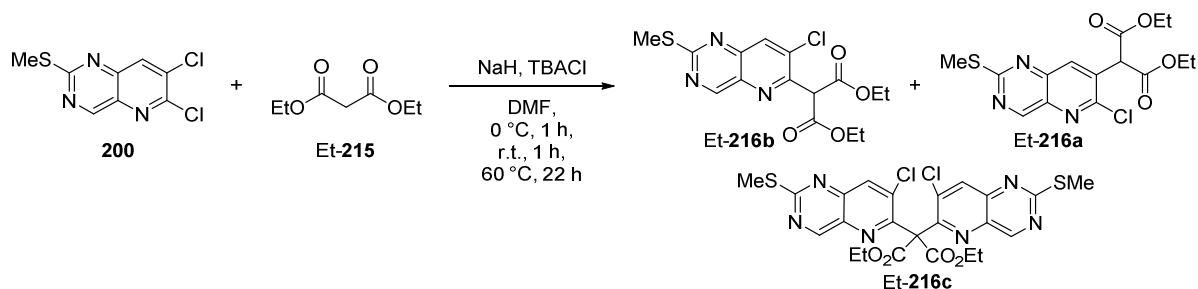
Method A:



Pyridine 219	[229.66]	1.00 eq	35.0 μ mol	8.0 mg
Ethylmalonate (Et- 215)	[160.17, ρ = 1.06]	1.50 eq	52.0 μ mol	7.9 μ L
NaH (60 wt% in mineral oil)	[23.99]	1.80 eq	63.0 μ mol	2.5 mg
DMSO	[78.13]	-	-	0.30 mL

Pyridine **219** (8.0 mg, 35.0 μ mol, 1.00 eq) was dissolved in DMSO (0.30 mL) and ethylmalonate (Et-**215**, 7.9 μ L, 52.0 μ mol, 1.50 eq) was added. After 5 min NaH (60 wt% in mineral oil, 2.5 mg, 63.0 μ L, 1.80 eq) was added slowly and the pale yellow reaction mixture turned dark orange. After 3 h the reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous NH_4Cl -solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 7:1) to give single compound Et-**216b** (3.0 mg, 8.1 μ mol, 23%) as pale yellow semisolid.

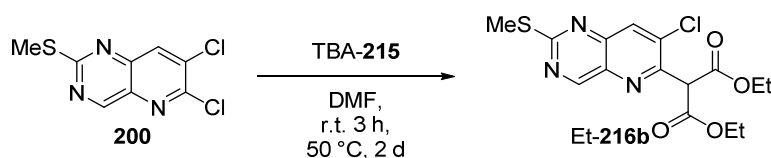
Method B:



Pyridine 200	[246.11]	1.00 eq	81.0 μmol	20.0 mg
Ethylmalonate (Et- 215)	[160.17, $\rho = 1.06$]	1.30 eq	106 μmol	16.0 μL
NaH (60 wt% in mineral oil)	[23.99]	1.50 eq	122 μmol	4.9 mg
TBACl	[277.92]	1.50 eq	122 μmol	34.9 mg
DMF	[73.09]	-	-	0.40 mL

NaH (60 wt% in mineral oil, 4.9 mg, 122 μmol , 1.50 eq) was dissolved in DMF (0.40 mL) before ethylmalonate (Et-**215**, 16.0 μL , 106 μmol , 1.30 eq) was added. After 5 min TBACl (34.9 mg, 122 μmol , 1.50 eq) was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min. Then, pyridine **200** (20.0 mg, 81.0 μmol , 1.00 eq) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h before it was allowed to warm up to r.t. for 1 h. It was heated to 60 °C for 22 h before the reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous NH_4Cl -solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 7:1) to give an inseparable mixture of compounds Et-**216a** and Et-**216b** (6.0 mg, 16.2 μmol , 20%) as pale yellow semisolid. The amount from C2 to C3 substituted compound was varying in all the reactions but the main regioisomer was C2 substituted and the yields were 20% maximum. Performing the reaction without TBACl gave higher yield of up to 49% but the rate of C2 to C3 substitution was even worse. The possible dimer Et-**216c** (17.0 mg, 29.3 μmol , 36%) was isolated as dark brown semisolid.

Method C:



Pyridine 200	[246.11]	1.00 eq	81.3 μmol	20.0 mg
TBA- 215 (1 M in THF)	[401.63]	3.00 eq	244 μmol	244 μL
DMF	[73.09]	-	-	0.40 mL

Tetrabutylammoniumethylmalonate (TBA-**215**, 1 M in THF, 244 μL , 244 μmol , 3.00 eq) was added to a flask under nitrogen. The solvent was removed under vacuum and DMF (0.40 mL) was added. Then, pyridine **200** (20.0 mg, 81.3 μmol , 1.00 eq) was added and the reaction mixture was stirred for 3 h at r.t. before it was heated to 50 °C for 2 d. It was carefully poured into saturated aqueous NH_4Cl -solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product

was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 7:1) to give pure compound Et-**216b** (4.5 mg, 12.2 μ mol, 15%) as pale yellow semisolid.

Analytical data for pure compound C2 Et-**216b**:

TLC: R_f = 0.49 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 9.28 (s, 1H, CH_{arom}), 8.20 (s, 1H, CH_{arom}), 5.33 (s, 1H, CH), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.67 (s, 3H, SCH_3), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 126 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 171.6 (1C, $\text{C}_{\text{arom}}\text{SCH}_3$), 166.3 (2C, $2\times\text{CO}_2$), 161.0 (1C, CH_{arom}), 152.6 (1C, C_{arom}), 146.8 (1C, C_{arom}), 136.3 (1C, C_{arom}), 135.9 (1C, C_{arom}), 134.6 (1C, CH_{arom}), 62.5 (2C, $2\times\text{CH}_2$), 58.8 (1C, CHCO_2Et), 14.8 (2C, $2\times\text{SCH}_3$), 14.2 (2C, $2\times\text{CH}_3$).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 2981 (w), 2930 (w), 1734 (s), 1594 (w), 1562 (m), 1541 (w), 1433 (w), 1410 (m), 1369 (w), 1303 (w), 1231 (w), 1177 (w), 1126 (s), 1096 (w), 1030 (s), 970 (w), 900 (w), 857 (w), 799 (w), 758 (w), 698 (w), 610 (m), 582 (w), 514 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 370.0623, found: 370.0623;

APCI(-); m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_1$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$: 368.0477, found: 368.0486.

Analytical data for possible dimer Et-**216c**:

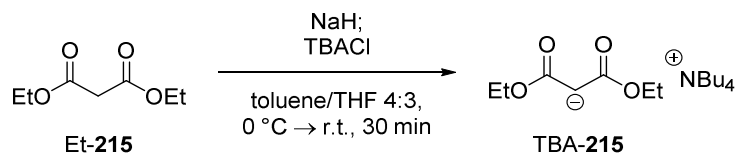
TLC: R_f = 0.21 (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$; δ (ppm) = 8.86 (d, J = 0.7 Hz, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 7.52 (d, J = 0.7 Hz, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.56 (s, 6H, $2\times\text{SCH}_3$), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$; δ (ppm) = 164.7 (2C, $2\times\text{C}_{\text{arom}}\text{SCH}_3$), 164.7 (2C, $2\times\text{CO}_2$), 157.3 (2C, $2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 156.5 (2C, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 148.2 (2C, $2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 135.2 (2C, $2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 130.2 (2C, $2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 112.8 (2C, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 77.4 (1C, CCO_2Et), 57.8 (2C, $2\times\text{CH}_2$), 14.9 (2C, $2\times\text{CH}_3$), 13.9 (2C, $2\times\text{SCH}_3$).

HRMS: neither ESI(+) or (-) nor APCI(+) or (-) was found.

Tetrabutylammonium 1,3-diethoxy-1,3-dioxopropan-2-ide (TBA-215)



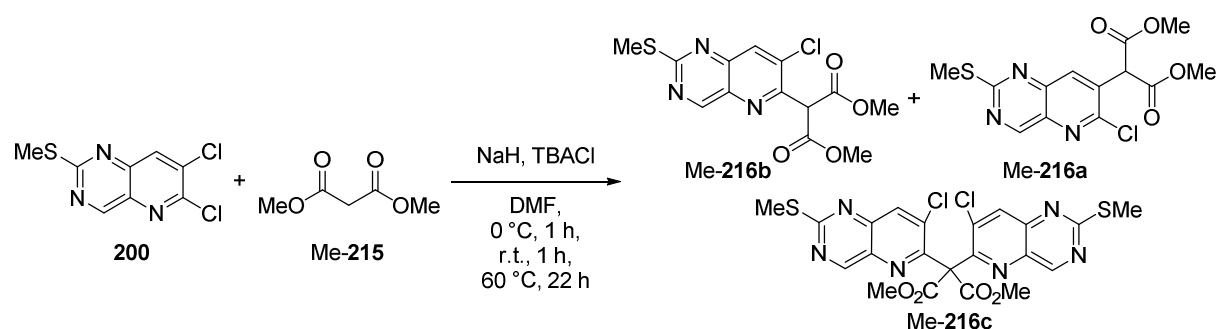
Ethylmalonate (Et- 215)	[160.17, $\rho = 1.06$]	1.00 eq	6.55 mmol	1.00 mL
NaH (60 wt% in mineral oil)	[23.99]	1.05 eq	6.88 mmol	275 mg
TBACl	[277.92]	1.01 eq	6.62 mmol	1.90 g
Toluene	[92.14]	-	-	8.00 mL
THF	[72.11]	-	-	6.00 mL

NaH (60 wt% in mineral oil, 275 mg, 6.88 mmol, 1.05 eq) was suspended in toluene (4.00 mL) and THF (3.00 mL) before ethylmalonate (Et-**215**, 1.00 mL, 6.55 mmol, 1.00 eq) was added dropwise at r.t. and stirred for 30 min. Then TBACl (1.90 g, 6.62 mmol, 1.01 eq) which was dissolved in toluene (4.00 mL) and THF (3.00 mL) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 30 min. The reaction mixture was filtered under argon to get rid of the obtained NaCl. The solvent was removed from the filtrate under vacuum and $^1\text{H-NMR}$ was taken before the crude product was dissolved in THF (6.00 mL) to get an approx. 1 M stock solution of compound TBA-**215**. Analytical data was in agreement with the literature.^[100]

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 4.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.38–3.33 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.71–1.61 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.45 (sext, $J = 7.3$ Hz, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 12H, $4 \times \text{CH}_3$).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 4.72 (s, 1H, CH), 4.22 (q, $J = 6.9$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.25–3.17 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.48–1.28 (m, 22H, $8 \times \text{CH}_2$ & $2 \times \text{CH}_3$), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 12H, $4 \times \text{CH}_3$).

Dimethyl 2-(7-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)malonate (Me-216b) and Dimethyl 2-(6-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)malonate (Me-216a) and Dimethyl 2,2-bis(7-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)malonate (Me-216c)



Pyridine 200	[246.11]	1.00 eq	103 μmol	25.0 mg
Methylmalonate (Me- 215)	[132.12, $\rho = 1.15$]	3.00 eq	310 μmol	38.0 μL
NaH (60 wt% in mineral oil)	[23.99]	3.00 eq	310 μmol	12.2 mg
TBACl (0.3 M in DMF)	[277.92]	3.50 eq	360 μmol	1.19 mL
DMF	[73.09]	-	-	0.70 mL

NaH (60 wt% in mineral oil, 12.2 mg, 310 μmol , 3.00 eq) was dissolved in DMF (0.70 mL) before methylmalonate (Me-**215**, 38.0 μL , 310 μmol , 3.00 eq) was added. After 5 min TBACl (0.3 M in DMF, 1.19 mL, 360 μmol , 3.50 eq) was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min. Then, pyridine **200** (25.0 mg, 103 μmol , 1.00 eq) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h before it was allowed to warm up to r.t. for 1 h. Then it was heated to 60 °C for 22 h before the reaction mixture was carefully poured into saturated aqueous NH_4Cl -solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 7:1 to 5:1) to give an inseparable mixture of compounds Me-**216a** and Me-**216b** (12.7 mg, 40.0 μmol , 37%) as pale yellow semisolid. The amount from C2 to C3 substituted compound was varying in all the reactions but the main regioisomer was C2 substituted. Also possible dimer Me-**216c** (16.2 mg, 29.4 μmol , 29%) was isolated as dark brown semisolid.

Analytical data for C2-compound Me-**216b**:

TLC: $R_f = 0.46$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 9.29 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, CH_{arom}), 8.20 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, CH_{arom}), 5.39 (s, 1H, CH), 3.86 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.67 (s, 3H, SCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 126 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 171.7 (1C, $\text{C}_{\text{aromSCH}_3}$), 166.7 (2C, $2\times\text{CO}_2\text{CH}_3$), 161.1 (1C, CH_{arom}), 151.9 (1C, C_{arom}), 146.7 (1C, C_{arom}), 136.2 (1C, C_{arom}), 135.9 (1C, C_{arom}), 134.7 (1C, CH_{arom}), 58.5 (1C, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$), 53.5 (2C, $2\times\text{OCH}_3$), 14.6 (1C, SCH_3).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3004$ (w), 2954 (w), 2929 (w), 2849 (w), 1742 (s), 1595 (w), 1565 (m), 1542 (w), 1432 (m), 1411 (w), 1312 (m), 1247 (w), 1197 (w), 1153 (w), 1128 (m), 1034 (w), 985 (w), 936 (w), 793 (w), 765 (w), 702 (w), 635 (w), 611 (w), 515 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_1\text{Na}_1$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 364.0129, found: 364.0126.

Analytical data for possible dimer Me-**216c**:

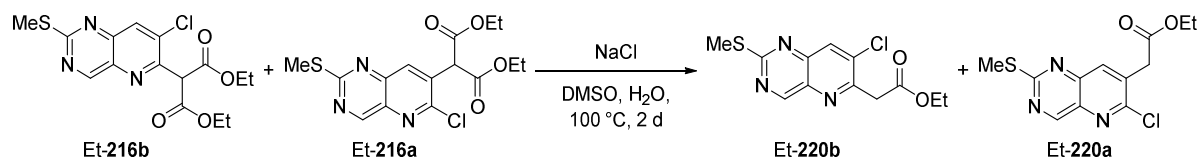
TLC: $R_f = 0.24$ (EtOAc/MeOH 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, MeOD; δ (ppm) = 8.86 (s, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 7.75 (s, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 3.87 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.66 (s, 6H, $2\times\text{SCH}_3$).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3043 (w), 2236 (w), 1947 (w), 1703 (w), 1594 (w), 1561 (m), 1420 (m), 1383 (w), 1261 (w), 1139 (w), 1056 (w), 1034 (s), 993 (w), 937 (w), 875 (w), 851 (s), 754 (w), 724 (w), 615 (w).

HRMS: neither ESI(+) or (-) nor APCI(+) or (-) was found.

Ethyl 2-(7-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)acetate (Et-220b) and Ethyl 2-(6-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)acetate (Et-220a)



Pyridine Et-216	[369.82]	1.00 eq	73.0 μ mol	27.0 mg
NaCl	[58.44]	3.00 eq	219 μ mol	12.8 mg
DMSO	[78.13]	-	-	0.75 mL
H ₂ O	[18.01]	-	-	one drop

A regioisomeric mixture (10:6.5) of Pyridines Et-216a and Et-216b (27.0 mg, 73.0 μ mol, 1.00 eq) and NaCl (12.8 mg, 219 μ mol, 3.00 eq) were dissolved in DMSO (0.75 mL) and one drop of H₂O was added before the reaction mixture was heated to 100 °C for 2 d. Then it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 8:1 to 5:1) to give pure C2-compound Et-220b (6.0 mg, 20.2 μ mol, 28%) and pure C3-compound Et-220a (6.0 mg, 20.2 μ mol, 28%) both as pale yellow solids.

Analytical data for pure C2-compound Et-220b:

TLC: R_f = 0.48 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.29 (s, 1H, CH_{arom}), 8.18 (s, 1H, CH_{arom}), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.18 (s, 2H, CH₂CO₂Et), 2.67 (s, 3H, SCH₃), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 2983 (w), 2928 (w), 1738 (s), 1594 (w), 1564 (s), 1542 (w), 1411 (m), 1369 (w), 1334 (w), 1243 (w), 1178 (w), 1156 (w), 1127 (s), 1027 (m), 953 (w), 899 (w), 830 (w), 779 (w), 744 (w), 687 (w), 618 (w), 563 (w), 527 (w), 481 (w), 451 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calcd. for C₁₂H₁₃Cl₁N₃O₂S₁ [M + H]⁺: 398.0412, found: 398.0412;

APCI(-); m/z calcd. for C₁₂H₁₁Cl₁N₃O₄S₁ [M - H]⁻: 396.0255, found: 396.0270.

Analytical data for pure C3-compound Et-220a which was proved by NOE-contacts between C4-*H* and CH₂CO₂Et:

TLC: $R_f = 0.41$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 98 °C (EtOAc).

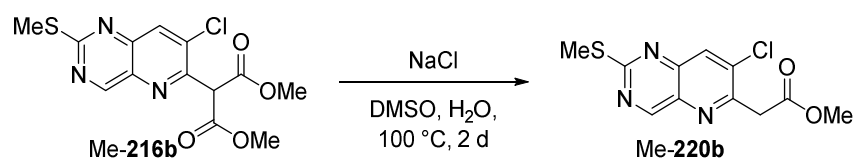
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.27 (s, 1H, CH_{arom}), 8.10 (s, 1H, CH_{arom}), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂), 3.94 (s, 2H, CH₂CO₂Et), 2.67 (s, 3H, SCH₃), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 170.9 (1C, C_{arom}SCH₃), 169.0 (1C, CO₂Et), 159.9 (1C, CH_{arom}), 151.3 (1C, C_{arom}), 146.6 (1C, C_{arom}), 138.2 (1C, CH_{arom}), 136.9 (1C, C_{arom}), 136.0 (1C, C_{arom}), 61.9 (1C, OCH₂), 39.7 (1C, CH₂CO₂Et), 14.8 (1C, SCH₃), 14.3 (1C, CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 2977$ (w), 2930 (w), 1729 (s), 1597 (w), 1567 (m), 1540 (w), 1431 (m), 1369 (w), 1329 (w), 1309 (m), 1251 (w), 1202 (w), 1179 (s), 1123 (m), 1053 (w), 1031 (m), 974 (w), 951 (w), 916 (w), 880 (w), 860 (w), 810 (w), 781 (w), 733 (w), 702 (w), 635 (w), 614 (w), 588 (w), 533 (w), 509 (w), 468 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calcd. for C₁₂H₁₃Cl₁N₃O₂S₁ [M + H]⁺: 398.0412, found: 398.0412;
APCI(-); m/z calcd. for C₁₂H₁₁Cl₁N₃O₄S₁ [M - H]⁻: 396.0255, found: 396.0270.

Methyl 2-(7-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)acetate (Me-220b)



Pyridine Me- 216b	[341.77]	1.00 eq	50.0 μ mol	24.0 mg
NaCl	[58.44]	4.00 eq	200 μ mol	12.5 mg
DMSO	[78.13]	-	-	0.75 mL
H ₂ O	[18.01]	-	-	one drop

Pure pyridine Me-**216b** (24.0 mg, 50.0 μ mol, 1.00 eq) and NaCl (12.5 mg, 200 μ mol, 4.00 eq) were dissolved in DMSO (0.75 mL) and one drop of H₂O was added before the reaction mixture was heated to 100 °C for 2 d. Then it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 5:1) to give pure C2-compound Me-**220b** (11.0 mg, 40.0 μ mol, 73%) as pale yellow solid.

Analytical data for pure C2-compound Me-**220b**:

TLC: $R_f = 0.31$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 115 °C (EtOAc).

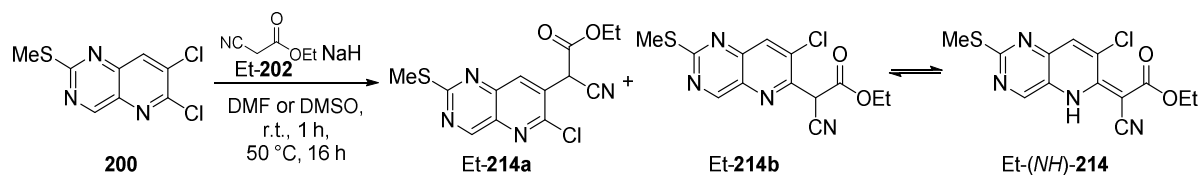
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.29 (d, J = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.18 (d, J = 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 4.20 (s, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.67 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 171.1 (1C, C_{arom}SCH₃), 169.6 (1C, CO₂CH₃), 160.8 (1C, CH_{arom}), 153.5 (1C, C_{arom}), 146.8 (1C, C_{arom}), 136.8 (1C, C_{arom}), 136.2 (1C, C_{arom}), 134.2 (1C, CH_{arom}), 52.7 (1C, OCH₃), 42.4 (1C, CH₂), 14.8 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 3004 (w), 2952 (w), 2928 (w), 2850 (w), 1734 (s), 1591 (w), 1564 (s), 1539 (w), 1434 (w), 1409 (m), 1331 (m), 1310 (w), 1261 (w), 1234 (w), 1211 (w), 1176 (w), 1146 (w), 1122 (s), 1045 (w), 1017 (m), 991 (w), 955 (w), 926 (w), 905 (w), 867 (w), 836 (w), 798 (w), 776 (w), 746 (w), 688 (w), 669 (w), 615 (w), 582 (w), 478 (w), 425 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₁H₁₁Cl₁N₃O₂S₁ [M + H]⁺: 384.0255, found: 384.0262.

Ethyl 2-(6-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-cyanoacetate (Et-214a) and Ethyl 2-(7-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)-2-cyanoacetate (Et-214b)



Pyridine 200	[246.11]	1.00 eq	81 μ mol	20.0 mg
Ethyl-2-cyanoacetate (Et- 202)	[113.12, ρ = 1.06]	1.30 eq	106 μ mol	11.3 μ L
NaH (60 wt% in mineral oil)	[23.99]	1.50 eq	122 μ mol	4.9 mg
DMF	[73.09]	-	-	0.40 mL

Pyridine **200** (20.0 mg, 81.0 μ mol, 1.00 eq) was dissolved in DMF (0.40 mL) and ethyl-2-cyanoacetate (Et-**202**, 11.3 μ L, 106 μ mol, 1.30 eq) was added. After 5 min NaH (60 wt% in mineral oil, 4.9 mg, 122 μ mol, 1.50 eq) was added at r.t. and the pale yellow reaction mixture turned dark orange while it was stirred for 1 h. Then it was heated to 50 °C for 16 h before it was carefully poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (toluene/EtOAc 25:1 to 15:1) to give a mixture of compounds Et-**214a** and Et-**214b** (16.0 mg, 43.3 μ mol, 53%) as orange solid.

