

**Synthese bifunktionaler Cyclooctine zur
Schichtsynthese auf Silizium
und
ein Beitrag zur Synthese von
Azapentacenen mit alternierendem
Stickstoff-Substitutionsmuster**

Dissertation

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

Dem Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Jannick Meinecke
aus Altgandersheim/Bad Gandersheim

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von März 2018 bis Juni 2021 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg angefertigt.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg
(Hochschulkennziffer 1180)
als Dissertation angenommen am: 03.08.2021

Erstgutachter: Prof. Dr. U. Koert
Zweitgutachter: Prof. Dr. E. Meggers

Eingereicht
Tag der mündlichen Prüfung: 15.09.2021

Jannick Meinecke

Wissenschaftlicher Werdegang

03/2018-09/2021	Promotionsstudium, Philipps-Universität Marburg Arbeitsgruppe Prof. Dr. U. Koert
04/2015-02/2018	Masterstudium, Philipps-Universität Marburg Masterarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. U. Koert
10/2011-04/2015	Bachelorstudium Philipps-Universität Marburg Bachelorarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. E. Meggers
06/2011	Abitur Roswitha-Gymnasium, Bad Gandersheim

Publikationen

- J. Meinecke, U. Koert "Copper-Free Click Reaction Sequence: A Chemoselective Layer-by-Layer Approach", *Org. Lett.* **2019**, *18*, 7609-7612.
- J. Heep, J.-N. Luy, C. Länger, J. Meinecke, U. Koert, R. Tonner, M. Dürr "Adsorption of Methyl-Substituted Benzylazide on Si(001)- Reaction Channels and Final Configurations" , *J. Phys. Chem. C* **2020**, *124*, 9940-9946.
- T. Glaser, C. Länger, J. Heep, J. Meinecke, M. G. Silly, U. Koert, M. Dürr "Starting from a Fixed Geometry: Real-Time XPS Investigation of a Surface Reaction with Controlled Molecular Configurations", *J. Phys. Chem. C* **2020**, *124*, 22619–22624.
- T. Glaser, J. Meinecke, C. Länger, J.-N. Luy, R. Tonner, U. Koert, M. Dürr "Combined XPS and DFT investigation of the adsorption modes of methyl enol ether functionalized cyclooctyne on Si(001)", *ChemPhysChem* **2021**, *22*, 404.
- C. Middel, L. Zygalski, J. Meinecke, U. Koert, "Rhodium-Catalyzed Regioselective 3-Fluoroallylic Cyanation", *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1028.
- T. Glaser, J. Meinecke, C. Länger, J. Heep, U. Koert, M. Dürr "Solution-Based Alkyne–Azide Coupling on Functionalized Si(001) Prepared under UHV Conditions", *J. Phys. Chem. C* **2021**, *125*, 4021–4026.
- T. Glaser, J. Meinecke, L. Freund, C. Länger, J.-N. Luy, R. Tonner, U. Koert, M. Dürr "Click chemistry in ultra-high vacuum - tetrazine coupling with methyl enol ether covalently linked to Si(001)", *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 8082.
- P. E. Hofmann, J. Meinecke, K. Harms, U. Koert "Synthesis and Functionalization of C6/C7 Substituted Pyrido[3,2-d]pyrimidines", *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, accepted.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. U. Koert danke ich für die hervorragende wissenschaftliche Förderung und die Unterstützung während meiner Promotion. Ich bedanke mich für die Möglichkeit als Teil eines ambitionierten Teams im Sonderforschungsbereich 1083 an einer hoch attraktiven Themenstellung geforscht haben zu dürfen. **Herrn Prof. Dr. E. Meggers** danke ich für die Bereitschaft zur Übernahme des Zweitgutachtens. **Herrn Prof. Dr. M. Dürr** danke ich für die erfolgreiche Kooperation, welche durch konstruktiven Austausch und gegenseitige Wertschätzung geprägt war, sowie für die Teilnahme an der Prüfungskommission. Ich bedanke mich bei **Herrn Prof. Dr. R. W. Hoffmann** für lehrreiche und motivierende Gespräche sowie für die Fülle an hilfreichen Literaturstellen. **Martina Pfeiffer** und **Susanne Schellenberg** danke ich für die Erledigung organisatorischer Tätigkeiten, die den Laboralltag für mich vereinfachten und für ihren Beitrag zu einer positiven Arbeitsatmosphäre. Den **Mitarbeitern der NMR- und MS-Abteilungen** danke ich für gewissenhafte und zuverlässige Arbeit. **Marcus Müller** danke ich für die Instandhaltung und Organisation des Labors. Meinen Studenten **Erik Wilhelmi, Jordan Thelemann, Dominik Scharf, Thomas Vaccari, Olaf Kleykamp, Marcus Schulze** und **Nicola Sauer** danke ich für ihren hilfreichen Beitrag und für die freundschaftliche Zusammenarbeit. Bei den **Doktoranden der AG Dürr** möchte ich mich für die erfolgreiche Kooperation bedanken und dabei besonders **Timo Glaser** erwähnen, der mit mir Begeisterung und Engagement auf dem Weg zum gemeinsamen Ziel geteilt hat. **Dr. Philipp Hofmann** danke ich für die fortwährende Unterstützung, zuerst als Betreuer und Mentor – später als Laborpartner und Freund. Ich schätze die tolle Zeit mit dir im Labor, im Sudhaus, auf dem Afföller, auf LAN-Partys oder auf Konferenzen sehr. Meinen Laborpartnern **Veronika Schmalz, Dr. Theodor Peez, Dr. Oliver Czech** und **Leonard Kersting** danke ich für viele fruchtbare Diskussionen und die motivierende Arbeitsatmosphäre. Ich danke allen ehemaligen und aktuellen Arbeitsgruppenmitgliedern - **Lukas, Timon, Peter, Michel, Frederic, Ahmed, Christoph, Niklas, Paul, Juliane, Jana, Caro, Evelyn, Matthias, M. Paul, Benny, Alex** und **Eric** - für die schöne Zeit und die Unterstützung. **Meinen Freunden** innerhalb und außerhalb der Chemie, ob aus Bad Gandersheim, Hannover, Bremen, Tübingen, Gerona oder Marburg danke ich für unvergessliche Erlebnisse und die emotionale Stütze. Meiner Freundin **Lena** danke ich für ihren unvergleichbaren Humor der mich immer wieder aufmuntert und ihre stetige Ermutigung. Ich freue mich nun auf unsere gemeinsame Zukunft.

Der größte Dank gilt meiner Familie; die bedingungslose Unterstützung meiner **Eltern** und **Großeltern** während der gesamten Hochschulzeit ermöglichte mir mich sorgenfrei der Chemie zu widmen, stets mit der Gewissheit euch als Konstante und Rückhalt zu haben.

Inhalt

Vorwort	1
A.1 Einleitung zur Cyclooctin vermittelten Schichtsynthese	3
A.1.1 Die rekonstruierte Si(001) Oberfläche und ihre Reaktion mit Cyclooctinen	3
A.1.2 Click-Reaktionen	8
A.1.3 Sequentielle Komptabilität von Click-Reaktionen	13
A.2. Zielsetzung	15
A.3. Syntheseplanung	16
A.4. Synthesedurchführung	17
A.4.1 SuFEx als Schicht-vermittelnde Reaktion	17
A.4.2 DIELS-ALDER-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zur Multilagensynthese	21
A.4.3 Tauchchemie mit CuAAC zur Synthese der zweiten Lage	34
A.4.4 Andere bifunktionalisierte Cyclooctine	41
A.5 Zusammenfassung von Teil A	44
A.6 Summary of Part A	46
A.7 Experimental	48
A.7.1 General Methods	48
A.7.2 Synthesis of Enol Ether functionalized Cyclooctyne	50
A.7.3 Synthesis of Tetrazines	60
A.7.4 Inverse Electron Demand DIELS-ALDER Reactions	71
A.7.5 Layer-by-Layer Assembly on Molecular Surface System	78
A.7.6 Synthesis of Amine/Alcohol functionalized Cyclooctyne	83
A.7.7 Synthesis of neopentyl-Position functionalized Cyclooctynes	89
A.7.8 Synthesis of second Layer on top of neopentyl-Position	111
B.1. Einleitung zu Azapentacenen	120
B.1.1 Vom Pentacen zum Azapentacen	120
B.1.2 Synthese von Azapentacenen	123
B.2 Zielsetzung und Retrosynthese	127
B.3 Synthesedurchführung	128
B.3.1 FRIEDEL-CRAFTS-Strategie	128

B.3.2 S _N Ar-Strategie	131
B.3.3 GRIGNARD-Strategie	134
B.4 Zusammenfassung von Teil B	141
B.5 Summary of Part B	142
B.6 Experimental	143
B.6.1 Friedel-Crafts Strategy	143
B.6.2 GRIGNARD-Strategy	148
B.6.3 S _N Ar-Strategy	169
C.1 Abkürzungsverzeichnis	174
D.1 Literatur	179

Vorwort

Innere Grenzflächen zwischen zwei Festkörpern bestimmen entscheidend die (opto-)elektronischen Eigenschaften von Halbleiterbauelementen. Im Zuge der Miniaturisierung, in welcher das Oberflächen/Volumen-Verhältnis zunimmt (Abbildung 1; links), wurde diese Beobachtung intensiviert. Der am besten charakterisierte und am häufigsten verwendete Halbleiter ist Silizium, welcher auch in dieser Arbeit als Basis zur Funktionalisierung diente.^[1,2,3] Da die physikalischen sowie chemischen Eigenschaften des Halbleiters enorm mit der Konstitution der Oberfläche korrelieren,^[4] sollte im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 1083 und genauer in diesem Projekt die hochreaktive Siliziumoberfläche mit den komplexen Möglichkeiten der organischen Chemie im Rahmen einer Cyclooctin vermittelten Schichtsynthese kombiniert werden (Abbildung 1; rechts). Vorbereitend zur Funktionalisierung im Ultrahochvakuum wurden zunächst additivfreie Click-Reaktionen in klassischer organischer Lösungsmittelchemie untersucht. Die etablierten Synthesen wurden dann vom Kooperationspartner, der AG DÜRR, auf Silizium reproduziert.

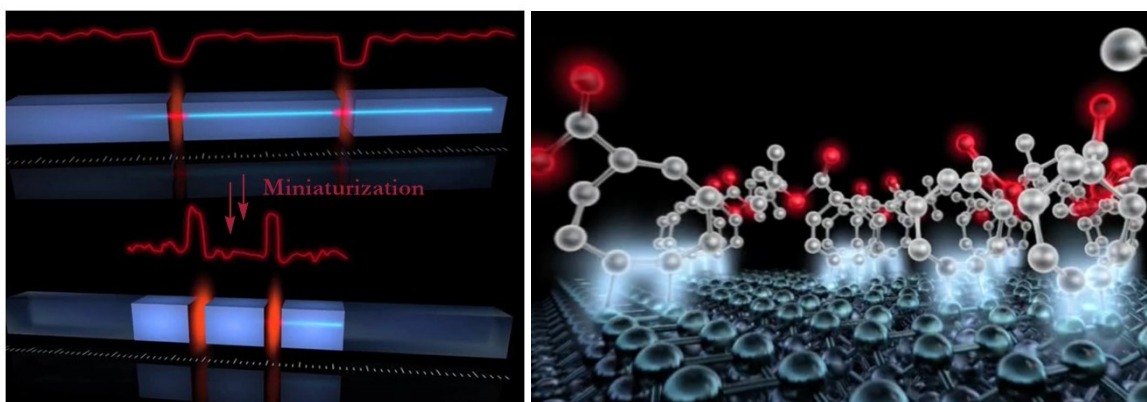


Abbildung 1. links: Mikroelektronische Bauelemente unterlaufen den Prozess der Miniaturisierung, rechts: Animation von Cyclooctinen, die mit der Siliziumoberfläche reagieren.^[5]

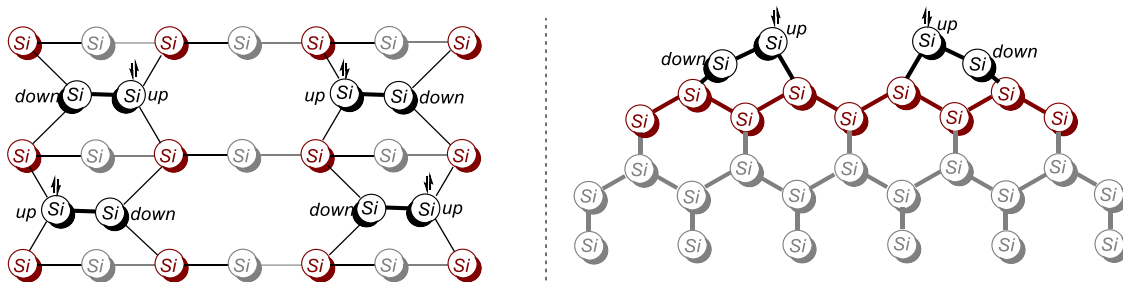
Teil A

A.1 Einleitung zur Cyclooctin vermittelten Schichtsynthese

A.1.1 Die rekonstruierte Si(001) Oberfläche und ihre Reaktion mit Cyclooctinen

Silizium kristallisiert in der kubischen Diamant-Kristallstruktur mit einer tetraedischen Bindungssituation, ähnlich wie andere Homologe der IV-Hauptgruppe, wobei je eine Bindung zu einem benachbarten Atom besteht.^[6] Wird der Kristall entlang der (001)-Ebene geschnitten, resultiert für jedes Oberflächenatom eine neue Bindungssituation. Die beiden Rückbindungen zu je einem Atom in eine untere Ebene bleiben bestehen, während eine Bindung mit zwei einfach besetzten Orbitalen zurückbleibt (die sogenannten *dangling bonds*).^[4,7] Weil die genannte Bindungssituation mit zwei getrennten Elektronen energetisch ungünstig ist, kommt es zur Relaxation in Form von kovalenter Dimerbildung mit zwei gepaarten Elektronen und einem Energiegewinn von circa 1 eV pro Oberflächenatom.^[8] Diese Stabilisierung, auch Rekonstruktion genannt, wird von der AG Dürr durch Entgasen bei 700 K sowie anschließendem Tempern auf 1450 K und einer definierten Abkühlrate von 1 K/s in mehreren Zyklen erzielt.^[9]

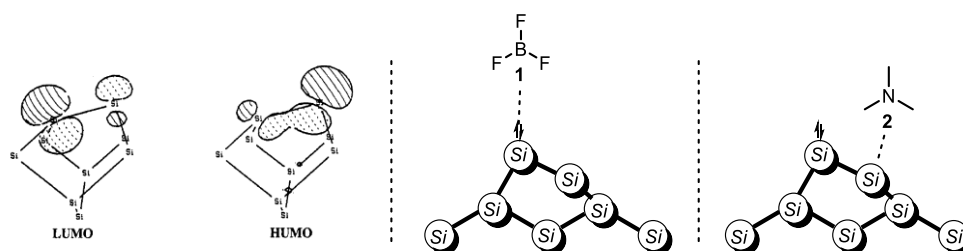
Durch niederenergetische Elektronenbeugung^[10] und Rastertunnelspektroskopie^[11,12] konnten die (2×1)-Dimerreihen entlang der (110)-Richtung (Schema 1; links) bestätigt werden.



Schema 1. links: Draufsicht der rekonstruierten Si(001)-Oberfläche in (2×1) Reihen, rechts: Seitenansicht auf die asymmetrische Verschiebung der Dimere.

Die rekonstruierte Siliziumoberfläche erfährt einen weiteren Energiegewinn von 0,14 eV pro Dimer durch eine asymmetrische, alternierende Verkippung von 19° der Dimere (Schema 1; rechts).^[13,14,1] Dabei geschieht ein Ladungstransfer von einem unteren Siliziumatom in das obere Siliziumatom, sodass sich dort ein Elektronenpaar lokalisiert.^[15] Aus energetischer Betrachtung erhöht sich der s-Charakter des oberen Siliziumatoms und dessen Energie sinkt. Das untere

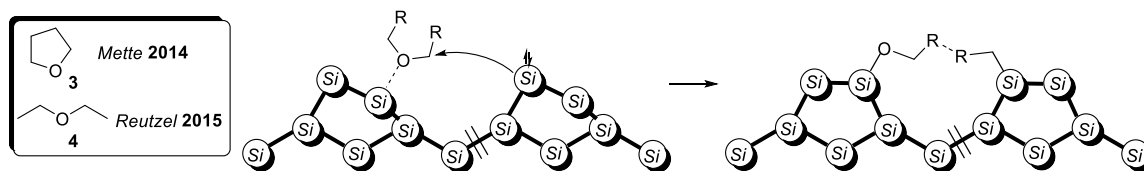
Siliziumatom des Dimers wird eher flach gedrückt, p-artig und resultiert in einer Energiesteigerung. Insgesamt wird so das HOMO energetisch gesenkt und das LUMO energetisch angehoben, wodurch eine niedrigere Gesamtenergie resultiert (Schema 2; links).^[7] Dieser Energiegewinn durch Symmetrieminimierung wird daher auch JAHN-TELLER-artige Verzerrung genannt.^[16]



Schema 2. links: Polarisierung der Grenzorbitale nach HOFFMANN^[7], zentral: Reaktion des oberen Siliziumatoms mit Bortrifluorid (1), rechts: Reaktion des unteren Siliziumatoms mit Trimethylamin (2).

Obwohl sich diese Betrachtung auf eine elementare Oberfläche bezieht, lassen sich wegen der oben diskutierten Verkipfung im oberen Siliziumatom trotzdem LEWIS-basische Eigenschaften und damit Nukleophilie sowie im unteren Siliziumatom LEWIS-saure Eigenschaften/Elektrophilie beobachten.^[17] Diese wurden für die Reaktionen mit Bortrifluorid (1)^[18] als LEWIS-Säure für das obere Siliziumatom und mit Trimethylamin (2)^[19] als LEWIS-Base für das untere Siliziumatom bestätigt (Schema 2).

Kooperative Effekte über mehrere Dimere zur Spaltung von Ethern wurden vom Sonderforschungsbereich 1083 bereits untersucht. Dazu konnte sowohl bei Tetrahydrofuran (3)^[20], als auch bei Diethylether (4)^[21] unter tiefen Temperaturen eine dativ gebundene Spezies zum unteren Siliziumatom observiert werden. Die damit einhergehende energetische Senkung des antibindenden O-C σ^* -Orbitals des Ethers erleichtert einen S_N2 -artigen Angriff eines benachbarten elektronenreichen Siliziumatoms.^[22,23] Deshalb resultierte bei höheren Temperaturen der simultane C-O Bindungsbruch und eine Si_{down} -O sowie Si_{up} -C Bindungsbildung.^[22,23] Für Tetrahydrofuran (3) wurde eine verbrückte Konfiguration zwischen zwei Dimeren und für Diethylether (4) eine fragmentierte Konfiguration zwischen zwei Dimeren erhalten (Schema 3).

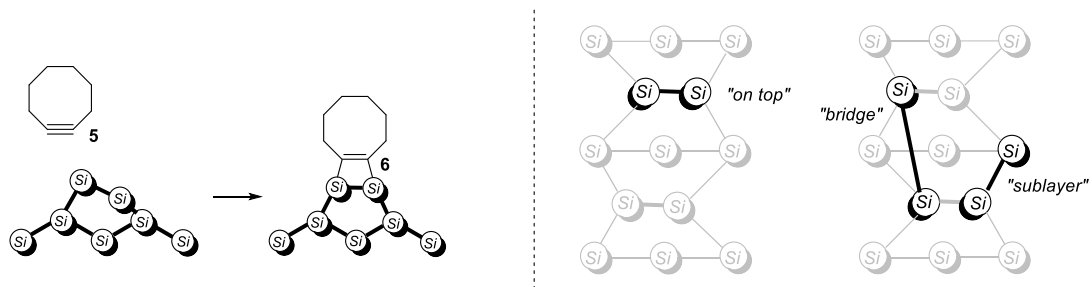


Schema 3. Reaktion von Tetrahydrofuran (3) und Diethylether (4) über dativ gebundenes Intermediat.

Die verwendeten Ether werden ansonsten in der organischen Chemie als Lösungsmittel unter anderem wegen ihrer Inertheit eingesetzt. Durch die Etherspaltung wird allerdings deutlich, dass die Siliziumoberfläche hoch reaktiv ist und eine chemoselektive Umsetzung der Siliziumdimere mit organischen Molekülen eine große Herausforderung darstellt.

Eine erfolgreiche Herangehensweise demonstrierte der Arbeitskreis BENT 2012 mit [2+2]-Cycloadditionen von symmetrischen Diisocyanaten auf Germanium-(100).^[24] So konnte als Hauptprodukt für drei verschiedene Diisocyanate die C=N Bindung reagieren und abhängig vom organischen Rückgrat die ein- oder zweifache Oberflächenverknüpfung eingestellt werden. In anderen Arbeiten von BENT *et al.* reagierten diese freien Isocyanate mit Diaminen zu Harnstoffderivaten, wodurch eine Multilagensynthese von symmetrischen Bausteinen im Ultrahochvakuum realisiert werden konnte.^[25,26]

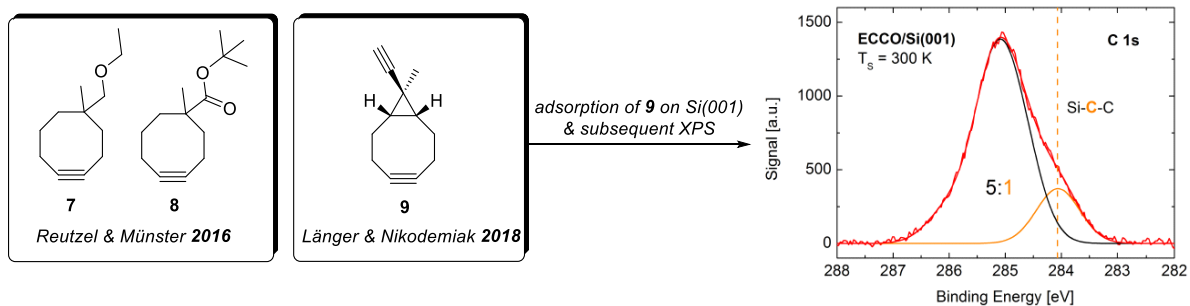
Mit der kovalenten Aufbringung von Cyclooctin (5) über eine pericyclische Reaktion überwältigte der Sonderforschungsbereich 1083 die Hürde der Selektivität und es wurde eine wohldefinierte Adsorption erhalten (Schema 4).^[27] Das kleinste cyclische und bei Raumtemperatur stabile Cycloalkin hat einen berechneten Alkin-Bindungswinkel von $157,5^\circ$ ^[28], was in einer Ringspannung von $80 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ und in erhöhter Reaktivität resultiert.^[29] Die Adsorption des Cyclooctins (5) verläuft über eine [2+2]-Cycloaddition zum Disilacyclobuten 6, wobei eine konzertierte suprafaciale Reaktion nach WOODWARD-HOFFMANN symmetrieverboten sein sollte.^[30] Anders als beim Kohlenstoffanalog wird allerdings durch die Verkipfung der Dimere und dem damit einhergehenden Ladungstransfer ein Orbitalüberlapp zwischen den nicht besetzten Orbitalen des absorbierenden Moleküls und den besetzten Orbitalen der Oberfläche ermöglicht.^[17,31]



Schema 4. links: Cyclooctin (**5**) reagiert zum Disilacyclobuten **6**, rechts: finale Konfigurationen von Disilacyclobutenen.

Dadurch, dass sich bei niedrigen Bedeckungen das aliphatische Gerüst des Achtrings größtenteils über ein weiteres Dimer gebeugt hat, wurde zunächst noch eine Adsorption zu zwei Dimeren mit vier kovalenten Bindungen zu je einem Siliziumatom vermutet. Allerdings wurde später die *on top* Adsorption mit zwei kovalenten Bindungen zu je einem Siliziumatom (Schema 4; rechts) auf einem einzigen Dimer experimentell durch Rastertunnelmikroskopie^[32] sowie durch DFT-Rechnungen^[28,33,34] als favorisierte und energetisch günstigste Konfiguration bestimmt. Ob die kovalente Aufbringung von Alkinen einen direkten Reaktionsverlauf nimmt^[35,36] oder über ein Intermediat verläuft^[37] wird immer noch debattiert.

Weiterhin konnten bifunktionalisierte Cyclooctine in einer Ultrahochvakuum-Gasphase auf Silizium-(001) aufgedampft werden, wobei die zweite funktionale Gruppe am anderen Ende des Moleküls intakt blieb (Schema 5). Aufgrund der hohen Reaktivität der gespannten Dreifachbindung traten die koordinativen Wechselwirkungen vom Ethylether **7**, *tert*-Butylester **8** oder terminalen Alkin **9** nicht in Konkurrenz zur [2+2]-Reaktion des internen Alkins mit den Siliziumdimeren.^[32,38]



Schema 5. Bifunktionalisierte Cyclooctine **7,8** und **9** wurden chemoselektiv auf Si(001) aufgetragen.^[38]

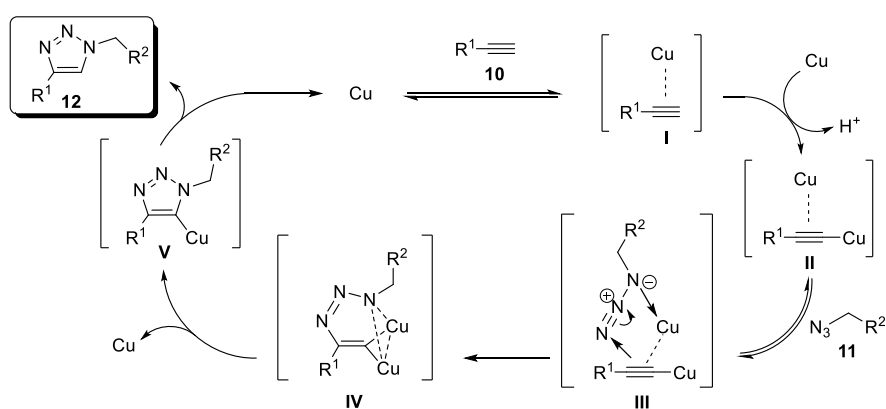
Über Röntgenphotoelektronenspektroskopie konnten die Bindungsverhältnisse der verschiedenen Elemente quantifiziert werden und beispielsweise das Spektrum aus Schema 5 eine erfolgreiche Adsorption von Cyclooctin **9** verifizieren.^[38]

Durch diese Sequenz bedeckte eine weitere Funktionalität mit lateraler Ausrichtung die Halbleiteroberfläche und ermöglichte so die Basis für eine wohldefinierte Schichtsynthese zur Implementierung komplexer Funktionsmaterialien. Da die rekonstruierte Siliziumoberfläche hoch reaktiv ist und im Ultrahochvakuum gelagert wird, gelten für die Synthese einer weiteren Schicht folgende Anforderungen: Die Synthese muss hoch selektiv sein, eine exzellente Ausbeute bieten, keine (Neben)-Produkte bilden die kovalent mit der Oberfläche reagieren, eine klare Interpretation der XPS-Messungen erlauben, additivfrei sein sowie bei Raumtemperatur stattfinden. Außerdem muss der neue Reaktionspartner so funktionalisiert sein, dass die Folgechemie orthogonal zur vorherigen Sequenz ist. Viele dieser Aspekte werden durch Click-Reaktionen, welche im folgenden Kapitel diskutiert werden, erfüllt.