Analytical data of a mixture of C3 Et-**214a**/C2 Et-**214b**/C2 Et-(NH)-**214b** 0.35:1:0.6:

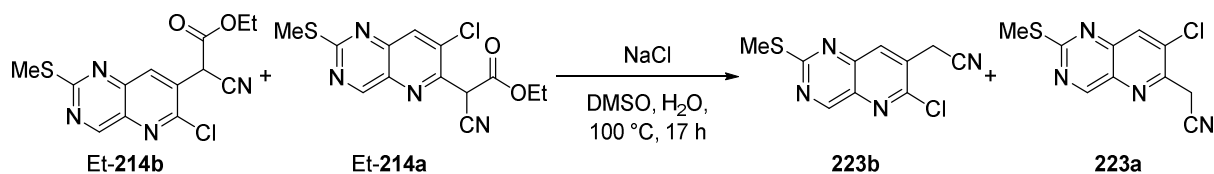
TLC: R_f = 0.20 (toluene/EtOAc 30:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 14.80 (s, 1H, (NH)-**214b** NH), 9.35 (s, 1H, **214a** CH_{arom}), 9.30 (s, 1H, **214b** CH_{arom}), 8.77 (s, 1H, (NH)-**214b** CH_{arom}), 8.43 (s, 1H, **214b** CH_{arom}), 8.26 (s, 1H, **214a** CH_{arom}), 7.91 (s, 1H, (NH)-**214b** CH_{arom}), 5.51 (s, 1H, **214a** CH), 5.27 (s, 1H, **214b** CH), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 6H, 3×CH₂ of all compounds), 2.68 (s, 3H, **214b** SCH₃), 2.67 (s, 3H, **214a** SCH₃), 2.61 (s, 3H, (NH)-**214b** SCH₃), 1.42–1.31 (m, 9H, 3×CH₃ of all compounds).

HRMS: ESI(-); m/z calcd. for C₁₃H₁₀Cl₁N₄O₂S₁ [M - H]⁻: 321.0218, found: 321.0213.

2-(6-Chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)acetonitrile (223a) and 2-(7-Chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)acetonitrile (223b)

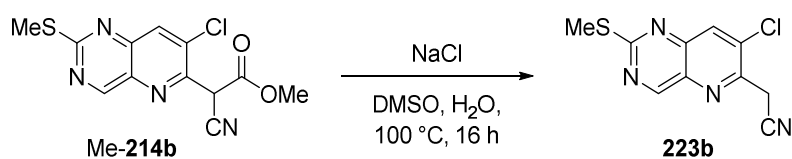
Method A:



Pyridine Et- 214a and Et- 214b	[322.77]	1.00 eq	46.0 μmol	15.0 mg
NaCl	[58.44]	3.00 eq	139 μmol	8.1 mg
DMSO	[78.13]	-	-	0.25 mL
H ₂ O	[18.01]	-	-	one drop

The above mixture of pyridines Et-**214a** and Et-**214b** (15.0 mg, 46.0 μmol , 1.00 eq) and NaCl (8.1 mg, 139 μmol , 3.00 eq) were dissolved in DMSO (0.25 mL) and one drop of H₂O was added before the reaction mixture was heated to 100 °C for 16 h. Then it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 5:1 to 3:1) to give an inseparable mixture of C2-compound **223b** and C3-compound **223a** (5.7 mg, 22.7 μmol , 49%) as orange solid.

Method B:



Pyridine Me- 214b	[308.74]	1.00 eq	20.0 μmol	7.0 mg
NaCl	[58.44]	3.00 eq	70.0 μmol	4.0 mg
DMSO	[78.13]	-	-	0.50 mL
H ₂ O	[18.01]	-	-	one drop

Pyridine Me-**214b** (7.0 mg, 20.0 μmol , 1.00 eq) and NaCl (4.0 mg, 70.0 μmol , 3.00 eq) were dissolved in DMSO (0.50 mL) and one drop of H₂O was added before the reaction mixture was heated to 100 °C for 16 h. Then, it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column

chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 5:1 to 3:1) to give C2-compound **223b** (6.0 mg, 20.0 μmol, 94%) as orange solid.

Analytical data of a mixture of C2 **223b** /C3 **223a** 1:0.9:

TLC: $R_f = 0.79$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

m.p.: 143 °C (EtOAc).

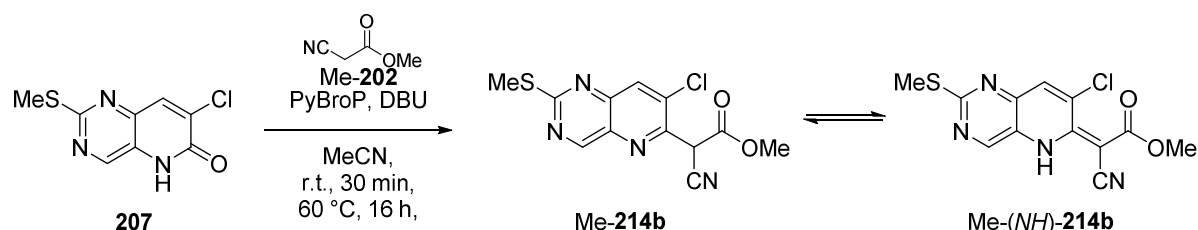
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.37 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, **223b** CH_{arom}), 9.29 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, **223a** CH_{arom}), 8.39 (q, *J* = 0.9 Hz, 1H, **223a** CH_{arom}), 8.23 (s, 1H, **223b** CH_{arom}), 4.24 (s, 2H, **223b** CH₂), 4.03 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, **223a** CH₂), 2.69 (s, 3H, **223a** SCH₃), 2.68 (s, 3H, **223b** SCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 172.2 & 172.0 (2C, 2×C_{arom}SCH₃), 160.9 & 159.9 (2C, 2×CH_{arom}), 148.9 & 148.7 (2C, 2×C_{arom}), 146.9 & 146.3 (2C, 2×C_{arom}), 137.4 (1C, C_{arom}), 136.8 (1C, CH_{arom}), 136.2 (1C, C_{arom}), 135.1 (1C, C_{arom}), 135.0 (1C, CH_{arom}), 131.7 (1C, C_{arom}), 115.2 & 115.0 (2C, 2×CN), 26.0 (1C, CH₂), 23.1 (1C, CH₂), 14.9 & 14.8 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 2958$ (w), 2918 (s), 2850 (w), 1706 (w), 1595 (w), 1563 (w), 1541 (w), 1461 (w), 1422 (w), 1373 (w), 1333 (w), 1303 (w), 1260 (m), 1178 (w), 1092 (w), 1016 (s), 926 (w), 863 (w), 798 (s), 724 (w), 698 (w), 673 (w), 620 (w).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₁₀H₈Cl₁N₄S₁ [M + H]⁺: 251.0153, found: 251.0160.

Methyl 2-(7-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)-2-cyanoacetate (Me-214b)



Pyridone 207	[227.67]	1.00 eq	110 μmol	25.0 mg
Methyl-2-cyanoacetate (Me- 202)	[99.09, $\rho = 1.12$]	3.00 eq	330 μmol	29.0 μL
DBU	[153.24, $\rho = 1.02$]	4.00 eq	440 μmol	66.0 μL
PyBroP	[466.18]	1.30 eq	140 μmol	67.0 mg
MeCN	[41.05]	-	-	1.00 mL

Pyridone **207** (25.0 mg, 110 μmol, 1.00 eq) and PyBroP (67.0 mg, 140 μmol, 1.30 eq) were suspended in MeCN (1.00 mL) and DBU (66.0 μL, 440 μmol, 4.00 eq) was added. After 10 min methyl-2-cyanoacetate (Me-**202**, 29.0 μL, 330 μmol, 3.00 eq) was added and the reaction mixture was stirred for 30 min at r.t. before it was heated to 60 °C for 16 h. Then, it was poured into saturated

aqueous NH_4Cl -solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 5:1 to 3:1) to give C2-compound Me-**214b** (14.0 mg, 46.0 μmol , 42%) as red solid.

In the proton NMR only the tautomeric compound Me-(*NH*)-**214b** was observed:

TLC: $R_f = 0.70$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

m.p.: 189 °C decomposition (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 14.74 (s, 1H, *NH*), 8.78 (s, 1H, CH_{arom}), 7.93 (s, 1H, CH_{arom}), 3.92 (s, 3H, CH_3), 2.61 (s, 3H, SCH_3).

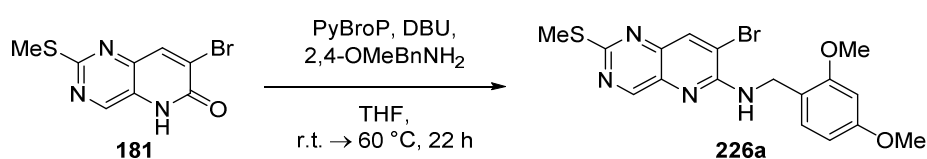
$^{13}\text{C-NMR}$: 126 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 171.7 (1C, CO_2CH_3), 169.3 (1C, $\text{C}_{\text{arom}}\text{SCH}_3$), 151.5 (1C, C_{arom}), 147.5 (1C, CH_{arom}), 143.2 (1C, C_{arom}), 137.8 (1C, CH_{arom}), 133.9 (1C, C_{arom}), 126.1 (1C, C_{arom}), 117.0 (1C, CN), 69.3 (1C, C_{olef}), 53.0 (1C, OCH_3), 14.7 (1C, SCH_3).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3015$ (w), 2956 (w), 2919 (m), 2850 (w), 2203 (m), 1749 (w), 1649 (w), 1617 (w), 1574 (w), 1551 (s), 1516 (w), 1432 (m), 1410 (w), 1371 (w), 1340 (m), 1320 (w), 1279 (s), 1242 (w), 1200 (w), 1161 (m), 1064 (m), 1032 (w), 997 (w), 946 (w), 915 (w), 848 (w), 802 (m), 770 (w), 728 (w), 639 (w), 618 (w), 559 (w), 523 (w), 481 (w), 433 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 309.0208, found: 309.0216.

9.6 Syntheses of pentacenes bearing eight nitrogen atoms

7-Bromo-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-amine (226a)



Pyridone 181	[271.12]	1.00 eq	1.47 mmol	400 mg
2,4-Dimethoxybenzylamine	[167.21, $\rho = 1.11$]	3.00 eq	4.41 mmol	663 μL
DBU	[153.24, $\rho = 1.02$]	1.50 eq	2.21 mmol	331 μL
PyBroP	[466.18]	1.30 eq	1.91 mmol	891 mg
THF	[72.11]	-	-	14.0 mL

Pyridone **181** (400 mg, 1.47 mmol, 1.00 eq) and PyBroP (891 mg, 1.91 mmol, 1.30 eq) were suspended in THF (14.0 mL) and DBU (331 μL , 2.21 mmol, 1.50 eq) was added dropwise at r.t. The resulting solution was stirred for 10 min before 2,4-dimethoxybenzylamine (663 μL , 4.41 mmol, 3.00 eq) was added. The reaction mixture was heated to 60 °C for 22 h before it was poured into saturated aqueous

NH₄Cl-solution (20 mL) and extracted with EtOAc (3×30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 7:1 to 1:1) to give compound **226a** (349 mg, 828 μmol, 56%) as orange solid.

TLC: R_f = 0.32 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 142 °C (EtOAc).

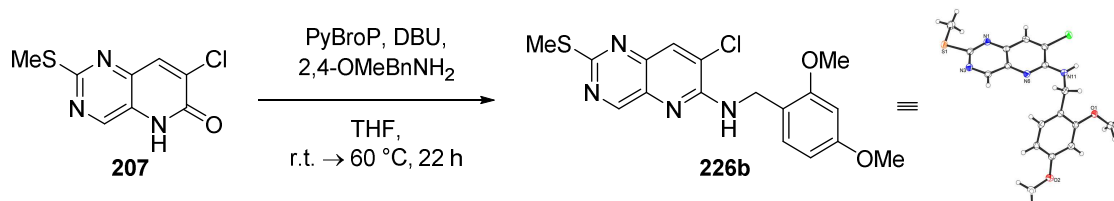
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.02 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, CH_{hetarom}), 8.12 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, CH_{hetarom}), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.45 (dd, *J* = 8.3 Hz, 2.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.11 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, NH), 4.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.63 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 164.9 (1C, C_{hetarom}SCH₃), 160.8 (1C, C_{arom}), 159.0 (1C, C_{arom}), 157.8 (1C, CH_{hetarom}), 152.6 (1C, C_{hetarom}), 144.1 (1C, C_{hetarom}), 137.8 (1C, CH_{hetarom}), 136.9 (1C, C_{hetarom}), 130.9 (1C, CH_{arom}), 118.9 (1C, C_{arom}), 117.2 (1C, C_{hetarom}), 104.1 (1C, CH_{arom}), 99.0 (1C, CH_{arom}), 55.6 (1C, CH₃), 55.6 (1C, CH₃), 41.7 (1C, CH₂), 14.6 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3263 (w), 3000 (w), 2952 (w), 2924 (m), 2830 (w), 2103 (w), 1671 (w), 1589 (w), 1560 (m), 1503 (s), 1451 (w), 1420 (w), 1391 (m), 1353 (w), 1333 (m), 1311 (w), 1285 (w), 1258 (m), 1208 (m), 1180 (w), 1154 (w), 1125 (s), 1044 (w), 1028 (m), 1011 (w), 955 (m), 922 (w), 894 (w), 830 (m), 812 (w), 763 (w), 730 (w), 643 (m), 595 (m), 536 (m), 468 (w), 425 (w).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₁₇H₁₈Br₁N₄O₂S₁ [M + H]⁺: 421.0328 & 423.0309, found: 421.0340 & 423.0320.

7-Chloro-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-amine (**226b**)



Pyridone 207	[227.67]	1.00 eq	878 μmol	200 mg
2,4-Dimethoxybenzylamine	[167.21, ρ = 1.11]	3.00 eq	2.64 mmol	396 μL
DBU	[153.24, ρ = 1.02]	1.50 eq	1.32 mmol	198 μL
PyBroP	[466.18]	1.30 eq	1.14 mmol	532 mg
THF	[72.11]	-	-	7.00 mL

Pyridone **207** (200 mg, 878 μmol , 1.00 eq) and PyBroP (532 mg, 1.14 mmol, 1.30 eq) were suspended in THF (7.00 mL) and DBU (198 μL , 1.32 mmol, 1.50 eq) was added dropwise at r.t. The resulting solution was stirred for 10 min before 2,4-dimethoxybenzylamine (396 μL , 2.64 mmol, 3.00 eq) was added. The reaction mixture was heated to 60 °C for 22 h before it was poured into saturated aqueous NH_4Cl -solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 5:1 to 1:1) to give compound **226b** (330 mg, 876 μmol , quant.) as orange solid.

TLC: $R_f = 0.30$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 149 °C decomposition (EtOAc).

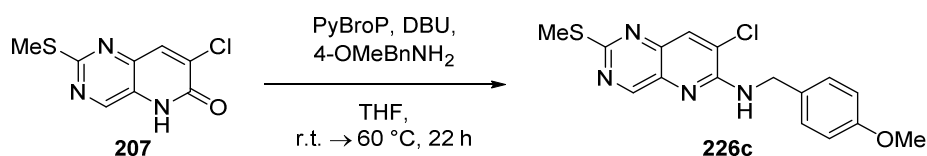
$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 9.05 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{hetarom}}$), 7.92 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{hetarom}}$), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{arom}), 6.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{arom}), 6.45 (dd, $J = 8.2$ Hz, 2.4 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.07 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 4.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.63 (s, 3H, SCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 126 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 164.9 (1C, $\text{C}_{\text{hetaromSCH}_3}$), 160.8 (1C, C_{arom}), 159.0 (1C, C_{arom}), 157.4 (1C, $\text{CH}_{\text{hetarom}}$), 152.1 (1C, $\text{C}_{\text{hetarom}}$), 144.0 (1C, $\text{C}_{\text{hetarom}}$), 136.3 (1C, $\text{C}_{\text{hetarom}}$), 133.8 (1C, $\text{CH}_{\text{hetarom}}$), 131.0 (1C, CH_{arom}), 126.3 (1C, $\text{C}_{\text{hetarom}}$), 118.7 (1C, C_{arom}), 104.0 (1C, CH_{arom}), 98.9 (1C, CH_{arom}), 55.6 (1C, CH_3), 55.6 (1C, CH_3), 41.4 (1C, CH_2), 14.7 (1C, SCH_3).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3248$ (w), 3073 (w), 3001 (w), 2954 (w), 2926 (w), 2830 (w), 1604 (m), 1562 (s), 1521 (w), 1504 (m), 1452 (w), 1423 (w), 1394 (s), 1354 (w), 1336 (m), 1314 (w), 1286 (w), 1260 (m), 1210 (m), 1181 (w), 1156 (w), 1139 (w), 1126 (s), 1046 (w), 1024 (m), 968 (m), 942 (w), 922 (w), 890 (m), 853 (w), 832 (m), 811 (w), 764 (w), 734 (w), 647 (w), 627 (w), 608 (m), 584 (w), 540 (m), 471 (w), 432 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 377.0834, found: 377.0841.

7-Chloro-*N*-(4-methoxybenzyl)-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-amine (**226c**)



Pyridone 207	[227.67]	1.00 eq	439 μmol	100 mg
4-methoxybenzylamine	[137.18, $\rho = 1.05$]	3.00 eq	1.32 mmol	172 μL
DBU	[153.24, $\rho = 1.02$]	2.50 eq	1.10 mmol	165 μL
PyBroP	[466.18]	1.30 eq	571 μmol	266 mg
THF	[72.11]	-	-	3.50 mL

Pyridone **207** (100 mg, 439 μmol , 1.00 eq) and PyBroP (266 mg, 571 μmol , 1.30 eq) were suspended in THF (3.50 mL) and DBU (165 μL , 1.10 mmol, 2.50 eq) was added dropwise at r.t. The resulting solution was stirred for 10 min before 4-methoxybenzylamine (172 μL , 1.32 mmol, 3.00 eq) was added. The reaction mixture was heated to 65 °C for 20 h before it was poured into saturated aqueous NH_4Cl -solution (15 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 5:1 to 3:1) to give compound **226c** (103 mg, 297 μmol , 68%) as yellow solid.

TLC: $R_f = 0.45$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 114 °C (EtOAc).

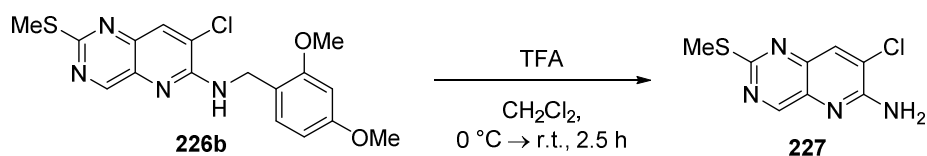
$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 9.02 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{hetarom}}$), 7.96 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{hetarom}}$), 7.36–7.33 (m, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 6.92–6.89 (m, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 5.75 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, NH), 4.72 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.63 (s, 3H, SCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 126 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 165.2 (1C, $\text{C}_{\text{hetaromSCH}_3}$), 159.3 (1C, C_{arom}), 157.6 (1C, $\text{CH}_{\text{hetarom}}$), 151.9 (1C, $\text{C}_{\text{hetarom}}$), 144.1 (1C, $\text{C}_{\text{hetarom}}$), 136.4 (1C, $\text{C}_{\text{hetarom}}$), 133.9 (1C, $\text{CH}_{\text{hetarom}}$), 130.3 (1C, C_{arom}), 129.5 (2C, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 125.9 (1C, $\text{C}_{\text{hetarom}}$), 114.3 (2C, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 55.5 (1C, OCH_3), 45.5 (1C, CH_2), 14.7 (1C, SCH_3).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3431$ (w), 3029 (w), 2947 (w), 2926 (w), 2900 (w), 2828 (w), 2166 (w), 2056 (w), 1879 (w), 1684 (w), 1602 (m), 1563 (m), 1543 (w), 1502 (s), 1465 (w), 1391 (m), 1339 (w), 1287 (m), 1243 (s), 1224 (w), 1185 (w), 1135 (w), 1086 (m), 1030 (s), 987 (w), 950 (w), 926 (m), 900 (w), 879 (w), 840 (w), 814 (s), 791 (w), 761 (w), 730 (m), 711 (w), 667 (w), 643 (w), 624 (w), 579 (m), 516 (w), 478 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_1\text{S}_1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 347.0728, found: 347.0737.

7-Chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-amine (**207**)



Pyridine 226b	[376.86]	1.00 eq	114 μmol	43.0 mg
TFA	[114.02, $\rho = 1.48$]	85.0 eq	9.74 mmol	0.75 mL
CH_2Cl_2	[84.93]	-	-	0.25 mL

Pyridine **226b** (43.0 mg, 114 μmol , 1.00 eq) was suspended in CH_2Cl_2 (0.25 mL) and cooled to 0 °C. TFA (0.75 mL, 9.74 mmol, 85.0 eq) was added dropwise and the resulting solution was stirred for 2.5 h. The intense red reaction mixture was poured into saturated aqueous NaHCO_3 -solution (10 mL) and

extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1 to 1:1) to give compound **227** (16.0 mg, 71 μmol, 62%) as beige solid.

TLC: R_f = 0.33 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

m.p.: 196 °C (EtOAc).