A.1.2 Click-Reaktionen

„The reaction must be modular, wide in scope, give very high yields, generate only inoffensive byproducts that can be removed by nonchromatographic methods, and be stereospecific (but not necessarily enantioselective). The required process characteristics include simple reaction conditions (ideally, the process should be insensitive to oxygen and water), readily available starting materials and reagents, the use of no solvent or a solvent that is benign (such as water) or easily removed, and simple product isolation [...] It is important to recognize that click reactions achieve their required characteristics by having a high thermodynamic driving force, usually greater than 20 kcal·mol⁻¹. Such processes proceed rapidly to completion and also tend to be highly selective for a single product.“^[39] So etablierten KOLB, FINN UND SHARPLESS 2001 den Begriff der Click-Chemie. Die bekannteste und bis heute mit Abstand am häufigsten verwendete Click-Reaktion ist **CuAAC** (*Copper (I) catalyzed Alkyne/Azide Cycloaddition*). Diese stellt eine Variante der 1,3-dipolaren Cycloaddition dar, die zuerst 1893 von MICHAEL^[40] publiziert und später von HUISGEN^[41,42] detailliert untersucht wurde. Unabhängig voneinander präsentierten MELDAL in einer Festphasensynthese (CuI + DIPEA in THF, 16 h, RT) und SHARPLESS (CuSO₄ + NaAsc in H₂O/*t*BuOH, 8 h, RT) 2002 die milde, regioselektive, Kupfer-katalysierte Variante.^[43,44]

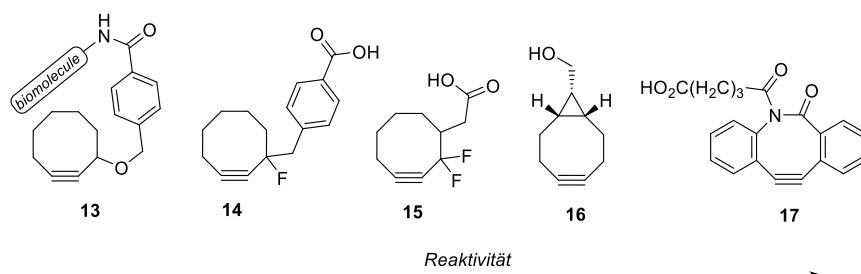
Initiiert wird die Reaktion durch die Bildung eines π -Komplexes (**I**) zwischen einem Alkin **10** und Cu(I) (Schema 6). Dadurch steigt die Azidität des terminalen Protons und das Kupferacetylid **II** wird gebildet. Die Chelatisierung zum π -Komplex erfordert die Dissoziation von etwaigen Liganden, deshalb ist dieser Prozess in Abwesenheit von Wasser endotherm.^[45] Bei wasserfreien Katalysen ist für diesen Schritt eine Aminbase notwendig.^[46] Reaktionen ohne Wasseranteil beinhalten meist direkt Kupfer(I)-Salze im Gegensatz zu Kupfer(II)-Salzen, die *in situ* mit einem wasserlöslichem Reduktionsmittel aktiviert werden. Das genannte Kupferacetylid **II** durchläuft einen zweikernigen,^[47,48] sechsgliedrigen Metallzyklus **III** bis zur ersten kovalenten C-N Bindung in Form von Übergangszustand **IV**.



Schema 6. Mechanismus zur Reaktion von Azid **10** und Alkin **11** zum Triazol **12**.

Um exklusiv das 1,4-substituierte 1,2,3-Triazol **12** zu erhalten, muss das Kupfertriazol **V** unter Regeneration des Kupfer-Katalysators protoniert werden. Das Triazol eignet sich aufgrund von Inertheit gegenüber Nebenreaktionen oder Zersetzungsprozessen in Form von Hydrolyse, Reduktion und Oxidation hervorragend als Ligationsfragment.^[49] Insgesamt ist CuAAC sehr robust, einfach auszuführen/vorzubereiten, in allen Anwendungsfeldern der synthetischen Chemie vorzufinden und deshalb wohl die universellste Click-Reaktion.^[50]

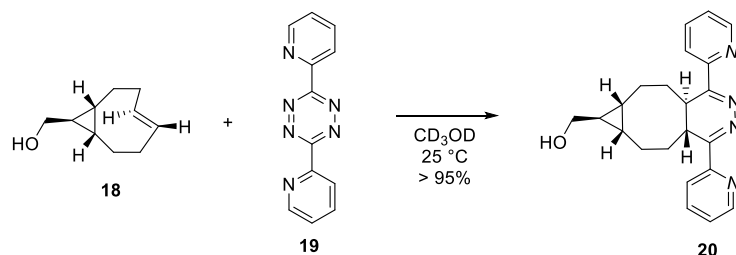
Durch den Gebrauch von Cyclooctinen kann in der **SpAAC** (*Strain-promoted Alkyne/Azide Cycloaddition*) auf zytotoxisches Kupfer^[51] für die Azid/Alkin Cycloaddition verzichtet werden, da der Abbau der hohen Ringspannung hier als Triebkraft wirkt.^[52] BERTOZZI etablierte 2004 die Bioorthogonalität dieser Reaktion durch additivfreie *in vivo* Markierung von Glykokonjugaten mit dem Biotin-funktionalisierten Cyclooctin **13** in Zebrafischzellen (Schema 7).^[53] Die Reaktionsgeschwindigkeit des SpAAC konnte durch einfache (MOFO (**14**))^[54] und zweifache (DIFO3 (**15**))^[55] Fluorsubstitution am Cyclooctin erhöht werden. Gründe für die bessere Kinetik könnte die energetische Absenkung des LUMO (elektronenziehende Wirkung des Fluors)^[56] oder extra Ringspannung (zusätzliche sterische Interaktion)^[29] sein.



Schema 7. Auswahl verschiedener Substitutionsmuster am Cyclooctin.^[57]

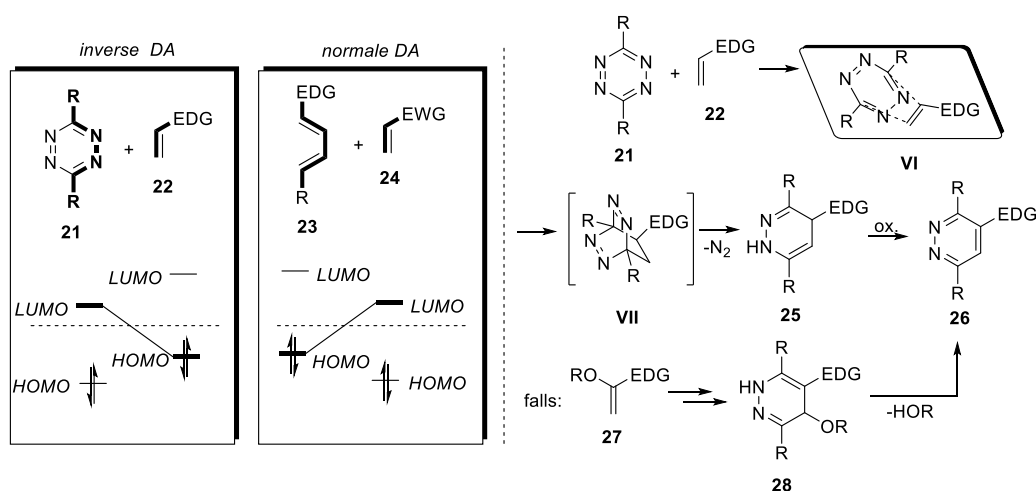
Einen weitaus größeren Effekt hatte die Annelierung von Cyclopropan (*endo*-BCN (**16**))^[58] oder Benzol (DIBAC (**17**))^[59] durch zusätzliche Induktion von Ringspannung. Die gespannten Alkine wurden außerdem mit anderen 1,3-Dipolen in analogen Spannungs-induzierten Click-Reaktionen umgesetzt. So konnten Nitrene durch **SpANC** (*Strain-promoted Alkyne/Nitrene Cycloaddition*)^[60] zu Isoxazolen, Nitriloxide durch **SpANOC** (*Strain-promoted Alkyne/Nitril Oxide Cycloaddition*)^[61] zu Isoxazolen und Diazocarbonyle durch **SpADC** (*Strain-promoted Alkyne/Diazocarbonyl Cycloaddition*)^[61] zu Pyrazolen umgesetzt werden.

Das Konzept der Reaktivitätssteigerung durch erhöhte Ringspannung findet sich auch in DIELS-ALDER-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf (**IEDDA**) wieder. Während der verhältnismäßig schnelle SpAAC mit typischen Reaktionsgeschwindigkeiten zweiter Ordnung von $0,11 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ (BCN **16**) bis $0,31 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ (DIBAC **17**) bestimmt wurde,^[62] konnte die IEDDA-Reaktion von *trans*-Cycloocten (TCO)-Derivat **18** mit $22000 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ extrapoliert werden (Schema 8).^[63]



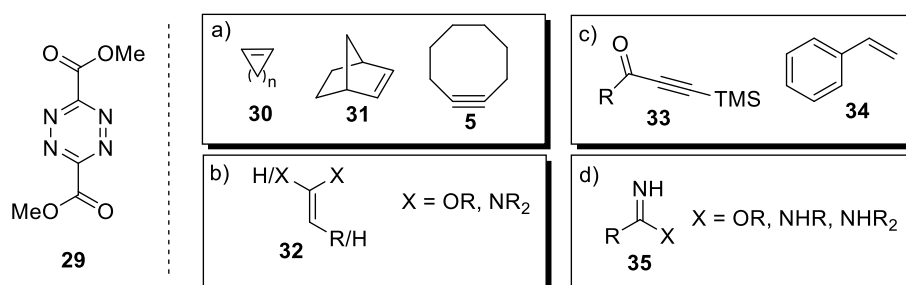
Schema 8. TCO-Derivat **18** reagierte als Dienophil mit Tetrazin **19** zu Pyridazin **20**.

Im ersten Reaktionsschritt reagieren die elektronenarmen Heteroazadiene **21** mit elektronenreichen Dienophilen **22** im Kontrast zur klassischen DIELS-ALDER-Reaktion unter Inversion des Elektronenbedarfs (Schema 9; links). Diese konzertierte [4+2]-Cycloaddition ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktionskaskade^[64] und kann durch das energetische Absenken des LUMO (elektronenziehende Gruppen am Tetrazin **21**) beim Gebrauch des gleichen Dienophils um das 200-fache gesteigert werden. Durch eine energetische Anhebung des HOMO (Ringspannung, elektronendonierende Substituenten am Dienophil **22**) kann beim gleichen Tetrazin eine 14000-fache Steigerung erreicht werden.^[65] Das hochgespannte Cycloaddukt **VII** wird dann unter Freisetzung von elementarem Stickstoff zum Dihydropyridazin **25** abgebaut und eine anschließende Oxidation, die je nach Substrat spontan an Luft passiert oder durch ein Oxidationsmittel initiiert werden muss, resultiert in Pyridazin **26** (Schema 9; rechts). Falls durch eine zusätzliche elektronendonierende Gruppe am Dienophil **27** das tetrasubstituierte Dihydropyridazin **28** entsteht, kann durch Eliminierung vom analogen Alkohol das Pyridazin **26** erhalten werden.



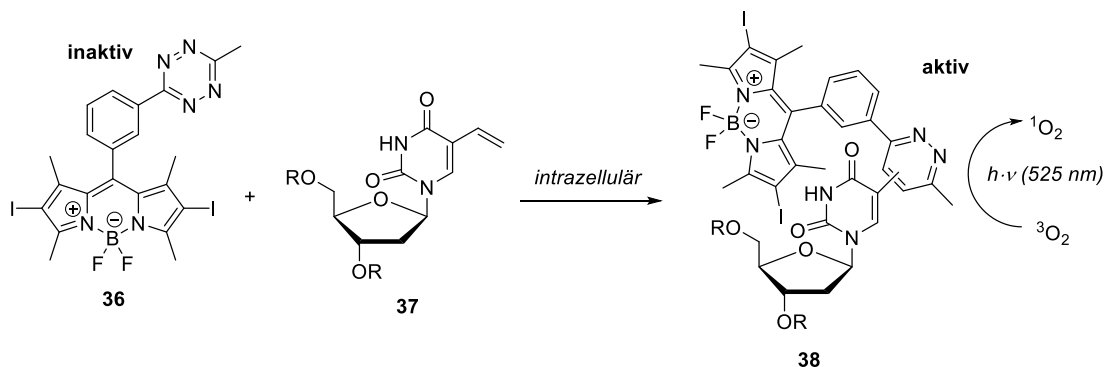
Schema 9. links: Betrachtung der Grenzorbitale zu DIELS-ALDER Varianten^[66], rechts: Mechanismus der IEDDA-Reaktion.

Zahlreiche Arbeiten fassten den Einfluss von verschiedenen Substitutionsmustern auf die Reaktivität von Tetrazinen zusammen. So wurden symmetrisch bisarylierte (häufig *N*-Heterozyklen oder Nitro-/Trifluormethyl-/Amid-/Carbamat-Benzole),^[65] symmetrisch Ester-/Amid-/Ether-/Thiomethyl-/Sulfon-substituierte^[66,67,68] und unsymmetrisch Aryl-/Methyl-/ (un)substituierte^[69,70,71] Tetrazine charakterisiert. Als reaktivstes Tetrazin stellte sich hierfür das kleine, elektronenarme Dimethyl 1,2,4,5-tetrazin-3,6-dicarboxylat (**29**) heraus (Schema 10).^[72,73] Verwendete Dienophile lassen sich in a) gespannte Alkene/Alkine **30-31** & **5**, b) elektronenreiche Olefine **32**, c) neutrale Alkene/Alkine **33-34** und d) Heterodienophile **35** gliedern.^[66]



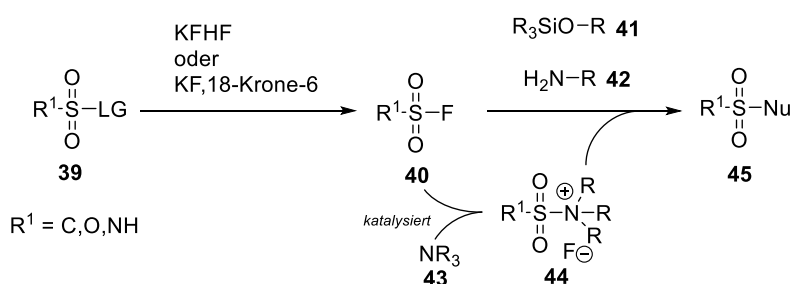
Schema 10. links: Dimethyl 1,2,4,5-tetrazin-3,6-dicarboxylat (**29**), rechts: klassische Dienophile für IEDDA.

Ähnlich wie der additivfreie SpAAC konnte auch IEDDA bei *in vivo*-Strategien (photodynamische Therapie) Biorthogonalität beweisen. So demonstrierte VÁZQUEZ 2019 mit halogenierten BODIPY-Tetrazin-Photosensibilisatoren intrazellulär die gezielte Singulett-Sauerstoff Generierung, um Krebszellen zu töten (Schema 11).^[74] Durch Inkorporation des Tetrazins ins BODIPY-Gerüst und dem resultierenden konjugierten π -System in Baustein **36**, wurde der Förster-Resonanzenergietransfer des Photosensibilisators zur Singulett-Sauerstoff-Produktion inhibiert. Der intrazelluläre Abbau des Tetrazins **36** in einer IEDDA-Reaktion mit 5-Vinyl-2'-deoxyuridin (**37**) markierter DNA zu Pyridazin **38** tilgte diesen Effekt. Lichtinduziert (525 nm) synthetisierte der angeregte Photosensibilisator dann Singulett-Sauerstoff, welcher den lokalen Zelltod initiierte.



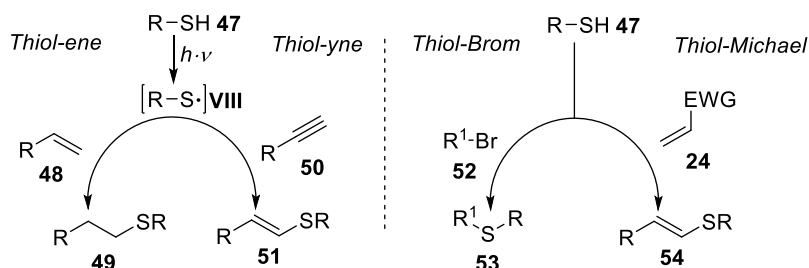
Schema 11. Der halogenierte Tetrazin-BODIPY Photosensibilisator **36** wurde durch IEDDA aktiviert.

Ähnlich wie die 1,3-dipolare Cycloaddition ihre Renaissance in CuAAC fand, etablierte SHARPLESS^[75] 2014 die von STEINKOPF^[76] 1927 beschriebene Amidierung von „*unerwartet stabilen*“ Sulfonylfluoriden mit wässrigem Ammoniak als neue Click-Reaktion. **SuFEx** (Sulfur(VI) Fluoride Exchange) zeichnet sich durch hohe Ausbeuten, schnelle Reaktionszeiten, einer hervorragenden Balance aus Stabilität versus Reaktivität von Sulfonylfluoriden/Fluorsulfonaten und milden Reaktionsbedingungen aus.^[77] Vorbereitet wird SuFEx durch die Synthese der Fluor-Schwefel-(VI) Bindung, welche im Vergleich zur Chlor-Schwefel-(VI) Bindung deutlich stabiler gegenüber Hydrolyse, Hitze und Redoxprozesse ist.^[78] Diese kann durch Fluorierung von Sulfonyl-Abgangsgruppen **39** mit KFHF^[79] oder KF, 18-Krone-6^[80] realisiert werden (Schema 12). Um den SuFEx von Nucleophilen mit Derivat **40** zu initiieren, muss im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt das freiwerdende Fluorid durch ein Proton oder ein Silylium stabilisiert werden.^[81] Auch der Gebrauch von Wasser als Lösungsmittel oder tertiäre Aminbasen **43** als Additiv, die dann intermediäre Sulfonyl-Ammonium-Fluorid-Salze **44** erzeugen, katalysieren die Reaktion.^[75,82]



Schema 12. Synthese der Schwefel-(VI)-Fluor Bindung und anschließende SuFEx-Reaktion.

Neben den diskutierten, prominenten Click-Varianten gibt es noch eine Reihe an anderen Reaktionen die sich auch für den Terminus „Click“ qualifizieren. Diverse Strategien basieren auf der Nucleophilie von Thiolen **47** bzw. der Elektrophilie von Thiylradikalen **VIII**, wie **Thiol-ene**,^[83] **Thiol-yne**,^[84] **Thiol-Brom**,^[85] **Thiol-Michael**^[86] (Schema 13). Aufgrund der geringen Funktionsgruppentoleranz finden diese eher in der Synthese von Polymeren oder Dendrimeren Anwendung.

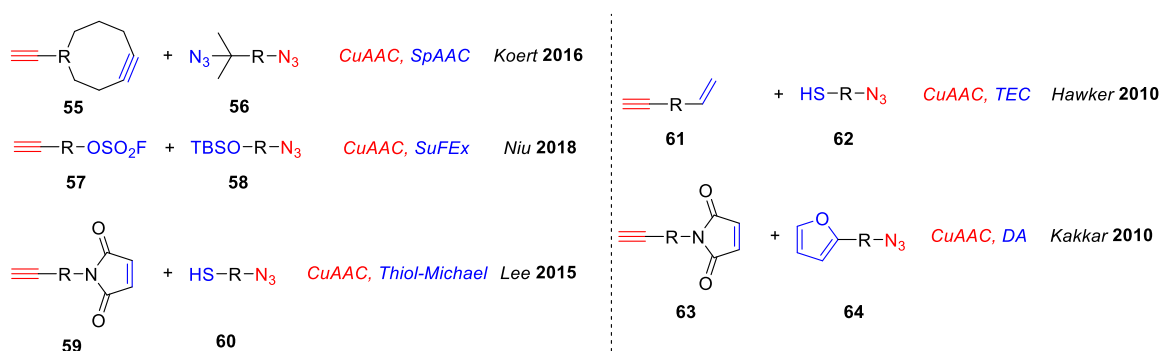


Schema 13. Thiol-/Thiylradikal-Varianten an Click-Reaktionen.

A.1.3 Sequentielle Komptabilität von Click-Reaktionen

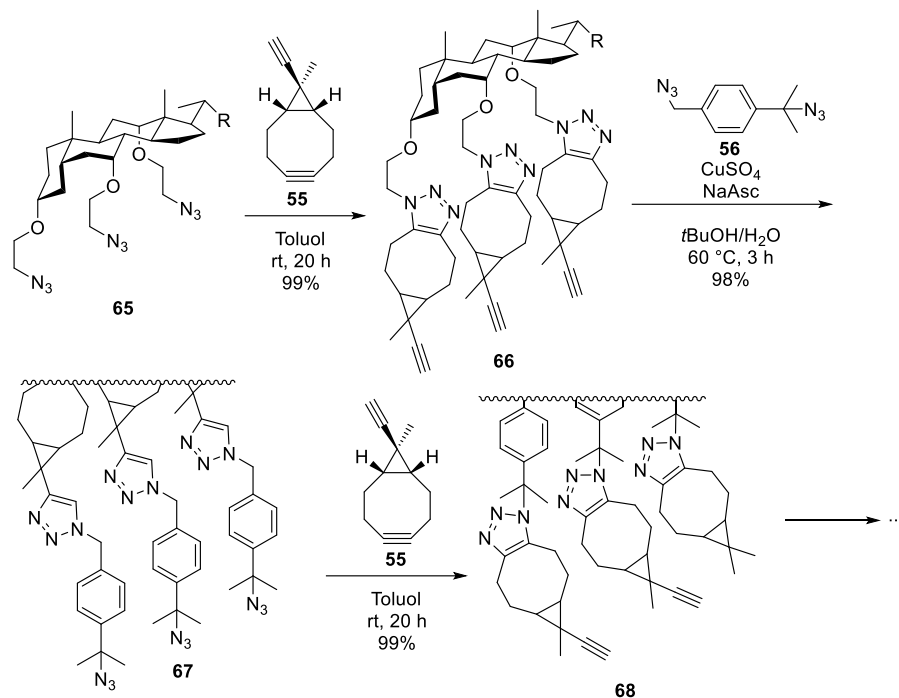
Es wurden zahlreiche Beispiele an multifunktionalen Bausteinen beschrieben, welche durch verschiedene zueinander orthogonale Click-Reaktionen mit monofunktionalen Molekülen umgesetzt wurden.^[87,88,89] Zum Ziel der *layer-by-layer* Entwicklung auf einer Oberfläche, liegt der Fokus allerdings auf Paaren von multifunktionellen Bausteinen.

In der engen Auswahl von zweifach clickbaren Paaren spiegelt sich die Universalität des CuAAC wieder (Schema 14). Verbindungen **55** bis **64** wurden alle durch CuAAC in Kombination mit einer anderen kompatiblen Click-Reaktion umgesetzt. Die Moleküle erfüllten die Voraussetzung für einen sequentiellen Schichtaufbau, da vier verschiedene Funktionalitäten nacheinander in zwei verschiedenen Click-Reaktionen Orthogonalität zur jeweils anderen Funktionalität und zum gebildeten Produkt aufwiesen.



Schema 14. Bifunktionalisierte Moleküle für orthogonale Click-Sequenzen zum Schichtaufbau.

Das interne Alkin **55** ermöglichte KOERT 2016 mit SpAAC die einzige additivfreie Umsetzung bei Raumtemperatur unter den gezeigten Beispielen.^[90] In Kombination mit dem Bisazid **56** wurde eine Schichtsynthese auf einer Azid-funktionalisierter Cholsäure **65** demonstriert (Schema 15). Die molekulare Oberfläche reagierte zunächst chemoselektiv und additivfrei mit der gespannten Dreifachbindung vom Bisalkin **55** zum Tristriazol **66**. Durch den Einsatz dieser *meso*-Verbindung konnten regioisomere Mischungen an adsorbierten Produkten umgangen werden. Außerdem resultierte die Annelierung des Cyclopropans zum *exo*-Diastereomer in einer lateralen Ausrichtung, orthogonal zur Oberfläche, was für eine Schichtentwicklung essentiell ist. Im nächsten Schritt wurde die zweite Schicht in einer CuAAC-Reaktion mit dem Bisazid **56** aufgebaut. Eine Differenzierung der Azid-Gruppen, um unter anderem Quervernetzung zu verhindern, war durch den sterischen Anspruch des tertiären Azids möglich. Dieses reagierte dann anschließend in einer SpAAC-Reaktion zum Nonatriazol **68**, womit jede Schichtaufbauende Sequenz chemoselektiv durchgeführt wurde.

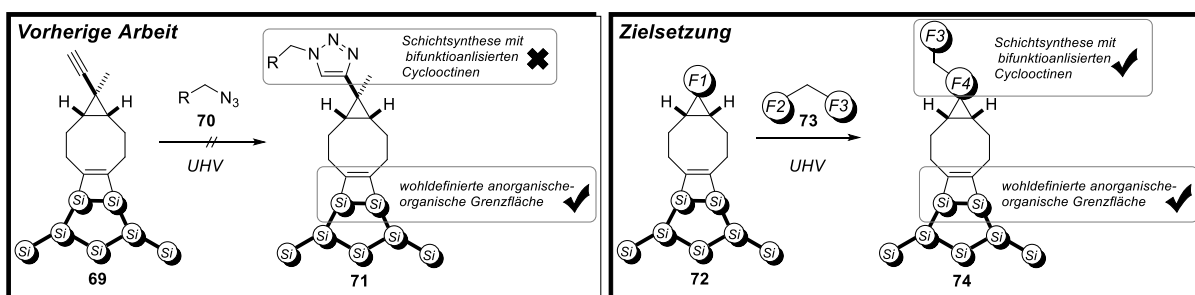


Schema 15. Cyclooctin **55** vermittelte Schichtsynthese auf molekularer Oberfläche.

Neben SpAAC sind auch andere Reaktionen orthogonal zu CuAAC (Schema 14). NIU zeigte 2018 in einer Festphasensynthese, dass mit SuFEx von TBS-Ethern **58** und Fluorsulfonaten **57** Sequenz-kontrolliert Polymere synthetisiert werden konnten.^[91] Zur erfolgreichen Umsetzung war allerdings DBU als Additiv und eine Reaktionstemperatur von 80 °C nötig. Auch Thio-MICHAEL und Thiol-Ene konnten zur sequentiellen Beschichtung von Gold^[92] oder zur modularen Synthese von Dendrimern^[93] eingesetzt werden. Beide Strategien bedurften Additive in Form von Radikalstartern oder Reduktionsmitteln zur Inhibition der Cystinbildung. KAKKAR publizierte 2010 einen alternierenden Verlauf von CuAAC und DIELS-ALDER-Reaktion zur Dendrimersynthese. So wurde gezeigt, dass die DIELS-ALDER-Reaktion zwischen Furanen **64** und Maleimiden **63** bei 50 °C in 3 Tagen orthogonal zu CuAAC ist.^[94]

A.2. Zielsetzung

Die Herausforderung der chemoselektiven Adsorption von organischen Molekülen auf Silizium-(001) wurde durch vorhergegangene Arbeiten des SFB 1083 erfolgreich bewältigt.^[38,32] Durch den Einsatz von Cyclooctinen, die in einer [2+2]-Cycloaddition zu Disilacyclobutenen reagierten, konnte eine wohldefinierte anorganische-organische Grenzfläche synthetisiert werden. Um im nächsten Schritt weitere Funktionsmaterialien in einer zweiten Schicht auf die Halbleiteroberfläche kovalent zu binden, wurde mit einem Bisalkin die Monolage **69** synthetisiert. Das Bisalkin adsorbierte ausschließlich mit der internen Dreifachbindung und ließ mit der intakten, zweiten Funktionalität am anderen Ende des Moleküls Raum für weitere Verknüpfungen. Allerdings konnte im Ultrahochvakuum keine Umsetzung mit einem Azid **70** in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition zum Triazol **71** erzielt werden (Schema 16).^[95]



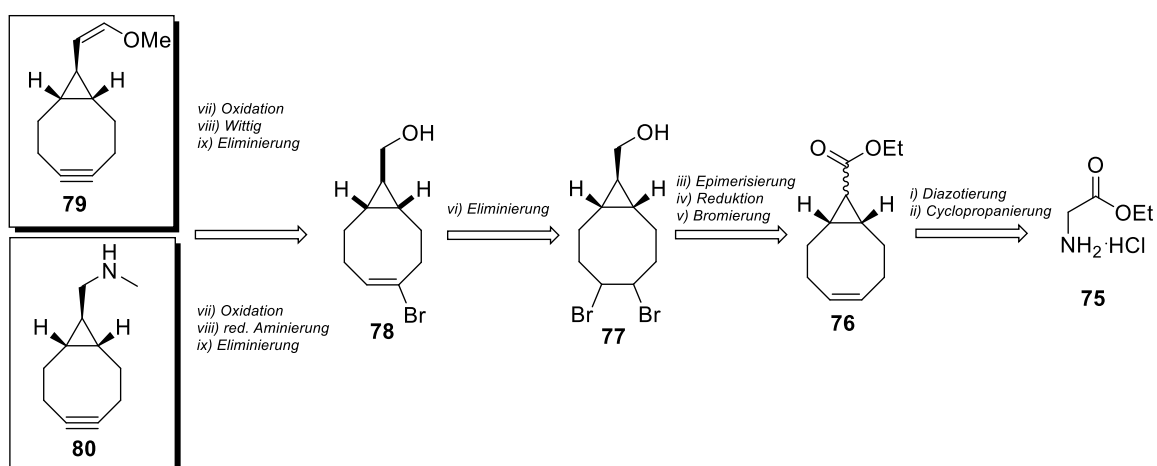
Schema 16. Gescheiterte 1,3-dipolare Cycloaddition von **69** zu **71** und die daraus hervorgehende Zielsetzung.

Deshalb ist das Ziel dieser Arbeit die Synthese eines bifunktionalisierten Cyclooctins und einem Schicht-vermittelnden Pendant **73** zur additivfreien Synthese einer zweiten Lage **74** mit Option zur Synthese einer dritten Lage. Die Komplexität dieser Aufgabe spiegelt sich in der Auswahl der funktionellen Gruppe F1 wieder. Diese muss inert gegenüber der hochreaktiven Silizium-Oberfläche sein, jedoch gleichzeitig additivfrei, selektiv und schnell mit der funktionellen Gruppe F2 in Anwesenheit von F3 reagieren.

Statt SpAAC mit CuAAC in einem Bisalkin zu kombinieren, sollen die Kompatibilitäten von SpAAC mit IEDDA und SuFEx erprobt werden. Bei erfolgreicher Umsetzung wird die Schichtsynthese zunächst in Lösung auf einer molekularen Oberfläche durchgeführt und danach mit dem Kooperationspartner, der AG DÜRR, auf Silizium-(001) reproduziert.

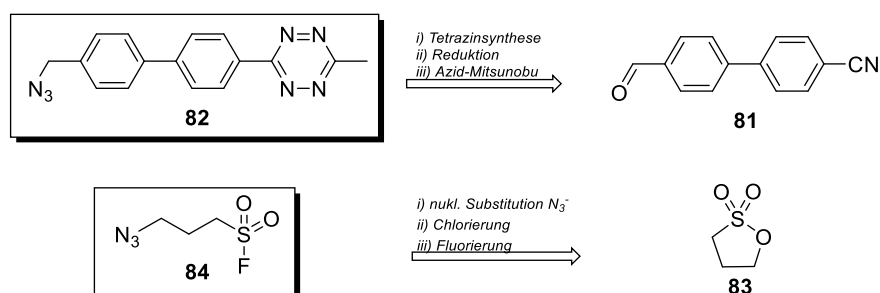
A.3. Syntheseplanung

Um die Komptabilität von SpAAC mit IEDDA bzw. SuFEx in einer sequentiellen Synthese zu testen, wird ein Olefin-funktionalisiertes Cyclooctin **79** und ein Amin-funktionalisiertes Cyclooctin **80** hergestellt (Schema 17). Als geeignetes Templat zur Implementierung weiterer Funktionalitäten an der gegenüberliegenden Seite des Alkins sollte sich Alkohol **78** eignen. Die Synthese ist bis zum Dibromid **77** literaturbekannt und wird ausgehend von Glycinethylester (**75**) in 5 Stufen bewältigt.^[96] Anschließend wird oxidiert und die jeweilige Funktion mittels WITTIG-Reaktion oder reduktiver Aminierung eingeführt, sodass im letzten Schritt zum Cyclooctin **79** bzw. **80** eliminiert werden kann.



Schema 17. Retrosynthetischer Plan für die bifunktionalisierten Cyclooctine.

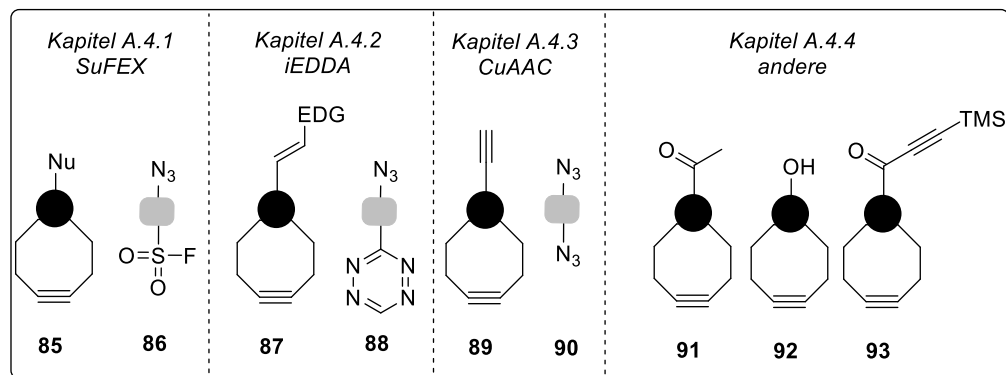
Als entsprechender Linker werden ein Azid-haltiges Tetrazin **82** und ein Azid-haltiges Sulfonylfluorid **84** synthetisiert. Ausgehend vom Nitril **81** soll das Tetrazin nach einem adaptierten Protokoll von DEVARAJ^[97] hergestellt werden und durch Reduktion sowie Azid-MITSUNOBU das Azid eingeführt werden. Die Synthese des Sulfonylfluorid **84** verläuft vom Sulton **83** mit nukleophiler Substitution vom Azid, Chlorierung der Sulfonsäure und abschließender Fluorierung zum Zielmolekül **84**.



Schema 18. Retrosynthetischer Plan für bifunktionalisierte Linker.

A.4. Synthesedurchführung

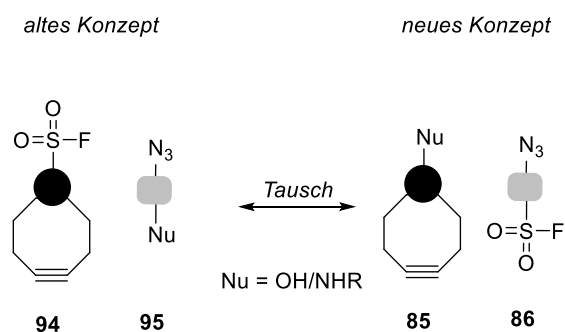
Die Synthesen der bifunktionalisierten Cyclooctine und derer bifunktionalisierten Pendants werden kapitelweise diskutiert (Schema 19).



Schema 19. Prinzipielle Strategien, die in Kombination mit SpAAC zur Schichtentwicklung bearbeitet wurden.

A.4.1 SuFEx als Schicht-vermittelnde Reaktion

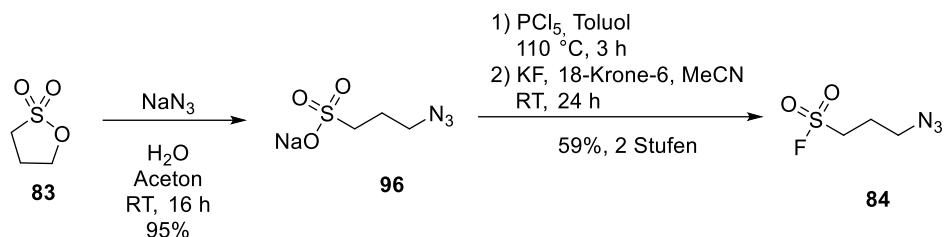
In der vorherigen Arbeit hat sich die Synthese eines Sulfonylfluorids an einem Cyclooctyl-Gerüst **94** als nicht kompatibel herausgestellt.^[98] Daher wurde die synthetische Komplexität auf beide Moleküle aufgeteilt. Das Sulfonylfluorid sollte an einem entsprechenden Linker **86** implementiert werden und das Nukleophil sollte am Cyclooctin-Gerüst **96** installiert werden (Schema 20).



Schema 20. Tausch der funktionellen Gruppen für die SuFEx-Strategie.

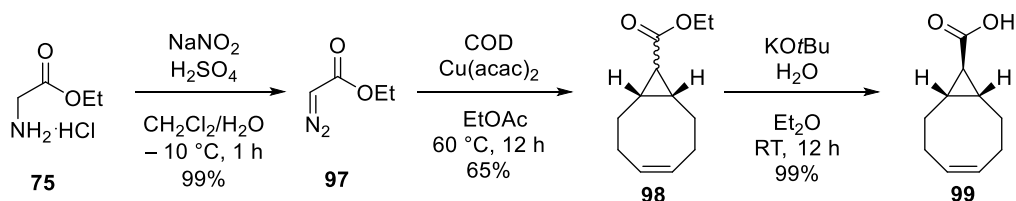
So konnte der literaturbekannte Baustein **84** ausgehend von Sulton **83** synthetisiert werden (Schema 21).^[99,100] Nach S_N2 -artiger Öffnung des Fünfrings wurde das entstandene Natriumsulfonat chloriert und anschließend zum stabilen Sulfonylfluorid **84** fluoriert. Die Zielverbindung wurde monatelang bei -20 °C gelagert und zeigte auch danach keine

Zersetzungsprodukte, was die von SHARPLESS beschriebene Stabilität der Sulfonylfluoride unterstreicht.^[75]



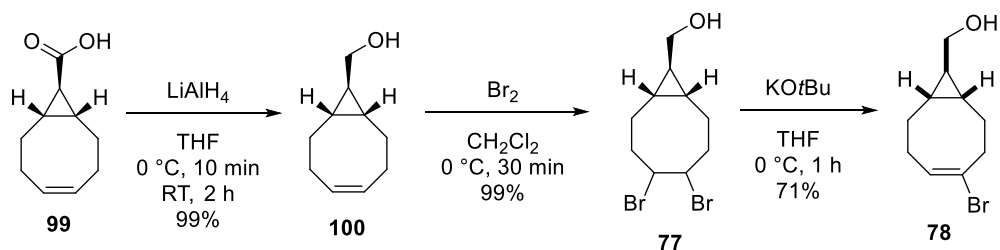
Schema 21. Synthese des Sulfonylfluorids **84** ausgehend von Sulton **83**.

Die Synthese des bifunktionalisierten Cyclooctins startete mit Ethyldiazoacetat (**97**), welches aus Glycinethylester Hydrochlorid (**75**) durch Diazotierung hergestellt wurde (Schema 22).^[101] Mittels Kupfer-(II) katalysierter Cyclopropanierung wurde das Diastereomerenmisch **98** erhalten. Einhergehend mit der Verseifung des Esters, konnte dieses in exzellenter Ausbeute zur thermodynamisch stabileren *exo*-Säure **99** epimerisiert werden.^[96]



Schema 22. Der Aufbau des Bicyclus ausgehend von Glycinethylester Hydrochlorid (**75**).

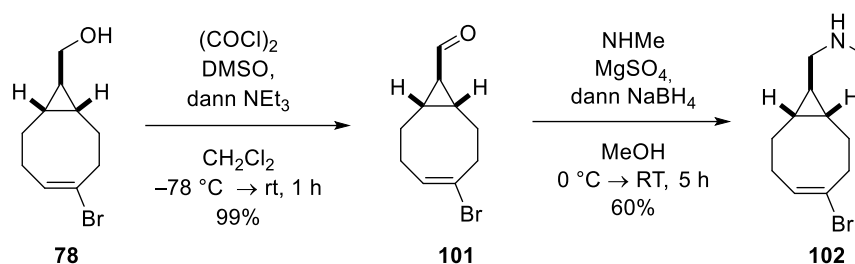
Danach wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **100** reduziert und das Olefin mit elementarem Brom umgesetzt (Schema 23).^[102] Die folgende Dehydrohalogenierung zum Vinylbromid **78** stellte dabei die erste Stufe in der gesamten Synthese dar, in der die Produkte säulenchromatographisch getrennt werden mussten, sodass bis zu dieser Stelle im Multigramm-Maßstab vorgegangen werden konnte.



Schema 23. Reduktion, Bromierung und Eliminierung zum Vinylbromid-Alkohol **78**.

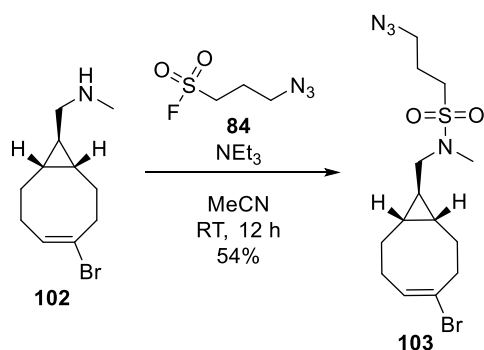
Auch die Synthese anderer Zielmoleküle verlief über die gezeigte Sequenz, so war das Vinylbromid **78**, als erste nicht-literaturbekannte Stufe, ein geeignetes Templat, um vom Alkohol ausgehend verschiedenste funktionelle Gruppen am oberen Ende des Moleküls zu implementieren. Das Vinylbromid zeigte zusätzlich eine höhere Stabilität in Bezug auf die Lagerbarkeit und war weniger anfällig für Nebenreaktionen als das Dibromid **77**. Außerdem wurde so die Generierung der Dreifachbindungen bei tiefen Temperaturen als letzte Reaktion des Synthesewegs ermöglicht.

Um ein sekundäres Amin als Nukleophil für den SuFEx einsetzen zu können, wurde der Alkohol **78** zunächst oxidiert und der entstehende Aldehyd **101** danach in einer reduktiven Aminierung zum sekundären Amin **102** umgesetzt (Schema 24).



Schema 24. SWERN-Oxidation und reduktive Aminierung führten zum sekundären Amin **102**.

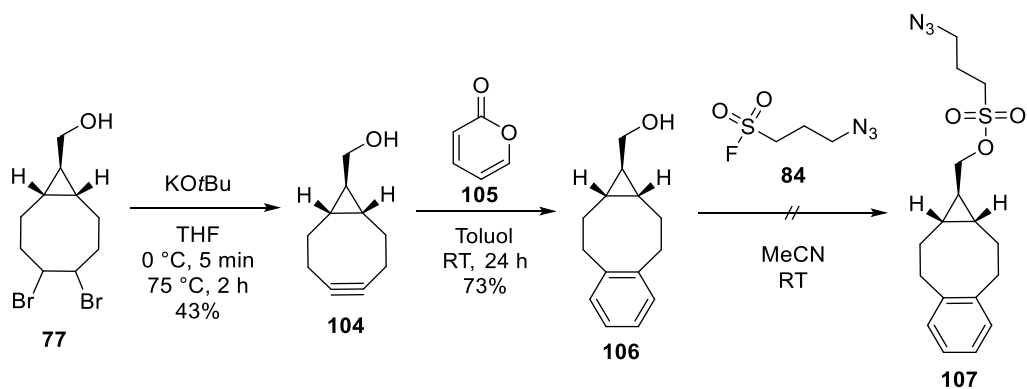
Das erhaltene Amin **102** konnte allerdings nur durch einen Zusatz von Triethylamin bei Raumtemperatur zum Sulfonsäureamid **103** umgesetzt werden (Schema 25). Die geringe Ausbeute und die Notwendigkeit eines Additivs disqualifizierte dieses System für nähere Untersuchung zur Schichtsynthese auf Silizium-(001) sowie die Fortführung der Synthese zum internen Alkin.



Schema 25. Amin **102** und Sulfonylfluorid **84** reagierten lediglich durch die Hinzugabe einer Base bei Raumtemperatur.

Versuche den literaturbekannten Alkohol **106** als alternatives Nukleophil in einer SuFEx-Reaktion umzusetzen erfüllten ebenso nicht die Anforderungen (Schema 26).^[58] Da der primäre

Alkohol auch für eine andere Schicht-vermittelnde Reaktion getestet wurde, konnte hier bereits in moderater Ausbeute bis zum internen Alkin **104** eliminiert werden (Schema 26). Aus diesem wurde danach mit *α*-Pyrone (**105**) in einer DIELS-ALDER Reaktion die monofunktionale Basis **106** synthetisiert. Auch der Zusatz von TMSCl, wodurch ein Silylium das freiwerdende Fluorid stabilisieren sollte und damit den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt initiierten würde, führte nicht zur Bildung des Sulfonsäureesters **107**.

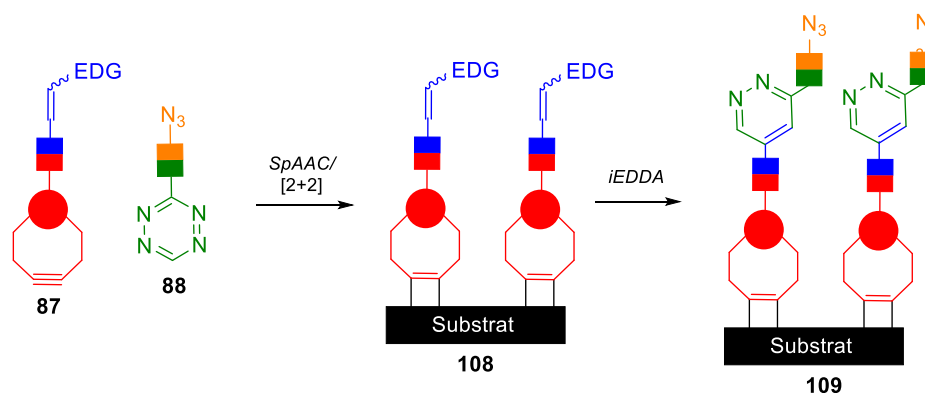


Schema 26. Der primäre Alkohol **106** zeigte unter den gewünschten Bedingungen keinen Umsatz zum Sulfonsäureester **107**.

Zusätzlich zur moderaten Reaktivität für eine SuFEx Reaktion wurde in Adsorptions-Experimenten vom Cyclooctin-Alkohol **104** auf Silizium-(001) festgestellt, dass ein freier Alkohol am anderen Ende des Cyclooctingerüsts auch zur flachen, orthogonal zur Oberfläche ausgerichteten Adsorption mit beiden Funktionalitäten führt.

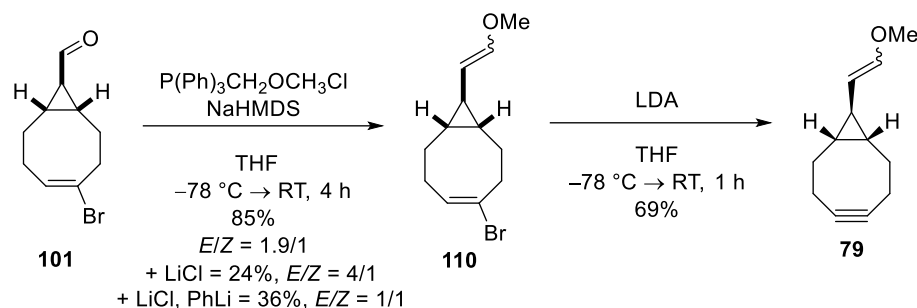
A.4.2 DIELS-ALDER-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zur Multilagensynthese

Um ergänzend zu SpAAC die DIELS-ALDER-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf für die sequentielle Schichtsynthese zu verwenden, sollte ein Azid-haltiges Tetrazin **88** und ein Olefin-funktionalisiertes Cyclooctin **87** synthetisiert werden (Schema 27).^[103] Ein Tausch der funktionellen Gruppen in dieser Paarung ist nicht möglich, da das gespannte Alkin in diversen Beispielen mit Tetrazinen reagiert und daher in Polymerisierung enden würde.^[64] Das elektronenreiche Dienophil **87** sollte in Bezug auf Reaktivität und Stabilität insofern ausbalanciert sein, dass es bei Raumtemperatur additivfrei mit einem Tetrazin reagiert, aber simultan orthogonale Reaktivität zum gespannten Alkin aufweist und sich während der Gasphasen-Aufbringung nicht zersetzt.



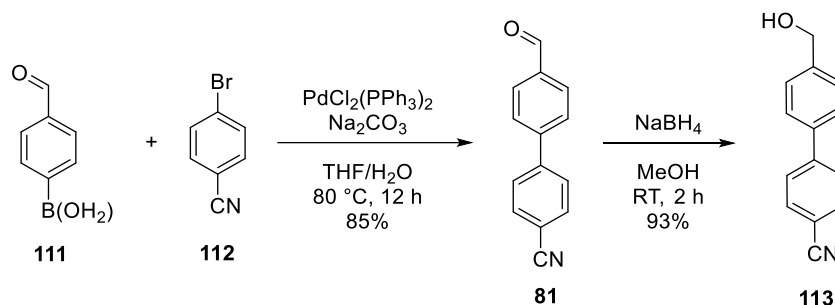
Schema 27. Strategie zur sequentiellen Schichtsynthese mittels SpAAC und IEDDA.

Deshalb wurde Methylenolether **110** ausgehend vom Aldehyd **101** durch eine WITTIG-Reaktion synthetisiert (Schema 28). Dieser war auch nach der Eliminierung zum Cyclooctin **79** für mehrere Tage bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und Lagerung unter Argon-Atmosphäre stabil. Die *E/Z*-Isomere konnten säulenchromatographisch nicht voneinander getrennt werden. Es ist allerdings auch kein Literaturbeispiel bekannt, in dem disubstituierte *E* oder *Z*-Methylenolether getrennt werden konnten. Durch den Zusatz von Lithiumchlorid wurde die *E/Z*-Selektivität unter großen Ausbeuteverlusten auf 4:1 gesteigert, während die SCHLOSSER-CHRISTMANN^[104] Variante keinen positiven Einfluss auf die Reaktion hatte.



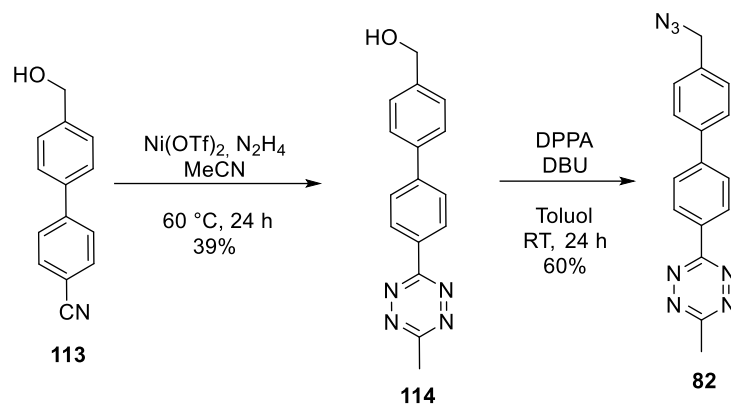
Schema 28. Synthese des Methylenolether-Cyclooctins **79**.

Als Startpunkt für ein Azid-funktionalisiertes Tetrazin, welches 7 Stickstoffe enthält, wurde eine ausreichend große Kohlenstoffstruktur als Zielverbindung gewählt, um eine Explosionsgefahr zu umgehen. Zu Beginn der Synthese war noch kein Azid-haltiges Tetrazin bekannt, wodurch die zwei in diesem Kapitel beschriebenen Zielstrukturen ein Novum darstellen. Durch SUZUKI-Kreuzkupplung von 4-Brombenzonitril (**112**) und 4-Formylboronsäure (**111**) wurde das Biphenyl **81**^[105] synthetisiert und anschließend mit Natriumborhydrid zum primären Alkohol **113** reduziert (Schema 29).



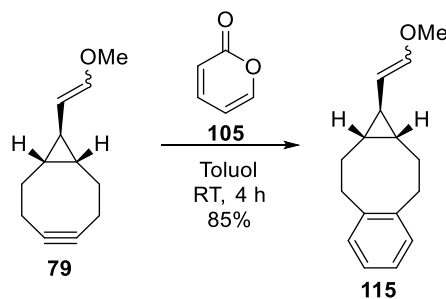
Schema 29. SUZUKI-Kreuzkupplung und Reduktion zum Biphenyl **113**.

Die Nickel-vermittelte Tetrazinbildung wurde nach einer Vorschrift von DEVARAJ^[97] adaptiert und beinhaltet während der wässrigen Aufarbeitung bereits die Oxidation des Dihydropyridazins mit der Erzeugung nitroser Gase (Schema 30). Danach wurde der Benzylalkohol **114** noch in moderater Ausbeute mit DPPA zum Benzylazid **82** umgesetzt.^[103]



Schema 30. LEWIS-Säure katalysierte Tetrazinbildung und S_N2 -artige Substitution zum Azid **82**.