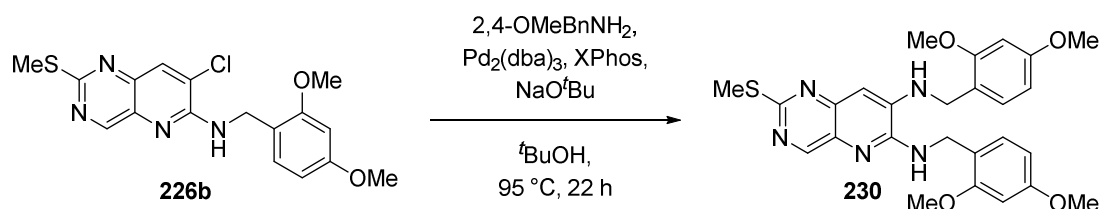
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.97 (s, 1H, CH_{arom}), 8.03 (s, 1H, CH_{arom}), 5.47 (s, 2H, NH₂), 2.63 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 166.2 (1C, C_{arom}SCH₃), 157.4 (1C, CH_{arom}), 153.4 (1C, C_{arom}NH₂), 144.3 (1C, C_{arom}), 135.9 (1C, C_{arom}), 134.9 (1C, CH_{arom}), 125.3 (1C, C_{arom}Cl), 14.7 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3427 (w), 3305 (w), 3249 (w), 3146 (m), 2925 (w), 1732 (w), 1645 (m), 1554 (m), 1473 (m), 1425 (w), 1395 (m), 1340 (w), 1308 (w), 1237 (w), 1184 (w), 1138 (s), 1014 (m), 935 (w), 892 (w), 856 (w), 765 (w), 734 (w), 670 (w), 637 (w), 618 (m), 576 (w), 475 (w), 430 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₈H₇Cl₁N₄S₁H₁ [M + H]⁺: 227.0153, found: 227.0159.

N⁶,N⁷-bis(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine-6,7-diamine (230)



Pyridine 226b	[376.86]	1.00 eq	66.3 μmol	25.0 mg
2,4-Dimethoxybenzylamine	[167.21, ρ = 1.11]	1.05 eq	69.7 μmol	11 μL
Pd ₂ (dba) ₃	[915.72]	0.04 eq	3 μmol	2.2 mg
XPhos	[476.72]	0.12 eq	8 μmol	3.8 mg
NaO ^t Bu	[96.10]	1.20 eq	80 μmol	7.5 mg
^t BuOH	[74.12]	-	-	0.30 mL

Pyridine **226b** (25.0 mg, 66.3 μmol, 1.00 eq), Pd₂(dba)₃ (2.2 mg, 7 μmol, 0.04 eq), XPhos (3.8 mg, 8 μmol, 0.12 eq) and NaO^tBu (7.5 mg, 80 μmol, 1.20 eq) were suspended in ^tBuOH (0.30 mL). 2,4-dimethoxybenzylamine (11 μL, 69.7 mmol, 1.05 eq) was added and the resulting suspension was heated to 95 °C for 22 h. The intense red reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The

crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1 to 1:1) to give compound **230** (22.6 mg, 45 μ mol, 68%) as yellow semisolid.

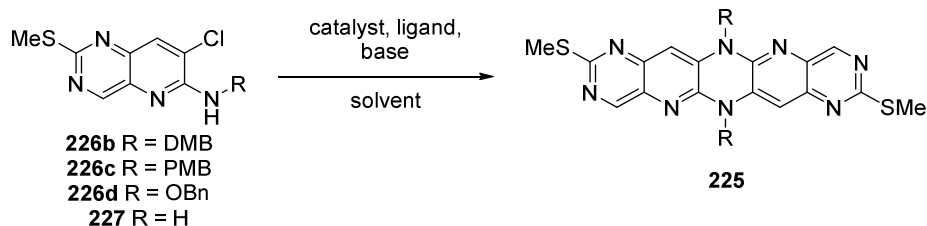
TLC: R_f = 0.55 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 8.83 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{hetarom}}$), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.89 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{hetarom}}$), 6.45–6.39 (m, 4H, $4 \times \text{CH}_{\text{arom}}$), 5.11 (s, 1H, NH), 4.65 (d, J = 4.9 Hz, 2H, CH_2), 4.54 (s, 1H, NH), 4.30 (d, J = 5.0 Hz, 2H, CH_2), 3.78–3.77 (m, 12H, $4 \times \text{OCH}_3$), 2.63 (s, 3H, SCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 126 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 164.3 (1C, $\text{C}_{\text{hetaromSCH}_3}$), 160.9 (1C, C_{arom}), 160.6 (1C, C_{arom}), 158.9 (1C, C_{arom}), 158.7 (1C, C_{arom}), 154.8 (1C, $\text{CH}_{\text{hetarom}}$), 149.6 (1C, $\text{C}_{\text{hetarom}}$), 147.8 (1C, $\text{C}_{\text{hetarom}}$), 139.9 (1C, $\text{C}_{\text{hetarom}}$), 131.4 (1C, CH_{arom}), 130.9 (1C, $\text{C}_{\text{hetarom}}$), 130.3 (1C, CH_{arom}), 119.1 (1C, C_{arom}), 117.4 (1C, C_{arom}), 107.3 (1C, $\text{CH}_{\text{hetarom}}$), 104.2 (1C, CH_{arom}), 104.1 (1C, CH_{arom}), 98.8 (1C, CH_{arom}), 98.7 (1C, CH_{arom}), 55.5 (1C, OCH_3), 55.5 (1C, OCH_3), 55.5 (2C, $2 \times \text{OCH}_3$), 43.3 (1C, CH_2), 41.7 (1C, CH_2), 14.6 (1C, SCH_3).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 508.2013, found: 508.2019,
ESI(-); m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_1$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$: 506.1867, found: 506.1883.

General procedure for dimerization of amin substituted Pyridopyrimidines **226b-d** and **227**

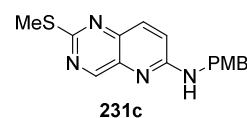


Typically 1.00 eq of the corresponding starting material, catalyst (5-10 mol%), ligand (5-20 mol%) and base (if solid, unless otherwise noted 2.00-4.00 eq) were dissolved in the solvent (0.2-0.3 M) and base (if liquid, 2.00-4.00 eq) was added. To remove all volatiles a slight vacuum was given to the flask until the solvent starts to bubble before it was backfilled with argon atmosphere. The reaction mixture was then heated to the given temperature for the indicated time. All reactions were added to a saturated aqueous NH_4Cl -solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was analyzed by $^1\text{H-NMR}$ before most of the reactions were purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to EtOAc) to give compounds **231-232**. All compounds were characterized by TLC, $^1\text{H-NMR}$ and HRMS.

Analytical data for side product coming from protodehalogenation **231c**:

TLC: R_f = 0.31 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

m.p.: 117 $^\circ\text{C}$ (EtOAc).



¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.00 (d, J = 0.6 Hz, 1H, CH_{hetarom}), 7.80 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H, CH_{hetarom}), 7.33–7.31 (m, 2H, $2 \times CH_{\text{arom}}$), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H, CH_{hetarom}), 6.90–6.88 (m, 2H, $2 \times CH_{\text{arom}}$), 5.11 (t, J = 5.3 Hz, 1H, NH), 4.64 (d, J = 5.2 Hz, 2H, CH_2), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.65 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 164.5 (1C, $C_{\text{hetaromSCH}_3}$), 159.3 (1C, C_{arom}), 157.9 (1C, CH_{hetarom}), 156.4 (1C, C_{hetarom}), 144.9 (1C, C_{hetarom}), 138.1 (1C, C_{hetarom}), 136.1 (1C, CH_{hetarom}), 130.7 (1C, C_{arom}), 129.5 (2C, $2 \times CH_{\text{arom}}$), 120.2 (1C, CH_{hetarom}), 114.3 (2C, $2 \times CH_{\text{arom}}$), 55.6 (1C, OCH₃), 45.6 (1C, CH_2), 14.8 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3340 (w), 3033 (w), 2920 (w), 2835 (w), 2163 (w), 1618 (m), 1569 (s), 1507 (s), 1447 (w), 1383 (s), 1300 (w), 1243 (s), 1185 (w), 1168 (m), 1105 (m), 1033 (m), 970 (w), 935 (w), 837 (w), 809 (m), 777 (w), 706 (w), 654 (w), 601 (w), 540 (m), 503 (w), 457 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₆H₁₇N₄O₁S₁ [M + H]⁺: 313.1118, found: 313.1124.

Analtical data for ^tBu-ether side product **232c**:

TLC: R_f = 0.60 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.90 (s, 1H, CH_{hetarom}), 7.35–7.32 (m, 2H, $2 \times CH_{\text{arom}}$), 7.25 (s, 1H, CH_{hetarom}), 6.92–6.88 (m, 2H, $2 \times CH_{\text{arom}}$), 5.79 (t, J = 5.9 Hz, 1H, NH), 4.71 (d, J = 5.5 Hz, 2H, CH_2), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.66 (s, 3H, SCH₃), 1.59 (s, 9H, OC(CH₃)₃).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₂₀H₂₅N₄O₂S₁ [M + H]⁺: 385.1693, found: 385.1699.

Analtical data for side product coming from protodehalogenation **231b**:

TLC: R_f = 0.31 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

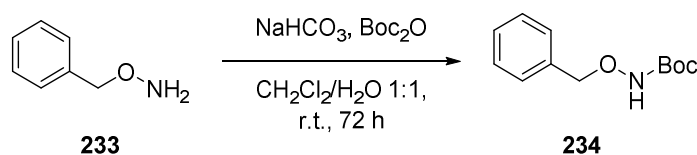
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.02 (s, 1H, CH_{hetarom}), 7.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H, CH_{hetarom}), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H, CH_{hetarom}), 6.50–6.43 (m, 2H, $2 \times CH_{\text{arom}}$), 4.77–4.67 (m, 1H, NH), 4.63 (d, J = 5.5 Hz, 2H, CH_2), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.64 (s, 3H, SCH₃).

Analtical data for ^tBu-ether side product **232b**:

TLC: R_f = 0.31 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.90 (s, 1H, CH_{hetarom}), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.20 (s, 1H, CH_{hetarom}), 6.50–6.43 (m, 2H, $2 \times CH_{\text{arom}}$), 6.12 (s, 1H, NH), 4.71 (d, J = 5.7 Hz, 2H, CH_2), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.65 (s, 3H, SCH₃), 1.58 (s, 9H, OC(CH₃)₃).

tert-Butyl (benzyloxy)carbamate (**234**)



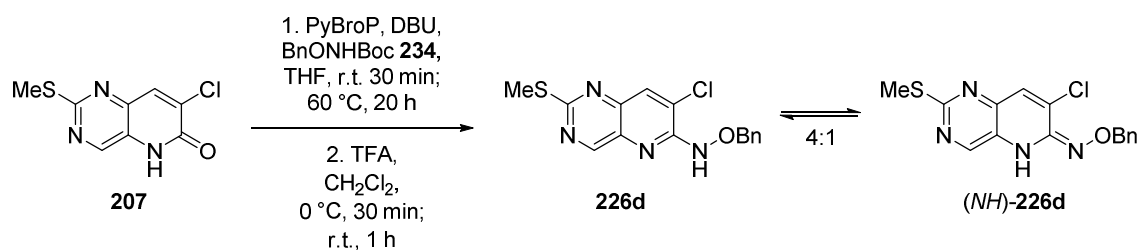
Hydroxylamine 233	[123.16]	1.00 eq	8.12 mmol	1.00 g
Boc ₂ O	[218.25]	1.10 eq	8.93 mmol	1.95 g
NaHCO ₃	[84.01]	2.00 eq	16.2 mmol	1.36 g
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	15.0 mL
H ₂ O	[18.02]	-	-	15.0 mL

Benzylhydroxylamin **233** (1.00 g, 8.12 mmol, 1.00 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (15.0 mL) and H₂O (15.0 mL) was added. The reaction mixture was cooled to 0 °C and NaHCO₃ (1.36 g, 16.2 mmol, 2.00 eq) was added. After stirring for 15 min Boc₂O (1.95 g, 8.93 mmol, 1.10 eq) was added and the reaction mixture was allowed to warm to r.t. and was stirred for further 72 h. It was then poured into saturated aqueous NaHCO₃-solution (20 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 5:1) to give compound **234** (1.81 g, 8.12 mmol, quant.) as pale yellow solid. Analytical data was in agreement with the literature.^[150]

TLC: R_f = 0.45 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.42–7.33 (m, 5H, 5×CH_{arom}), 7.06 (s, 1H, NH), 4.86 (s, 2H, CH₂), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃).

O-Benzyl-N-(7-chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)hydroxylamine (226d)



Pyridone 207	[227.67]	1.00 eq	439 μmol	100 mg
BnONHBoc (234)	[223.27]	3.00 eq	1.32 mmol	294 mg
DBU	[153.24, ρ = 1.02]	3.00 eq	1.32 mmol	198 μL
PyBroP	[466.18]	1.30 eq	571 μmol	266 mg
THF	[72.11]	-	-	4.00 mL
TFA	[114.02, ρ = 1.48]	132 eq	57.7 mmol	4.42 mL
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	7.00 mL

Pyridone **207** (100 mg, 439 μmol, 1.00 eq) and PyBroP (266 mg, 571 μmol, 1.30 eq) were suspended in THF (4.00 mL) and DBU (198 μL, 1.32 mmol, 3.00 eq) was added dropwise at r.t. The resulting solution

was stirred for 10 min before hydroxylamine **234** (294 mg, 1.32 mmol, 3.00 eq) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min and heated to 60 °C for 20 h before it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (15 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (7.00 mL), cooled to 0 °C and TFA (4.42 mL, 57.7 mmol, 132 eq) was added dropwise. After 30 min the reaction mixture was allowed to warm to r.t. and was stirred for additional 1 h before it was poured into saturated aqueous NaHCO₃-solution (20 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 5:1) to give compound **226d** (96.0 mg, 289 μmol, 66%) as yellow solid over two steps. The two tautomers **226d** and (*NH*)-**226d** were isolated as a 4:1 mixture. The equilibrium between both could be changed by the addition of different acids. NMR analytics are given for the main tautomer **226d**.

TLC: $R_f = 0.38$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 159 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.24 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, CH_{hetarom}), 7.96 (s, 1H, NH), 7.47–7.37 (m, 5H, 5×CH_{arom}), 7.28 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, CH_{hetarom}), 5.21 (s, 2H, CH₂), 2.55 (s, 3H, SCH₃).

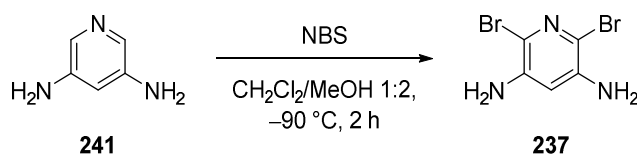
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 164.8 (1C, C_{hetarom}SCH₃), 144.3 (1C, C_{hetarom}), 143.2 (1C, C_{hetarom}), 142.4 (1C, CH_{hetarom}), 133.1 (1C, C_{hetarom}), 130.0 (1C, CH_{hetarom}), 129.3 (2C, 2×CH_{arom}), 129.1 (1C, C_{arom}), 128.6 (2C, 2×CH_{arom}), 128.5 (1C, C_{arom}), 127.9 (1C, C_{hetarom}), 77.2 (1C, CH₂), 14.4 (1C, SCH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3240$ (w), 3147 (w), 3032 (w), 2925 (w), 2872 (w), 1617 (w), 1590 (m), 1567 (w), 1537 (w), 1446 (m), 1388 (s), 1317 (w), 1221 (w), 1186 (s), 1155 (w), 1082 (w), 1043 (s), 1020 (w), 945 (m), 884 (w), 836 (w), 778 (w), 745 (m), 693 (s), 670 (w), 643 (m), 587 (w), 551 (w), 491 (w), 443 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₅H₁₄Cl₁N₄O₁S₁ [M + H]⁺: 333.0577, found: 333.0571.

9.7 Syntheses starting from 3,5-Pyridindiamine (241)

2,6-Dibromopyridine-3,5-diamine (237)



Diaminopyridine 241	[109.13]	1.00 eq	9.16 mmol	1.00 g
NBS	[177.99]	2.10 eq	19.2 mmol	3.43 g
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	20.0 mL
MeOH	[32.04]	-	-	40.0 mL

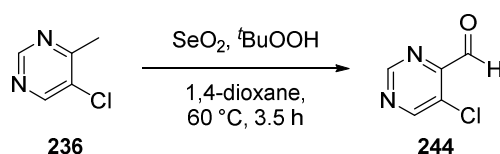
Diaminopyridine **241** (1.00 g, 9.16 mmol, 1.00 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (20.0 mL) and MeOH (40.0 mL) and cooled to -90 °C. NBS (3.43 g, 19.2 mmol, 2.10 eq) was added slowly portionswise over 5 min. After 15 min the reaction mixture was cooled to -78 °C and stirred for 1.5 h before an aqueous solution of Na₂S₂O₃ (5 mL) was added slowly. The resulting suspension was allowed to warm to r.t. before the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in EtOAc (20 mL) and poured into water (100 mL) which was extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 3:2 to 1:1) to give compound **237** (1.98 g, 7.42 mmol, 81%) as brown needles. Analytical data was in agreement with the literature.^[73]

TLC: $R_f = 0.48$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: 250 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 6.50 (s, 1H, CH_{arom}), 5.34 (s, 4H, 2×NH₂).

¹³C-NMR: 62.9 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 143.3 (2C, 2×C_{arom}), 111.5 (2C, 2×C_{arom}Br), 106.8 (1C, CH_{arom}).

5-Chloropyrimidine-4-carbaldehyde (244)



Pyrimidine 236	[128.56]	1.00 eq	389 μ mol	50.0 mg
SeO ₂	[110.96]	2.30 eq	895 μ mol	99.3 mg
TBHP (5.50 M in decane)	[90.12]	1.00 eq	389 μ mol	71.0 μ L
1,4-Dioxane	[88.11]	-	-	0.70 mL

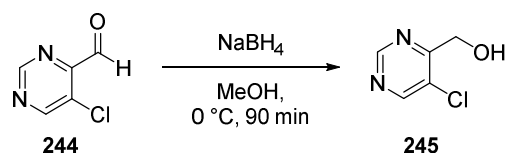
SeO₂ (99.3 mg, 895 μmol, 2.30 eq) was suspended in 1,4-dioxane (0.70 mL) before TBHP (5.50 M in decane, 71.0 μL, 389 μmol, 1.00 eq) was added. The resulting mixture was stirred for 0.5 h at r.t. before pyrimidine **236** (50.0 mg, 389 μmol, 1.00 eq) was added. After stirring the reaction mixture for 3.5 h it was poured into saturated aqueous NaHCO₃-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product **244** (20.0 mg, 140 μmol, 36%) was isolated as pale brown solid and was used without further purification.

TLC: R_f = 0.85 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 10.03 (s, 1H, CHO), 9.22 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.86 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, CH_{arom}).

As no pure product could be isolated no further analytical data was obtained (decomposition during column chromatography).

(5-Chloropyrimidin-4-yl)methanol (**245**)



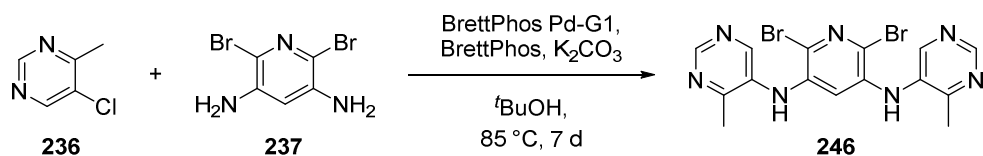
Pyrimidine 244	[142.54]	1.00 eq	140 μmol	20.0 mg
NaBH ₄	[37.83]	3.00 eq	421 μmol	15.9 mg
MeOH	[32.04]	-	-	1.50 mL

Crude pyrimidine **244** (20.0 mg, 140 μmol, 1.00 eq) was dissolved in MeOH (1.50 mL) and cooled to 0 °C before NaBH₄ (15.9 mg, 421 μmol, 3.00 eq) was added portionswise. After 90 min the reaction was poured into water (5.00 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product **245** was isolated as pale brown solid and could not be purified by column chromatography due to decomposition.

TLC: R_f = 0.55 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.86 (s, 1H, CH_{arom}), 7.47 (s, 1H, CH_{arom}), 5.34 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH₂OH), 4.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂OH).

2,6-Dibromo-*N*³,*N*⁵-bis(4-methylpyrimidin-5-yl)pyridine-3,5-diamine (**246**)



Pyridine 237	[266.92]	1.00 eq	75.0 μmol	20.0 mg
Pyrimidine 236	[128.56]	337 μmol	337 μmol	43.3 mg
BrettPhos Pd-G1	[798.81]	5 mol%	4.00 μmol	3.0 mg
BrettPhos	[536.77]	5 mol%	4.00 μmol	2.0 mg
Cs ₂ CO ₃	[325.82]	4.50 eq	337 μmol	110 mg
^t BuOH	[74.12]	-	-	0.30 mL

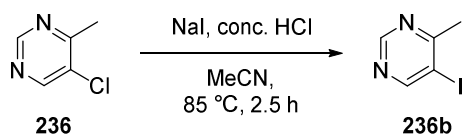
Pyridine **237** (20.0 mg, 75.0 μmol, 1.00 eq), pyrimidine **236** (43.3 mg, 337 μmol, 337 μmol), BrettPhos Pd-G1 (3.0 mg, 4.00 μmol, 5 mol%), BrettPhos (2.0 mg, 4.00 μmol, 5 mol%) and Cs₂CO₃ (110 mg, 337 μmol, 4.50 eq) were suspended in ^tBuOH (0.30 mL) and heated to 85 °C for 7 d. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (EtOAc to EtOAc/MeOH 10:1) to give compound **246** (3.9 mg, 8.6 μmol, 12%) as pale yellow solid.

TLC: R_f = 0.09 (EtOAc).

¹H-NMR: 250 MHz, DMSO-*d*⁶; δ (ppm) = 8.77 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.05 (s, 2H, 2×CH_{arom}), 7.00 (s, 1H, CH_{arom}), 4.32 (s, 2H, 2×NH), 2.50 (s, 6H, 2×CH₃).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₁₅H₁₄Br₂N₇ [M + H]⁺: 451.9652, found: 451.9655.