Mit der Synthese von **82** und **79** lag sowohl ein Azid-funktionalisiertes Tetrazin als auch ein Enolether-funktionalisiertes Cyclooctin vor. Deshalb wurde der Einsatz dieser Komponenten in einer DIELS-ALDER-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf getestet. Um den sequentiellen Schichtaufbau zu simulieren mit der die vorherige Adsorption auf einem Substrat einhergeht, wurde das bifunktionalisierte Cyclooctin **79** zunächst mit α -Pyrone (**105**) zur monofunktionalen Basis **115** umgesetzt (Schema 31).^[103]



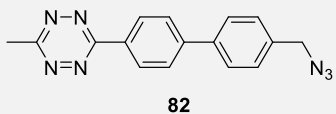
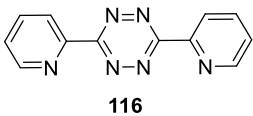
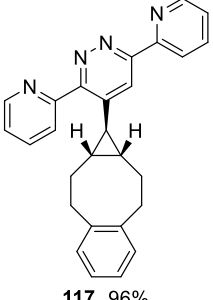
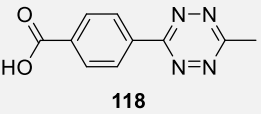
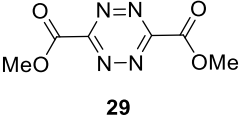
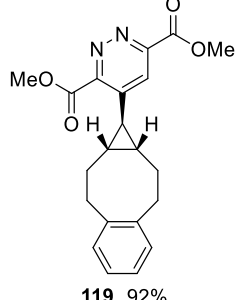
Schema 31. Synthese einer monofunktionalisierten Basis **115**, mit der die nächste Sequenz getestet werden sollte.

Jedoch schlug die folgende Reaktion zwischen der monofunktionalisierten Basis **115** und dem Tetrazin **82** fehl. Es konnte auch bei Temperaturerhöhung kein Umsatz zu einem Pyridazin oder Dihydropyridazin festgestellt werden (Tabelle 1, Eintrag 1). Stattdessen wurde ab Temperaturen über 85 °C Zersetzung des Enolethers zum Aldehyd beobachtet. Da der Enolether für die Schichtsynthese auf Silizium-(001) ohnehin bei Raumtemperatur reagieren sollte, war die beobachtete Zersetzung bei hohen Temperaturen nicht unerwartet oder negativ zu bewerten. Zudem zeigte BOGER 2001 im Rahmen einer Totalsynthese von *ent*-(-)-Roseophilin, dass Methylenolether bei Raumtemperatur eine IEDDA-Reaktion mit Tetrazinen eingehen.^[106] Die Stabilität des Methylenolethers war also für die synthetische Verfügbarkeit und die Umsetzung bei Raumtemperatur ausbalanciert. Stattdessen musste ein Tetrazin mit erhöhter Reaktivität gefunden werden, welches gleichzeitig erlaubte ein Azid einzuführen und Orthogonalität dazu

aufwies. Daher wurden verschiedene Klassen an Tetrazinen mit dem Enolether **115** bezüglich einer IEDDA-Reaktion getestet (Tabelle 1).^[103]

Tabelle 1: Umsetzung verschiedener Tetrazine in einer IEDDA-Reaktion.

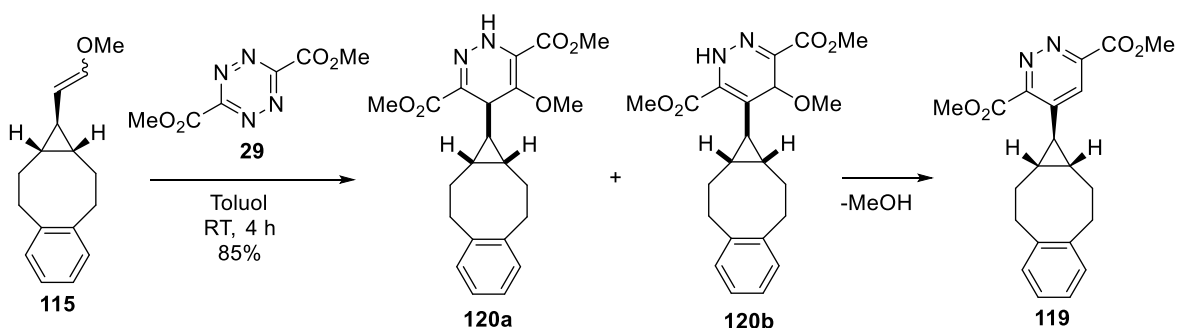
115 + **82, 118, 116, 29** $\xrightarrow{\text{Bedingungen}}$ **117, 119**

Eintrag	Tetrazin	Bedingungen ^[a]	Beobachtungen
1	 82	CH ₂ Cl ₂ , RT dann Dioxan 30, 55, 70, 85 °C	keine Reaktion bis zur Zersetzung von 115 bei 85 °C
2	 116	Dioxan 70 °C, 20 h	 117, 96%
3	 118	CH ₂ Cl ₂ , RT dann Dioxan 30, 55, 70, 85 °C	keine Reaktion bis zur Zersetzung von 115 bei 85 °C
4	 29	CH ₂ Cl ₂ RT, 40 Sek. dann Aromat. ^[b]	 119, 92%

[a] 3 Äquiv. Enolether **115**, 1 Äquiv. Tetrazin (0.35 M) [b] vollständige Umsetzung des Startmaterials, Aromatisierung entweder in CHCl₃/CDCl₃ für 6 h oder in Dioxan, 101 °C, 5 min.

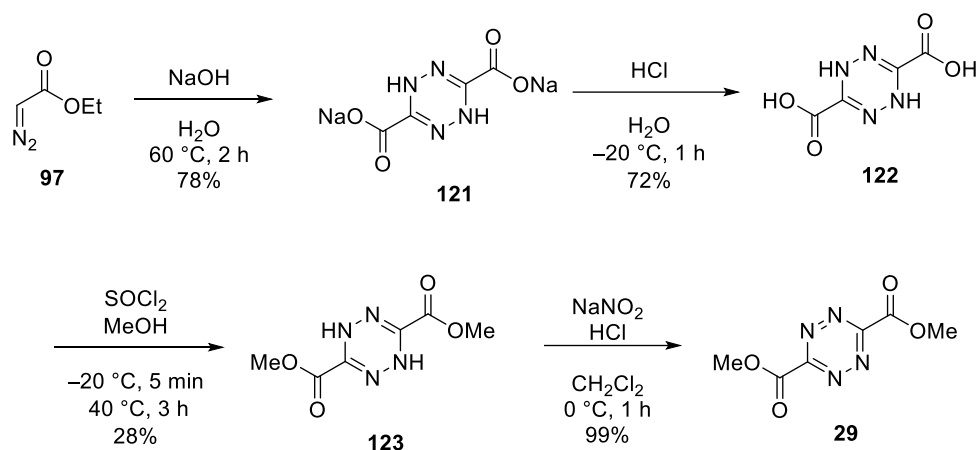
Stellvertretend für die Bipyridyl-substituierten Tetrazine reagierte **116** ab 70 °C in Dioxan mit Enolether **115** in exzellenter Ausbeute zum Pyridazin **117** (Tabelle 1, Eintrag 2). Das Methyl- und Benzoesäure-substituierte Tetrazin **118** ging mit dem Enolether **115** keine Reaktion ein und es

wurde ähnlich zum initialen Tetrazin **82** nur Zersetzung zum Aldehyd ab 85 °C beobachtet (Tabelle 1, Eintrag 3). Das elektronenarme, kleine Diester-Tetrazin **29** zeigte hingegen innerhalb von 40 Sekunden bei Raumtemperatur vollständige Umsetzung zu einer Mischung aus Dihydropyridazin-Regioisomeren **120** und dem aromatischen Pyridazin **119** (Tabelle 1, Eintrag 4, & Schema 32). Um konsistente und überschaubare Analytik zu erhalten, konnte entweder durch kurzes Erhitzen in Dioxan (5 Minuten) oder Rühren bei Raumtemperatur in CDCl₃/CHCl₃ (6 Stunden) vollständig zum Pyridazin **119** eliminiert werden (Schema 32).^[103]



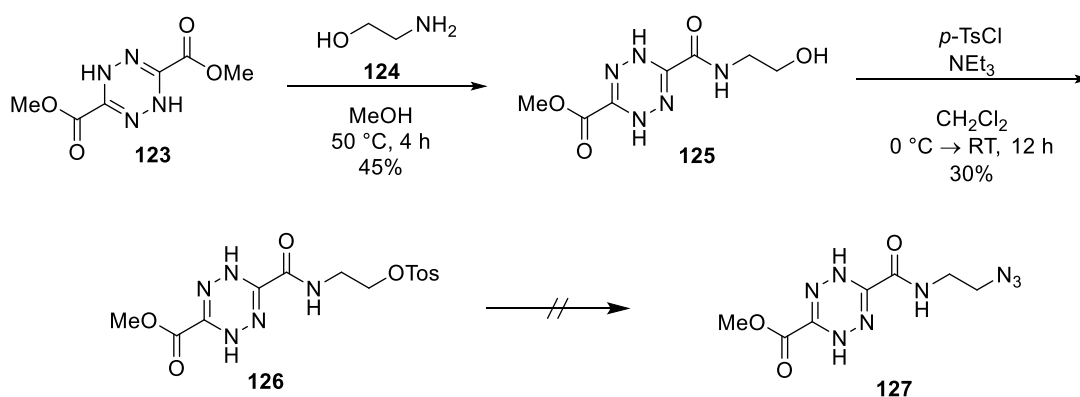
Schema 32. IEDDA-Reaktion des Tetrazins **29** mit Enolether **115**.

Aufgrund der vielversprechenden Reaktivität des Diester-Tetrazins **29** wurde die Installation eines Azides an dieses Motiv als nächstes adressiert. Die Synthese des literaturbekannten Dimethyl 1,2,4,5-tetrazin-3,6-dicarboxylat (**29**) (Schema 33) startete mit der baseninduzierten Dimersisierung von Ethyldiazoacetat (**97**), was gleichzeitig auch Startmaterial für die Cyclooctin-Derivate war. Einhergehend mit der Dimerisierung wurden die Ethylester zu Natriumcarboxylaten **121** verseift, welche anschließend unter Protonierung mit Salzsäure in der Säure **122** resultierten.^[107] Danach wurde mit *in situ* hergestelltem Chlorwasserstoff und Methanol in einer sauren Veresterung das Dihydotetrazin **123** hergestellt. Die Aromatisierung konnte nur unter den literaturbekannten Bedingungen mit der Generierung nitroser Gase stattfinden, da Oxidationsversuche mit MnO₂ und DDQ in nicht trennbaren Gemischen resultierten.^[107] Über die ersten drei Stufen dieser Synthese wurden nur 16% Gesamtausbeute erreicht. Durch den Gebrauch von Grundchemikalien sowie einem Aminosäurederivat konnte mit Multigramm-Maßstab kompatiblen Aufarbeitungsmethoden aus 200 g Startmaterial 32 g Dimethyldicarboxylat **123** synthetisiert werden. Die Verwendung von wasserfreien Bedingungen (NaH, EtOH), um die Wiederherstellung des Esters zu vermeiden, führte nicht zum Produkt.



Schema 33. Synthese des kleinen, elektronenarmen Tetrazins **29** aus Ethyldiazoacetat (**97**).

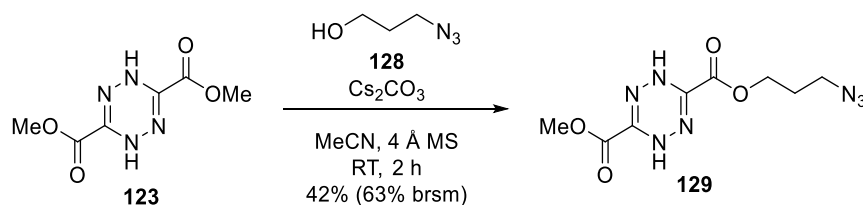
Da Versuche für die Desymmetrisierung des Tetrazins **29** in Form von Verseifung, Umesterung, Reduktion und Amidierung scheiterten, wurden sämtliche Versuche mit einem anderen Vorläufer, dem Dihydotetrazin **123** wiederholt. Dabei waren sowohl Amidierung (Schema 34) als auch Umesterung (Schema 35) in moderater bis guter Ausbeute erfolgreich. Bei diesem Reaktionsprinzip mussten Durchführung und Stöchiometrie vorsichtig balanciert werden, damit ein akzeptables Edukt/einfach- und zweifach reagiertes Edukt Verhältnis erhalten werden konnte.



Schema 34. Amidierung des Dihydotetrazins **123** mit Ethanolamin und nachfolgende Tosylierung zu **125**.

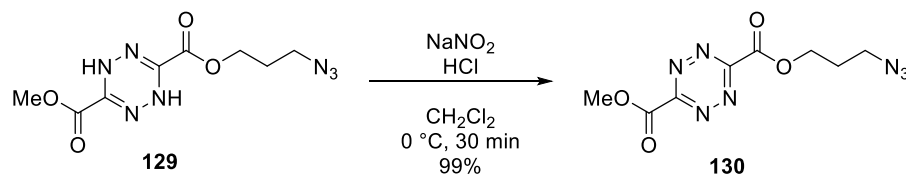
So konnte Dihydotetrazin **123** mit Ethanolamin **124** zum Amid **125** umgesetzt werden. Die anschließende Überführung des Alkohols in eine Abgangsgruppe barg allerdings Probleme, da eine zu leicht dissoziierende Abgangsgruppe einen intramolekularen Angriff der Dihydotetrazin-Amine an dieser Position verursachte. Die gleichen Probleme wurden für APPEL- und MITSUNOBU-Reaktionen beobachtet. Mit Triethylamin und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid wurde daher das Tosylat **126** synthetisiert, welches allerdings nicht zu einem Azid-inkorporiertem Dihydotetrazin **127** umgesetzt werden konnte. Die Umesterungsvariante (Schema 35) war

hingegen produktiv, da mit Azidopropanol **128** und Cäsiumcarbonat das Azid **129** synthetisiert werden konnte. Dabei war der Einsatz von Molsieb bedeutend, um freiwerdendes Methanol für die Rückreaktion zu immobilisieren. Durch die Propankette zwischen Azid und Ester konnte im Gegensatz zur Ethankette säulenchromatographisch Edukt/ einfach- und zweifach reagiertes Edukt getrennt werden.^[103]



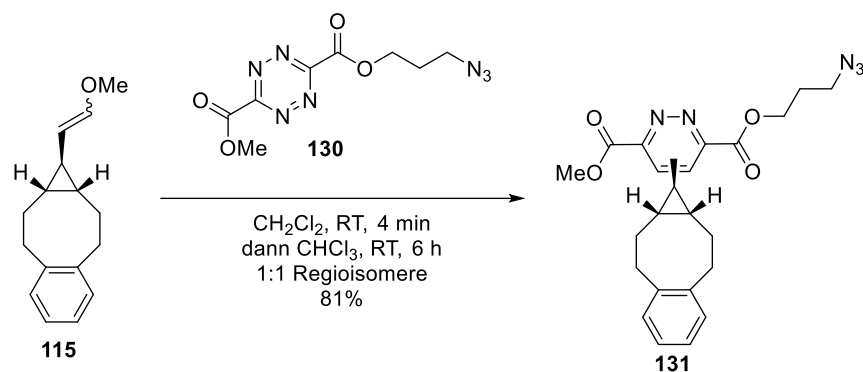
Schema 35. Umesterung von Dimethyldicarboxylat **123** zum Azid **129**.

Anschließend wurden verschiedene Bedingungen untersucht, um das Dihydropyridazin **129** in Gegenwart des Azids zum Tetrazin **130** zu oxidieren (Schema 36). Während die Oxidation mit MnO₂ im Gegensatz zur Oxidation des Dihydropyridazins **123** gelang (78%), konnte erneut mit nitrosen Gasen die beste Ausbeute erzielt werden (99%).^[103]



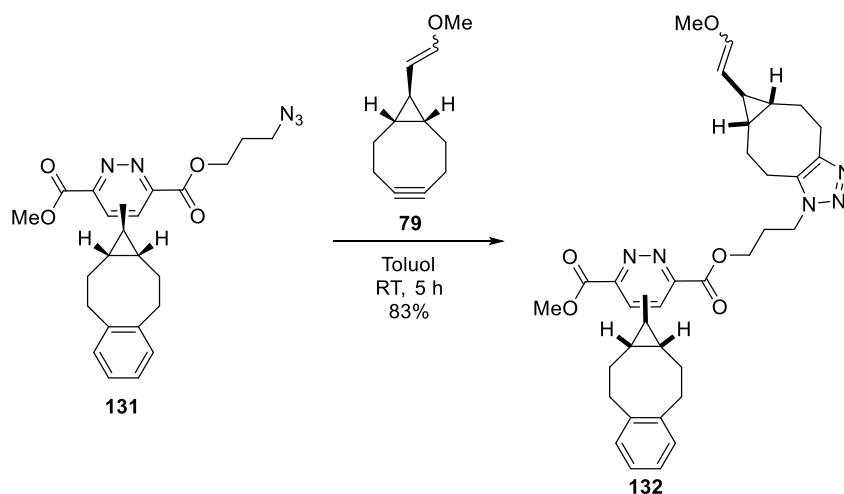
Schema 36. Oxidation von **129** mit nitrosen Gasen in Gegenwart eines Azids zum Produkt **130**.

Ob das neue Azid-haltige Tetrazin **130** ähnlich gut wie das symmetrische Tetrazin **29** mit einem Methylenolether reagiert und gleichzeitig orthogonal zur sequentiellen SpAAC ist, sollte durch Reaktion mit der monofunktionellen Basis **115** untersucht werden (Schema 37). In der DIELS-ALDER-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf konnte mit 2,20 Äquivalenten Enolether **115** und 1,00 Äquivalenten **130** nach 4 Minuten bereits vollständiger Umsatz des Startmaterials festgestellt werden. Das Pyridazin **131** wurde dann nach 6 stündiger Aromatisierung in Chloroform in 81% Ausbeute als 1:1 Regioisomerenmischung isoliert.^[103]



Schema 37. Azid-haltiges Tetrazin **130** reagierte mit Enolether **115** zum Pyridazin **131**.

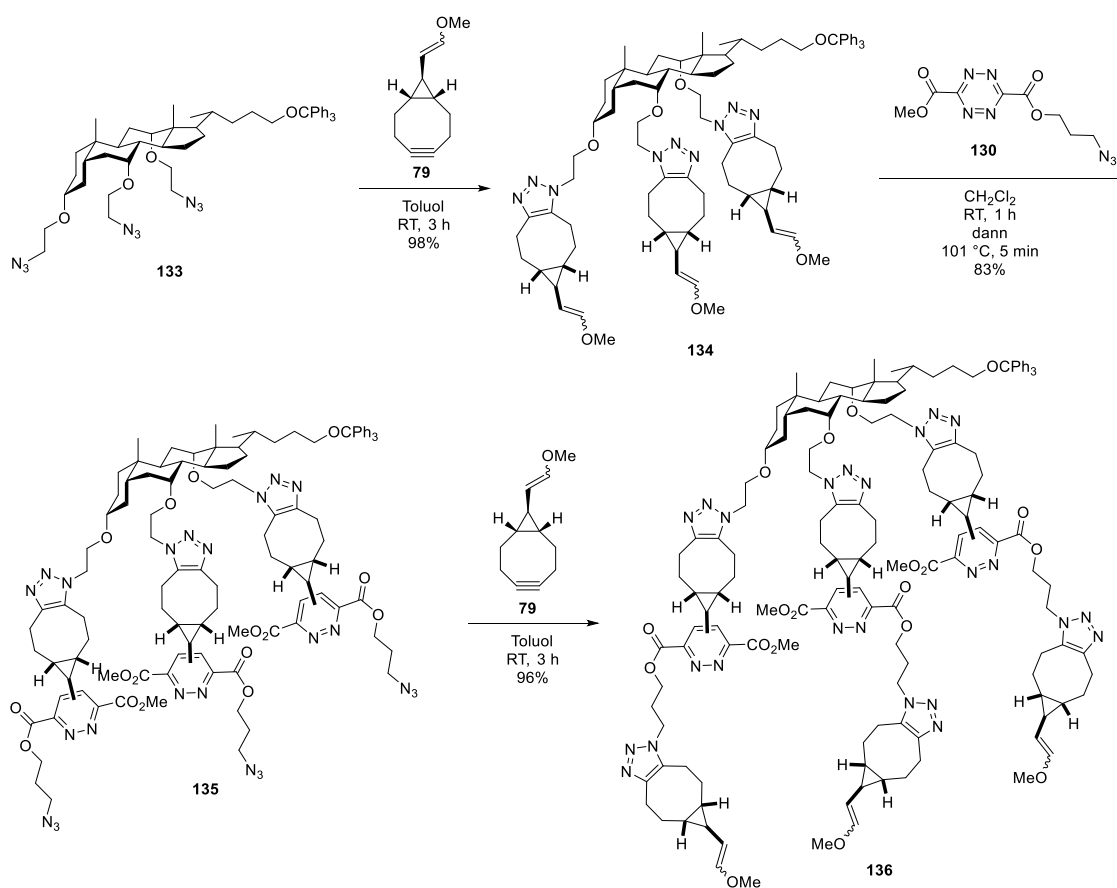
Durch $^1\text{H-NMR}$ Analytik des reisolierten Edukts, konnte im Vergleich der Stoffmengenverhältnisse errechnet werden, dass ausschließlich das (*E*)-Isomer von **115** reagiert hat. Ähnliche Beobachtungen wurden von SAUER 1990 publiziert, in denen (*E*)-1,2-Dimethoxyethen um einen Faktor von 20 schneller in einer IEDDA-Reaktion umgesetzt wurde als das (*Z*)-Isomer.^[108] Abschließend wurde durch SpAAC von **131** mit dem bifunktionellen Cyclooctin **79** die finale Sequenz zum Triazol **132** vollführt und bewiesen, dass Orthogonalität in beiden Reaktionen vorliegt (Schema 38).



Schema 38. SpAAC vom Azid **131** mit Cyclooctin **79** zum Triazol **132**.

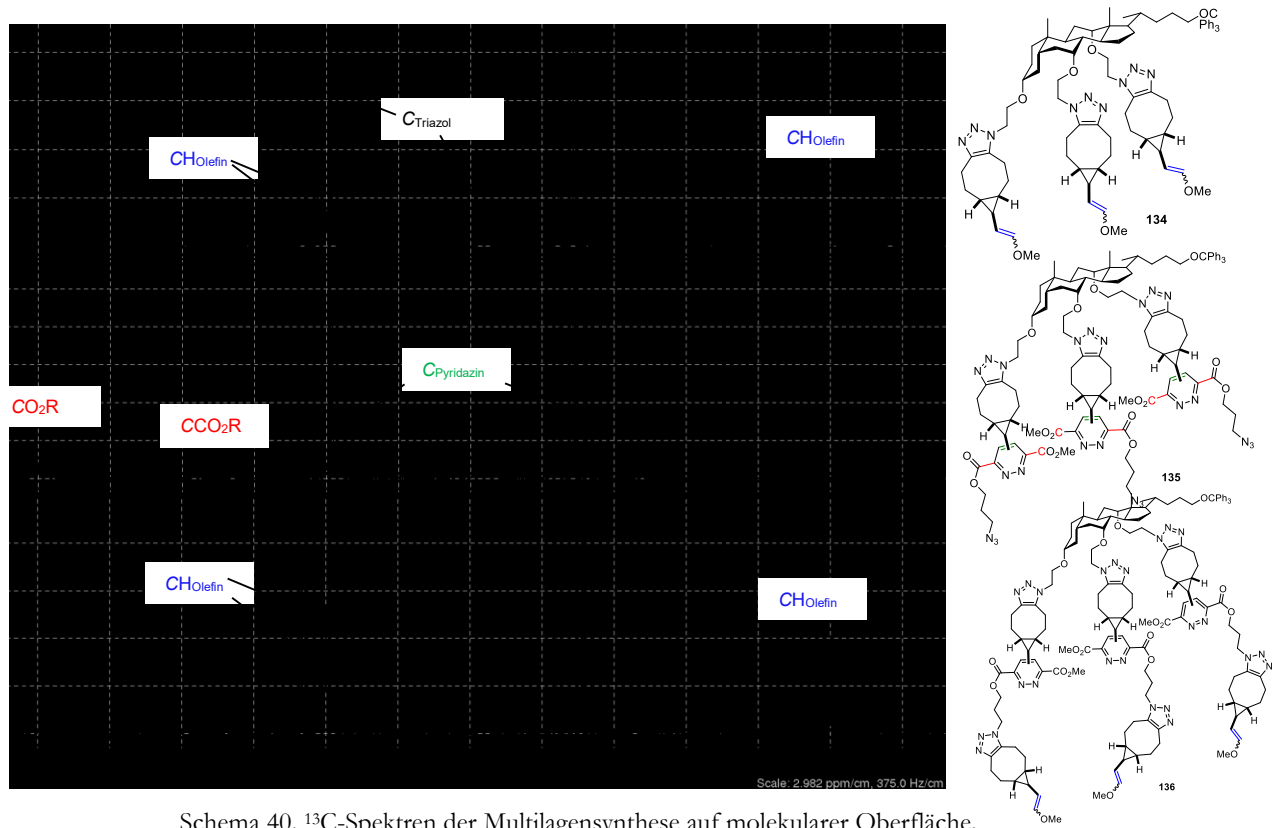
Mit dem Ziel der chemoselektiven Oberflächenfunktionalisierung von Silizium-(001) sollte die vorher linear demonstrierte SpAAC/IEDDA-Abfolge dann vielfach auf einer molekularen Oberfläche erprobt werden. Dazu wurde eine Azid-funktionalisierte Cholsäure **133** verwendet, die sich bereits in vorhergegangenen Arbeiten als geeignete, statische Basis zur Multilagensynthese erwies (Schema 39).^[90] Die initiale, dreifache SpAAC-Reaktion verlief in exzellenter Ausbeute zum Tristriazol **134** und der anschließende IEDDA war in Form von lateral

ausgerichteten Enolethern vorbereitet. Da in den vorhergegangenen IEDDA-Experimenten stets ein Überschuss des Enolethers zur Verfügung stand und daher das reaktivere (*E*)-Isomer die schnelle Reaktionszeit folgte, war an dieser Stelle fraglich wie effektiv die an die Oberfläche geknüpfte (*E/Z*)-Isomerenmischung reagierte. ¹H-NMR Analytik der Reaktionsmischung zeigte nach einer Stunde vollständigen Umsatz der (*E & Z*)-Enolether, sodass anschließend aromatisiert werden konnte und das Triazid **135** in ausgezeichneter Ausbeute erhalten wurde. Die anschließende Cycloaddition mit dem Azid-haltigen Tetrazin **130** finalisierte die Schichtsynthese.^[103]



Schema 39 Multilagensynthese auf molekularer Oberfläche mittels SpAAC und IEDDA.

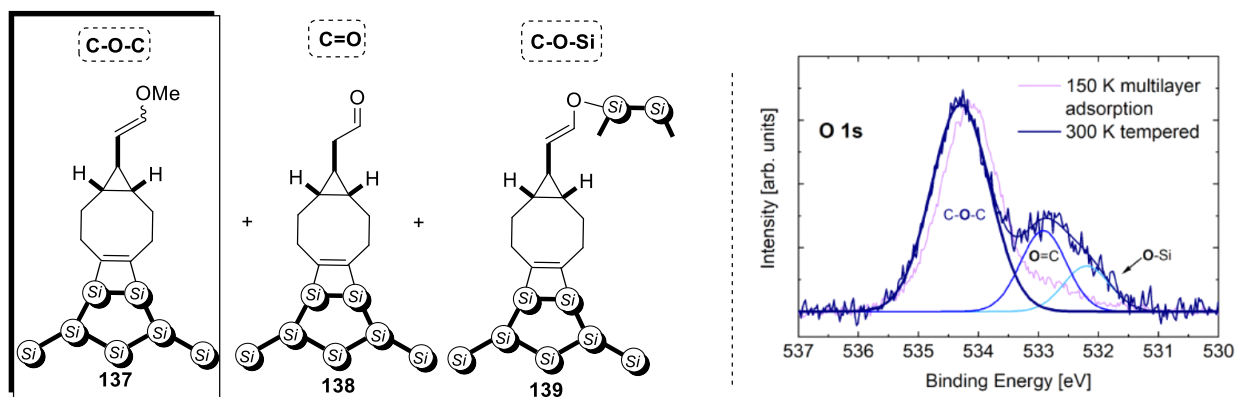
Unerwarteter Weise konnte für den Erfolg der Schichtsynthese vor Allem die ¹³C-NMR Analytik herangezogen werden, sodass in Schema 40 sehr anschaulich das Erscheinen und Verschwinden der Enolether-Signale sowie die neuen Pyridazin- und Triazol-Signale zu erkennen sind.



Schema 40. ^{13}C -Spektren der Multilagensynthese auf molekularer Oberfläche.

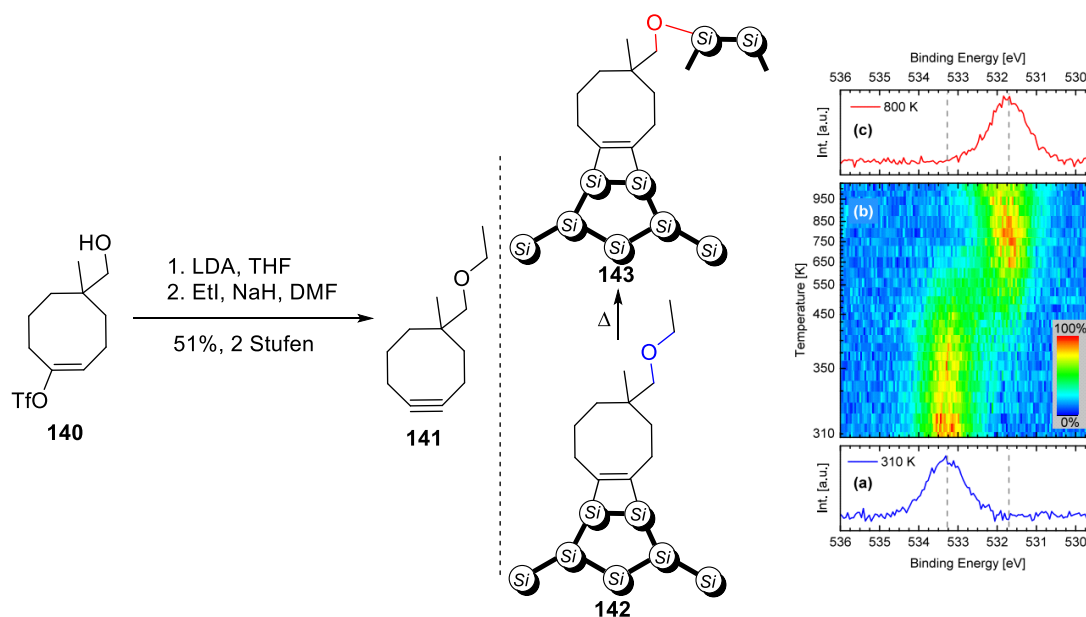
Folglich wurde demonstriert, dass sich die beiden bifunktionalen Bausteine **79** und **130** zur additivfreien Multilagensynthese bei Raumtemperatur in exzellenten Ausbeuten eignen.

Das nächste Etappenziel stelle daher die Applikation dieser Synthese auf Silizium-(001) dar. So konnten Kooperationspartner GLASER und LÄNGER (AG DÜRR), die ebenso die XPS-Messungen durchführten, das Cyclooctin **79** auf die hochreaktive Siliziumoberfläche über UHV-Dampfdeposition auftragen. Es wurden drei finale Adsorptionskonfigurationen anhand von XPS-Messungen beobachtet, die mit den in Schema 41 gezeigten Strukturen korrelieren.^[109]



Schema 41. Adsorptionskonfigurationen von **79** auf Silizium-(001) und entsprechende XPS-(O-1s)-Spektren.^[109]

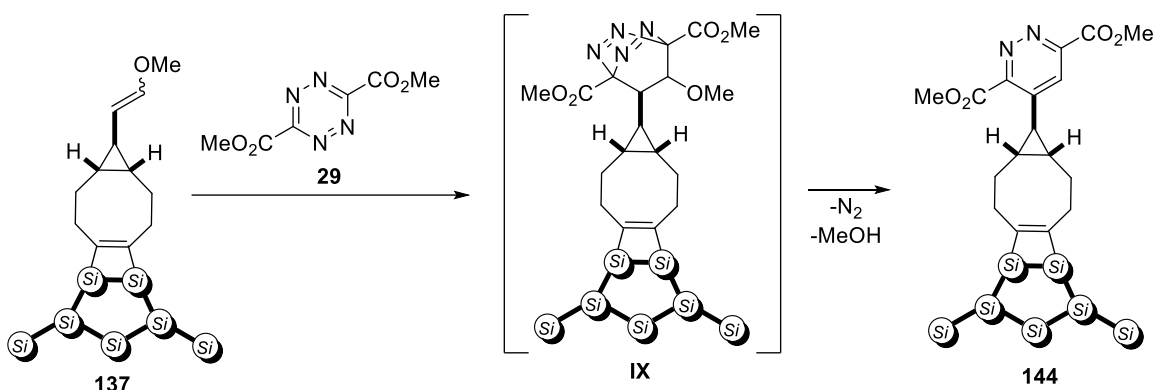
Im 1s Sauerstoff-Spektrum (Schema 41, rechts) ließ sich durch Multilagen-Adsorption bei 150 K zunächst die Sauerstoff-Bindungsenergie des intakten Methylenolethers erkennen. Wobei sich eine kleine Schulter bei 533 eV erkennen lässt, die auf minimale Dekomposition zum Aldehyd hinweist. In der tatsächlichen Ausführung des Experiments, nämlich der Monolagen-Adsorption bei 300 K erscheinen drei Spezies. Zur großen Mehrheit war das beabsichtigte Disilacyclobuten **137** präsent (ca. 70%).^[109] Die Zersetzung des Enolether zum jeweiligen Aldehyd **138** ist auch in Lösung nicht unbekannt und stelle damit eine antizipierte Beobachtung dar. Das Phänomen der Etherspaltung und das daraus resultierende, flach auf der Oberfläche liegende Molekül **139** mit kovalenter Bindung zum Sauerstoff konnte bereits in einer parallelen Arbeit beobachtet werden. Der Cyclooctin-Ethylether **141**, welcher zuerst von MÜNSTER synthetisiert wurde, konnte unter veränderten Bedingungen in den letzten zwei Stufen (EtI/NaH vs Meerweinsalz/Protonsponge) hergestellt werden (Schema 42, links).^[32] Mittels Synchrotron-Strahlung wurde in Echtzeit XPS-Experimenten unter Durchführung von GLASER, LÄNGER, HEEP und SILLY die chemoselektive Adsorption von **141** zu **142** sowie eine Temperatur-induzierte Etherspaltung zu **143** beobachtet (Schema 42, rechts).^[110,109]



Schema 42. Ethylether Synthese sowie XPS-Synchrotron-Messungen.

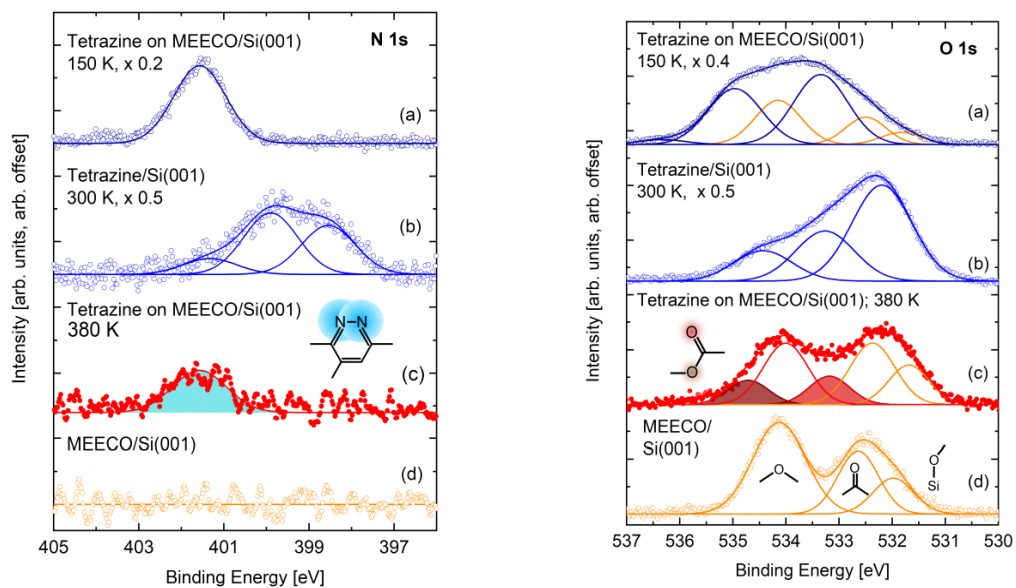
Identisch zur dritten Adsorptionskonfiguration **139** des Methylenolethers (Schema 41) ließ sich auch für **143** die Sauerstoff-Bindungsenergie bei 532 eV wieder erkennen, die eine C-O-Si Verknüpfung repräsentiert. Da diese, als auch die Aldehyd-Konfiguration gegenüber einem Tetrazin inert sein sollten und sich die Interpretation der XPS-Messungen als recht eindeutig herausstellte, wurde das Aufbringen einer zweiten Lage in der SFB-Kooperation adressiert.

Da die Synthese der zweiten Lage das Ziel dieser Arbeit und gleichzeitig auch ein Ziel der laufenden Förderperiode des SFB-1083 war, wurde die Option zur Synthese einer dritten Lage zunächst ausgeblendet. Das symmetrische, nicht-Azid-haltige Tetrazin **29**, sollte durch das Einbringen von nur einer neuen Stickstoff-Spezies eine Analyse der Ergebnisse vereinfachen (Schema 43). Die Experimente im UHV wurden von GLASER, FREUND und LÄNGER durchgeführt.



Schema 43. UHV-Synthese der zweiten Lage zum Pyridazin **144**.

Für das Disilacyclobuten **137** ließ sich in einer Referenzmessung zunächst kein Stickstoffsignal im 1s-Stickstoff-Spektrum erkennen (Schema 44, links (d)). Erneut sorgte eine Multilagen-Adsorption bei 150 K (Schema 44, links (a)) zur Feststellung der Stickstoff-Bindungsenergien des intakten Tetrazins **29** ohne kovalente Verknüpfung mit den Enolethern. Durch Erhitzen auf 300 K desorbierten die Tetrazine wieder. Erst ab einer Oberflächentemperatur von 380 K konnte ein neues Stickstoffsignal beobachtet werden (Schema 44, links (c)).^[111]

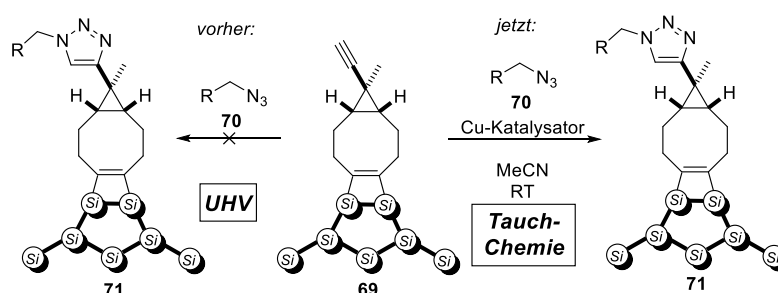


Schema 44. XPS-Messungen für die Reaktion von Tetrazin **29** mit Enolether **137** bei 380 K.^[111]

Durch einen Vergleich der Reaktion vom Tetrazin **29** mit der Siliziumoberfläche (Schema 44, links (b)) ließ sich diese für das neue Signal ausschließen. Da das neue Signal eine ähnliche Bindungsenergie wie das Edukt in der Multilagen-Adsorption aufwies, lag der Verdacht nahe, dass das Tetrazin erneut durch koordinative Wechselwirkungen mit der Oberfläche gemessen wurde. Allerdings konnte dies ausgeschlossen werden, da vorher eine vollständige Desorption erfolgte. Der Grund für die ähnliche Signalverschiebung ist die ähnliche chemische Umgebung der Stickstoffe zwischen Tetrazin **29** und Pyridazin **144**. Außerdem konnte im 1s-Sauerstoff-Spektrum nach erfolgreicher Reaktion eine Intensitätsverringerng des Enolether-Signals (C-O-C) festgestellt werden (Schema 44, rechts (d) vs. (c)). Einhergehend wurden die begleitenden Sauerstoff-Ester-Signale im selbigen Spektrum gemessen (Schema 44, rechts (c)). Letztendlich gelang es mit einer Kombination aus dem gespannten bifunktionalisierten Cyclooctin **79** und einem elektronenarmen Tetrazin **29** sequentiell bis zur zweiten Schicht eine additivfreie Synthese auf Silizium-(001) durchzuführen.^[111]

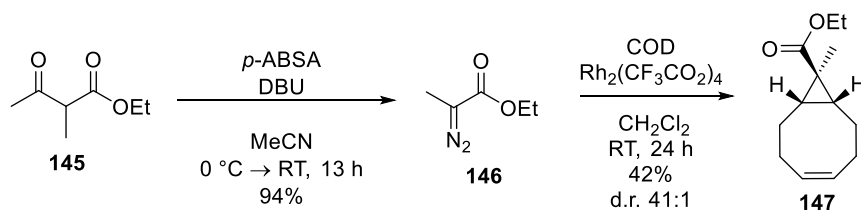
A.4.3 Tauchchemie mit CuAAC zur Synthese der zweiten Lage

In vorhergegangenen Arbeiten schlug die kovalente Aufbringung einer zweiten Schicht auf Silizium-(001) in Form einer 1,3-diploaren Cycloaddition des Azids **70** mit dem terminalen Alkin **69** fehl (Schema 45).^[95] Da der Einsatz eines Kupfer-Katalysators allerdings nur in Lösung möglich ist, sollten beide Verfahren kombiniert werden. Der bewährte erste Schritt würde durch Aufdampfen aus der Gasphase die erste definierte Schicht generieren und die zweite Lage würde durch das Eintauchen der passivierten Oberfläche in eine Lösung aus Azid **70** sowie einen Kupfer-Katalysator bewältigt werden (Schema 45).



Schema 45. Durch Tauchchemie sollte die Reaktion von **69** zu **71** gelingen.

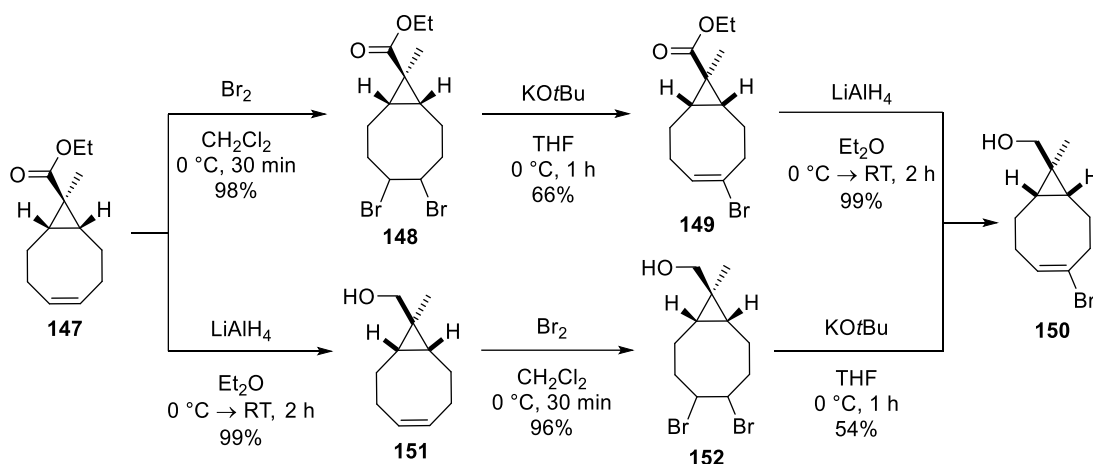
Zuerst wurde die Synthese des Bisalkins **55**, die erstmals von NIKODEMIAK durchgeführt wurde, adressiert.^[95] Beginnend mit einem REGITZ-Diazotransfer wurde Diazoverbindung **146** synthetisiert, welche danach als Rhodiumcarbenoid zum *exo*-Ester **147** umgesetzt wurde (Schema 46).^[112,90] Im Vergleich zur Methylenolether-Synthese limitierte das quartäre Zentrum an diesem Cyclopropylring die Skalierungsmöglichkeiten, da entstehende Diastereomere säulenchromatographisch getrennt werden mussten und nicht durch Epimerisierung ineinander überführt werden konnten.



Schema 46. Diazotransfer und Rhodium-katalysierte Cyclopropanierung zum *exo*-Ester **147**.

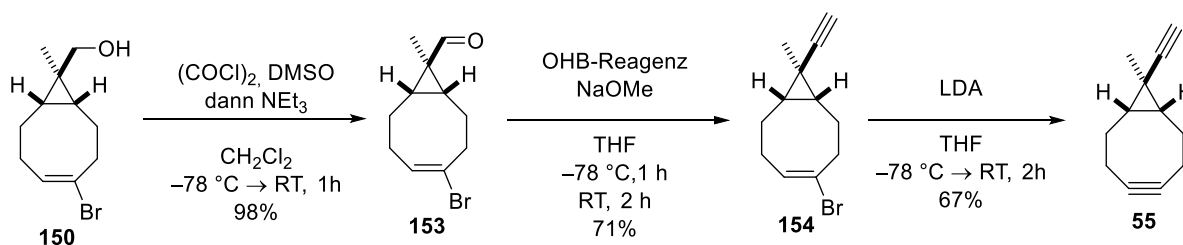
Der Ester wurde danach in zwei verschiedenen Reihenfolgen weiter zum Vinylbromid **150** synthetisiert (Schema 47). Die bekannte Strategie,^[95] die Dehydrohalogenierung in Anwesenheit

des Alkoholats durchzuführen, erfolgte in geringerer Ausbeute. Stattdessen konnte auf der Stufe des Esters eine höhere Ausbeute in der Eliminierungsreaktion erhalten werden. Die Standard-Operationen wie Bromierung und Reduktion verliefen, wie an anderen Systemen bereits etabliert, in exzellenter Ausbeute.



Schema 47. Synthese des Vinlybromids **150** auf zwei verschiedenen Wegen.

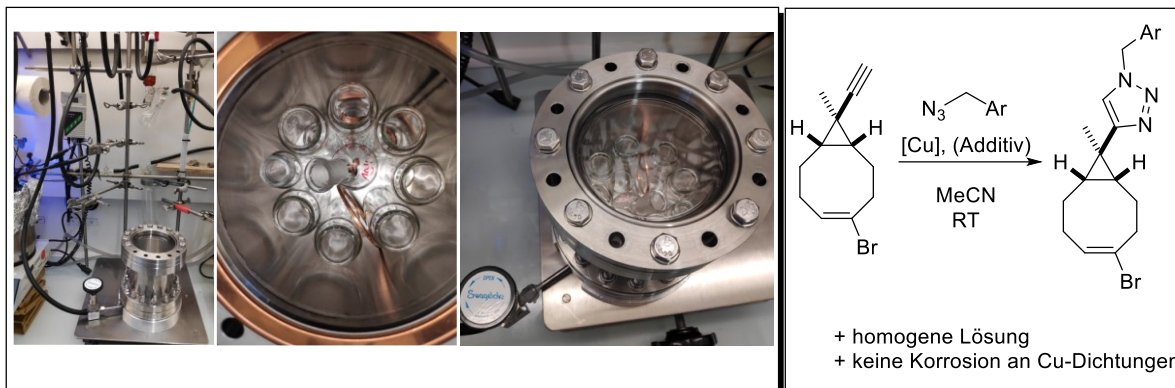
Final wurde durch SWERN-Oxidation und OHIRA-BESTMANN-Reaktion das terminale Alkin **154** synthetisiert. Dabei wurde bei letzterer von den beschriebenen Bedingungen abgewichen, da die Ausbeute mit K_2CO_3 statt NaOMe nicht reproduziert werden konnten.^[95] Die finale Eliminierung fand analog zu früheren Synthesen mit LDA bei tiefen Temperaturen statt.



Schema 48. Synthese des Bisalkin **55**.

Eine wichtige Anforderung an die Reaktion zur Generierung einer zweiten Schicht in einer Tauchlösung war, dass die Durchführung bei Raumtemperatur und ohne Wasser in Acetonitril stattfinden musste. Daher wurde auf der Stufe des Vinylbromids **154** nach passenden Bedingungen gesucht (Schema 49, rechts). Um Realbedingungen zu simulieren war es wichtig, dass diese Versuche in einer Edelstahlkammer mit Kupferdichtungen unter Acetonitril-

Atmosphäre stattfanden (Schema 49, links). Es wurde außerdem beobachtet, ob Korrosion an den Kupferdichtungen entstand und ob eine homogene Lösung die Reinigung der Apparatur nach dem Tauchexperimenten problemlos ermöglichte.

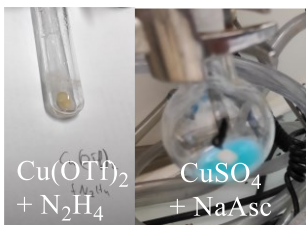


Schema 49. links: Edelstahl-Testkammer , rechts: CuAAC-Anforderungen zur Synthese mittels Tauchchemie.

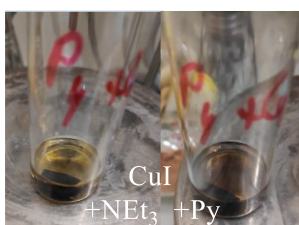
Die Umsetzungen ($\text{CuSO}_4 + \text{NaAsc} / \text{Cu}(\text{OTf})_2 + \text{N}_2\text{H}_4 / \text{CuSO}_4 + \text{N}_2\text{H}_4$) zur *in situ* Erzeugung von Kupfer(I) disqualifizierten sich, da trotz Reaktion zum Triazol-Produkt **154** keine homogene Lösung erhalten werden konnte. Wasser war essentiell um die Reduktionsmittel zu lösen (Abbildung 2).

Eine andere Variante stellte der direkte Einsatz von Kupfer(I)-Salzen in Kombination mit einer Aminbase, wie Triethylamin oder Pyridin, dar. Diese Strategie funktionierte zunächst sehr gut, doch die Kupferdichtungen korrodierten bedingt durch die Aminbase. Der Einsatz dieser war für Umsatz der Reaktion jedoch unverzichtbar.

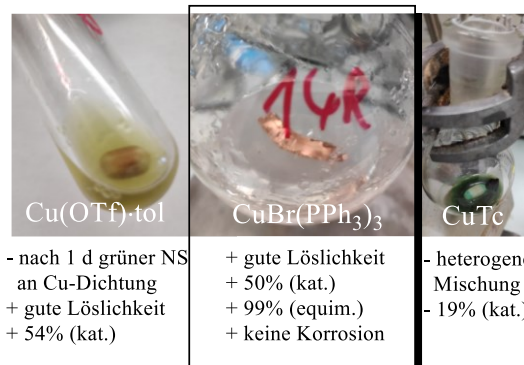
Die besten Ergebnisse wurden mit sehr gut löslichen Kupfer(I)-Komplexen, wie $\text{Cu}(\text{OTf}) \cdot \text{Toluol}$, $\text{CuBr}(\text{PPh}_3)_3$ und CuTc erzielt. So schien $\text{Cu}(\text{OTf}) \cdot \text{Toluol}$ zunächst geeignet zu sein, da der katalytische Einsatz (0.3 Äq.) des Komplexes in einer homogenen Lösung das Triazol in 54% Ausbeute erzielte. Allerdings war noch am gleichen Tag Korrosion an den Kupferdichtungen zu erkennen. Alle Anforderungen konnte der $\text{CuBr}(\text{PPh}_3)_3$ -Komplex erfüllen, da dieser exzellente Löslichkeit nach Hinzugabe des Azids zeigte, keine Korrosion verursachte und gleichzeitig eine akzeptable Ausbeute in der katalytischen Umsetzung (0.2 Äq.) folgte.

Cu(II) + Additiv

- schlechte Löslichkeit ohne H₂O
- Umsatz eher schlecht

Cu(I) + Amin

- Korrosion an Cu-Dichtungen
- + exzellenter Umsatz

Cu(I)Komplex

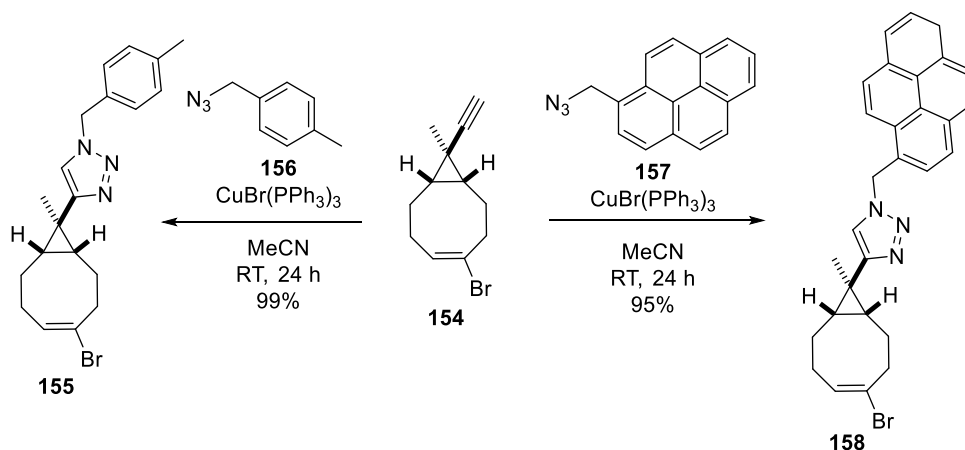
- nach 1 d grüner NS an Cu-Dichtung
- + gute Löslichkeit
- + 54% (kat.)

- + gute Löslichkeit
- + 50% (kat.)
- + 99% (equim.)
- + keine Korrosion

- heterogene Mischung
- 19% (kat.)

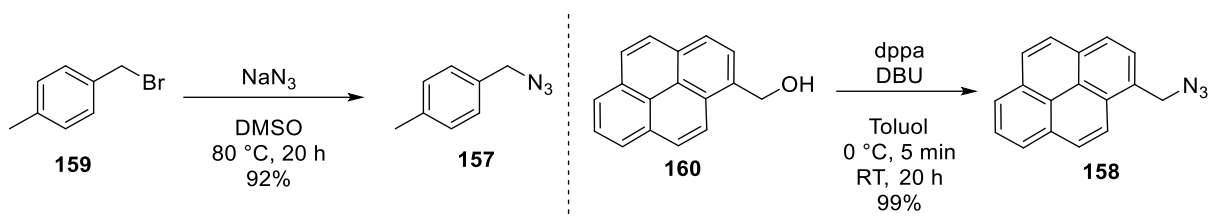
Abbildung 2. Verschiedene System wurden für die CuAAC-Reaktion untersucht.