5-Iodo-4-methylpyrimidine (**236b**)



Pyrimidine 236	[128.56]	1.00 eq	389 μmol	50.0 mg
NaI	[149.89]	20.0 eq	7.78 mmol	1.17 g
HCl (conc.)	[36.46]	5.00 eq	1.95 mmol	60.0 μL
MeCN	[41.05]	-	-	8.00 mL

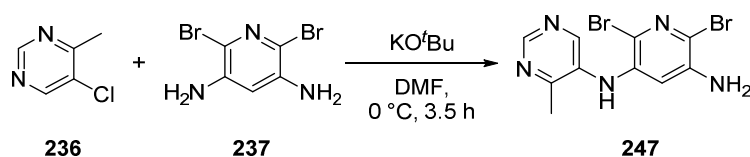
Pyrimidine **236** (50.0 mg, 389 μmol , 1.00 eq) and NaI (1.17 g, 7.78 mmol, 20.0 eq) were suspended in MeCN (8.00 mL) before conc. HCl (60.0 μL , 1.95 mmol, 5.00 eq) was added. The reaction mixture was heated to 85 $^{\circ}\text{C}$ for 2.5 h before it was poured in saturated aqueous NaHCO_3 -solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered over a pad of silica which was rinsed with EtOAc and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product **236b** (61.0 mg, 277 μmol , 71%) was isolated as dark orange semisolid and was used without further purification.

TLC: $R_f = 0.51$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$: 250 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 8.74 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.69 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H, CH_{arom}), 2.46 (s, 3H, CH_3).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 220.9570, found: 220.9571.

2,6-Dibromo-*N*³-(4-methylpyrimidin-5-yl)pyridine-3,5-diamine (**247**)



Pyridine 236	[266.92]	1.00 eq	187 μmol	50.0 mg
Pyrimidin 237	[128.56]	3.50 eq	656 μmol	84.3 mg
KO^tBu	[112.21]	4.00 eq	749 μmol	85.8 mg
DMF	[73.09]	-	-	2.50 mL

Pyridine **237** (50.0 mg, 187 μmol , 1.00 eq) and pyrimidine **236** (36.1 mg, 281 μmol , 1.50 eq) were dissolved in DMF (2.50 mL) and cooled to 0 $^{\circ}\text{C}$ before KO^tBu (85.8 mg, 749 μmol , 4.00 eq) was added. The reaction mixture became dark brown and was stirred at 0 $^{\circ}\text{C}$ for 1 h before additional pyrimidin **236** (24.1 mg, 187 μmol , 1.00 eq) was added. After 1 h, additional pyrimidin **236** (24.1 mg, 187 μmol , 1.00 eq) was added. After 1.5 h the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO_3 -solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (EtOAc) to give compound **247** (57.9 mg, 161 μmol , 86%) as yellow solid.

TLC: $R_f = 0.30$ (EtOAc).

m.p.: 218 $^{\circ}\text{C}$ (EtOAc).

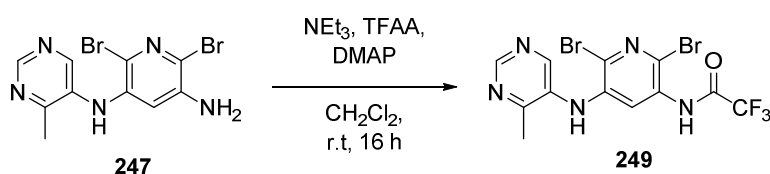
$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 8.72 (s, 1H, CH_{arom}), 8.39 (s, 1H, CH_{arom}), 6.90 (s, 1H, NH), 6.59 (s, 1H, CH_{arom}), 4.25 (s, 2H, NH_2), 2.46 (s, 3H, CH_3).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 166.6 (1C, C_{arom}CH₃), 159.6 (1C, C_{arom}NH), 158.1 (1C, CH_{arom}), 141.6 (1C, C_{arom}NH), 134.5 (1C, C_{arom}NH₂), 119.1 (1C, C_{arom}Br), 118.1 (1C, C_{arom}Br), 114.4 (1C, CH_{arom}), 106.8 (1C, CH_{arom}), 24.2 (1C, CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3452 (w), 3381 (w), 3292 (w), 3155 (w), 2920 (w), 2850 (w), 1721 (w), 1636 (w), 1605 (s), 1569 (w), 1540 (w), 1499 (s), 1438 (s), 1395 (m), 1327 (w), 1279 (w), 1220 (m), 1169 (w), 1102 (w), 1055 (w), 980 (w), 946 (w), 874 (w), 839 (m), 748 (w), 729 (w), 698 (w), 660 (w), 598 (w), 519 (w), 447 (m), 425 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₀H₁₀Br₂N₅ [M + H]⁺: 359.9277, found: 359.9279.

***N*-(2,6-Dibromo-5-((4-methylpyrimidin-5-yl)amino)pyridin-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (249)**



Amine 247	[359.03]	1.00 eq	65.0 μmol	23.2 mg
TFAA	[210.03, ρ = 1.51]	20.0 eq	1.29 mmol	180 μL
NEt ₃	[101.19, ρ = 0.73]	30.0 eq	1.96 mmol	269 μL
DMAP	[122.17]	0.10 eq	6.5 μmol	0.8 mg
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	2.00 mL

Amine **247** (23.2 mg, 65.0 μmol, 1.00 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (2.00 mL) and cooled to 0 °C before NEt₃ (269 μL, 1.96 mmol, 30.0 eq) was added dropwise. After 5 min TFAA (180 μL, 1.29 mmol, 20.0 eq) was added and the reaction mixture was allowed to warm to r.t. over 16 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 3:1 to 1:1) to give compound **249** (27.9 mg, 61.3 μmol, 95%) as pale yellow solid.

TLC: R_f = 0.16 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

m.p.: 137 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 9.58 (s, 1H, CH_{arom}), 8.82 (s, 1H, CH_{arom}), 8.38 (s, 1H, NHCOCF₃), 7.12 (s, 1H, NH), 6.71 (s, 1H, CH_{arom}), 2.51 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 164.2 (1C, C_{arom}CH₃), 160.2 (1C, C_{arom}), 155.9 (1C, CH_{arom}), 155.3 (q, J = 39.1 Hz, 1C, COCF₃), 134.1 (1C, C_{arom}), 131.0 (1C, C_{arom}), 128.4 (1C, C_{arom}),

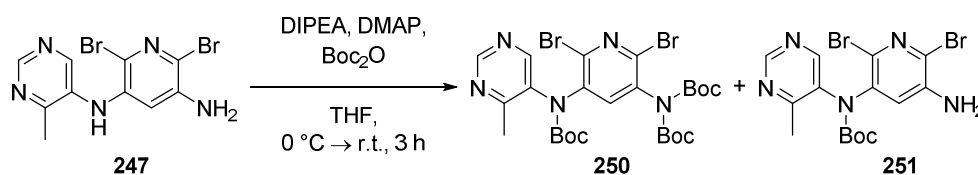
125.1 (1C, C_{arom}), 123.0 (1C, CH_{arom}), 115.3 (q, *J* = 288.6 Hz, 1C, CF₃), 106.5 (1C, CH_{arom}), 22.4 (1C, CH₃).

¹⁹F-NMR: 235 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -75.8 (3F, CF₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3215 (w), 3086 (w), 2922 (w), 2853 (w), 1649 (s), 1601 (w), 1494 (m), 1388 (m), 1189 (w), 1133 (s), 1082 (w), 1043 (w), 835 (w), 799 (w), 719 (m), 597 (w), 447 (m).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₁₂H₉Br₂F₃N₅O₁ [M + H]⁺: 455.9100, found: 455.9095.

***tert*-Butyl (5-(bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2,6-dibromopyridin-3-yl)(4-methylpyrimidin-5-yl)carbamate (**250**) and *tert*-Butyl (5-amino-2,6-dibromopyridin-3-yl)(4-methylpyrimidin-5-yl)carbamate (**251**)**



Amine 247	[359.03]	1.00 eq	281 μmol	101 mg
Boc ₂ O	[218.25]	3.50 eq	985 μmol	215 mg
DIPEA	[129.25, ρ = 0.76]	4.00 eq	1.13 mmol	191 μL
DMAP	[122.17]	0.10 eq	28 μmol	3.4 mg
THF	[72.11]	-	-	3.00 mL

Amine **247** (101 mg, 281 μmol, 1.00 eq) and DMAP (3.4 mg, 28 μmol, 0.10 eq) were dissolved in THF (3.00 mL) and cooled to 0 °C before DIPEA (191 μL, 1.13 mmol, 4.00 eq) was added. After 15 min Boc₂O (215 mg, 985 μmol, 3.50 eq) was added and the reaction was stirred for 3 h before it was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 5:1 to 1:1 to EtOAc) to give Boc₃-compound **250** (82.0 mg, 124 μmol, 44%) and Boc₁-compound **251** (52.0 mg, 113 μmol, 40%) as pale yellow solid. Alternatively, performing the reaction in DMF instead of THF only gave Boc₃-compound **250** (51%).

Analytical data for Boc₁-compound **251**:

TLC: R_f = 0.15 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

m.p.: 177 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.01 (s, 1H, CH_{arom}), 6.92 (s, 1H, CH_{arom}), 4.27 (s, 2H, NH₂), 2.53 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3460 (w), 3364 (w), 3196 (w), 2980 (w), 2934 (w), 1735 (s), 1620 (w), 1584 (s), 1544 (w), 1466 (w), 1416 (m), 1368 (w), 1337 (w), 1295 (s), 1252 (m), 1152 (s), 1103 (w), 1056 (w), 990 (w), 925 (w), 861 (w), 805 (w), 762 (w), 731 (w), 630 (w), 550 (w), 451 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_{15}H_{17}Br_2N_5O_2Na_1$ $[M + Na]^+$: 481.9621, found: 481.9617.
ESI(-); m/z calcd. for $C_{15}H_{16}Br_2N_5O_2$ $[M - H]^-$: 457.9657, found: 457.9660.

Analytical data for Boc₃-compound **250**:

TLC: R_f = 0.49 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

m.p.: 65 °C (EtOAc).

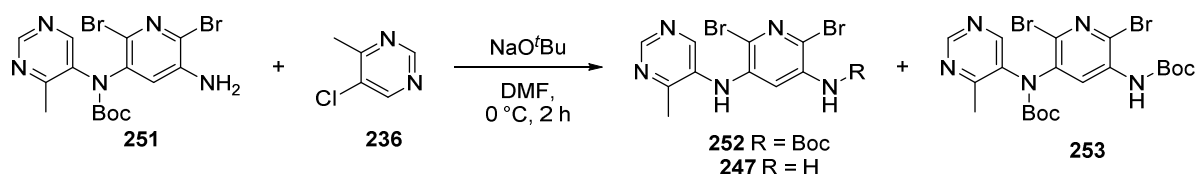
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.50 (s, 1H, CH_{arom}), 8.07 (s, 1H, CH_{arom}), 7.40 (s, 1H, CH_{arom}), 2.54 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.41 (s, 18H, $2 \times C(CH_3)_3$).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 168.3 (1C, $C_{arom}CH_3$), 159.4 (1C, $C_{arom}NBoc$), 157.2 (1C, CH_{arom}), 151.1 (2C, $2 \times NCO$), 149.1 (1C, NCO), 140.7 (1C, $C_{arom}NBoc_2$), 140.1 (1C, CH_{arom}), 140.0 (1C, $C_{arom}NBoc$), 136.7 (1C, $C_{arom}Br$), 136.4 (1C, $C_{arom}Br$), 111.1 (1C, CH_{arom}), 84.5 (1C, $C(CH_3)_3$), 84.2 (2C, $2 \times C(CH_3)_3$), 28.1 (6C, $2 \times C(CH_3)_3$), 27.9 (3C, $C(CH_3)_3$), 24.7 (1C, CH_3).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 2979 (w), 2933 (w), 1801 (w), 1766 (w), 1736 (s), 1582 (m), 1546 (w), 1461 (w), 1395 (m), 1367 (w), 1334 (w), 1293 (w), 1248 (s), 1148 (m), 1093 (s), 1042 (w), 1010 (w), 987 (w), 896 (w), 850 (m), 823 (w), 761 (m), 732 (w), 655 (w), 624 (w), 576 (w), 549 (w), 528 (w), 449 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_{25}H_{34}Br_2N_5O_6$ $[M + H]^+$: 660.0852, found: 660.0837.

***tert*-Butyl (2,6-dibromo-5-((4-methylpyrimidin-5-yl)amino)pyridin-3-yl)carbamate (252)**
and ***tert*-Butyl (2,6-dibromo-5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyridin-3-yl)(4-methylpyrimidin-5-yl)carbamate (253)** and **2,6-Dibromo-*N*³-(4-methylpyrimidin-5-yl)pyridine-3,5-diamine (247)**



Amine 251	[459.14]	1.00 eq	46.0 μ mol	21.0 mg
Pyrimidine 236	[128.56]	2.00 eq	91.0 μ mol	11.8 mg
NaO ^t Bu	[96.10]	2.00 eq	91.0 μ mol	8.8 mg
DMF	[73.09]	-	-	0.50 mL

Amine **251** (21.0 mg, 46.0 μmol , 1.00 eq) and pyrimidin **236** (11.8 mg, 91.0 μmol , 2.00 eq) were dissolved in DMF (0.50 mL) and cooled to 0 °C before NaO^tBu (8.8 mg, 91.0 μmol , 2.00 eq) was added. The reaction mixture became dark brown and was stirred at 0 °C for 2 h before the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl -solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 3:1 to EtOAc) to give compound **252** (3.0 mg, 6.5 μmol , 14%), compound **253** (6.0 mg, 10.7 μmol , 24%) and unprotected compound **247** (5.0 mg, 13.9 μmol , 31%) each as yellow solid.

Analytical data for Boc₁-compound **252**:

TLC: $R_f = 0.67$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 9.38 (s, 1H, CH_{arom}), 8.75 (s, 1H, CH_{arom}), 6.96 (s, 1H, NH), 6.90 (s, 1H, NH), 6.70 (1H, CH_{arom}), 2.46 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

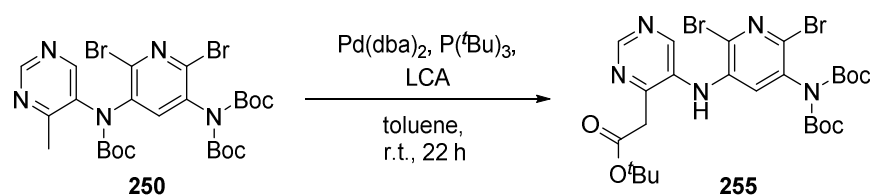
Analytical data for Boc₂-compound **253**:

TLC: $R_f = 0.15$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 8.62 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, CH_{arom}), 8.43 (s, 1H, CH_{arom}), 8.02 (s, 1H, CH_{arom}), 7.04 (s, 1H, NH), 2.54 (s, 3H, CH_3), 1.52 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

For analytical data of compound **247** see page 159.

Compound 255



Compound 250	[659.38]	1.00 eq	32.0 μmol	21.0 mg
LCA (0.15 M in toluene)	[187.19]	2.30 eq	73.0 μmol	488 μL
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	[575.00]	0.08 eq	2.0 μmol	1.4 mg
P^tBu_3 (1 M in toluene)	[202.32]	0.08 eq	2.0 μmol	2.0 μL
Toluene	[92.14]	-	-	0.30 mL

Compound **250** (21.0 mg, 32.0 μmol , 1.00 eq) and $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (1.4 mg, 2.0 μmol , 0.08 eq) were dissolved in toluene (0.30 mL) cooled to 0 °C and P^tBu_3 (1 M in toluene, 2.0 μL , 2.0 μmol , 0.08 eq) was added. After 5 min LCA (0.15 M in toluene, 488 μL , 73.0 μmol , 2.30 eq) was added and the reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for 22 h. The reaction mixture was then poured into a saturated

aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1) to give compound **255** (7.7 mg, 13.3 μmol, 42%) as yellow oil.

TLC: R_f = 0.27 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

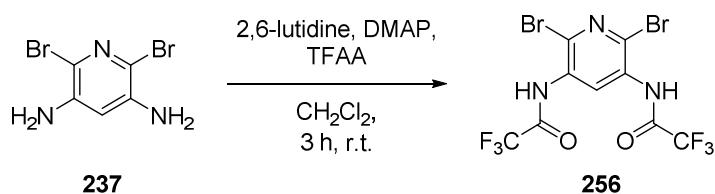
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.68 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.43 (s, 1H, CH_{arom}), 8.17 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.03 (s, 1H, NH), 3.74 (s, 2H, CH₂), 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 168.6 (1C, C_{arom}NH), 164.2 (1C, C_{arom}CH₂), 159.8 (1C, NCO), 157.6 (1C, CH_{arom}), 151.7 (1C, NCO), 151.2 (1C, NCO), 136.9 (1C, C_{arom}Br), 134.6 (1C, C_{arom}Br), 133.5 (1C, C_{arom}NBoc₂), 128.9 (1C, CH_{arom}), 128.0 (1C, C_{arom}NH), 111.7 (1C, CH_{arom}), 84.5 (1C, C(CH₃)₃), 82.6 (1C, C(CH₃)₃), 82.0 (1C, C(CH₃)₃), 45.0 (1C, CH₂), 28.3 (3C, C(CH₃)₃), 28.2 (3C, C(CH₃)₃), 28.0 (3C, C(CH₃)₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 2978 (w), 2931 (w), 1735 (s), 1580 (w), 1554 (w), 1487 (m), 1391 (w), 1370 (m), 1334 (w), 1250 (m), 1151 (s), 1104 (w), 1081 (w), 1019 (w), 992 (w), 848 (w), 765 (w), 641 (w).

HRMS: ESI(+); *m/z* calcd. for C₂₅H₃₄Br₂N₅O₆ [M + H]⁺: 660.0852, found: 660.0837.

***N,N'*-(2,6-Dibromopyridine-3,5-diyl)bis(2,2,2-trifluoroacetamide) (256)**



Diamine 237	[266.92]	1.00 eq	187 μmol	50.0 mg
2,6-Lutidine	[107.16, ρ = 0.92]	6.00 eq	1.12 mmol	130 μL
TFAA	[210.03, ρ = 1.51]	10.0 eq	1.87 mmol	261 μL
DMAP	[122.17]	0.10 eq	19.0 μmol	2.3 mg
CH ₂ Cl ₂	[84.93]	-	-	5.00 mL

Diamine **237** (50.0 mg, 187 μmol, 1.00 eq) and DMAP (2.3 mg, 19.0 μmol, 0.10 eq) were suspended in CH₂Cl₂ (5.00 mL) and 2,6-lutidine (130 μL, 1.12 mmol, 6.00 eq) was added. After 5 min TFAA (261 μL, 1.87 mmol, 10.0 eq) was added and the reactions mixture was stirred for 3 h at r.t. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column

chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 7:1 to 5:1) to give compound **256** (84.0 mg, 183 μ mol, 98%) as colorless solid.

TLC: $R_f = 0.55$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 130 °C (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 9.61 (s, 1H, CH_{arom}), 8.39 (s, 2H, $2\times\text{NH}$).

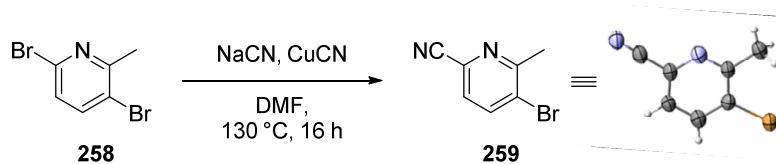
$^{13}\text{C-NMR}$: 126 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 155.0 (q, $J = 39.1$ Hz, 2C, $2\times\text{COCF}_3$), 131.4 (1C, C_{arom}), 126.9 (1C, C_{arom}), 121.8 (1C, CH_{arom}), 115.1 (q, $J = 288.4$ Hz, 2C, $2\times\text{CF}_3$).

$^{19}\text{F-NMR}$: 235 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = -75.8 (6F, $2\times\text{CF}_3$).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3370$ (w), 3270 (w), 3112 (w), 1742 (s), 1724 (w), 1581 (m), 1544 (m), 1494 (m), 1413 (w), 1388 (s), 1358 (w), 1334 (w), 1314 (w), 1200 (w), 1154 (s), 1136 (w), 1080 (m), 1023 (w), 922 (w), 899 (m), 750 (m), 714 (m), 600 (s), 515 (w), 465 (w), 421 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_3\text{Br}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}_1$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 481.8368, found: 481.8365; ESI(-); m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_2\text{Br}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$: 457.8403, found: 457.8405.

5-Bromo-6-methylpicolinonitrile (**259**)



Pyridine 258	[250.92]	1.00 eq	797 μ mol	200 mg
NaCN	[49.01]	0.95 eq	757 μ mol	37.1 mg
CuCN	[89.56]	0.90 eq	717 μ mol	64.2 mg
DMF	[73.09]	-	-	1.60 mL

Pyridine **258** (200 mg, 797 μ mol, 1.00 eq) was dissolved in DMF (1.60 mL) before CuCN (64.2 mg, 717 μ mol, 0.90 eq) and then NaCN (37.1 mg, 757 μ mol, 0.95 eq) were added. The resulting reaction mixture was heated to 130 °C for 16 h before it was poured into a saturated aqueous NaHCO_3 -solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. Caution: The aqueous phase has to be disposed into special CN-waste and has to stay basic at all time! The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 5:1) to give compound **259** (82.0 mg, 416 μ mol, 52%) as white solid.

TLC: $R_f = 0.67$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 103 °C (CHCl_3)

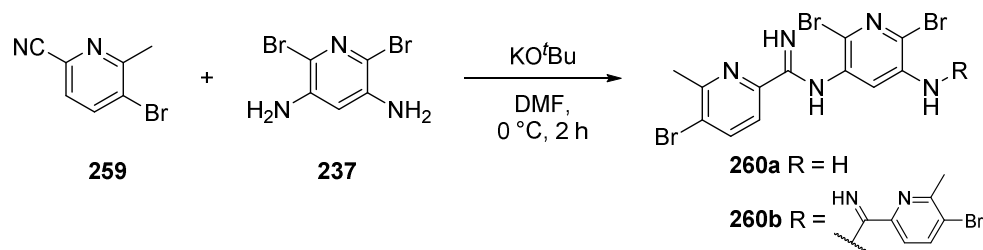
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.40 (d, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 2.71 (s, 3H, CH_3).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 160.3 (1C, C_{arom}), 140.8 (1C, CH_{arom}), 131.8 (1C, C_{arom}), 126.9 (1C, CH_{arom}), 126.1 (1C, C_{arom}), 116.9 (1C, CN), 25.2 (1C, CH_3).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 2235 (w), 2136 (w), 2096 (w), 1926 (w), 1673 (w), 1558 (m), 1440 (w), 1416 (s), 1385 (w), 1282 (w), 1249 (w), 1192 (w), 1134 (w), 1027 (s), 987 (w), 922 (w), 833 (s), 739 (w), 701 (w), 605 (w), 568 (w), 533 (w), 443 (w), 425 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calcd. for C₇H₆Br₁N₂ [M + H]⁺: 196.9709 & 198.9688, found: 196.9709 & 198.9689.

***N*-(5-Amino-2,6-dibromopyridin-3-yl)-5-bromo-6-methylpicolinimidamide (260a) and *N,N'*-(2,6-Dibromopyridine-3,5-diyl)bis(5-bromo-6-methylpicolinimidamide) (260b)**



Pyridine 237	[266.92]	1.00 eq	337 μ mol	90.0 mg
PyridineCN 259	[197.04]	2.05 eq	691 μ mol	136 mg
KO ^t Bu	[112.21]	4.00 eq	1.35 mmol	154 mg
DMF	[73.09]	-	-	3.50 mL

Pyridine **237** (90.0 mg, 337 μ mol, 1.00 eq) and pyridineCN **239** (136 mg, 691 μ mol, 2.05 eq) were dissolved in DMF (3.50 mL) and cooled to 0 °C before KO^tBu (154 mg, 1.35 mmol, 4.00 eq) was added. The reaction mixture which turned dark red to brown was stirred 2 h before it was poured into a saturated aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 5:1 to 2:1) to give compound **260a** (82.0 mg, 177 μ mol, 52%) and compound **260b** (99.0 mg, 150 μ mol, 44%) each as pale yellow solids.

Analytical data for compound **260a**:

TLC: R_f = 0.63 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.68 (s, 1H, CH_{arom}), 5.85 (s, 2H, 2×NH), 4.12 (s, 2H, NH₂), 2.69 (s, 3H, CH_3).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3205 (s), 2361 (w), 2334 (w), 1685 (w), 1643 (w), 1568 (w), 1423 (s), 1197 (w), 1089 (w), 1032 (w), 838 (w).

Analytical data for compound **260b**:

TLC: R_f = 0.90 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

m.p.: 157 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 6.99 (s, 1H, CH_{arom}), 5.90 (s, 4H, 4×NH), 2.71 (s, 6H, 2×CH₃).

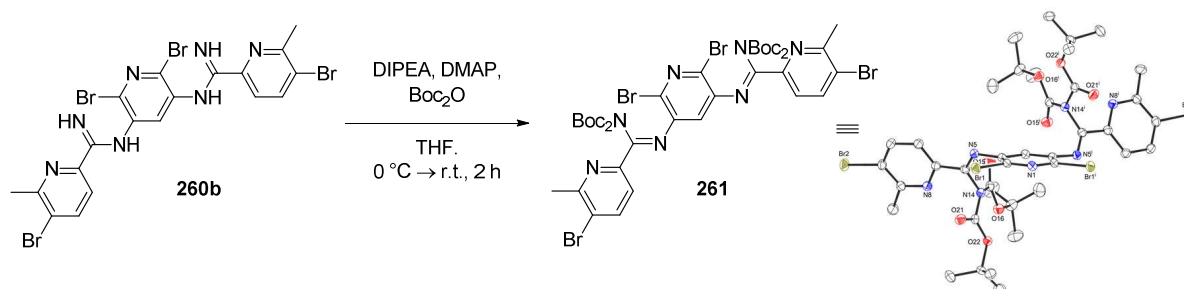
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 156.2 (2C, 2×C_{arom}), 152.8 (2C, 2×C(NH)₂), 148.5 (2C, 2×C_{arom}), 145.7 (2C, 2×C_{arom}), 141.0 (2C, 2×CH_{arom}), 128.0 (2C, 2×C_{arom}), 124.4 (1C, CH_{arom}), 124.3 (2C, 2×C_{arom}), 121.0 (2C, 2×CH_{arom}), 25.1 (2C, 2×CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3310 (w), 3136 (w), 1632 (m), 1589 (w), 1551 (s), 1446 (w), 1379 (s), 1220 (w), 1202 (m), 1099 (w), 1070 (w), 1031 (s), 974 (w), 916 (m), 892 (w), 852 (m), 810 (w), 788 (w), 763 (w), 678 (s), 655 (w), 626 (w), 604 (w), 533 (m), 489 (w), 452 (w), 424 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₉H₁₆Br₄N₇ [M + H]⁺: 661.8156, found: 661.8151;

ESI(-); m/z calcd. for C₁₉H₁₄Br₄N₇ [M - H]⁻: 659.8010, found: 659.8024.

Di-*tert*-butyl ((1*Z*,1'*Z*)-((2,6-dibromopyridine-3,5-diyl)bis(azaneylylidene))bis((5-bromo-6-methylpyridin-2-yl)methaneylylidene))bis(*tert*-butoxycarbonyl)carbamate) (261)



Amidine 260b	[660.99]	1.00 eq	30.0 μmol	20.0 mg
Boc ₂ O	[218.25]	3.00 eq	91.0 μmol	19.8 mg
DIPEA	[129.25, ρ = 0.76]	4.00 eq	121 mmol	21.0 μL
DMAP	[122.17]	0.10 eq	3.0 μmol	0.4 mg
THF	[72.11]	-	-	0.80 mL

Amidine **260b** (20.0 mg, 30.0 μmol, 1.00 eq) and DMAP (0.4 mg, 3.0 μmol, 0.10 eq) were dissolved in THF (0.80 mL) and cooled to 0 °C before DIPEA (21.0 μL, 121 mmol, 4.00 eq) was added. After 15 min Boc₂O (19.8 mg, 91.0 μmol, 3.00 eq) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h before it

was poured into saturated aqueous NH_4Cl -solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 7:1) to give Boc₄-compound **261** (25.0 mg, 23.6 μmol , 78%) as colorless solid.

TLC: $R_f = 0.18$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

m.p.: 174 °C decomposition (CHCl_3).

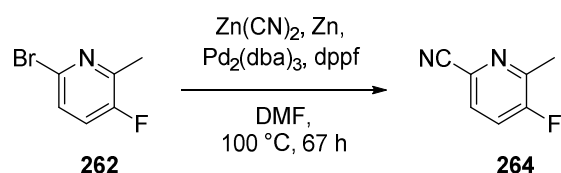
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 6.99 (s, 1H, CH_{arom}), 2.64 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 1.32 (s, 36H, $4\times\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 156.9 (2C, $2\times\text{C}_{\text{arom}}\text{CH}_3$), 151.5 (2C, $2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 149.8 (2C, $2\times\text{C}_{\text{amidine}}$), 149.7 (2C, $2\times\text{C}_{\text{arom}}$), 142.7 (2C, $2\times\text{C}_{\text{arom}}\text{N}_{\text{amidine}}$), 140.8 (2C, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 127.9 (2C, $2\times\text{C}_{\text{arom}}\text{Br}$), 124.4 (2C, $2\times\text{C}_{\text{arom}}\text{Br}$), 122.4 (2C, $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 120.2 (1C, CH_{arom}), 84.3 (4C, $4\times\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.8 (12C, $4\times\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.0 (2C, $2\times\text{CH}_3$).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 2983$ (w), 2929 (w), 1731 (m), 1698 (w), 1661 (m), 1567 (w), 1476 (w), 1430 (w), 1356 (s), 1304 (w), 1278 (m), 1246 (w), 1194 (w), 1162 (w), 1125 (s), 1088 (w), 1027 (w), 1002 (m), 967 (w), 937 (w), 842 (m), 814 (w), 771 (m), 754 (w), 692 (w), 666 (w), 626 (w), 562 (w), 469 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{Br}_4\text{N}_7\text{O}_8\text{Na}_1$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺: 1084.0077, found: 1084.0104.

5-Fluoro-6-methylpicolinonitrile (**264**)



Pyridine 262	[190.02]	1.00 eq	1.05 mmol	200 mg
$\text{Zn}(\text{CN})_2$	[117.42]	1.20 eq	1.26 mmol	148 mg
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	[915.72]	0.05 eq	53.0 μmol	48.2 mg
dppf	[554.38]	0.05 eq	53.0 μmol	29.2 mg
Zn	[65.38]	0.25 eq	263 μmol	17.2 mg
DMF	[73.09]	-	-	5.00 mL

Pyridine **262** (200 mg, 1.05 mmol, 1.00 eq), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (148 mg, 1.26 mmol, 1.20 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (48.2 mg, 53.0 μmol , 0.05 eq), dppf (29.2 mg, 53.0 μmol , 0.05 eq) and Zn (17.2 mg, 263 μmol , 0.25 eq) were suspended in DMF (5.00 mL) and heated to 100 °C for 67 h. The dark brown reaction mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO_3 -solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL). The

combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. Caution: The aqueous phase has to be disposed into special CN-waste and has to stay basic at all time! The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to give compound **264** (88.0 mg, 646 μmol, 61%) as yellow solid.

TLC: $R_f = 0.24$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

m.p.: 77 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.59 (dd, $J = 8.2, 3.6$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.44 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{arom}), 2.58 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H, CH_3).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 159.4 (d, $J = 265.0$ Hz, 1C, C_{aromF}), 150.3 (d, $J = 19.1$ Hz, 1C, C_{aromCH_3}), 128.8 (d, $J = 6.0$ Hz, 1C, C_{aromCN}), 128.2 (d, $J = 5.0$ Hz, 1C, CH_{arom}), 123.1 (d, $J = 21.1$ Hz, 1C, CH_{arom}), 116.8 (1C, CN), 18.3 (1C, CH_3).

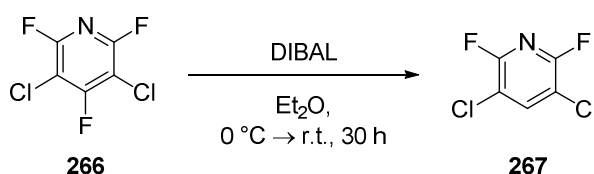
¹⁹F-NMR: 235 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -114.9 (1F, CF).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3078$ (w), 3060 (w), 2918 (w), 2851 (w), 2238 (w), 1960 (w), 1733 (w), 1599 (w), 1569 (w), 1454 (s), 1391 (w), 1375 (w), 1312 (w), 1288 (w), 1253 (m), 1228 (m), 1154 (m), 1111 (s), 1036 (w), 991 (w), 933 (w), 866 (s), 757 (w), 723 (w), 699 (w), 672 (m), 616 (w), 598 (w), 567 (w), 542 (w), 474 (m), 440 (w), 418 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calcd. for C₇H₆F₁N₂ [M + H]⁺: 137.0510, found: 137.0513.

9.8 Syntheses starting from Tetrahalopyridin **267**

3,5-Dichloro-2,6-difluoropyridine (**267**)



Pyridine 266	[201.96, $\rho = 1.62$]	1.00 eq	9.71 mmol	1.23 mL
DIBAL (1M in CH ₂ Cl ₂)	[142.22]	2.00 eq	19.4 mmol	19.4 mL
Et ₂ O	[74.12]	-	-	20.0 mL

Following literature procedure^[132] to Et₂O (20.0 mL) was added dropwise DIBAL (1M in CH₂Cl₂, 19.4 mL, 19.4 mmol, 2.00 eq) and pyridine **266** (1.23 mL, 9.71 mmol, 1.00 eq). The reaction mixture was stirred for 30 h at r.t. before it was cooled to 0 °C and saturated aqueous NH₄Cl-solution (5 mL) was added. The reaction mixture was filtered over celite and rinsed with EtOAc (50 mL). To the filtrate was added water (50 mL) and extracted with EtOAc (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane) to give compound **267** (1.30 g,

7.07 mmol, 73%) as colorless solid. Caution: The product is volatile in high vacuum! Drying longer than one minute in high vacuum should be avoided.

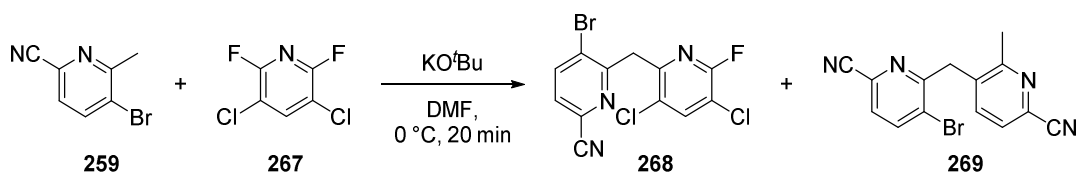
Analytical data was in agreement with the literature.^[132]

TLC: $R_f = 0.59$ (*n*-pentane).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{arom}).

¹⁹F-NMR: 235 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -72.1 (2F, 2×CF).

5-Bromo-6-((3,5-dichloro-6-fluoropyridin-2-yl)methyl)picolinonitrile (268) and 5-Bromo-6-((6-cyano-2-methylpyridin-3-yl)methyl)picolinonitrile (269)



PyridineCN 259	[197.04]	1.00 eq	152 μ mol	30.0 mg
Pyridine 267	[183.97]	1.00 eq	152 μ mol	28.0 mg
KO ^t Bu	[112.21]	2.20 eq	335 μ mol	38.4 mg
DMF	[73.09]	-	-	1.00 mL

PyridineCN **259** (30.0 mg, 152 μ mol, 1.00 eq) and pyridine **267** (28.0 mg, 152 μ mol, 1.00 eq) were dissolved in DMF (1.00 mL) before KO^tBu (38.4 mg, 335 μ mol, 2.20 eq) was added. The reaction mixture became dark red and was stirred at r.t. for 20 min before it was poured into a saturated aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 2:1) to give compound **268** (28.0 mg, 77.6 μ mol, 51%) and compound **269** (8.0 mg, 25.5 μ mol, 17%) each as yellow solids.

Analytical data for product **268**:

TLC: $R_f = 0.21$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

m.p.: 149 °C (EtOAc).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{arom}), 4.54 (s, 2H, CH_2).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 158.5 (1C, $C_{arom}CH_2$), 156.6 (d, $J = 238.6$ Hz, 1C, $C_{arom}F$), 151.0 (d, $J = 13.2$ Hz, 1C, $C_{arom}CH_2$), 141.3 (1C, CH_{arom}), 141.0 (d, $J = 2.6$ Hz, 1C, CH_{arom}), 131.9 (1C, C_{arom}), 128.4 (d, $J = 5.3$ Hz, 1C, $C_{arom}Cl$), 127.8 (1C, CH_{arom}), 126.4 (1C, $C_{arom}Br$), 116.7 (1C, CN), 116.2 (d, $J = 37.9$ Hz, 1C, $C_{arom}Cl$), 42.6 (1C, CH_2).

¹⁹F-NMR: 235 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -72.9 (1F, CF).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3058 (w), 2920 (w), 2850 (w), 2234 (w), 1724 (w), 1586 (w), 1559 (m), 1418 (s), 1390 (w), 1319 (w), 1264 (m), 1180 (m), 1126 (w), 1093 (s), 1043 (w), 1018 (m), 922 (m), 873 (w), 839 (m), 795 (w), 747 (w), 724 (s), 672 (w), 631 (w), 599 (m), 563 (w), 535 (w), 464 (w), 441 (m).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₂H₆Br₁Cl₂F₁N₃ [M + H]⁺: 361.9077, found: 361.9076.

Analytical data for byproduct **269**:

TLC: R_f = 0.38 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

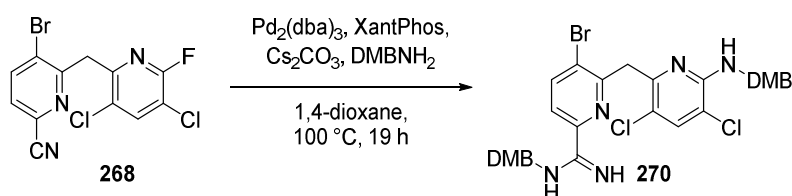
m.p.: 148 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH_{arom}), 4.38 (s, 2H, CH₂), 2.60 (s, 3H, CH₃).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3113 (w), 3059 (w), 2998 (w), 2961 (w), 2920 (w), 2239 (w), 2174 (w), 1693 (w), 1558 (m), 1427 (s), 1375 (w), 1247 (w), 1221 (w), 1199 (w), 1131 (w), 1105 (w), 1020 (s), 904 (w), 849 (s), 796 (w), 745 (w), 711 (w), 639 (w), 612 (w), 574 (w), 540 (m), 489 (w), 443 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₄H₁₀Br₁N₄ [M + H]⁺: 313.0083 & 315.0064, found: 313.0080 & 315.0059.

5-Bromo-6-((3,5-dichloro-6-((3,4-dimethylbenzyl)amino)pyridin-2-yl)methyl)-*N*-(3,4-dimethylbenzyl)picolinimidamide (**270**)



Compound 268	[361.00]	1.00 eq	69.0 μ mol	25.0 mg
DMBNH ₂	[167.21, ρ = 1.11]	1.50 eq	104 μ mol	16.0 μ L
Pd ₂ (dba) ₃	[915.72]	0.08 eq	5.5 μ mol	5.1 mg
XantPhos	[578.62]	0.10 eq	6.9 μ mol	4.0 mg
Cs ₂ CO ₃	[325.82]	2.00 eq	139 μ mol	45.6 mg
1,4-Dioxane	[88.11]	-	-	0.80 mL

Compound **268** (25.0 mg, 69.0 μ mol, 1.00 eq), Pd₂(dba)₃ (5.1 mg, 5.5 μ mol, 0.08 eq), XantPhos (4.0 mg, 6.9 μ mol, 0.10 eq) and Cs₂CO₃ (45.6 mg, 139 μ mol, 2.00 eq) were suspended in 1,4-dioxane (0.80 mL) before DMBNH₂ (16.0 μ L, 104 μ mol, 1.50 eq) was added. The reaction mixture was heated to 100 °C for 19 h before it was given into a saturated aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc

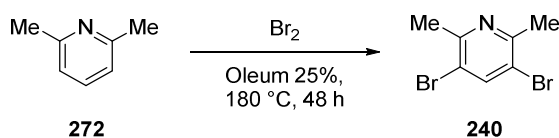
(3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 5:1 to 2:1) to give compound **270** (15.0 mg, 25.2 μmol, 36%) as yellow oil.

TLC: R_f = 0.39 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.42–7.37 (m, 3H, 2×CH_{arom}, NH), 6.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 6.41 (s, 2H, 2×CH_{arom}), 6.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 6.15 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 5.35 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 4.30 (s, 2H, CH₂), 4.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, NCH₂), 4.18 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, NCH₂), 3.78 (s, 6H, 2×OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃).

9.9 Syntheses starting from 2,6-Lutidine (272)

3,5-Dibromo-2,6-dimethylpyridine (240)



2,6-Lutidine (272)	[107.16, ρ = 0.92]	1.00 eq	86.1 mmol	10.0 mL
Br ₂	[159.81, ρ = 3.12]	2.10 eq	181 mmol	9.27 mL
Oleum 25%	[98.08]	-	-	130 mL

2,6-Lutidine (**272**, 10.0 mL, 86.1 mmol, 1.00 eq) was dissolved in Oleum (25%, 130 mL) at 0 °C. A condenser was attached and the reaction mixture was heated to 180 °C. Br₂ (9.27 mL, 181 mmol, 2.10 eq) was added dropwise to the hot reaction mixture over a period of approximately 24 h. The reaction mixture was then stirred another 24 h at this temperature, before it was cooled to r.t. and poured carefully onto ice (500 g). It was then neutralized with aqueous NaOH-solution (6 M, approx. 400 mL) and extracted with EtOAc (3×500 mL). The combined organic layers were washed with brine (300 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 30:1) to give compound **240** (14.3 g, 54.0 mmol, 63%) as white solid. Analytical data was in agreement with the literature.^[122]

TLC: R_f = 0.74 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

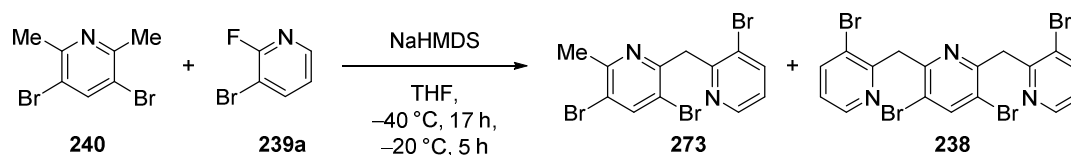
m.p.: 65 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.91 (s, 1H, CH_{arom}), 2.58 (s, 6H, 2×CH₃).

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 155.5 (2C, 2×C_{arom}CH₃), 142.4 (1C, CH_{arom}), 118.3 (2C, 2×C_{arom}Br), 24.4 (2C, 2×CH₃).

- IR:** neat, $\tilde{\nu}$ = 3036 (w), 2953 (w), 2914 (w), 2850 (w), 2385 (w), 1834 (w), 1736 (w), 1539 (w), 1413 (s), 1378 (w), 1299 (w), 1262 (w), 1227 (w), 1100 (w), 1051 (m), 1023 (w), 972 (w), 942 (s), 919 (w), 803 (w), 711 (m), 653 (s), 596 (m), 501 (w).
- HRMS:** ESI(+); m/z calcd. for $C_7H_8Br_2N_1$ $[M + H]^+$: 263.9018, 265.8998 & 267.8978, found: 263.9018, 265.8998 & 267.8977.

3,5-Dibromo-2-((3-bromopyridin-2-yl)methyl)-6-methylpyridine (**273**)



Pyridine 240	[264.95]	1.00 eq	7.55 mmol	2.00 g
F-Pyridine 239a	[175.99, $\rho = 1.73$]	1.30 eq	9.81 mmol	1.00 mL
NaHMDS (2 M in THF)	[183.37]	2.20 eq	16.6 mmol	8.30 mL
THF	[72.11]	-	-	60.0 mL

Pyridine **240** (2.00 g, 7.55 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (60.0 mL) and cooled to -40 °C before F-pyridine **239a** (1.00 mL, 9.81 mmol, 1.30 eq) was added. After 5 min NaHMDS (2 M in THF, 8.30 mL, 16.6 mmol, 2.20 eq) was added slowly. The dark red reaction mixture was stirred at -40 °C for 17 h before it was allowed to warm to -20 °C and stirred for additional 5 h. It was then poured into a saturated aqueous NH_4Cl -solution (100 mL) and extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 5:1 to EtOAc) to give bipyridine **273** (2.32 g, 5.51 mmol, 73%) and tripyridine **238** (74.0 mg, 128 μ mol, 2%) each as pale yellow solids. Analytical data for bipyridine **273**:

TLC: $R_f = 0.43$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 76 °C (CH_2Cl_2).