Um die experimentellen Bedingungen der Tauchchemie in der MLD-Kammer (*molecular layer deposition*) zu simulieren, wurden folgende Aspekte beachtet: Die Moleküle auf der Silizium-Oberfläche würden später einer Stammlösung aus Kupfer-Katalysator, Azid sowie Acetonitril ausgesetzt werden, die schon mehrere Tage vorher angesetzt wurde. In dieser Stammlösung befindet sich ein großer Überschuss an Reagenzien in Relation zu den wenigen Molekülen auf der Silizium-Oberfläche. Deshalb wurde, wie in Schema 50 gezeigt, das Vinylbromid **154** mit einer 3 Tage alten Stammlösung aus 8 Äquivalenten Azid **156** und 1 Äquivalent Kupfer-Katalysator in Gegenwart von Kupferdichtungen unter Acetonitril-Atmosphäre umgesetzt. Die analogen Bedingungen konnten außerdem mit einem Azido-Pyren **157** reproduziert werden.



Schema 50. Benzylazid und Pyrenazid reagierten zu den jeweiligen Triazolen **155** und **158** in exzellenter Ausbeute.

Die eingesetzten, literaturbekannten Azide wurden zuvor einerseits durch nukleophile Substitution des Benzylbromids **159** mit Natriumazid sowie durch Azid-MITSUNOBU eines Alkohols **160** mit dppa synthetisiert (Schema 51).^[113,114]



Schema 51. Literaturbekannte Synthesen der Azid-Verbindungen **157** und **158**.

Mit dem funktionierenden Testsystem in Lösung wurde dann die Reproduktion der Synthese vom Kooperationspartner (GLASER, LÄNGER, HEEP) auf Silizium getestet. Eine große Herausforderung stellte dabei die Schnittstelle zwischen nasschemischer Synthese in Glasgeräten und der Unterdruck-Edelstahl-Apparatur dar. Vor Allem in Bezug auf die Transportkette und das Umfüllen der Chemikalien wurden in Zusammenarbeit mit GLASER Verfahren entwickelt, die eine Wasser- und Sauerstoff-freie Logistik ermöglichten (Abbildung 3). So wurde eine ausgeheizte, unter $\sim 10^{-6}$ mbar stehende Edelstahl-Kammern über ein Ventil mit einem Septum versehen, wobei auf den Raum zwischen diesen Einheit über die SCHLENK-Line ein Unterdruck von $\sim 10^{-3}$ mbar erzeugt werden konnte. Die entsprechende Stammlösung wurde dann mit einer Umdrück-Kanüle durch Unterdruck in diese Vorkammer gespült und simultan wurde das Ventil zur größeren Kammer geöffnet. Sobald sich der Lösungsmittelstand des Vorlagekolbens dem letzten Zehntel näherte, wurden die Ventile verschlossen, sodass wenn möglich kein Inertgas in die Edelstahl-Kammer gezogen wurde.

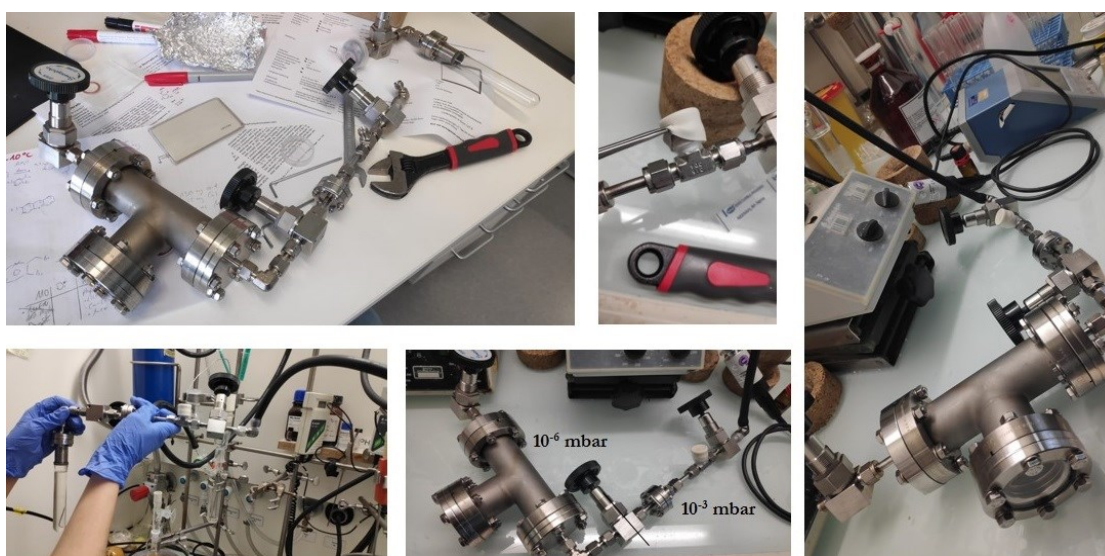
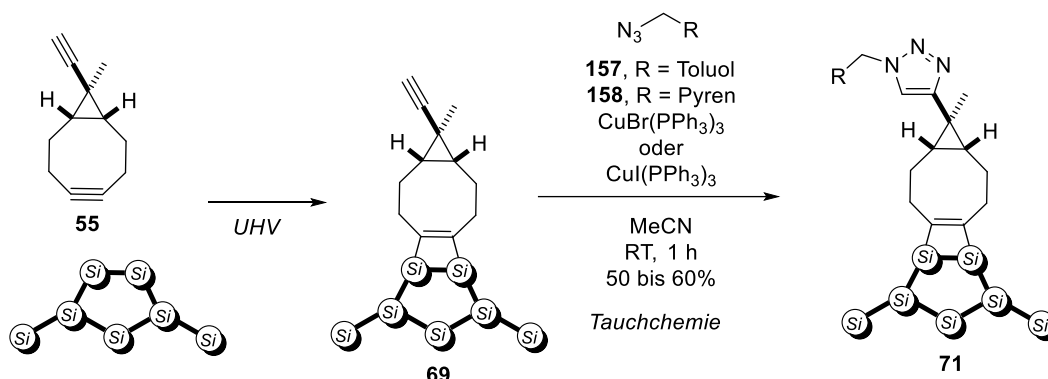


Abbildung 3. Schnittstelle zwischen Lösungsmittelchemie und Unterdruck-Kammern wurde durch diese Apparatur ermöglicht.

So konnte nach der Gasphasen-Auftragung des Bisalkins **55** im UHV sowohl mit Benzylazid **157** als auch mit Pyrenazid **158** erfolgreich die Synthese durch Tauchchemie zur zweiten Lage in Form von Triazolen **71** erfolgen (Schema 52).^[115]



Schema 52. Mittels Tauchchemie konnte auch für Bisalkin **55** die zweite Schicht synthetisiert werden.

Analog zur IEDDA-Schichtsynthese konnte durch 1s-Stickstoff-XPS-Messungen erneut die erfolgreiche Bildung eines N-Heterocyclus verfolgt werden. Es wurde außerdem demonstriert, dass bei einer Monolage von **55** auf der Siliziumoberfläche keine Reaktion mit Acetonitril stattfindet und anhand der relativen Intensitätssteigerung eine Ausbeute von 50-60% erhalten wurde.^[115]

Die XPS-Messung zeigte vier verschiedene Signale, wobei die zwei größten dieser neuen Signale direkt den Bindungsenergien der Triazol-Stickstoffe zugeordnet werden konnten (Abbildung 4; links). Das Signal bei 402 eV korreliert dabei mit dem N-N-N Atom und das Signal bei 401 eV mit den N-N-C Atomen. Geringfügige Reste des Kupfer-Katalysators auf der Oberfläche koordinierten das entstandene Triazol wodurch sich das Signal bei 399 eV erklären ließ. Einhergehend mit früheren Ergebnissen ließ sich letztendlich das vierte, kleine Signal bei 398 eV zur direkten Oberflächen-Reaktion des Azides zum Stickstoff-Silizium-Dimer-Dreiring zuordnen.^[115]

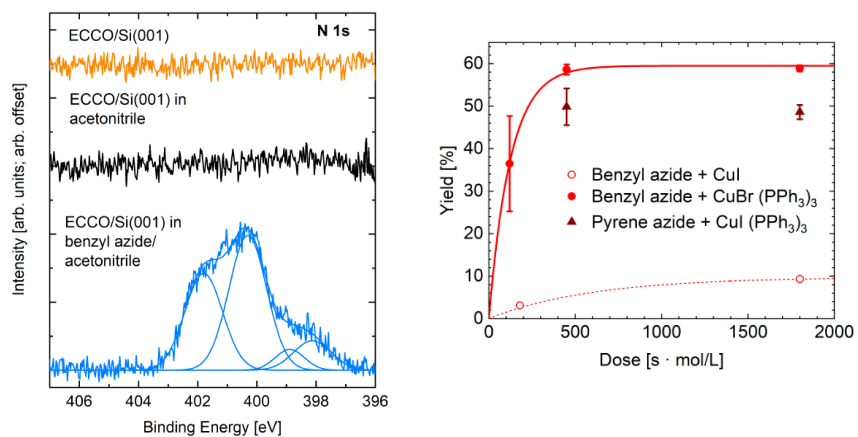


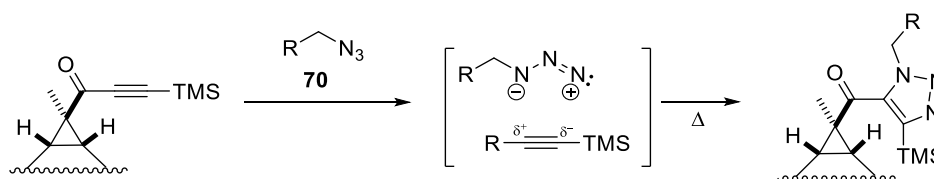
Abbildung 4. links: 1s-N-XPS-Messungen, rechts: Ausbeute verschiedener Triazole aus terminalem Alkin **69**.

Letztendlich konnte auch auf diesem Weg mit dem Bisalkin **55** chemoselektive Adsorption auf Silizium und anschließende Tauchchemie zur Bildung der zweiten organischen Lage stattfinden.

A.4.4 Andere bifunktionalisierte Cyclooctine

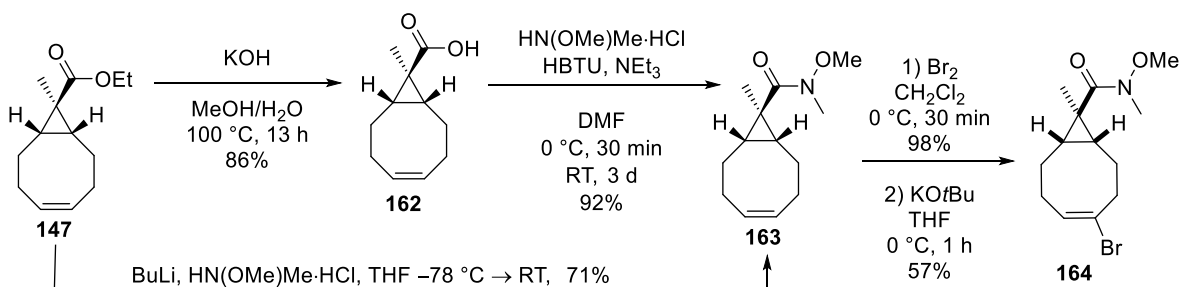
Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene bifunktionalisierte Cyclooctine synthetisiert. Nicht alle qualifizierten sich zur näheren Untersuchung bezüglich einer chemoselektiven Multilagen-Synthese auf Silizium-(001). In diesem Kapitel wird auf die Synthese dieser und deren Folgechemie eingegangen.

Um den Einsatz von Kupfer für die 1,3-dipolare Cycloaddition von Alkinen und Aziden zu vermeiden, könnte die terminale Dreifachbindung durch Polarisierung aktiviert werden (Schema 53). Der Trimethylsilyl-Substituent soll durch den β -Silizium-Effekt eine positive Ladung stabilisieren. Die Polarisierung sowie der sterische Anspruch sollen außerdem die Regioselektivität diskriminieren.^[116]



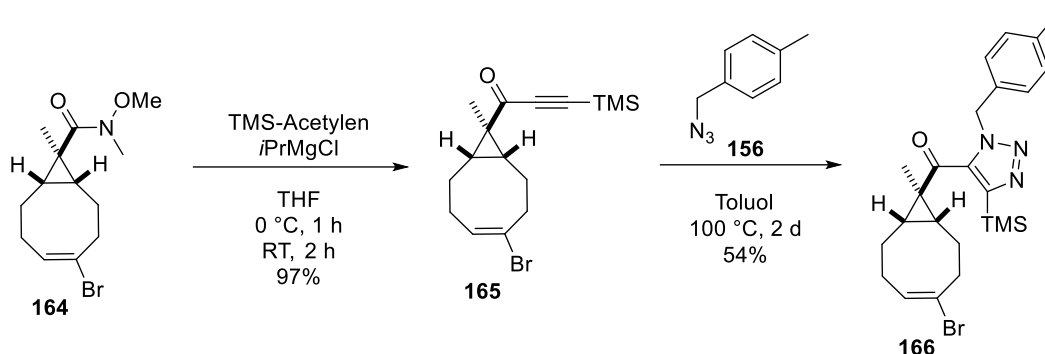
Schema 53. TMS-Alkinon könnte additivfrei, thermisch-initiiert mit einem Azid reagieren.

Die entsprechende Synthese verlief über die Generierung des bekannten Weinrebamid-Vinylbromids **164** (Schema 54).^[95] Dieses wurde einerseits durch Verseifung des *neopentyl*-Esters **147** zur Säure **162** und anschließender Kupplung, sowie durch direkte Amidierung mit lithiierten Weinrebamin synthetisiert. Letztere Durchführung war trotz geringerer Ausbeute die überlegene Methode, da sie zeitlich kürzer und mit signifikant weniger Aufwand verbunden war. Analog zu anderen Cyclooctin-Synthesen konnte durch Bromierung und Eliminierung das Vinylbromid **164** in guter Ausbeute isoliert werden.^[95]



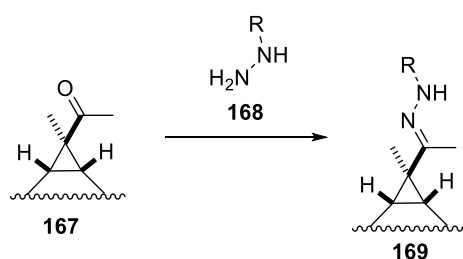
Schema 54. Synthese des Weinrebamids **164** auf zwei verschiedenen Wegen.

Danach erfolgte ein nukleophiler Angriff des *in situ* generierten TMS-Acetylen-GRIGNARDS zum Alkinon **165** (Schema 55). Allerdings konnte erst ab 100 °C Umsetzung des Alkinons zum Triazol **166** observiert werden. Die beobachtete Reaktion war zwar regioselektiv, jedoch sehr langsam und eignete sich daher nicht für weitere Untersuchungen.



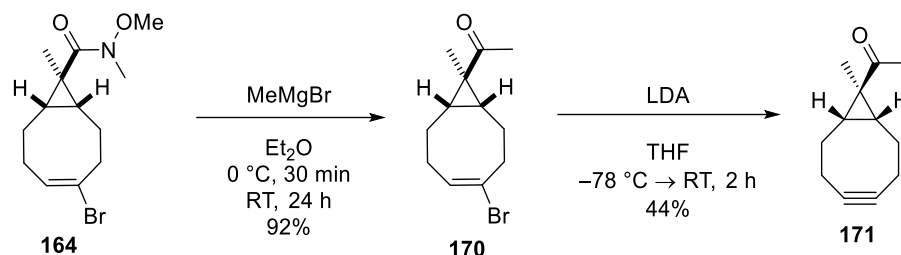
Schema 55. Vorbereitung und Durchführung der regioselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition.

Ebenso war eine Kondensationsreaktion der Carbonyl-Verbindung **167** mit einem Hydrazin **168** als Schicht-vermittelnder Schritt denkbar. Deshalb wurde die Reaktion von einem bekannten Achtring-Keton mit Hydrazinen zur Hydrazon-Bildung getestet.



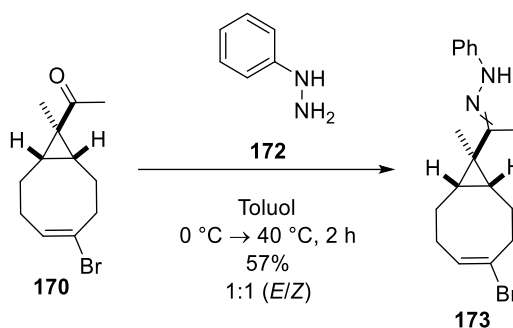
Schema 56. Hydrazon-Synthese als Schicht-vermittelnde Reaktion.

Dazu erfolgte eine Methylierung mit Methyl-GRIGNARD vom Weinrebamid **164** zum Keton **170** und die anschließende Eliminierung mit LDA ergab das literaturbekannte Cyclooctin **171** in moderater Ausbeute (Schema 57).^[95]



Schema 57. Synthese des Keton-funktionalisierten Cyclooctins **171**.

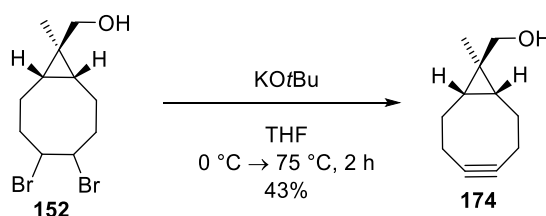
Wie auch bei anderen Synthesen wurde für die Erprobung der Schicht-bildenden Reaktion das andere Ende des Achtrings als Vinylbromid geschützt. So konnte mit **170** und Phenylhydrazin (**172**) eine äquimolare Mischung aus dem (*E/Z*)-Hydrazon **173** erhalten werden (Schema 58).



Schema 58. Hydrazone-Bildung aus Keton **170** und Phenylhydrazin (**172**) bei $40\text{ }^\circ\text{C}$.

Die additivfreie Hydrazone-Bildung in *neopentyl*-Position verlief in moderaten Ausbeuten und das erhaltene Produkt **173** war zudem sehr labil. In Anbetracht der vielversprechenden Click-Reaktionen und den hier aufgezeigten Schwächen der Hydrazone-Bildung, wurde die Kondensations-Strategie mit geringer Priorität eingegliedert.

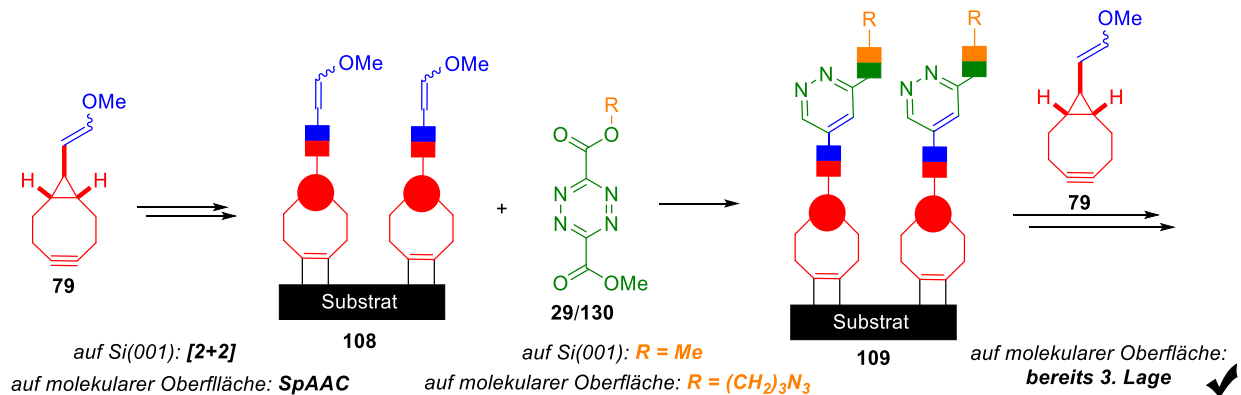
Ein weiteres untersuchtes Molekül stellt das Cyclooctin **174** dar,^[95] welches mit einem Säurechlorid zum entsprechenden Ester reagieren könnte (Schema 59). Der außergewöhnlich stabile Cyclooctin-Alkohol **174** wurde vom Kooperationspartner auf Silizium-(001) aufgetragen, ließ aber bis zum Ende dieser Arbeit keine eindeutige Interpretation der Ergebnisse zu.



Schema 59. Cyclooctin-Alkohol **174** wurde durch doppelte Eliminierung bei $75\text{ }^\circ\text{C}$ synthetisiert.

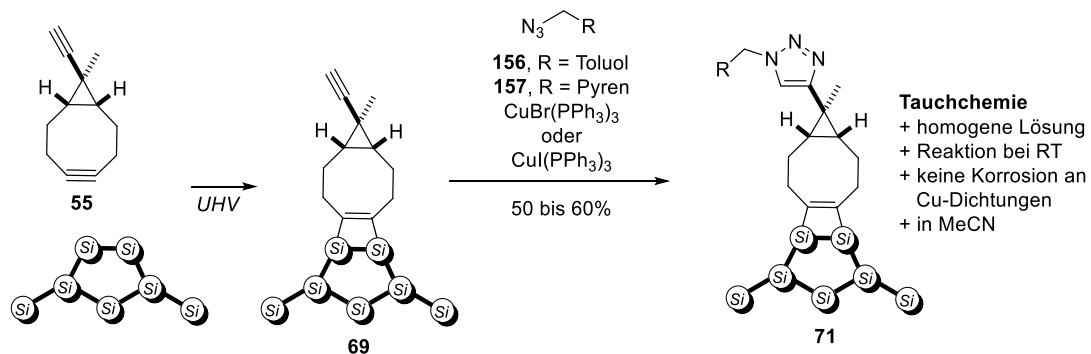
A.5 Zusammenfassung von Teil A

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde eine additivfreie Schichtsynthese in Lösung erprobt. Dazu konnte das Enoether-funktionalisierte Cyclooctin **79** mit dem Azid-haltigen Tetrazin **130** selektiv, schnell, bei Raumtemperatur und in hohen Ausbeuten umgesetzt werden. Auf einer Azid-bedeckten, molekularen Oberfläche konnten durch sequentielle Abfolge von SpAAC und IEDDA drei Schichten synthetisiert werden.^[103] Die demonstrierte Schichtsynthese wurde dann auf Silizium-(001) von der AG DÜRR reproduziert.^[111] So gelang es zum ersten Mal die zweite Schicht in Form von Pyridazinen im Ultrahochvakuum zu synthetisieren (Schema 60).



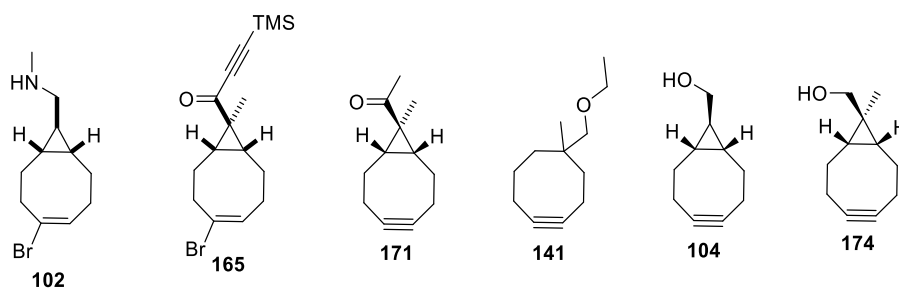
Schema 60. Sequentielle, additivfreie Synthese durch SpAAC und IEDDA auf verschiedenen Substraten.

Da im Ultrahochvakuum mit dem terminalen Alkin **69** keine 1,3-dipolare Cycloaddition erfolgte (Schema 61),^[95] wurde eine neue Versuchsdurchführung zur Synthese der zweiten Lage erforscht. Nach der Gasphasenaufbringung von **55** wurde durch das Eintauchen der Oberfläche in eine Stammlösung aus Azid **156** und CuX(PPh₃)₃ (X = Br, I) in Acetonitril ebenfalls eine zweite Schicht durch Tauchchemie synthetisiert.^[115] Um diese Strategie zu ermöglichen, musste im Vorlauf eine mit der MLD-Kammer kompatible CuAAC-Reaktion gefunden werden und Verfahren an der Schnittstelle Oberflächenphysik/Lösungsmittelchemie erarbeitet werden.



Schema 61. Mittels Tauchchemie konnte auch für Bisalkin **55** die zweite Schicht synthetisiert werden.

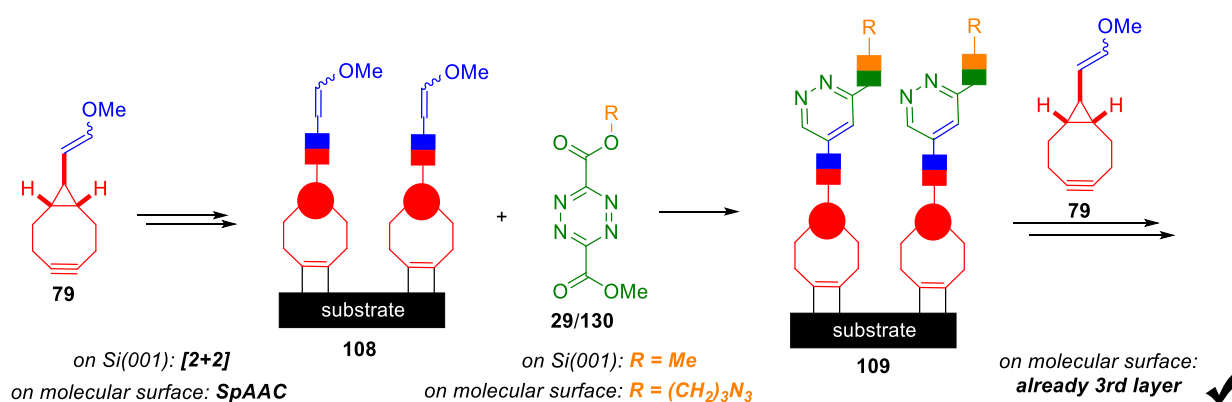
Neben dem Enoether **79** und dem Bisalkin **55** wurden auch andere Cyclooctine synthetisiert und meist auf der Stufe des Vinylbromids bezüglich einer Schicht-vermittelnden Reaktion überprüft. SuFEx, Hydrazone-Bildung, Veresterung und 1,3-dipolare Cycloaddition nahmen dabei gegenüber den anderen beiden Click-Reaktionen eher untergeordnete Rollen ein. In Schema 62 sind die am anderen Ende des Alkins/Vinylbromids installierten Funktionalitäten, die für diese Reaktionen notwendig waren, aufgeführt. Zusätzlich wurden die literaturbekannten Cyclooctine **141** und **174** im Rahmen der Kooperation mit der AG DÜRR bezüglich ihres Verhalten auf Silizium-(001) untersucht.^[110]



Schema 62. In dieser Arbeit synthetisierte Achtringe.