1H -NMR: 500 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 8.43 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.98 (s, 1H, CH_{arom}), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.09 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1H, CH_{arom}), 4.59 (s, 2H, CH_2), 2.53 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR: 126 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 156.8 (1C, $C_{arom}CH_2$), 155.8 (1C, $C_{arom}CH_3$), 155.0 (1C, $C_{arom}CH_2$), 147.4 (1C, CH_{arom}), 142.8 (1C, CH_{arom}), 140.6 (1C, CH_{arom}), 123.1 (1C, CH_{arom}), 122.3 (1C, CBr_{arom}), 119.4 (1C, CBr_{arom}), 119.0 (1C, CBr_{arom}), 45.0 (1C, CH_2), 24.6 (1C, CH_3).

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3063 (w), 3041 (w), 2954 (w), 2919 (w), 1788 (w), 1571 (m), 1544 (w), 1411 (s), 1256 (w), 1190 (w), 1162 (w), 1118 (w), 1067 (w), 1046 (m), 1018 (s), 952 (m),

898 (m), 829 (w), 797 (m), 713 (m), 671 (m), 630 (w), 601 (m), 560 (w), 487 (w), 444 (w), 414 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_{12}H_{10}Br_3N_2$ $[M + H]^+$: 420.8368 & 422.8348, found: 420.8371 & 422.8351.

Analytical data for tripyridine **238**:

TLC: $R_f = 0.08$ (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

m.p.: 106 °C decomposition ($CHCl_3$).

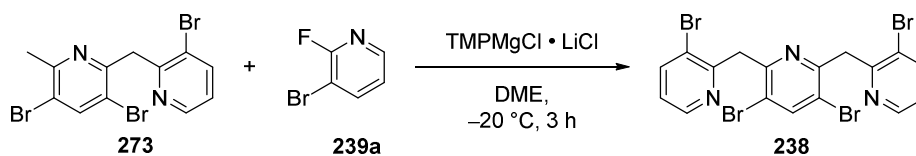
1H -NMR: 500 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 8.33 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 8.02 (s, 1H, CH_{arom}), 7.64 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 6.96 (dd, $J = 7.99, 4.7$ Hz, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 4.45 (s, 4H, $2 \times CH_2$).

^{13}C -NMR: 126 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 157.2 (2C, $2 \times C_{arom}CH_2$), 155.1 (2C, $2 \times C_{arom}CH_2$), 147.6 (2C, $2 \times CH_{arom}$), 142.8 (1C, CH_{arom}), 139.9 (2C, $2 \times CH_{arom}$), 122.7 (2C, $2 \times CH_{arom}$), 122.5 (2C, $2 \times CBr_{arom}$), 119.3 (2C, $2 \times CBr_{arom}$), 45.1 (2C, $2 \times CH_2$).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3048$ (w), 2919 (w), 1731 (w), 1572 (m), 1536 (w), 1400 (m), 1355 (w), 1240 (w), 1196 (w), 1171 (w), 1119 (w), 1066 (w), 1039 (w), 1019 (m), 970 (w), 905 (w), 860 (w), 786 (m), 710 (w), 672 (w), 600 (m), 513 (w), 462 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_{17}H_{11}Br_4N_3H$ $[M + H]^+$: 577.7719, found: 577.7727.

2,2'-((3,5-Dibromopyridine-2,6-diyl)bis(methylene))bis(3-bromopyridine) (**238**)

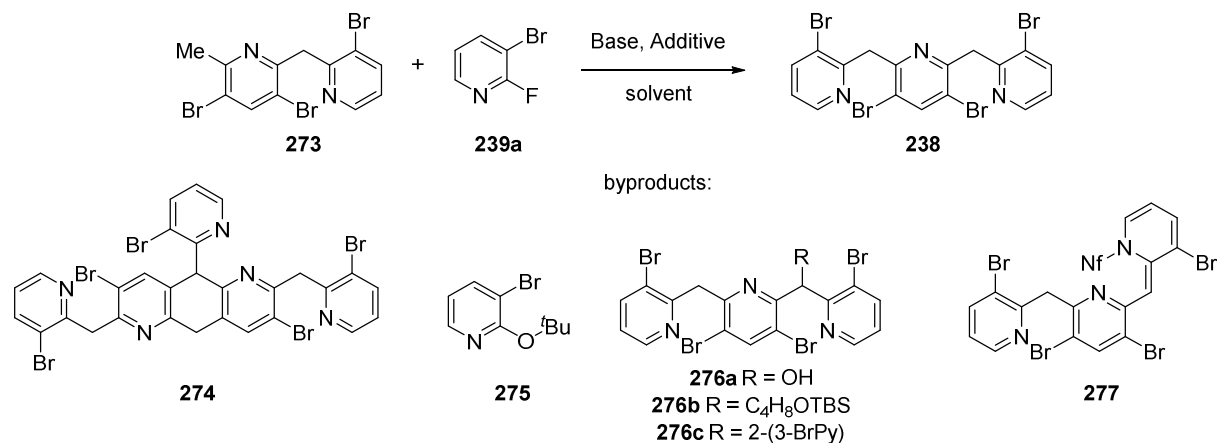


Bipyridine 273	[420.93]	1.00 eq	238 μ mol	100 mg
F-Pyridine 239a	[175.99, $\rho = 1.73$]	3.00 eq	713 μ mol	72.5 μ L
TMPMgCl · LiCl (1 M in THF/toluene)	[242.40]	3.00 eq	713 μ mol	713 μ L
DME	[90.12]	-	-	3.00 mL

Bipyridine **273** (100 mg, 238 μ mol, 1.00 eq) was dissolved in DME (3.00 mL) and cooled to -20 °C before pyridine **239a** (72.5 μ L, 713 μ mol, 3.00 eq) was added. After 5 min TMPMgCl · LiCl (475 μ L, 475 μ mol, 2.00 eq) was added and the reaction mixture was stirred for 1.5 h at that temperature before additional TMPMgCl · LiCl (238 μ L, 238 μ mol, 1.00 eq) was added. After 1.5 h a saturated aqueous NH_4Cl -solution (1 mL) was added to the reaction mixture which was poured into H_2O (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL),

dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1 to 1:3) to give tripyridine **238** (51.0 mg, 88.4 μmol , 37%) as pale yellow solid. Analytical data can be found on page 173.

General procedure for the synthesis of tripyridine **238** via protected dianion



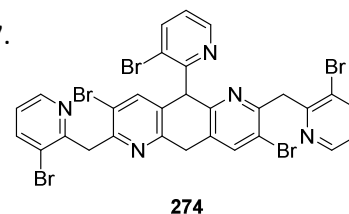
Typically bipyrindine **273** was dissolved in the given solvent (0.05-0.1 M) and cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ before base (1.00 eq) was added. After 5-10 min additive (typically 1.00 eq) was added and the reaction mixture was stirred 15 min at that temperature before it was allowed to warm to $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 min. Pyridine **239a** (2.00-3.00 eq) was added followed by the addition of base (2.10 eq). The reaction mixture was stirred for the indicated time before it was poured into a saturated aqueous NH_4Cl -solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to 5:1 to EtOAc) to give tripyridine **238** as well as different sideproducts **274-277**.

Analytical data for **274**:

TLC: $R_f = 0.15$ (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

m.p.: $81\text{ }^\circ\text{C}$ (CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 8.39 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H, CH_{arom}), 8.25 (dd, $J = 4.5, 1.6$ Hz, 1H, CH_{arom}), 8.21 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.84 (s, 1H, CH_{arom}), 7.81 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.70 (s, 1H, CH_{arom}), 7.67 (dd, $J = 2.7, 1.6$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.66 (dd, $J = 2.8, 1.6$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.04 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H, CH_{arom}), 6.96 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H, CH_{arom}), 6.89 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H, CH_{arom}), 5.22 (dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz, 1H, CH), 4.44 (s, 2H, CH_2), 4.39 (s, 2H, CH_2), 3.46 (dd, $J = 16.2, 8.8$ Hz, 1H, CH_aH_b), 3.08 (dd, $J = 16.2, 5.2$ Hz, 1H, CH_aH_b).



¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 159.9 (1C, C_{arom}), 157.2 (2C, 2×C_{arom}), 157.1 (1C, C_{arom}), 156.0 (1C, C_{arom}), 154.4 (1C, C_{arom}), 154.2 (1C, C_{arom}), 147.6 (1C, CH_{arom}), 147.5 (1C, CH_{arom}), 147.4 (1C, CH_{arom}), 142.8 (1C, CH_{arom}), 142.2 (1C, CH_{arom}), 140.3 (1C, CH_{arom}), 140.0 (1C, CH_{arom}), 139.7 (1C, CH_{arom}), 123.1 (1C, CH_{arom}), 122.7 (1C, CH_{arom}), 122.6 (1C, C_{arom}), 122.5 (1C, CH_{arom}), 122.1 (1C, C_{arom}), 122.1 (1C, C_{arom}), 119.7 (1C, C_{arom}), 119.3 (1C, C_{arom}), 119.2 (1C, C_{arom}), 117.9 (1C, C_{arom}), 49.4 (1C, CH), 45.1 (1C, CH₂), 45.0 (1C, CH₂), 38.1 (1C, CH₃H_b).

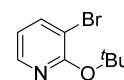
IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3047 (w), 2960 (w), 1571 (w), 1538 (w), 1409 (s), 1357 (w), 1249 (w), 1163 (w), 1120 (w), 1066 (w), 1037 (w), 1020 (s), 974 (w), 894 (w), 843 (w), 789 (m), 754 (w), 718 (w), 670 (w), 604 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₂₉H₁₈Br₅N₅H₁ [M + H]⁺: 835.7513 & 837.7495, found: 835.7528 & 837.7505.

Analytical data for **275**:

TLC: R_f = 0.76 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.05–8.02 (m, 1H, CH_{arom}), 7.77–7.73 (m, 1H, CH_{arom}), 6.68 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 1.61 (s, 9H, C(CH₃)).

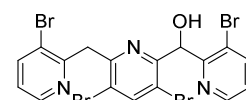


275

Analytical data for **276a**:

TLC: R_f = 0.71 (EtOAc).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.35–8.30 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 8.07 (s, 1H, CH_{arom}), 7.74 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.69 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.05 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.20 (s, 1H, CH), 5.31 (s, 1H, OH), 4.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, CH₂).



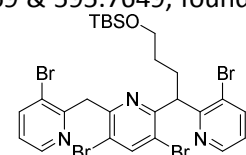
276a

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₇H₁₂Br₄N₃O₁ [M + H]⁺: 591.7688, 593.7669 & 595.7649, found: 591.7700, 593.7679 & 595.7658.

Analytical data for **276b**:

TLC: R_f = 0.24 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.38 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.27 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.98 (s, 1H, CH_{arom}), 7.77–7.70 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.04 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.92 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 4.79 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH_{arom}), 4.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, CH₂), 3.50 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 1.99–1.88 (m, 2H, CH₂), 1.48–1.38 (m, 2H, CH₂), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.00 (s, 6H, 2×CH₃).

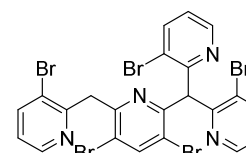


276b

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₂₇H₃₄Br₄N₃O₁Si₁ [M + H]⁺: 761.9180, 763.9161 & 765.9144, found: 761.9198, 763.9173 & 765.9160.

Analytical data for **276c**:

TLC: R_f = 0.06 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).



276c

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.30 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 8.26 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.03 (s, 1H, CH_{arom}), 7.71 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.97 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 6.90 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.60 (s, 1H, CH), 4.44 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 157.9 (2C, 2×C_{arom}), 157.3 (1C, C_{arom}), 156.3 (2C, 2×C_{arom}), 154.9 (1C, C_{arom}), 147.5 (2C, 2×CH_{arom}), 147.3 (1C, CH_{arom}), 143.0 (1C, CH_{arom}), 139.9 (2C, 2×CH_{arom}), 139.8 (1C, CH_{arom}), 122.9 (2C, 2×CH_{arom}), 122.8 (1C, CH_{arom}), 122.5 (2C, 2×C_{arom}), 122.3 (1C, C_{arom}), 120.2 (2C, 2×C_{arom}), 119.9 (1C, C_{arom}), 59.8 (1C, CH), 45.0 (1C, CH₂).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₂₂H₁₃Br₅N₄Na₁ [M + Na]⁺: 754.6910 & 756.6890, found: 754.6917 & 756.6897.

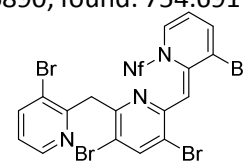
Analytical data for **277**:

TLC: R_f = 0.071 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.48 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.35 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.11 (s, 1H, CH_{arom}), 7.86 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.15 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.05 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.01 (s, 1H, CH_{olef}), 4.69–4.53 (m, 2H, CH₂).

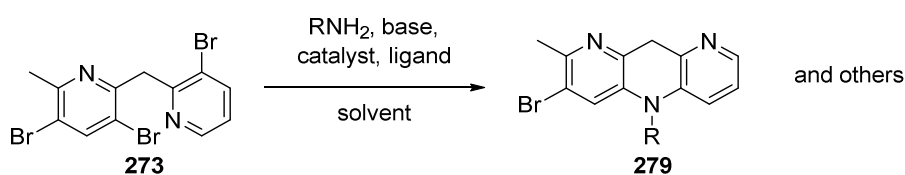
¹⁹F-NMR: 235 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = -80.7 (t, J = 10.0 Hz, 3F, CF₃), -107.9 – -108.1 (m, 2F, CF₂), -120.9 – -121.1 (m, 2F, CF₂), -152.6 – -125.8 (m, 2F, CF₂).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₂₁H₁₀Br₄F₉N₃O₂S₁Na₁ [M + Na]⁺: 881.6936, found: 881.6953; ESI(-); m/z calcd. for C₂₁H₉Br₄F₉N₃O₂S₁ [M - H]⁻: 857.6971, found: 857.6964.



277

General procedure for double amin-coupling with primary amines and amides



Typically 1.00 eq of the corresponding starting material, catalyst (5-10 mol%), ligand (5-20 mol%) and base (if solid, unless otherwise noted 2.00-4.00 eq) were dissolved in the solvent (0.2-0.3 M) and base (if liquid, 2.00-4.00 eq) followed by the amine (1.20-4.00 eq) were added. To remove all volatiles a slight vacuum was given to the flask until the solvent starts to bubble which was backfilled with argon atmosphere. The reaction mixture was then heated to the given temperature for the indicated time. All reactions were added to a saturated aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was analyzed by ¹H-NMR before

most of the reactions were purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 to EtOAc) to give different compound **278**, **280** and **281**. All compounds were characterized by TLC, ¹H-NMR and HRMS.

Analytical data for side product coming from coupling with two PMB-amines:

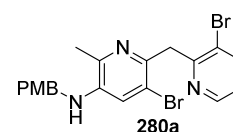
TLC: $R_f = 0.28$ (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.85 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.18–7.14 (m, 4H, $4 \times CH_{arom}$), 6.95–6.88 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 6.86–6.74 (m, 7H, $5 \times CH_{arom}$, $2 \times NH$), 4.36 (s, 2H, CH_2), 4.18 (s, 2H, CH_2), 4.11 (s, 2H, CH_2), 3.75–3.71 (m, 6H, $2 \times OCH_3$), 1.92 (s, 3H, CH_3).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₂₈H₃₀Br₁N₄O₂ [M + H]⁺: 533.1547 & 535.1530, found: 533.1552 & 535.1532.

Analytical data for side product coming from coupling with one PMB-amine **280a**:

The position of PMBNH substituent was proved by ¹H-¹³C-coupling.



TLC: $R_f = 0.29$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

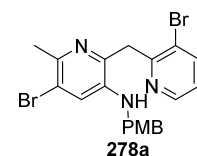
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.42 (dd, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.82 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.29–7.27 (m, 2H, $2 \times CH_{PMB}$), 7.04 (s, 1H, CH_{arom}), 7.00 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H, CH_{arom}), 6.92–6.89 (m, 2H, $2 \times CH_{PMB}$), 4.51 (s, 2H, CH_2py), 4.22 (s, 2H, $NHCH_2$), 3.82 (s, 4H, OCH_3 & NH), 2.28 (s, 3H, $pyCH_3$).

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 159.3 (1C, $C_{arom}OCH_3$), 158.1 (1C, $CH_2C_{arom}N$), 147.8 (1C, $CH_{arom}N$), 143.4 (1C, CB_{arom}), 142.4 (1C, $C_{arom}CH_3$), 141.7 (1C, $C_{arom}NH$), 140.0 (1C, CH_{arom}), 130.2 (1C, $C_{arom}PMB$), 129.1 (2C, $2 \times CH_{arom}PMB$), 122.5 (1C, CH_{arom}), 122.0 (1C, CB_{arom}), 120.1 & 120.0 (2C, CH_{arom} & $CH_2C_{arom}N$), 114.4 (2C, $2 \times CH_{arom}PMB$), 55.5 (1C, OCH_3), 47.6 (1C, $NHCH_2$), 44.8 (1C, $pyCH_2$), 20.4 (1C, $pyCH_3$).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3305$ (w), 3055 (w), 2997 (w), 2930 (w), 2836 (w), 1722 (w), 1680 (w), 1609 (w), 1579 (m), 1509 (s), 1444 (w), 1418 (w), 1338 (w), 1299 (w), 1247 (s), 1175 (w), 1120 (w), 1069 (w), 1025 (m), 966 (w), 910 (w), 827 (w), 796 (w), 731 (m), 645 (w), 621 (w), 583 (w), 513 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₂₀H₂₀Br₂N₃O₁ [M + H]⁺: 475.9968, 477.9948 & 479.9931, found: 475.9973, 477.9951 & 479.9932.

Analytical data for side product coming from coupling with one PMB-amine **278a**:



TLC: $R_f = 0.29$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.30 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.85 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.22–7.18 (m, 2H, $2 \times CH_{PMB}$), 7.04–6.99 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 6.90–6.83 (m, 2H, $2 \times CH_{PMB}$), 5.92 (s, 1H, NH), 4.45 (s, 2H, CH_2), 4.19 (s, 2H, CH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.52 (s, 3H, CH_3).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_{20}H_{20}Br_2N_3O_1$ $[M + H]^+$: 475.9968, 477.9948 & 479.9931, found: 475.9973, 477.9951 & 479.9932.

Analytical data for side product coming from coupling with one Tos-amide **280b**:

TLC: $R_f = 0.15$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

1H -NMR: 250 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 8.40 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.86–7.82 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.64–7.60 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.28–7.24 (m, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.04 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H, CH_{arom}), 6.80 (s, 1H, NH), 4.53 (s, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 1.99 (s, 3H, CH_3).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3257$ (w), 3056 (w), 2958 (w), 2924 (m), 2854 (w), 1722 (w), 1597 (w), 1575 (w), 1441 (s), 1333 (m), 1211 (w), 1163 (s), 1122 (w), 1092 (m), 1069 (w), 1024 (w), 974 (w), 911 (m), 813 (w), 795 (w), 730 (s), 665 (w), 611 (w), 563 (m), 545 (w), 520 (w), 500 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_{19}H_{18}Br_2N_3O_2S_1$ $[M + H]^+$: 511.9461, found: 511.9466; ESI(-); m/z calcd. for $C_{19}H_{16}Br_2N_3O_2S_1$ $[M - H]^-$: 509.9316, found: 509.9327.

Analytical data for side product coming from coupling with one Tos-amide **278b**:

TLC: $R_f = 0.23$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

1H -NMR: 500 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 10.70 (s, 1H, NHTos), 8.46 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H, CH_{arom}), 8.04 (s, 1H, CH_{arom}), 7.87 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.07 (dd, $J = 8.1, 4.8$ Hz, 1H, CH_{arom}), 3.98 (s, 2H, CH_2), 2.56 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR: 126 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 157.2 (1C, $C_{hetarom}CH_2$), 153.6 (1C, $C_{hetarom}CH_3$), 149.2 (1C, $C_{hetarom}NHTos$), 147.3 (1C, $CH_{hetarom}$), 144.1 (1C, C_{arom}), 142.0 (1C, $CH_{hetarom}$), 137.5 (1C, C_{arom}), 136.1 (1C, $CH_{hetarom}$), 131.9 (1C, $C_{hetarom}CH_2$), 130.0 (2C, $2 \times CH_{arom}$), 126.9 (2C, $2 \times CH_{arom}$), 123.6 (1C, $CH_{hetarom}$), 121.4 (1C, $CBr_{hetarom}$), 119.8 (1C, $CBr_{hetarom}$), 41.9 (1C, CH_2), 24.5 (1C, CH_3), 21.7 (1C, $CH_3(Tos)$).

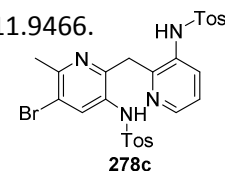
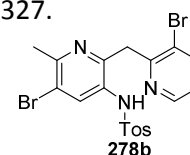
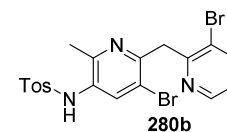
IR: neat, $\tilde{\nu} = 3060$ (w), 2922 (w), 2852 (w), 1724 (w), 1597 (w), 1574 (w), 1435 (m), 1379 (w), 1331 (s), 1249 (w), 1215 (w), 1160 (s), 1113 (w), 1091 (m), 1068 (w), 1028 (m), 976 (m), 920 (w), 889 (w), 852 (w), 811 (w), 796 (m), 753 (m), 706 (w), 661 (s), 599 (m), 539 (s).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_{19}H_{18}Br_2N_3O_2S_1$ $[M + H]^+$: 511.9461, found: 511.9466.