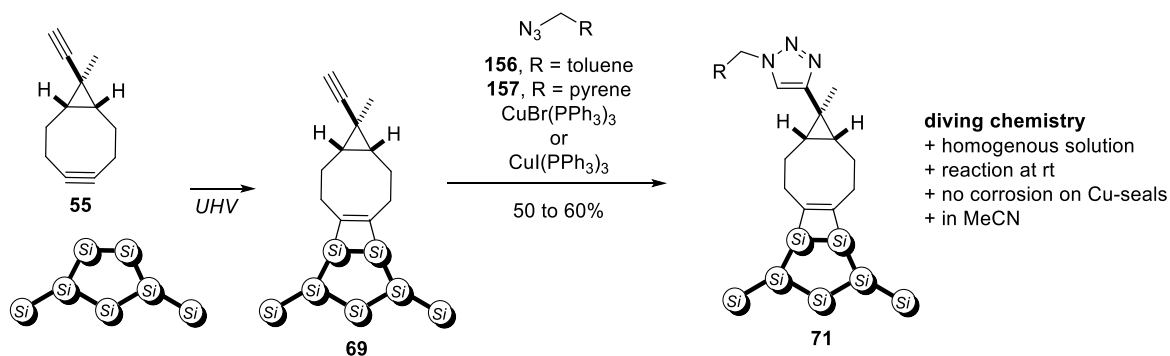
A.6 Summary of Part A

By employing a bifunctional, strained cyclooctyne **79** and an azide-incorporated tetrazine **130** an additive-free, sequential layer-by-layer synthesis was demonstrated (Scheme 63). The conversion was selective, fast, high-yielding and running at room temperature. The ligation steps in means of SpAAC and IEDDA were first exhibited on a cholic acid derived triazide.^[103] Subsequently the synthesis was examined on silicon(001) in cooperation with AG DÜRR. After the selective [2+2]-reaction of the strained triple bond with silicon dimers, a tetrazine reacted within IEDDA to the corresponding pyridazine and a second layer was built for the first time in UHV.^[111]



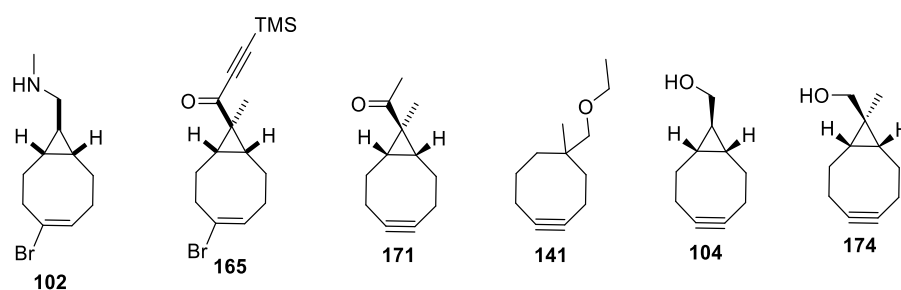
Scheme 63. Sequential, additive-free synthesis by employing SpAAC and IEDDA on different substrates.

Since in a previous work^[95] the terminal alkyne **69** did not react in UHV within a 1,3-dipolar cycloaddition, a new strategy in order to synthesize a second layer for this bifunctional cyclooctyne was established (Scheme 64). By diving the organic-semiconductor interface into a stain solution of azide **156** and $\text{CuX}(\text{PPh}_3)_3$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}$) in acetonitrile, a second layer was successfully achieved in cooperation with AG DÜRR.^[115] To facilitate the reaction, suitable conditions were investigated on a test system with particular requirements (Scheme 64).



Scheme 64. By diving the terminal alkyne **69** into a stain solution, a second layer was successfully achieved.

In addition to enol ether **79** and bisalkyne **55** different cyclooctynes and 8-membered-ring-vinyl bromides were investigated towards their applicability for an additive-free layer-by-layer synthesis. SuFEx, hydrazone-formation, esterification and 1,3-dipolar cycloaddition were inferior to SpAAC & IEDDA. In Scheme 65 functionalities on the other side of the strained alkyne/vinyl bromide for the just named reactions are shown. Especially the literature known cyclooctynes **141** and **174** were synthesized to investigate their interaction with the silicon surface in cooperation with AG DÜRR.^[110]



Scheme 65. Various functionalized 8-rings synthesized in this work.

A.7 Experimental

The experimental part is written in English to ease subsequent publications.

A.7.1 General Methods

Setup: As far as not mentioned, all synthetic reagents were used without further purification. Water and air-sensitive reactions were performed under inert gas atmosphere with flame- or oven-dried glassware.

Solvents: High boiling residues were removed from solvents by rotary evaporation at 40 °C. Water was purified by ion exchange. Dichloromethane was refluxed over CaH₂, methanol was refluxed over Mg-chips, both were subsequently distilled and stored under argon. Diethyl ether and tetrahydrofuran were previously dried over KOH, while diethyl ether was afterwards refluxed over SOLVONA®-pearls and tetrahydrofuran over Na/benzophenone, both were distilled and stored under argon.

NMR: ¹H-NMR and ¹³C-NMR measurements were performed with a BRUKER probe head applying spectrometers AV-II 300 MHz, AV-III HD 300 MHz, AV-III 500 MHz and AV-II 600 MHz. The chemical shift δ (ppm) = 0.00 is calibrated against tetramethylsilane. Multiplicity is abbreviated as s = singlet, d = duplet, t = triplet, q = quartet, quin = quintet. All experiments were analyzed with the software BRUKER TOPSPIN 4.0.6.

Table 2. Applied deuterated solvents and their chemical shift.

solvents	¹ H δ (ppm)	¹³ C δ (ppm)
CDCl ₃	7.26	77.16
CD ₂ Cl ₂	5.32	53.84
DMSO-d ₆	2.50	39.52
D ₂ O	4.79	-
C ₆ D ₆	7.16	128.39
MeOD-d ₄	3.31	49.00

TL-/column chromatography: R_F-values were determined by TLC on silica covered glass plates with fluorescence indicator F₂₅₄ by MERCK. Column chromatography was performed on silica gel by MACHEREY-NAGEL as stationary phase (particle diameter 0.04 - 0.063 mm). Concerning column size, mass of used silica and fraction size, criteria of STILL were applied.^[17]

Potassium permanganate dip: 3.00 g KMnO₄, 20.0 g Na₂CO₃, 240 mL water, 0.20 g NaOH.

Infrared spectroscopy: IR spectra were measured with a device from BRUKER (IFS 200). Repetances are denoted in cm^{-1} and intensities are segmented in s (strong), m (middle), w (weak).

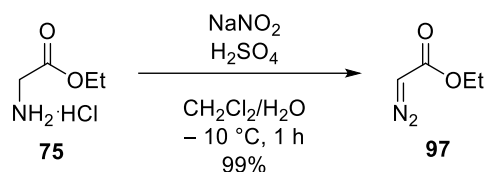
Mass spectrometry: Measurements were recorded with a LTQ-FT mass spectrometer from THERMO FISHER SCIENTIFIC (ESI & APCI) and with a MAT95 from FINNIGAN (EI). Measurements were performed by the mass department of Philipps-Universität Marburg.

Melting point: Measurements were performed in glass capillaries with the setup MP70 METTLER TOLEDO.

Physical data: For each reagent the molecular mass is given in g/mol and the density is given in g/cm^3 given in square brackets.

A.7.2 Synthesis of Enol Ether functionalized Cyclooctyne

Ethyl 2-diazoacetate (97)



glycine ethyl ester hydrochloride [M 139.58]	1.00 equiv.	287 mmol	40.0 g
NaNO ₂ [M 69.00]	1.20 equiv.	344 mmol	23.7 g
H ₂ SO ₄ [M 98.08, ρ 1.83]	0.05 equiv.	14.3 mmol	0.70 mL
CH ₂ Cl ₂ /water [1:1]			320 mL

According to a literature procedure,^[101] a solution of NaNO₂ (23.7 g, 344 mmol, 1.20 equiv.) in water (80.0 mL) was added to a solution of glycine ethyl ester hydrochloride (40.0 g, 287 mmol, 1.00 equiv.) in CH₂Cl₂ (160 mL) and water (80.0 mL) at -10 °C. After stirring for 10 min at the same temperature, a 5wt% aqueous solution of H₂SO₄ (27.2 mL, 14.3 mmol, 0.05 equiv.) was added dropwise and stirring was continued for 1 h. The mixture was poured into an ice cold separation funnel and layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×40.0 mL), the combined organic layers were washed with an aqueous solution of NaHCO₃ (100 mL) and the resulting aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×20.0 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure (not lower than 300 mbar, 40 °C) to yield ethyl 2-diazoacetate (32.7 g, 287 mmol, 99%) as yellow oil.

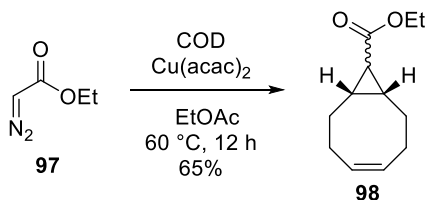
Analytical data was in accordance to the literature.^[101]

TLC R_f = 0.13 (*n*-pentane/MTBE, 50:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.72 (s, 1H, N₂CH), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 166.9 (CO), 61.0 (OCH₂CH₃), 46.3 (CHN₂), 14.6 (OCH₂CH₃) ppm.

Ethyl (1*R*,8*S*,*Z*)-bicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-carboxylate (98)



ethyl diazoacetate [M 114.10]	1.00 equiv.	15.1 mmol	1.73 g
COD [M 108.18, ρ 0.88]	8.00 equiv.	121 mmol	14.9 mL
Cu(acac) ₂ [M 261.77]	0.05 equiv.	0.76 mmol	198 mg
EtOAc			16.0 mL

According to a literature procedure,^[96] a solution of ethyl diazoacetate (1.73 g, 15.1 mmol, 1.00 equiv.) in EtOAc (4.00 mL) was added to a solution of Cu(acac)₂ (198 mg, 0.76 mmol, 0.05 equiv.) and COD (14.9 mL, 121 mmol, 8.00 equiv.) in EtOAc (12.0 mL) over 30 min at 60 °C. After stirring for 12 h at the same temperature, the solvent was removed under reduced pressure. An *exo/endo* mixture of the corresponding ester (1.90 g, 9.78 mmol, 65%) was obtained as pale oil after column chromatography using 100:0 → 30:1 (*n*-pentane/MTBE).

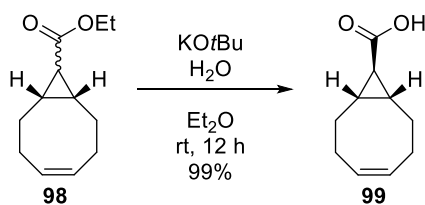
Analytical data was in accordance to the literature.^[96]

TLC R_f = 0.44 & 0.38 (*n*-pentane/MTBE, 40:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 5.67 – 5.58 (m, 2H, CH_{olefin}), 4.17 – 4.04 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.58 – 1.98 (m, 6H, CH_{aliph.}), 1.90 – 1.76 (m, 0.4H, CH_{aliph.}), 1.71 (t, *J* = 8.9 Hz, 0.4H, CH_{aliph.}), 1.62 – 1.35 (m, 4H, CH_{aliph.}), 1.30 – 1.21 (m, 3H, OCH₂CH₃), 1.18 (t, *J* = 4.4 Hz, 0.7H, CH_{aliph.}) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 174.6 (CO_{exo}), 172.4 (CO_{endo}), 130.1 (CH_{olefin}), 129.6 (CH_{olefin}), 60.4 (OCH₂), 59.9 (OCH₂), 28.4 (C_{aliph.}), 28.1 (C_{aliph.}), 27.9 (C_{aliph.}), 27.2 (C_{aliph.}), 26.8 (C_{aliph.}), 24.3 (C_{aliph.}), 22.8 (C_{aliph.}), 21.4 (C_{aliph.}) ppm.

(1*R*,8*S*,9*r*,*Z*)-Bicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-carboxylic acid (99)



<i>exo/endo</i> ester mixture [M 194.27]	1.00 equiv.	9.78 mmol	1.90 g
KOtBu [M 112.21]	3.00 equiv.	29.3 mmol	3.29 g
water [M 18.00, ρ 1.00]	1.22 equiv.	11.9 mmol	0.21 mL
Et ₂ O			45.0 mL

According to a literature procedure,^[96] the *exo/endo* mixture (1.90 g, 9.78 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in Et₂O (45.0 mL). Water (0.21 mL, 11.9 mmol, 1.22 equiv.) and KOtBu (3.29 g, 29.3 mmol, 3.00 equiv.) were added at rt and the resulting suspension was stirred for 12 h at the same temperature. 3 M NaOH (25.0 mL) was added, the aqueous layer was separated from the organic layer and the organic layer was extracted with 3 M NaOH (2×20.0 mL). The combined aqueous layers were chilled in an ice-bath and conc. HCl was added dropwise until pH = 2. The resulting precipitate was dissolved by adding EtOAc (30.0 mL), the organic layer was separated from the aqueous layer and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2×20.0 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to give corresponding *exo* acid (1.62 g, 9.75 mmol, 99%).

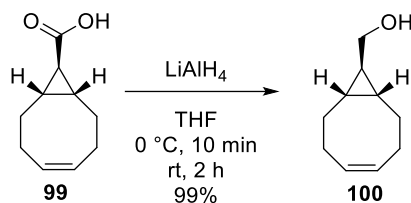
Analytical data was in accordance to the literature.^[96]

TLC R_f = 0.18 (*n*-pentane/MTBE, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 11.4 (s, 1H, COOH), 5.70 – 5.57 (m, 2H, CH_{olefin}), 2.39 – 2.02 (m, 6H, CH_{aliph.}), 1.70 – 1.43 (m, 4H, CH_{aliph.}), 1.20 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, CH_{aliph.}) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 180.6 (CO), 130.0 (C_{olefin}), 28.9 (C_{aliph.}), 28.3 (C_{aliph.}), 27.8 (C_{aliph.}), 26.7 (C_{aliph.}) ppm.

((1*R*,8*S*,9*r*,*Z*)-Bicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)methanol (100)



<i>exo</i> acid [M 166.22]	1.00 equiv.	9.75 mmol	1.62 g
LiAlH_4 [M 37.95]	3.00 equiv.	29.2 mmol	1.10 g
THF			12.0 mL

According to a literature procedure,^[96] LiAlH_4 (1.10 g, 29.2 mmol, 3.00 equiv.) was suspended in THF (8.00 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of *exo* acid (1.62 g, 9.75 mmol, 1.00 equiv.) in THF (4.00 mL) was added dropwise and it was allowed to warm to rt. The mixture was stirred for 2 h at rt. At $0\text{ }^\circ\text{C}$ water (10.0 mL) was added carefully until gas generation stopped. Et_2O (10.0 mL) was added, layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O ($2 \times 10.0\text{ mL}$). The solvent was removed under reduced pressure to furnish *exo* alcohol (1.48 g, 9.72 mmol, 99%) as pale oil.

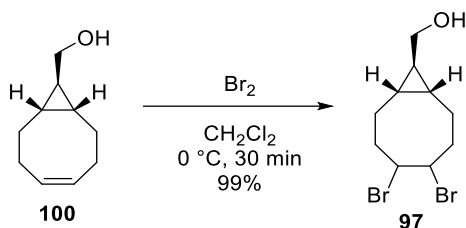
Analytical data was in accordance to the literature.^[96]

TLC $R_f = 0.20$ (*n*-pentane/MTBE, 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.68 - 5.59$ (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olefin}}$), 3.47 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H, CH_2OH), 2.34 – 2.01 (m, 6H, CH_{aliph}), 1.47 – 1.35 (m, 2H, CH_{aliph}), 0.84 – 0.72 (m, 2H, CH_{aliph}), 0.70 – 0.62 (m, 1H, CH_{aliph}) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 130.3$ (C_{olefin}), 67.5 (CH_2OH), 29.2 (C_{aliph}), 29.0 (C_{aliph}), 27.2 (C_{aliph}), 22.2 (C_{aliph}) ppm.

(1*R*,8*S*,9*r*)-4,5-Dibromobicyclo[6.1.0]nonan-9-yl (97)



<i>exo</i> olefine [M 152.24]	1.00 equiv.	23.7 mmol	4.02 g
Br_2 [M 159.81, ρ 3.12]	1.30 equiv.	30.9 mmol	1.58 g
CH_2Cl_2			66.0 mL

According to a literature procedure,^[102] a solution of Br_2 (1.58 mL, 30.9 mmol, 1.30 equiv.) in CH_2Cl_2 (6.00 mL) was added dropwise at $0\text{ }^\circ\text{C}$ to a solution of olefin (4.02 g, 23.7 mmol, 1.00 equiv.) in CH_2Cl_2 (60.0 mL). After stirring for 30 min at the same temperature, a 10wt% aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5.00 mL) was added. The organic layer was separated from the aqueous layer, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×20.0 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure to give dibromide (7.38 g, 23.7 mmol, 99%) as pale semisolid.

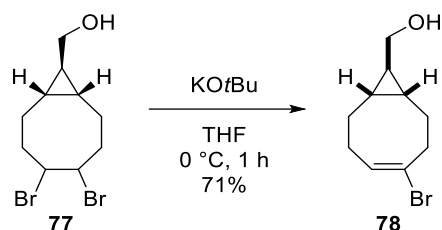
Analytical data was in accordance to the literature.^[102]

TLC $R_f = 0.31$ (*n*-pentane/MTBE, 2:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.89 - 4.76$ (m, 2H, BrCH), 3.51 (d, $J = 7.3$ Hz 2H, OCH_2), 2.73 – 2.56 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.31 – 2.18 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.14 – 2.02 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.52 – 1.35 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 0.95 – 0.83 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 0.70 – 0.64 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 66.8$ (OCH_2), 56.3 (CBr), 53.4 (CBr), 35.1 ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 34.9 ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 28.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 24.6 ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 23.8 ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 22.7 ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 19.9 ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$) ppm.

(1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-Bromobicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)methanol (78)



dibromide [M 312.05]	1.00 equiv.	20.4 mmol	6.35 g
KO <i>t</i> Bu [M 112.21]	2.20 equiv.	44.8 mmol	5.03 g
THF			70.0 mL

To a solution of dibromide (6.35 g, 20.4 mmol, 1.00 equiv.) in THF (70.0 mL) was added KO*t*Bu (5.03 g, 44.8 mmol, 2.20 equiv.) in small portions over 10 min at 0 °C. After stirring for 1 h at the same temperature a saturated, aqueous solution of NH₄Cl (60.0 mL) and CH₂Cl₂ (100 mL) were added. Layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×50.0 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Vinyl bromide (3.36 g, 14.5 mmol, 71%) was obtained as yellow oil after column chromatography using 3:1 (*n*-pentane/MTBE).

TLC $R_f = 0.18$ (*n*-pentane/MTBE, 2:1).

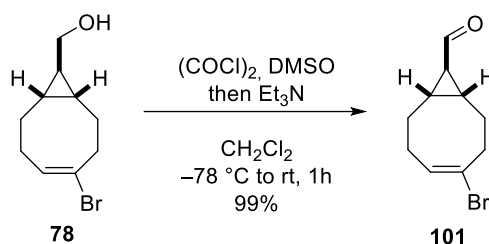
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.11 - 6.08$ (m, 1H, BrCCH), 3.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂OH), 2.91 – 2.85 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.55 – 2.49 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.37 – 2.27 (m, 2H, CH_{aliph.}), 2.23 – 2.16 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.10 – 2.02 (m, 1H, CH_{aliph.}), 1.56 – 1.42 (m, 3H, CH_{aliph.}, OH), 0.89 - 0.83 (m, 1H, CH_{aliph.}), 0.81 – 0.75 (m, 1H, CH_{aliph.}), 0.73 – 0.68 (m, 1H, CH_{aliph.}) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 131.7$ (HCCBr), 125.8 (HCCBr), 67.2 (CH₂OH), 37.8 (C_{aliph.}), 29.5 (C_{aliph.}), 28.5 (C_{aliph.}), 28.3 (C_{aliph.}), 28.2 (C_{aliph.}), 21.7 (C_{aliph.}), 20.7 (C_{aliph.}) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925 (m), 2862 (w), 1718 (s), 1426 (w), 1347 (w), 1171 (w), 1088 (w), 1022 (s), 885 (w), 834 (w), 735 (w), 701 (w), 553 (w).

HRMS (APCI+) m/z calcd. for [M-OH]⁺: 215.0258, found: 215.0258.

(1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-Bromobicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-carbaldehyde (101)



<i>exo</i> alcohol [M 231.13]	1.00 equiv.	10.2 mmol	2.35 g
$(\text{COCl})_2$ [M 126.93, ρ 1.48]	1.70 equiv.	17.3 mmol	1.48 mL
DMSO [M 78.13, ρ 1.10]	3.60 equiv.	36.6 mmol	2.60 mL
Et_3N [M 101.19, ρ 0.73]	6.90 equiv.	70.1 mmol	9.72 mL
CH_2Cl_2			116 mL

To a solution of $(\text{COCl})_2$ (1.48 mL, 17.3 mmol, 1.70 equiv.) in CH_2Cl_2 (84.0 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added dropwise a solution of DMSO (2.60 mL, 36.6 mmol, 3.60 equiv.) in CH_2Cl_2 (8.00 mL) and it was stirred for 20 min at the same temperature. A solution of alcohol (2.35 g, 10.2 mmol, 1.00 equiv.) in CH_2Cl_2 (24.0 mL) was added and stirring was continued for 1 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Subsequent to the addition of Et_3N (9.72 mL, 70.1 mmol, 6.90 equiv.) the reaction mixture was gradually warmed to rt over 1 h. A saturated, aqueous solution of NH_4Cl (70.0 mL) was added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×50.0 mL) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Filtration over a short plug of silica using 5:1 (*n*-pentane/MTBE) gave aldehyde (2.30 g, 10.0 mmol, 99%) as colorless oil.

TLC $R_f = 0.18$ (*n*-pentane/MTBE, 2:1).

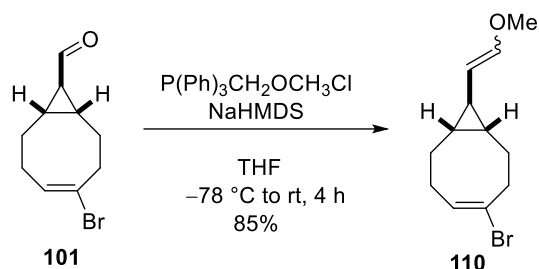
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.07$ (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, CHO), 6.14 – 6.11 (m, 1H, BrCCH), 2.95 – 2.89 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.58 – 2.52 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.41 – 2.32 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.27 – 2.20 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.14 – 2.07 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.80 – 1.74 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.72 – 1.57 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.54 – 1.51 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 200.8$ (CHO), 131.3 (HCCBr), 125.3 (HCCBr), 38.8 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 37.4 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 27.6 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 27.5 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 27.2 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 26.9 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 26.1 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2928 (w), 2860 (w), 2724 (w), 1701 (s), 1643 (w), 1476 (w), 1429 (w), 1224 (w), 1181 (w), 1150 (w), 1092 (w), 1059 (w), 993 (w), 883 (w), 837 (w), 699 (w), 533 (w).

HRMS (EI+) m/z calcd. for $[M]^+$: 228.0149, found: 228.0151.

(1*R*,4*E*,8*S*,9*R*)-4-Bromo-9-(2-methoxyvinyl)bicyclo[6.1.0]non-4-ene (110)



<i>exo</i> aldehyde [M 229.12]	1.00 equiv.	5.77 mmol	1.32 g
$P(Ph)_3CH_2OCH_3Cl$ [M 342.80]	3.00 equiv.	17.3 mmol	5.94 g
NaHMDS [2 M in THF]	2.50 equiv.	14.4 mmol	7.22 mL
CuCl [M 99.00]	0.50 equiv.	2.89 mmol	0.29 g
THF			67.0 mL

In advance to this reaction the corresponding *Wittig* salt was comminuted and dried under reduced pressure at $120\text{ }^\circ\text{C}$. To a suspension of $P(Ph)_3CH_2OCH_3Cl$ (5.94 g, 17.3 mmol, 3.00 equiv.) in THF (60.0 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added dropwise 2 M NaHMDS in THF (7.22 mL, 14.4 mmol, 2.50 equiv.). After stirring for 20 min, a solution of aldehyde (1.32 g, 5.77 mmol, 1.00 equiv.) in THF (7.00 mL) was added. The mixture was stirred for 2 h at the same temperature, afterwards warmed gradually to rt and stirred for 2 h at the same temperature. A saturated, aqueous solution of NH_4Cl (70.0 mL) and CH_2Cl_2 (80.0 mL) were added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×50.0 mL) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure, the residue taken up in acetone (30.0 mL) and CuCl (286 mg, 2.89 mmol, 0.50 equiv.) was added. The resulting precipitate was filtered off and the filtrate gave a mixture of *E/Z* enol ether ($E/Z = 1.94:1.00$, 1.26 g, 4.90 mmol, 85%) which was obtained as yellow oil after column chromatography using 30:1 (*n*-pentane/MTBE).

TLC $R_f = 0.81$ (*n*-pentane/MTBE, 10:1).

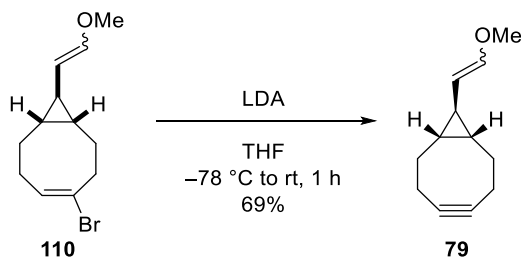
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 6.32 (d, *J* = 12.6 Hz, 0.66H, CH_EOCH₃), 6.11 – 6.07 (m, 1H, HCCBr), 5.87 (d, *J* = 6.1 Hz, 0.34 H, CH_ZOCH₃), 4.50 (dd, *J* = 12.6, 7.3 Hz, 0.66H, CH_ECHOCH₃), 3.90 (dd, *J* = 6.1, 9.6 Hz, 0.34H, CH_ZCHOCH₃), 3.60 (s, 1.04H, OCH_{3Z}), 3.47 (s, 1.96H, OCH_{3E}), 2.90 – 2.83 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.55 – 2.48 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.37 – 2.26 (m, 2H, CH_{aliph.}), 2.24 – 2.17 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.08 – 2.00 (m, 1H, CH_{aliph.}), 1.60 – 1.39 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.26 – 1.23 (m, 0.34H, CH_{aliph.}), 0.94 – 0.78 (m, 2.66H, CH_{aliph.}) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 146.3 (CH_EOCH₃), 145.4 (CH_ZOCH₃), 131.7 (HCCBr), 125.8 (HCCBr), 110.7 (CH_ZCHOCH₃), 106.5 (CH_ECHOCH₃), 59.8 (OCH_{3Z}), 56.2 (OCH_{3E}), 38.0 (C_{aliph.,Z}), 37.9 (C_{aliph.,E}), 28.6 (C_{aliph.,E}), 28.5 (C_{aliph.,Z}), 28.4 (C_{aliph.,E}), 28.3 (C_{aliph.,Z}), 28.3 (C_{aliph.,Z}), 28.2 (C_{aliph.,E}), 25.6 (C_{aliph.,Z}), 25.4 (C_{aliph.,E}), 24.9 (C_{aliph.,E}), 24.7 (C_{aliph.,Z}), 24.0 (C_{aliph.,E}), 22.9 (C_{aliph.,Z}) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2993 (w), 2931 (m), 2857 (w), 2828 (w), 1707 (w), 1652 (m), 1457 (m), 1386 (w), 1328 (w), 1293 (w), 1257 (w), 1207 (m), 1156 (w), 1130 (w), 1100 (s), 1027 (w), 994 (w), 954 (w), 927 (m), 885 (w), 839 (w), 798 (w), 728 (w), 699 (w), 633 (w), 542 (w).