Analytical data for side product coming from coupling with two Tos-amides **278c**:

TLC: $R_f = 0.15$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

1H -NMR: 250 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 9.32 (s, 1H, NH), 8.22 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H, CH_{arom}), 8.00 (s, 1H, CH_{arom}), 7.85–7.82 (m, 1H, CH_{arom}), 7.68–7.62 (m, 5H, $4 \times CH_{arom}$, NH), 7.24–7.21 (m, 4H, $4 \times CH_{arom}$), 7.14 (dd, $J = 8.2, 4.8$ Hz, 1H, CH_{arom}), 3.53 (s, 2H, CH_2), 2.63 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3).

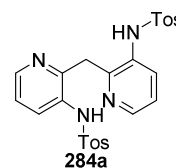


HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₂₆H₂₆Br₁N₄O₄S₂ [M + H]⁺: 601.0573 & 603.0555, found: 601.0583 & 603.0562.

Analytical data for side product coming from coupling with two Tos-amides **284**:

TLC: R_f = 0.33 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 10.95 (s, 2H, 2×NH), 8.26 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 7.87–7.82 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, 4×CH_{arom}), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H, 4×CH_{arom}), 7.15 (dd, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 2H, 2×CH_{arom}), 3.58 (s, 2H, CH₂), 2.38 (s, 6H, 2×CH₃).

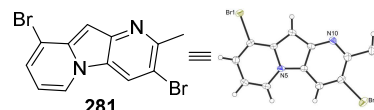


Analytical data for side product coming from intramolecular coupling **281**:

TLC: R_f = 0.43 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

m.p.: 230 °C decomposition (CHCl₃).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.35 (s, 1H, CH_{arom}), 8.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.99 (s, 1H, CH_{arom}), 6.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 2.89 (s, 3H, CH₃).



Due to very low solubility in organic solvents no ¹³C-spectra could be obtained.

IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3074 (w), 2919 (m), 2849 (w), 1740 (w), 1625 (w), 1582 (w), 1517 (w), 1494 (w), 1452 (m), 1396 (s), 1369 (w), 1340 (w), 1313 (w), 1266 (m), 1227 (w), 1210 (w), 1176 (w), 1148 (w), 1023 (s), 955 (w), 871 (w), 772 (m), 733 (s), 697 (w), 665 (w), 626 (w), 579 (m), 544 (w), 506 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₂H₈Br₂N₂H₁ [M + H]⁺: 340.9107, found: 340.9107.

UV-VIS: (CH₂Cl₂); λ_{max} (ε) = 371 (666), 390 (1068), 412 (1358), 434 (1311), 460 (666).

Analytical data for side product coming from intramolecular coupling **286**:

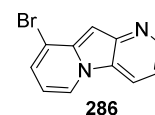
TLC: R_f = 0.45 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

m.p.: 159 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: 500 MHz, CD₂Cl₂; δ (ppm) = 8.72 (dd, *J* = 4.6, 1.3 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.33 (dd, *J* = 6.8, 0.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 8.16 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.28 (dd, *J* = 7.1, 0.7 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.95 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H, CH_{arom}), 6.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH_{arom}).

¹³C-NMR: 126 MHz, CD₂Cl₂; δ (ppm) = 147.8 (1C, C_{arom}), 146.1 (1C, C_{arom}), 138.0 (1C, C_{arom}), 126.5 (1C, CH_{arom}), 124.4 (1C, CH_{arom}), 124.0 (1C, C_{arom}), 118.5 (1C, CH_{arom}), 115.5 (1C, CH_{arom}), 113.3 (1C, C_{arom}Br), 108.8 (1C, CH_{arom}), 94.7 (1C, CH_{arom}).

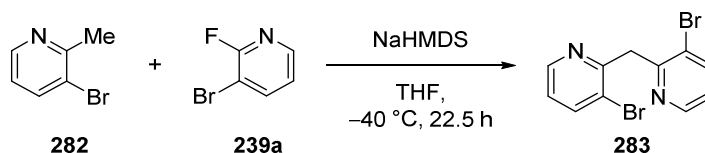
IR: neat, $\tilde{\nu}$ = 3100 (w), 3010 (w), 2921 (w), 2850 (w), 1725 (w), 1622 (w), 1594 (w), 1552 (w), 1521 (m), 1496 (w), 1479 (w), 1450 (w), 1402 (m), 1340 (w), 1285 (m), 1193 (m), 1147 (w), 1130 (w), 1108 (w), 1034 (w), 1006 (w), 930 (w), 914 (w), 896 (w), 863 (w), 769 (s), 729 (m), 689 (w), 614 (w), 578 (m), 543 (m), 497 (w), 458 (w).



HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_{11}H_8Br_1N_2$ $[M + H]^+$: 246.9865 & 248.9846, found: 246.9867 & 248.9846.

UV-VIS: (CH_2Cl_2); λ_{max} (ϵ) = 370 (401), 391 (650), 410 (868), 434 (803), 460 (406).

Bis(3-bromopyridin-2-yl)methane (**283**)



Pyridine 282	[172.03, $\rho = 1.50$]	1.00 eq	26.1 mmol	3.00 mL
F-Pyridine 239a	[175.99, $\rho = 1.73$]	1.30 eq	33.9 mmol	3.45 mL
NaHMDS (2 M in THF)	[183.37]	2.20 eq	57.4 mmol	28.7 mL
THF	[72.11]	-	-	100 mL

Pyridine **282** (3.00 mL, 26.1 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (100.0 mL) and cooled to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ before F-pyridine **239a** (3.45 mL, 33.9 mmol, 1.30 eq) was added. After 5 min NaHMDS (2 M in THF, 28.7 mL, 57.4 mmol, 2.20 eq) was added slowly. The dark red reaction mixture was stirred at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ for 22.5 h before it was poured into a saturated aqueous NH_4Cl -solution (100 mL) and extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1 to 1:3 to EtOAc) to give bipyridine **283** (4.50 g, 13.7 mmol, 53%) as yellow solid.

TLC: $R_f = 0.33$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

m.p.: $85\text{ }^\circ\text{C}$ ($CHCl_3$).

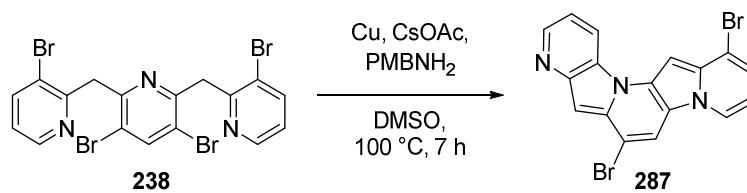
1H -NMR: 500 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 8.45 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.87 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 7.07 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 2H, $2 \times CH_{arom}$), 4.68 (s, 2H, CH_2).

^{13}C -NMR: 126 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 157.3 (2C, C_{arom}), 147.8 (2C, $2 \times CH_{arom}$), 140.4 (2C, $2 \times CH_{arom}$), 123.1 (2C, $2 \times CH_{arom}$), 122.3 (2C, $2 \times C_{arom}Br$), 45.7 (1C, CH_2).

IR: neat, $\tilde{\nu} = 3043$ (w), 2958 (w), 2923 (w), 2852 (w), 1720 (w), 1570 (m), 1441 (w), 1417 (s), 1400 (w), 1328 (w), 1264 (w), 1193 (w), 1171 (w), 1118 (m), 1067 (m), 1017 (s), 943 (w), 909 (w), 861 (w), 834 (w), 793 (s), 758 (m), 707 (m), 672 (w), 621 (w), 581 (m), 496 (w), 445 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for $C_{11}H_9Br_2N_2$ $[M + H]^+$: 328.9107, found: 328.9110.

6,12-Dibromoindolizino[2,3-*e*]pyrido[2,3-*b*]indolizine (**287**)



Tripyridine 238	[576.91]	1.00 eq	69.0 μmol	40.0 mg
Cu	[63.55]	0.20 eq	14.0 μmol	0.9 mg
PMBNH ₂	[137.18, $\rho = 1.05$]	4.00 eq	276 μmol	37.0 μL
CsOAc	[191.95]	6.00 eq	419 μmol	79.9 mg
DMSO	[78.13]	-	-	1.00 mL

Tripyridine **238** (40.0 mg, 69.0 μmol , 1.00 eq), Cu (0.9 mg, 14.0 μmol , 0.20 eq) and CsOAc (79.9 mg, 419 μmol , 6.00 eq) were dissolved in DMSO (1.00 mL) and PMBNH₂ (37.0 μL , 276 μmol , 4.00 eq) was added. All volatiles were removed by putting on a slight vacuum until the solvent starts to bubble before the flask was backfilled with argon. The reaction mixture was then heated to 100 °C for 7 h before it was poured into a saturated aqueous NH₄Cl-solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1 to 1:3) to give pyridobisindolizin **287** (6.0 mg, 14.5 μmol , 21%) as highly orange solid.

TLC: $R_f = 0.31$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

m.p.: 166 °C (CHCl₃).

¹H-NMR: 250 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 8.76 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, CH_{arom}), 8.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{arom}), 8.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.96 (s, 1H, CH_{arom}), 7.48 (dd, $J = 7.7, 5.7$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.39 (s, 1H, CH_{arom}), 7.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_{arom}), 6.77 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_{arom}).

Due to very low solubility in organic solvents no ¹³C-spectra could be obtained.

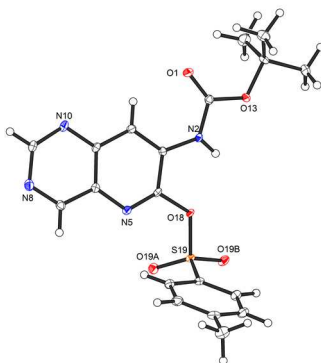
IR: neat, $\tilde{\nu} = 2955$ (w), 2921 (s), 2852 (m), 1714 (w), 1586 (w), 1487 (w), 1464 (w), 1407 (w), 1367 (w), 1333 (w), 1241 (w), 1205 (w), 1163 (w), 1110 (w), 1020 (w), 759 (w), 729 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calcd. for C₁₇H₁₀Br₂N₃ [$M + H$]⁺: 413.9236, 415.9216 & 417.9198, found: 413.9239, 415.9214 & 417.9198.

UV-VIS: (CH₂Cl₂); λ_{max} (ϵ) = 400 (690), 420 (1133), 444 (1497), 473 (1408), 490 (850), 524 (793).

Max. and min. transmission	$T_{\max} = 1.00$ and $T_{\min} = 0.86$
Flack parameter (absolute struct.)	-2.3(10)
Largest diff. peak and hole	$\Delta\rho_{\max} = 0.883$ and $\Delta\rho_{\min} = -0.426$ e Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact) ShelXle (Huebschle, Sheldrick, Dittrich, 2011)
Data / restraints / parameters	2612 / 151 / 194
Goodness-of-fit on F^2	1.091
R index (all data)	$wR2 = 0.2419$
R index conventional [$I > 2\rho(I)$]	$R1 = 0.0963$

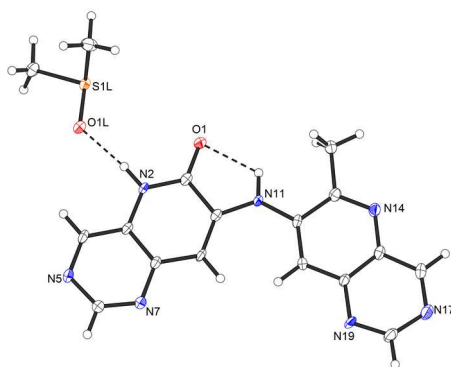
7-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl 4-methylbenzenesulfonate (161)



Crystal data:	
Habitus, color	nugget, colorless
Crystal size	0.30 × 0.18 × 0.05 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	$a = 6.5390(3)$ Å
	$b = 11.1258(5)$ Å
	$c = 13.8986(6)$ Å
Volume	947.43(7) Å ³
Cell determination	9878 peaks with Theta 2.3 to 27.5°.
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₅ S ₁
Moiety formula	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₅ S ₁
Formula weight	416.45 g/mol
Density (calculated)	1.460 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.212 mm ⁻¹
$F(000)$	436
Data collection:	
Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.333 to 27.524°.
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -13 ≤ k ≤ 14, -18 ≤ l ≤ 18
Data collection software	APEX3 (Bruker AXS Inc., 2015)

Cell refinement software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)
Data reduction software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)
Solution and refinement:	
Reflections collected	33882
Independent reflections	4361 [$R_{\text{int}} = 0.0335$]
Completeness to theta = 25.242°	99.9%
Observed reflections	3946 [$I > 2(I)$]
Reflections used for refinement	4361
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	$T_{\text{max}} = 0.99$ and $T_{\text{min}} = 0.95$
Largest diff. peak and hole	0.471 and $-0.526 \text{ e} \text{ \AA}^{-3}$
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Treatment of hydrogen atoms	CH calc. pos., constr. ref., NH located, isotr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact) ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011)
Data / restraints / parameters	4361 / 0 / 270
Goodness-of-fit on F^2	1.064
R index (all data)	$wR2 = 0.0859$
R index conventional [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0329$

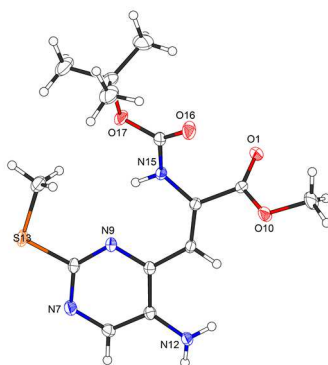
7-((6-Methylpyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)amino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-one (165)



Crystal data:	
Habitus, color	needle, colorless
Crystal size	$0.30 \times 0.05 \times 0.02 \text{ mm}^3$
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1 $Z = 2$
Unit cell dimensions	$a = 8.2615(13) \text{ \AA}$ $\alpha = 62.645(4)^\circ$ $b = 10.4237(16) \text{ \AA}$ $\beta = 86.168(5)^\circ$ $c = 11.2384(17) \text{ \AA}$ $\gamma = 88.062(5)^\circ$
Volume	$857.6(2) \text{ \AA}^3$
Cell determination	7951 peaks with Theta 2.2 to 25.3°.
Empirical formula	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_1$
Moiety formula	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}$, $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_1\text{S}_1$
Formula weight	383.43 g/mol
Density (calculated)	1.485 Mg/m^3

Absorption coefficient	0.219 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	400
Data collection:	
Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.212 to 25.318°.
Index ranges	-9<= <i>h</i> <=9, -12<= <i>k</i> <=12, -13<= <i>l</i> <=13
Data collection software	APEX3 (Bruker AXS Inc., 2015)
Cell refinement software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)
Data reduction software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)
Solution and refinement:	
Reflections collected	28433
Independent reflections	3131 [<i>R</i> _{int} = 0.0761]
Completeness to theta = 25.242°	99.9%
Observed reflections	2460 [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]
Reflections used for refinement	3131
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	<i>T</i> _{max} = 0.99 and <i>T</i> _{min} = 0.86
Largest diff. peak and hole	0.277 and -0.421 e Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Treatment of hydrogen atoms	CH calculate, constr. ref., NH located, isotr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact) ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011)
Data / restraints / parameters	3131 / 0 / 255
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.073
R index (all data)	<i>wR</i> 2 = 0.0986
R index conventional [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0451

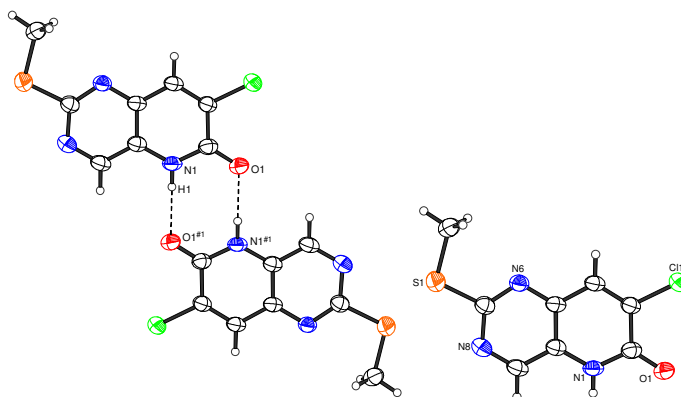
Methyl (Z)-3-(5-amino-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acrylate ((Z)-177)



Crystal data:	
Habitus, color	nugget, yellow
Crystal size	0.57 × 0.24 × 0.22 mm ³

Crystal system	Trigonal	
Space group	R-3	Z = 18
Unit cell dimensions	a = 22.4653(10) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 22.4653(10) Å	$\beta = 90^\circ$.
	c = 18.8461(10) Å	$\gamma = 120^\circ$.
Volume	8237.1(9) Å ³	
Cell determination	9941 peaks with Theta 2.4 to 25.3°.	
Empirical formula	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₁	
Moiety formula	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₁	
Formula weight	340.40 g/mol	
Density (calculated)	1.235 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.200 mm ⁻¹	
F(000)	3240	
Data collection:		
Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector	
Wavelength	0.71073 Å	
Temperature	100(2) K	
Theta range for data collection	2.356 to 25.308°.	
Index ranges	-26<=h<=26, -26<=k<=26, -22<=l<=22	
Data collection software	APEX3 (Bruker AXS Inc., 2015)	
Cell refinement software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)	
Data reduction software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)	
Solution and refinement:		
Reflections collected	29957	
Independent reflections	3327 [$R_{\text{int}} = 0.0527$]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9%	
Observed reflections	2917 [$I > 2(I)$]	
Reflections used for refinement	3327	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	$T_{\text{max}} = 0.96$ and $T_{\text{min}} = 0.90$	
Largest diff. peak and hole	0.272 and -0.272 e Å ⁻³	
Solution	Direct methods	
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²	
Treatment of hydrogen atoms	CH calculated, constr., NH located, isotr. ref.	
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011)	
Data / restraints / parameters	3327 / 0 / 225	
Goodness-of-fit on F^2	1.047	
R index (all data)	$wR2 = 0.0820$	
R index conventional [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0349$	

7-Chloro-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-one (207)



Compound X

Crystal data:

Habitus, color

needle, colorless

Crystal size

0.45 × 0.05 × 0.03 mm³

Crystal system

Monoclinic

Space group

P2₁/c

Z = 4

Unit cell dimensions

a = 4.0016(1) Å

α = 90°.

b = 19.2575(6) Å

β = 90.333(3)°.

c = 11.8414(5) Å

γ = 90°.

Volume

912.49(5) Å³

Cell determination

14875 peaks with Theta 4.4 to 75.3°.

Empirical formula

C₈H₆Cl₁N₃O₁S₁

Moiety formula

C₈H₆Cl₁N₃O₁S₁

Formula weight

227.67 g/mol

Density (calculated)

1.657 Mg/m³

Absorption coefficient

5.592 mm⁻¹

F(000)

464

Data collection:

Diffractometer type

STOE STADIVARI

Wavelength

1.54186 Å

Temperature

230(2) K

Theta range for data collection

2.294 to 75.424°.

Index ranges

-4 ≤ h ≤ 4, -24 ≤ k ≤ 19, -12 ≤ l ≤ 14

Data collection software

X-Area Pilatus3_SV 1.31.127.0 (STOE, 2016)

Cell refinement software

X-Area Recipe 1.33.0.0 (STOE, 2015)

Data reduction software

X-Area Integrate 1.71.0.0 (STOE, 2016)

X-Area LANA 1.68.2.0 (STOE, 2016)

Solution and refinement:

Reflections collected

13129

Independent reflections

1851 [*R*_{int} = 0.0547]

Completeness to theta = 67.686°

100.0%

Observed reflections

1579 [*I* > 2σ(*I*)]

Reflections used for refinement

1851

Absorption correction

Semi-empirical from equivalents

Max. and min. transmission

*T*_{max} = 0.6484 and *T*_{min} = 0.1485

Largest diff. peak and hole

0.263 and -0.322 e Å⁻³

Solution

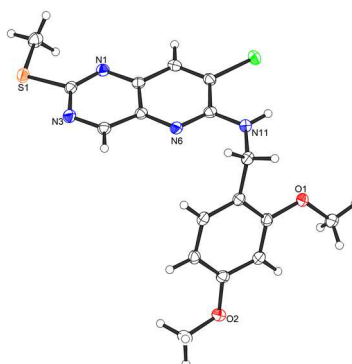
intrinsic phases

Refinement

Full-matrix least-squares on *F*²

Treatment of hydrogen atoms	CH calculated, constr., NH located, isotr. Ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2018/1 (Sheldrick, 2018) DIAMOND (Crystal Impact) ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011)
Data / restraints / parameters	1851 / 0 / 133
Goodness-of-fit on F^2	1.071
R index (all data)	$wR2 = 0.1288$
R index conventional [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0417$

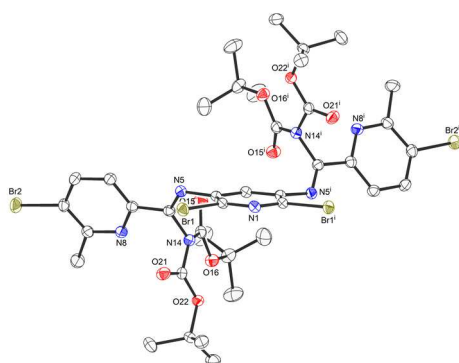
7-Chloro-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(methylthio)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-amine (226b)



Crystal data:	
Habit, color	prism, colorless
Crystal size	0.24 × 0.11 × 0.05 mm ³
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/n$ $Z = 4$
Unit cell dimensions	$a = 14.0162(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 8.0137(2) \text{ \AA}$ $\beta = 113.134(1)^\circ$ $c = 16.2788(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	1681.43(6) Å ³
Cell determination	25254 peaks with Theta 3.5 to 76.3°.
Empirical formula	$C_{17}H_{17}ClN_4O_2S_1$
Moiety formula	$C_{17}H_{17}ClN_4O_2S_1$
Formula weight	376.85 g/mol
Density (calculated)	1.489 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.342 mm ⁻¹
$F(000)$	784
Data collection:	
Diffractometer type	STOE STADIVARI
Wavelength	1.54178 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	3.538 to 75.641°.
Index ranges	$-17 \leq h \leq 15$, $-8 \leq k \leq 10$, $-20 \leq l \leq 20$
Data collection software	X-Area Pilatus3_SV 1.31.127.0 (STOE, 2016)
Cell refinement software	X-Area Recipe 1.33.0.0 (STOE, 2015)
Data reduction software	X-Area Integrate 1.71.0.0 (STOE, 2016) X-Area LANA 1.68.2.0 (STOE, 2016)

Solution and refinement:	
Reflections collected	28451
Independent reflections	3484 [$R_{\text{int}} = 0.0381$]
Completeness to $\theta = 67.679^\circ$	100.0%
Observed reflections	3036 [$I > 2\sigma(I)$]
Reflections used for refinement	3484
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.3578 and 0.1207
Largest diff. peak and hole	0.520 and -0.287 e \AA^{-3}
Solution	intrinsic phases
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	CH calculated, constr., NH located, isotr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2018/3 (Sheldrick, 2018) DIAMOND (Crystal Impact) ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011)
Data / restraints / parameters	3484 / 0 / 233
Goodness-of-fit on F^2	1.079
R index (all data)	$wR2 = 0.0945$
R index conventional [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0317$

Di-*tert*-butyl ((1*Z*,1'*Z*)-((2,6-dibromopyridine-3,5-diyl)bis(azaneylylidene))bis((5-bromo-6-methylpyridin-2-yl)methaneylylidene))bis(*tert*-butoxycarbonyl)carbamate) (261)



Data collection:	
Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	1.54186 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	3.575 to 75.630°
Index ranges	-35<=h<=37, -15<=k<=16, -14<=l<=9
Data collection software	X-Area Pilatus3_SV 1.31.127.0 (STOE, 2016)
Cell refinement software	X-Area Recipe 1.33.0.0 (STOE, 2015)
Data reduction software	X-Area Integrate 1.71.0.0 (STOE, 2016) X-Area LANA 1.68.2.0 (STOE, 2016)
Solution and refinement:	
Reflections collected	23929
Independent reflections	4697 [$R_{\text{int}} = 0.0363$]
Completeness to theta = 67.686°	99.7 %
Observed reflections	4014 [$I > 2\sigma(I)$]
Reflections used for refinement	4697
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.3114 and 0.1086
Largest diff. peak and hole	0.373 and -0.463 e Å ⁻³
Solution	intrinsic phases ^[152]
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2018/1 (Sheldrick, 2018) DIAMOND (Crystal Impact) ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011)
Data / restraints / parameters	4697 / 0 / 271
Goodness-of-fit on F^2	1.045
R index (all data)	$wR2 = 0.0646$
R index conventional [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0245$

10 Literaturverzeichnis

- [1] M. Nowak, K. Pluta, K. Suwińska, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1216.
- [2] Y. Wang, S. Qiu, S. Xie, L. Zhou, Y. Hong, J. Chang, J. Wu, Z. Zeng, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2169.
- [3] a) Y. Chen, L. Shen, X. Li, *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 5700; b) K. Xiao, Y. Liu, T. Qi, W. Zhang, F. Wang, J. Gao, W. Qiu, Y. Ma, G. Cui, S. Chen *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13281.
- [4] Y. Feng, F. Zhang, X. Song, Y. Bu, *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 10215.
- [5] a) U. H. F. Bunz, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1676; b) U. H. F. Bunz, J. Freudenberg, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 1575.
- [6] U. H. F. Bunz, J. U. Engelhart, B. D. Lindner, M. Schaffroth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3810.
- [7] E. H. O. Fischer, *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 2789.
- [8] O. Hinsberg, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1901**, *319*, 257.
- [9] E. Leete, O. Ekechukwu, P. Delvigs, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3734.
- [10] S. Miao, S. M. Brombosz, P. V. R. Schleyer, J. I. Wu, S. Barlow, S. R. Marder, K. I. Hardcastle, U. H. F. Bunz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7339.
- [11] E. Clar, *Clar, Polycyclic Hydrocarbons, Bd. 1, Academic Press, New York 1964.*, Academic Press Inc., London, **1964**.
- [12] J. E. Anthony, J. S. Brooks, D. L. Eaton, S. R. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9482.
- [13] H.-Y. Chen, I. Chao, *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 2003.
- [14] H.-Y. Chen, I. Chao, *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *401*, 539.
- [15] C. R. Newman, C. D. Frisbie, D. A. da Silva Filho, J.-L. Brédas, P. C. Ewbank, K. R. Mann, *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4436.
- [16] M. Winkler, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1805.
- [17] a) J. E. Campbell, J. Yang, G. M. Day, *J. Mater. Chem. C* **2017**, *5*, 7574; b) F. Musil, S. De, J. Yang, J. E. Campbell, G. M. Day, M. Ceriotti, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1289.
- [18] a) B. A. Jones, M. J. Ahrens, M.-H. Yoon, A. Facchetti, T. J. Marks, M. R. Wasielewski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6363; b) H. Guth, G. Heger, U. Drück, *Z. Kristallogr.* **1982**, *159*, 185.
- [19] a) A. L. Appleton, S. M. Brombosz, S. Barlow, J. S. Sears, J.-L. Bredas, S. R. Marder, U. H. F. Bunz, *Nat. Commun.* **2010**, *91*, 1; b) G. Li, J. Miao, J. Cao, J. Zhu, B. Liu, Q. Zhang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7656.
- [20] P. Biegger, M. Schaffroth, K. Brödner, O. Tverskoy, F. Rominger, U. H. F. Bunz, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14844.
- [21] U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6780.
- [22] Z. He, D. Liu, R. Mao, Q. Tang, Q. Miao, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1050.

- [23] J. Schwaben, N. Münster, M. Klues, T. Breuer, P. Hofmann, K. Harms, G. Witte, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13758.
- [24] Z. He, R. Mao, D. Liu, Q. Miao, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4190.
- [25] J. U. Engelhart, B. D. Lindner, O. Tverskoy, F. Rominger, U. H. F. Bunz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10832.
- [26] O. Tverskoy, F. Rominger, A. Peters, H.-J. Himmel, U. H. F. Bunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3557.
- [27] J. U. Engelhart, B. D. Lindner, M. Schaffroth, D. Schrempp, O. Tverskoy, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8121.
- [28] B. D. Lindner, J. U. Engelhart, O. Tverskoy, A. L. Appleton, F. Rominger, A. Peters, H.-J. Himmel, U. H. F. Bunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8588.
- [29] J. U. Engelhart, B. D. Lindner, O. Tverskoy, F. Rominger, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15089.
- [30] M. M. Payne, S. R. Parkin, J. E. Anthony, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8028.
- [31] a) P. Biegger, M. Schaffroth, O. Tverskoy, F. Rominger, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15896; b) P. Biegger, O. Tverskoy, F. Rominger, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16315.
- [32] G. P. Miller, L. Mack, J. Briggs, *Proceedings - Electrochemical Society* **2001**, *11*, 202.
- [33] Z. Liang, Q. Tang, J. Liu, J. Li, F. Yan, Q. Miao, *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 6438.
- [34] Z. Liang, Q. Tang, R. Mao, D. Liu, J. Xu, Q. Miao, *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 5514.
- [35] Y.-Y. Liu, C.-L. Song, W.-J. Zeng, K.-G. Zhou, Z.-F. Shi, C.-B. Ma, F. Yang, H.-L. Zhang, X. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16349.
- [36] C.-L. Song, C.-B. Ma, F. Yang, W.-J. Zeng, H.-L. Zhang, X. Gong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2880.
- [37] N. Ukwitegetse, P. J. G. Saris, J. R. Sommer, R. M. Haiges, P. I. Djurovich, M. E. Thompson, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 1472.
- [38] T. G. Majewicz, P. Caluwe, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3407-3410.
- [39] S. S. Labana and L. L. Labana, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 1-18.
- [40] N. Kulisic, *Dissertation*, Università degli Studi di Trieste, Trieste, **2010**.
- [41] a) C. F. H. Allen, *Chem. Rev.* **1950**, *47*, 275; b) Q. Chen, L. W. Deady, *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 1197; c) A. Tejería, Y. Pérez-Pertejo, R. M. Reguera, R. Balaña-Fouce, C. Alonso, M. González, G. Rubiales, F. Palacios, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *152*, 137.
- [42] R. N. Castle, S. D. Phillips, *Comprehensive Het. Chem.* **1984**, 329.
- [43] a) N. Münster, *Dissertation*, Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn, **2015**; b) A. Merabeth, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn, **2016**.
- [44] F. Wagner, *Dissertation*, Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn, **2017**.
- [45] A. L. C. Schiller, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn, **2017**.

- [46] Y. Grell, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn, **2017**.
- [47] P. Hofmann, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn, **2015**.
- [48] T. Wixe, C.-J. Wallentin, M. T. Johnson, P. Fristrup, S. Lidin, K. Wärnmark, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14963.
- [49] F. Himmelsbach, G. Dahmann, T. von Ruden, T. Metz, US005977102A, **1997**.
- [50] a) E. Haldón, E. Álvarez, M. C. Nicasio, P. J. Pérez, *Organometallics* **2009**, *28*, 3815; b) Q. A. Lo, D. Sale, D. C. Braddock, R. P. Davies, *ACS Catal.* **2017**, *8*, 101.
- [51] Z. Quan, H. Xia, Z. Zhang, Y. Da, X. Wang, *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 501.
- [52] Sigma-Aldrich, *Aldrich Technical Information Bulletin*, AL-180.
- [53] T. H. Graham, W. Liu, D.-M. Shen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6232.
- [54] T. Glinka, O. Rodny, D. M. Wallace, R. I. Higuchi, C. Chow, C. C. Mak, G. Hirst, B. Eastman, 20100152098 A1, **2009**.
- [55] G. Schwendt, T. Glasnov, *Monatsh. Chem.* **2017**, *148*, 69.
- [56] S. Fioravanti, L. Pellacani, M. C. Vergari, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 524.
- [57] a) A. Dornow, H. Menzel, *Liebigs Ann. Chem.* **1954**, *588*, 40; b) D. Végh, J. Kovác, M. Dandárová, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1976**, *41*, 2422.
- [58] B. M. Baron, R. J. Cregge, R. A. Farr, D. Friedrich, R. S. Gross, B. L. Harrison, D. A. Janowick, D. Matthews, T. C. McCloskey, S. Meikrantz *et al.*, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 995.
- [59] K. Tago, H. Kogen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1975.
- [60] K. Tanemura, T. Suzuki, *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 61.
- [61] a) X. Sala, A. M. Rodríguez, M. Rodríguez, I. Romero, T. Parella, A. von Zelewsky, A. Llobet, J. Benet-Buchholz, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9283; b) T. E. Young, E. D. Amstutz, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4773.
- [62] E. A. Arnott, L. C. Chan, B. G. Cox, B. Meyrick, A. Phillips, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1653.
- [63] T.M. Bargar, T. Wilson, J. K. Daniel, *J. Heterocyclic Chem.* **1958**, *22*, 1583.
- [64] X. Wen, J. Chen, Y. Peng, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3794.
- [65] a) D. Csányi, G. Timári, G. Hajós, *Synthetic Commun.* **2007**, *29*, 3959; b) J. B. Epp, A. L. Alexander, T. W. Balko, A. M. Buysse, W. K. Brewster, K. Bryan, J. F. Daeuble, S. C. Fields, R. E. Gast, R. A. Green *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 362.
- [66] a) A. Dikova, N. P. Cheval, A. Blanc, J.-M. Weibel, P. Pale, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 4093; b) Y. Fang, L. Zhang, X. Jin, J. Li, M. Yuan, R. Li, T. Wang, T. Wang, H. Hu, J. Gu, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1577.
- [67] K. Endo, T. Ishioka, T. Ohkubo, T. Shibata, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7223.
- [68] S. Fan, J. Yang, X. Zhang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4374.
- [69] M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2931.

- [70] X. Tao, W. Li, X. Ma, X. Li, W. Fan, L. Zhu, X. Xie, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8401.
- [71] J. P. Haelters, B. Corbel, G. Sturtz, *Phosphorous and Sulfur* **1988**, *37*, 65.
- [72] J. M. Rawson, R. E. P. Winpenny, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *139*, 313.
- [73] Y. Suzuki, Y. Ohta, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4246.
- [74] S. J. Nara, M. Jha, J. Brinkhorst, T. J. Zemanek, D. A. Pratt, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9326.
- [75] A. Thalhammer, J. Mecinović, C. Loenarz, A. Tumber, N. R. Rose, T. D. Heightman, C. J. Schofield, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 127.
- [76] T. M. Gøgsig, A. T. Lindhardt, M. Dekhane, J. Grouleff, T. Skrydstrup, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5950.
- [77] Georg Thieme Verlag (Ed.) *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. Hesse - Meier - Zeeh*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **2016**.
- [78] Als Übersicht siehe: C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676.
- [79] J. J. Mousseau, A. Larivée, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1641.
- [80] J.-I. Inoh, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4673.
- [81] G. Song, Y. Su, X. Gong, K. Han, X. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1968.
- [82] P. M. Burton, J. A. Morris, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5359.
- [83] M. Fischer, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5692.
- [84] M. Jørgensen, S. Lee, X. Liu, J. P. Wolkowski, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12557.
- [85] G. I. McGrew, C. Stanciu, J. Zhang, P. J. Carroll, S. D. Dreher, P. J. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11510.
- [86] L. Ren, L. Wang, Y. Lv, G. Li, S. Gao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2078.
- [87] F.-A. Kang, Z. Sui, W. V. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11300.
- [88] F. Wagner, K. Harms, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 7107.
- [89] R. A. Mekheimer, G. H. Elgemeie, T. Kappe, *J. Chem. Res.* **2005**, 82.
- [90] A. Klapars, J. H. Waldman, K. R. Campos, M. S. Jensen, M. McLaughlin, J. Y. L. Chung, R. J. Cvetovich, C.-y. Chen, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10186.
- [91] Y. Nishigaya, K. Umei, E. Yamamoto, Y. Kohno, S. Seto, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5963.
- [92] T. Hama, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1549.
- [93] R. B. Katz, M. Voyle, *Synthesis* **1989**, 314-316.
- [94] a) J. Chen, Z. Xu, T. Wang, J. P. Lyssikatos, C. O. Ndubaku, *Synlett* **2015**, 25; b) B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15545.
- [95] J. Dai, Z. Li, T. Wang, W. Bai, R. Bai, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1418.
- [96] H. Sun, S. G. DiMagno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2720.
- [97] H. Sun, S. G. DiMagno, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2050.
- [98] A. Damont, R. Boisgard, B. Kuhnast, F. Lemée, G. Raggiri, A. M. Scarf, E. Da Pozzo, S. Selleri, C. Martini, B. Tavitian *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4819.

- [99] J. Yin, D. S. Zarkowsky, D. W. Thomas, M. M. Zhao, M. A. Huffman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1465.
- [100] D. Baskaran, S. Chakrapani, S. Sivaram, T. E. Hogen-Esch, A. H. E. Müller, *Macromolecules* **1999**, *32*, 2865.
- [101] S. Sivaram, P. K. Dhal, S. P. Kashikar, R. S. Khisti, M. B. Shinde, D. Baskaran, *Macromolecules* **1991**, *24*, 1697.
- [102] C. Deraeve, C. Boldron, A. Maraval, H. Mazarguil, H. Gornitzka, L. Vendier, M. Pitié, B. Meunier, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 682.
- [103] R. J. Lundgren, B. D. Peters, P. G. Alsabeh, M. Stradiotto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4071.
- [104] F.-A. Kang, J. Kodah, Q. Guan, X. Li, W. V. Murray, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1957.
- [105] F.-A. Kang, Z. Sui, W. V. Murray, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 461.
- [106] B. Jismya, H. Allouchi, G. Guillaumet, M. Akssira, M. Abarbri, *Synthesis* **2018**, *50*, A-K.
- [107] a) Z.-K. Wan, E. Binnun, D. P. Wilson, J. Lee, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5877; b) Z.-K. Wan, S. Wacharasindhu, C. G. Levins, M. Lin, K. Tabei, T. S. Mansour, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10194.
- [108] a) J. Neres, C. A. Engelhart, E. J. Drake, D. J. Wilson, P. Fu, H. I. Boshoff, C. E. Barry, A. M. Gulick, C. C. Aldrich, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2385; b) F.-A. Kang, Z. Sui, W. V. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11300.
- [109] C. Shi, C. C. Aldrich, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2286.
- [110] N. Demirel, *Bachelorarbeit*, Philipps-Universität Marburg, Marburg/Lahn, **2018**.
- [111] X. Liu, Z. J. Weinert, M. Sharafi, C. Liao, J. Li, S. T. Schneebeli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12772.
- [112] a) P. L. Arrechea, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12486; b) B. T. Ingoglia, C. C. Wagen, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4199; c) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27.
- [113] B. P. Fors, P. Krattiger, E. Strieter, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3505.
- [114] A. C. Donnelly, J. R. Mays, J. A. Burlison, J. T. Nelson, G. Vielhauer, J. Holzbeierlein, B. S. J. Blagg, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8901.
- [115] D. Maiti, B. P. Fors, J. L. Henderson, Y. Nakamura, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 57.
- [116] B. D. Lindner, J. U. Engelhart, O. Tverskoy, A. L. Appleton, F. Rominger, A. Peters, H.-J. Himmel, U. H. F. Bunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8588.
- [117] J. K. Laha, Tummalapalli, K. S. Satyanarayana, A. Gupta, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 8330.
- [118] O.-I. Patriciu, C. Pillard, A.-L. Finaru, I. Săndulescu, G. Guillaumet, *Synthesis* **2007**, *24*, 3868.
- [119] K. L. Jones, A. Porzelle, A. Hall, M. D. Woodrow, N. C. O. Tomkinson, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 797.
- [120] L. Zhang, X. Huang, S. Zhen, J. Zhao, H. Li, B. Yuan, G. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6306.
- [121] A. D. Dunn, S. Guillermic, *Z. Chem.* **1988**, *28*, 59.
- [122] L. van der Does, H. J. D. Hertog, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 951.

- [123] a) I. R. Hazelden, R. C. Carmona, T. Langer, P. G. Pringle, J. F. Bower, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5124; b) K. L. Stevens, D. K. Jung, M. J. Alberti, J. G. Badiang, G. E. Peckham, J. M. Veal, M. Cheung, P. A. Harris, S. D. Chamberlain, M. R. Peel, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4753.
- [124] K. Hindelang, A. Kronast, S. I. Vagin, B. Rieger, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8244.
- [125] a) D.-Y. Wang, C. Wang, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10488; b) D. S. Matteson, D. Majumdar, *Organometallics* **1983**, *2*, 230; c) T. Ishiyama, Z. Oohashi, T.-aki Ahiko, N. Miyaoura, *Chem. Lett.* **2002**, 780.
- [126] X. Zhang, M. Wall, Z. Sui, WO 2015/160772 A1, **2015**.
- [127] C. Tran, T. Gallavardin, M. Petit, R. Slimi, H. Dhimane, M. Blanchard-Desce, F. C. Acher, D. Ogden, P. I. Dalko, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 402.
- [128] Y. Tagawa, K. Yamashita, Y. Higuchi, Y. Goto, *Heterocycles* **2003**, *60*, 953.
- [129] A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich (Ed.) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, **2014**.
- [130] a) C. Bianchini, G. Giambastiani, I. G. Rios, A. Meli, W. Oberhauser, L. Sorace, A. Toti, *Organometallics* **2007**, *26*, 5066; b) Y. W. Jo, W. B. Im, J. K. Rhee, M. J. Shim, W. B. Kim, E. C. Choi, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5909.
- [131] P. E. Maligres, M. S. Waters, F. Fleitz, D. Askin, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8193.
- [132] R. D. Chambers, C. W. Hall, J. Hutchinson, R. W. Millar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* **1998**, *10*, 1705.
- [133] a) H. Hamana, T. Sugasawa, *Chem. Lett.* **1983**, 333; b) H. Hamana, T. Sugasawa, *Chem. Lett.* **1984**, 1591.
- [134] T. Kim, S. J. McCarver, C. Lee, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3488.
- [135] Q. Shen, T. Ogata, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6586.
- [136] T. Q. Hung, N. N. Thang, D. H. Hoang, T. T. Dang, K. Ayub, A. Villinger, S. Lochbrunner, G.-U. Flechsig, P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1007.
- [137] Z.-J. Liu, J.-P. Vors, E. R. F. Gesing, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3158.
- [138] H. Zhang, Q. Cai, D. Ma, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164.
- [139] a) A. V. Anzalone, Z. Chen, V. W. Cornish, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9442; b) A. Aillerie, V. L. de Talencé, C. Dumont, S. Pellegrini, T. Bousquet, L. Péliniski, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 9034.
- [140] X. Han, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 360.
- [141] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6054.
- [142] R. A. Green, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3768.
- [143] N. F. Fine Nathel, J. Kim, L. Hie, X. Jiang, N. K. Garg, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3289.
- [144] A. Borzenko, N. L. Rotta-Loria, P. M. MacQueen, C. M. Lavoie, R. McDonald, M. Stradiotto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3773.

- [145] D. B. Granger, Y. Mei, K. J. Thorley, S. R. Parkin, O. D. Jurchescu, J. E. Anthony, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6050.
- [146] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai (Eds.) *Purification of laboratory chemicals*, Elsevier/Butterworth-Heinemann, Amsterdam, Boston, **2009**.
- [147] H. Yang, Y.-T. Hong, S. Kim, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2281.
- [148] C. M. Moorhoff, *Synthetic Commun.* **2003**, *33*, 2069.
- [149] J. P. Haelters, B. Corbel, G. Sturtz, *Phosphorous and Sulfur* **1988**, *37*, 65.
- [150] P. González-Bulnes, A. González-Roura, D. Canals, A. Delgado, J. Casas, A. Llebaria, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8549.
- [151] a) *SADABS*. Bruker AXS area detector scaling and absorption correction, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2014**; b) *APEX3*, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2015**; c) *SAINT*, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2015**; d) *X-Area Recipe*, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2015**; e) *X-Area LANA*, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2016**; f) *X-Area Pilatus3_SV*, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2016**; g) C. B. Hübschle, G. M. Sheldrick, B. Dittrich, *J. Appl. Cryst.* **2011**, *44*, 1281; h) G. M. Sheldrick, *SHELXL*, Universität Göttingen, Göttingen, Germany, **2014**; i) K. Brandenburg, *Diamond - Crystal and Molecular Structure Visualization*, Crystal Impact - Dr. H. Putz & Dr. K. Brandenburg GbR, Bonn, Germany, **2014**; j) G. M. Sheldrick, *Acta crystallogr. C* **2015**, *71*, 3; k) G. M. Sheldrick, *Acta crystallogr. A* **2015**, *71*, 3; l) *X-Area Integrate*, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2016**.
- [152] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr A Found Adv* **2015**, *71*, 3.