HRMS (APCI+) *m/z* calcd. for [M]⁺: 257.0536, found: 257.0537.

(1*R*,8*S*,9*r*)-9-(2-Methoxyvinyl)bicyclo[6.1.0]non-4-yne (79)



vinyl bromide [M 257.17]	1.00 equiv.	2.33 mmol	600 mg
LDA [1 M in THF]	3.00 equiv.	6.99 mmol	6.99 mL
THF			9.00 mL

To a solution of vinyl bromide (600 mg, 2.33 mmol, 1.00 equiv.) in THF (9.00 mL) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dropwise a 1 M solution of LDA in THF (6.99 mL, 6.99 mmol, 3.00 equiv.). After stirring for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the mixture was gradually warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred at the same temperature for 90 min. A saturated, aqueous solution of NH_4Cl (10.0 mL) and Et_2O (10.0 mL) were added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et_2O ($2 \times 10.0\text{ mL}$) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Alkyne (282 mg, 1.60 mmol, 69%) was obtained as pale oil after column chromatography using 50:1 (*n*-pentane/MTBE).

TLC $R_f = 0.92$ (*n*-pentane/MTBE, 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.35$ (d, $J = 12.6\text{ Hz}$, 0.66H, CH_EOCH_3), 5.89 (d, $J = 6.1\text{ Hz}$, 0.34H, CH_ZOCH_3), 4.55 (dd, $J = 12.6, 7.3\text{ Hz}$, 0.66H, CH_ECHOME), 3.97 (dd, $J = 6.1, 9.6\text{ Hz}$, 0.34H, $\text{CH}_Z\text{CHOCH}_3$), 3.61 (s, 1.02H, OCH_{3Z}), 3.48 (s, 1.99H, OCH_{3E}), 2.46 – 2.41 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.31 – 2.23 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.19 – 2.13 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.42 – 1.31 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.23 – 1.18 (m, 0.34H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 0.79 – 0.67 (m, 2.66H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$) ppm.

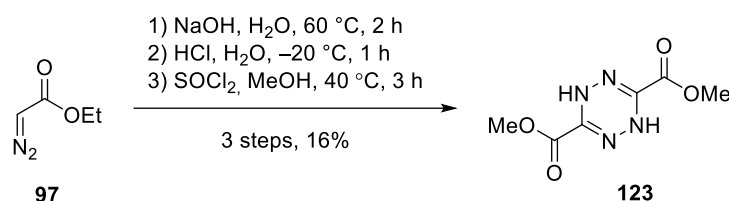
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 146.4$ (CH_EOCH_3), 145.6 (CH_ZOCH_3), 110.9 ($\text{CH}_Z\text{CHOCH}_3$), 106.6 ($\text{CH}_E\text{CHOCH}_3$), 99.1 ($2 \times C_{\text{alkyne}}$), 59.8 (OCH_{3Z}), 56.2 (OCH_{3E}), 33.4 ($C_{\text{aliph.}}$), 33.4 ($C_{\text{aliph.}}$), 26.6 ($C_{\text{aliph.}}$), 25.8 ($C_{\text{aliph.}}$), 23.2 ($C_{\text{aliph.}}$), 21.7 & 21.7 ($C_{\text{aliph.}}$), 20.8 ($C_{\text{aliph.}}$) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2925 (m), 2847 (w), 1722 (s), 1653 (w), 1442 (m), 1385 (w), 1312 (w), 1293 (w), 1257 (w), 1205 (w), 1127 (s), 1101 (w), 1072 (w), 975 (w), 926 (w), 514 (m).

HRMS (APCI+) m/z calcd. for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 177.1274, found: 177.1274.

A.7.3 Synthesis of Tetrazines

Dimethyl 1,4-dihydro-1,2,4,5-tetrazine-3,6-dicarboxylate (**123**)



ethyl diazoacetate [M 114.10]	1.00 equiv.	78.9 mmol	9.00 g
NaOH [M 40.00]	4.58 equiv.	361 mmol	14.5 g
water			37.0 mL
conc. HCl [M 36.46]	1.06 equiv.	84.0 mmol	7.00 mL
SOCl ₂ [M 118.97, ρ 1.64]	2.00 equiv.	44.2 mmol	3.21 mL
MeOH			60.0 mL

According to a literature procedure,^[107] ethyl diazoacetate (9.00 g, 78.9 mmol, 1.00 equiv.) was added with a dropping funnel to a solution of NaOH (14.5 g, 361 mmol, 4.58 equiv.) in water (23.0 mL) at 60 °C. After stirring for 2 h at the same temperature the mixture was allowed to cool to rt. The precipitate was collected in a glass frit, washed with ice-cold EtOH (3×10.0 mL), Et₂O (20.0 mL) and dried in the air to give disodium carboxylate (6.63 g, 61.4 mmol, 78%) as red solid. This was subsequently dissolved in water (7.00 mL) and crushed ice (~7.00 g). Conc. HCl (7.00 mL) was added dropwise at -20 °C over 45 min. The precipitate was collected in a glass frit, washed with cold Et₂O (15.0 mL) and dried under reduced pressure to give the diacid (3.80 g, 22.1 mmol, 72%) as red solid. To MeOH (60.0 mL) was added dropwise SOCl₂ (3.21 mL, 44.2 mmol, 2.00 equiv.) at -20 °C. After stirring for 30 min at the same temperature, the diacid (3.80 g, 22.1 mmol, 1.00 equiv.) was added in small portions. Afterwards the mixture was heated to 40 °C and stirred for 2.5 h. Water (20.0 mL) and EtOAc (20.0 mL) were added, the organic layer was separated from the aqueous layer and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2×15.0 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to furnish diester (1.23 g, 6.15 mmol, 28%) as yellow solid.

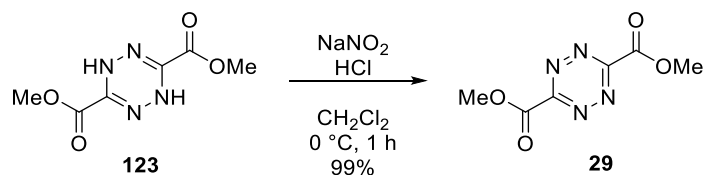
Analytical data was in accordance to the literature.^[107]

TLC $R_f = 0.35$ (*n*-pentane/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.48 (s, 2H, NH), 3.92 (s, 3H, CO₂CH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 159.2 (CO₂CH₃), 138.3 (CCO₂CH₃), 53.9 (CO₂CH₃) ppm.

Dimethyl 1,2,4,5-tetrazine-3,6-dicarboxylate (**29**)



dihydro-tetrazine [M 200.15]	1.00 equiv.	2.90 mmol	580 mg
NaNO ₂ [M 69.00]	12.4 equiv.	35.9 mmol	2.48 g
conc. HCl [M 36.46]	16.5 equiv.	48.0 mmol	4.00 mL
CH ₂ Cl ₂			20.0 mL

Caution: When working with nitrous gases a well ventilated fume hood is essential.

According to a literature procedure,^[107] nitrous gases, generated by adding conc. HCl (4.00 mL, 48.0 mmol, 16.5 equiv.) to a solution of NaNO₂ (2.48 g, 35.9 mmol, 12.4 equiv.) in water (6.00 mL), were bubbled at 0 °C through a solution of dihydro tetrazine (580 mg, 2.90 mmol, 1.00 equiv.) in CH₂Cl₂ (20.0 mL). After stirring for 1 h at the same temperature the solvent and excess gases were removed under reduced pressure to afford diester tetrazine (565 mg, 2.85 mmol, 99%) as red crystalline solid.

Analytical data was in accordance to the literature.^[107]

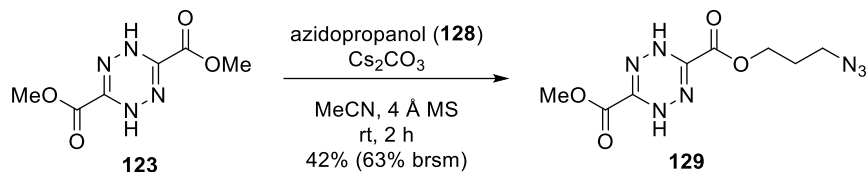
TLC decomposition on silica.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.23 (s, 3H, CO₂CH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 160.5 (CCO₂CH₃), 159.3 (CO₂CH₃), 54.7 (CO₂CH₃) ppm.

3-(3-Azidopropyl) 6-methyl 1,4-dihydro-1,2,4,5-tetrazine-3,6-dicarboxylate (**129**)

3-Azidopropan-1-ol (**128**) was freshly synthesized using a procedure from Studer.^[118]



methyl ester [M 200.15]	1.00 equiv.	1.87 mmol	375 mg
azidopropanol [M 101.11]	1.75 equiv.	3.28 mmol	332 mg
Cs ₂ CO ₃ [M 325.82]	1.40 equiv.	2.62 mmol	855 mg
MeCN			23.0 mL

Methyl ester (375 mg, 1.87 mmol, 1.00 equiv.), molecular sieves (4 Å, 6.00 g) and 3-azidopropan-1-ol (332 mg, 3.28 mmol, 1.75 equiv.) were dissolved at rt in MeCN (23.0 mL). After addition of Cs₂CO₃ (855 mg, 2.62 mmol, 1.40 equiv.) the mixture was stirred for 2 h at the same temperature. A saturated, aqueous solution of NH₄Cl (50.0 mL) and EtOAc (50.0 mL) were added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with EtOAc (2×30.0 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Azide (211 mg, 0.78 mmol, 42%, 63% brsm) was obtained as orange oil after column chromatography using 1:1 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC R_f = 0.29 (*n*-pentane/EtOAc, 1:1).

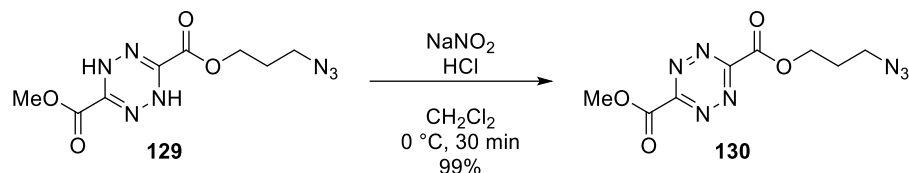
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.51 – 7.50 (m, 2H, 2×NH), 4.39 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.44 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 2.00 (quint., *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 159.2 (CO₂R), 158.7 (CO₂R), 138.2 (CCO₂R), 138.2 (CCO₂R), 64.2 (CH₂), 53.9 (CH₃), 47.9 (CH₂), 28.0 (CH₂) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3333 (w), 2956 (w), 2096 (s), 1720 (s), 1631 (w), 1440 (w), 1393 (w), 1339 (s), 1292 (w), 1198 (w), 1153 (s), 1027 (w), 985 (w), 951 (w), 899 (w), 806 (w), 781 (w), 742 (w), 583 (m), 482 (w).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd. for [M+Na]⁺: 292.0765, found: 292.0767.

3-(3-Azidopropyl) 6-methyl 1,2,4,5-tetrazine-3,6-dicarboxylate (130)



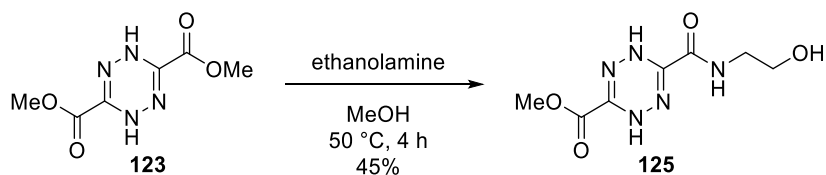
dihydrotetrazine [M 200.15]	1.00 equiv.	0.25 mmol	66 mg
NaNO ₂ [M 69.00]	17.0 equiv.	4.17 mmol	288 mg
conc. HCl [M 36.46]	29.0 equiv.	7.11 mmol	0.60 mL
CH ₂ Cl ₂			3.00 mL

Caution: When working with nitrous gases a well ventilated fume hood is essential.

Dihydrotetrazine (66 mg, 0.25 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (3.00 mL) and stirred at 0 °C. Nitrous gases generated by adding conc. HCl (0.60 mL, 7.11 mmol, 29.0 equiv.) to a solution of NaNO₂ (288 mg, 4.17 mmol, 17.0 equiv.) in water (1.50 mL) were bubbled under stirring for 30 min through the solution. The reaction mixture was filtered over celite and the solvent was removed under reduce pressure to give tetrazine (65 mg, 0.24 mmol, 99%) as red semisolid.

TLC	Compound decomposed on silica.
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃) δ = 4.71 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H, CH ₂), 4.22 (s, 3H, CO ₂ CH ₃), 3.56 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H, CH ₂), 2.17 (quint., <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H, CH ₂) ppm.
¹³C NMR	(76 MHz, CDCl ₃) δ = 160.5, 160.0, 159.3, 159.3 (2×CO ₂ R, 2×CCO ₂ R), 65.1 (CH ₂), 54.8 (CO ₂ CH ₃), 48.0 (CH ₂), 28.1 (CH ₂) ppm.
IR	(ATR) $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2959 (w), 2255 (w), 2098 (m), 1749 (s), 1637 (w), 1556 (w), 1441 (w), 1402 (w), 1378 (w), 1276 (w), 1206 (w), 1175 (s), 1131 (w), 1078 (w), 1027 (w), 962 (w), 908 (s), 830 (w), 726 (s), 648 (w), 557 (w).
HRMS	(APCI+) <i>m/z</i> calcd. for [M+Na] ⁺ : 267.0711, found: 267.0727.

Methyl 6-((2-hydroxyethyl)carbamoyl)-1,4-dihydro-1,2,4,5-tetrazine-3-carboxylate (125)



methyl ester [M 200.15]	1.00 equiv.	0.50 mmol	100 mg
ethanolamine [M 61.08, ρ 1.02]	1.10 equiv.	0.55 mmol	33.0 μL
MeOH			2.00 mL

To a suspension of methyl ester (100 mg, 0.50 mmol, 1.00 equiv.) in MeOH (2.00 mL) was added dropwise ethanolamine (33.0 μL, 0.55 mmol, 1.10 equiv.) at 50 °C. The mixture was stirred for 4 h at the same temperature. The solvent was removed under reduced pressure and amide (51.0 mg, 0.22 mmol, 45%) was obtained as orange oil after column chromatography using 10:1 (CH₂Cl₂/MeOH).

TLC $R_f = 0.53$ (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

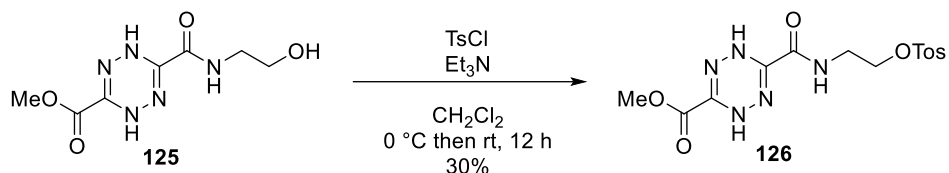
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 8.94$ (s, 1H, NH_{DHT}), 8.87 (s, 1H, NH_{DHT}), 8.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, (CO)NHCH₂), 4.71 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, CH₂OH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.21 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH₂NH(CO)) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 159.2$ ((CO)NR), 157.9 (CO₂R), 141.0 (C(CO)R), 139.2 (C(CO)R), 59.2 (CH₂OH), 52.2 (OCH₃), 41.6 (CH₂NH(CO)) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3358 (w), 3317 (w), 3246 (m), 2958 (w), 1742 (w), 1722 (s), 1681 (w), 1658 (w), 1633 (w), 1545 (w), 1490 (w), 1438 (w), 1411 (m), 1342 (w), 1304 (w), 1196 (s), 1147 (w), 1094 (w), 1071 (w), 1053 (w), 1028 (w), 991 (w), 951 (w), 890 (w), 804 (m), 772 (w), 753 (w), 720 (w), 674 (w), 567 (s), 525 (w), 444 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+Na]⁺: 252.0703, found: 252.0699.

Methyl 6-((2-hydroxyethyl)carbamoyl)-1,4-dihydro-1,2,4,5-tetrazine-3-carboxylate (126)



alcohol [M 229.19]	1.00 equiv.	0.04 mmol	10.0 mg
TsCl [M 109.65]	1.20 equiv.	0.05 mmol	6.00 mg
Et ₃ N [M 101.19, ρ 0.73]	2.00 equiv.	0.09 mmol	12.0 μL
CH ₂ Cl ₂			0.40 mL

To a solution of alcohol (10.0 mg, 0.04 mmol, 1.00 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.40 mL) was added at 0 °C dropwise Et₃N (12.0 μL, 0.09 mmol, 2.00 equiv.) and TsCl (6.00 mg, 0.05 mmol, 1.20 equiv.). The mixture was allowed to warm to rt and it was stirred at the same temperature for 12 h. Water (10.0 mL) and CH₂Cl₂ (10.0 mL) were added, layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×10.0 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and the crude product was adsorbed on silica. Sulfonic ester (5.00 mg, 0.01 mmol, 30%) was obtained as orange solid after column chromatography using 1:1 (EtOAc/*n*-pentane).

TLC R_f = 0.19 (EtOAc/*n*-pentane, 1:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.65 (s, 1H, NH_{DHT}), 7.39 (s, 1H, NH_{DHT}), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.15 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, (CO)NH), 4.12 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH₂OSO₂R), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.63 – 3.54 (m, 2H, HNCH₂), 2.45 (s, 3H, CCH₃) ppm.

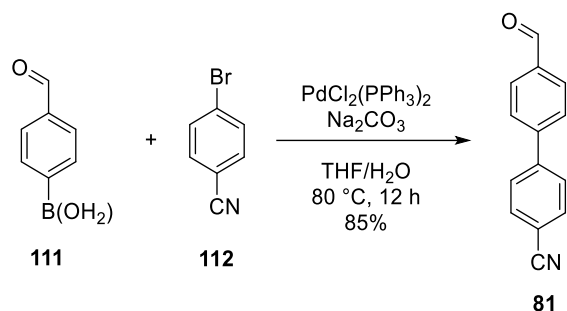
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 159.5 ((CO)NR), 157.9 (CO₂R), 145.5 (C(CO)R), 139.7 (C(CO)R), 138.7 (C_{q,Ar}), 132.5 (C_{q,Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 68.2 (CH₂OSOR), 53.9 (OCH₃), 39.0 (CH₂NH(CO)), 21.8 (CCH₃) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3353 (w), 3296 (w), 3274 (w), 1728 (m), 1680 (w), 1652 (m), 1555 (m), 1441 (w), 1407 (m), 1358 (w), 1345 (m), 1290 (w), 1225 (w), 1205 (w), 1187 (w), 1166 (m), 1150 (w), 1121 (w), 1095 (w), 971 (m), 913 (w), 845 (m), 809 (m), 769 (w), 740 (w), 665 (m), 626 (w), 568 (w), 551 (m), 508 (w), 485 (w), 445 (m).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd. for [M+Na]⁺: 406.0792, found: 406.0794.

m.p. 152 °C (CH₂Cl₂).

4'-Formyl-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (**81**)



boronic acid [M 149.94]	1.00 equiv.	22.0 mmol	3.30 g
benzobromide [M 182.02]	1.00 equiv.	22.0 mmol	4.00 g
Na ₂ CO ₃ decahydr. [M 286.14]	3.00 equiv.	65.9 mmol	18.9 g
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ [M 701.90]	0.05 equiv.	1.01 mmol	771 mg
THF/water [4:1]			100 mL

According to a literature procedure,^[105] 4-bromobenzonitrile (4.00 g, 22.0 mmol, 1.00 equiv.), (4-formylphenyl)boronic acid (3.30 g, 22.0 mmol, 1.00 equiv.), Na₂CO₃ (18.9 g, 65.9 mmol, 3.00 equiv.) and PdCl₂(PPh₃)₂ (771 mg, 1.01 mmol, 0.05 equiv.) were dissolved in THF (80.0 mL) and degassed water (20.0 mL). After three *freeze-pump-thaw* cycles, the solution was stirred for 12 h at 80 °C. Et₂O (80.0 mL) and water (40.0 mL) were added, layers were separated, the aqueous layer extracted with Et₂O (2×30 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Biaryl (**81**, 3.87 g, 18.7 mmol, 85%) was obtained as pale solid after column chromatography using 1:1 (*n*-pentane/CH₂Cl₂).

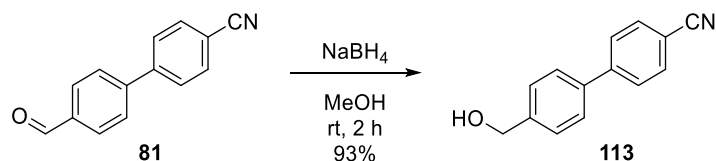
Analytical data was in accordance to the literature.^[105]

TLC R_f = 0.58 (CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 10.09 (s, 1H, CHO), 8.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.81 – 7.71 (m, 6H, H_{Ar}) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 191.7 (CHO), 145.1 (C_q), 144.3 (C_q), 136.3 (C_q), 132.9 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 118.7 (CN), 112.4 (C_q) ppm.

4'-(Hydroxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (113)



aldehyde [M 207.23]	1.00 equiv.	18.7 mmol	3.87 g
NaBH ₄ [M 37.83]	1.50 equiv.	28.0 mmol	1.06 g
MeOH			100 mL

Biaryl aldehyde (3.87 g, 18.7 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in MeOH (100 mL) and NaBH₄ (1.06 g, 28.0 mmol, 1.50 equiv.) was added at rt. The mixture was stirred for 2 h at the same temperature and subsequently the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (40.0 mL), water (30.0 mL) was added, layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×20.0 mL). After drying over Na₂SO₄ and column chromatography using 1:1 (*n*-pentane/MTBE) the biaryl alcohol (3.64 g, 17.4 mmol, 93%) was isolated as pale solid.

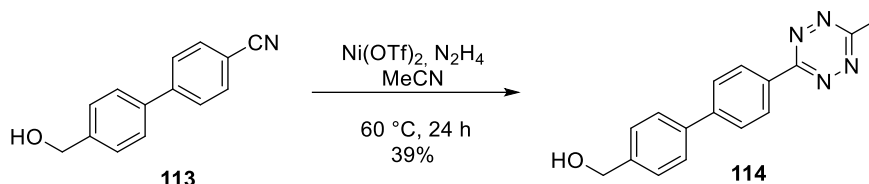
Analytical data was in accordance to the literature.^[119]

TLC R_f = 0.52 (*n*-pentane/EtOAc, 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.75 – 7.66 (m, 4H, H_{Ar}), 7.62 – 7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51 – 7.16 (m, 2H, H_{Ar}), 4.77 (s, 2H, CH₂OH) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 145.4 (C_q), 141.6 (C_q), 138.6 (C_q), 132.8 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 119.0 (CN), 111.1 (C_q), 64.9 (CH₂OH) ppm.

(4'-(6-methyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methanol (114)



nitrile [M 209.25]	1.00 equiv.	0.24 mmol	50.0 mg
MeCN [M 41.05, ρ 0.78]	10.0 equiv.	2.39 mmol	0.13 mL
$\text{Ni}(\text{OTf})_2$ [M 356.83]	0.50 equiv.	0.12 mmol	42.6 mg
$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [M 48.05, ρ 1.00]	50.0 equiv.	12.0 mmol	0.57 mL
NaNO_2 [M 68.99]	20.0 equiv.	4.78 mmol	330 mg

Caution: When working with nitrous gases a well ventilated fume hood is essential.

Adapted from a literature procedure,^[97] nitrile (50.0 mg, 0.24 mmol, 1.00 equiv.) and $\text{Ni}(\text{OTf})_2$ (42.6 mg, 0.12 mmol, 0.50 equiv.) were dissolved in hydrazine monohydrate (0.57 mL, 12.0 mmol, 50.0 equiv.) and MeCN (0.13 mL, 2.39 mmol, 10.0 equiv.). After stirring for 24 h at $60\text{ }^\circ\text{C}$ the mixture was cooled to rt and a solution of NaNO_2 (330 mg, 4.78 mmol, 20.0 equiv.) in water (1.00 mL) was added. Subsequently 1M HCl was added under stirring until gas generation stopped, EtOAc (20.0 mL) was added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with EtOAc (2×10.0 mL) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Tetrazine (26.0 mg, 0.09 mmol, 39%) was obtained as pink solid after column chromatography using 1:1 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC $R_f = 0.39$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 33:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.67$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.79 (s, 2H, CH_2OH), 3.11 (s, 3H, CH_3) ppm.

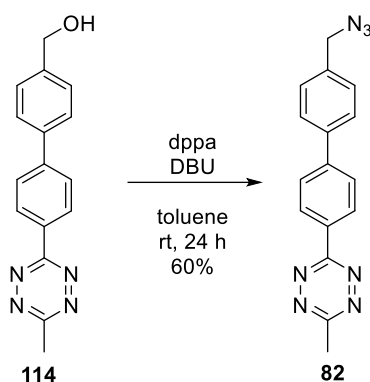
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.3$ ($C_{\text{tetrazine}}\text{CH}_3$), 164.1 ($C_{\text{tetrazine}}$), 145.0 (C_{Ar}), 141.1 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 130.8 (C_{Ar}), 128.5 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 128.0 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 127.7 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 127.5 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 65.2 (CH_2), 21.3 (CH_3) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3354 (w), 2861 (w), 1601 (m), 1400 (s), 1364 (m), 1306 (w), 1277 (w), 1251 (w), 1213 (w), 1177 (w), 1116 (w), 1089 (w), 1043 (m), 1003 (w), 897 (m), 860 (w), 818 (m), 794 (s), 728 (w), 572 (m), 532 (s), 489 (w).

HRMS (APCI+) m/z calcd. for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.1251, found: 279.1247.

m.p. 195 °C (EtOAc).

3-(4'-(Azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-6-methyl-1,2,4,5-tetrazine (82)



alcohol [M 278.32]	1.00 equiv.	0.06 mmol	17.0 mg
dppa [M 275.20, ρ 1.28]	1.20 equiv.	0.07 mmol	16.0 μL
DBU [M 152.24, ρ 1.02]	1.30 equiv.	0.08 mmol	12.0 μL
toluene			0.18 mL

Alcohol (17.0 mg, 0.06 mmol, 1.00 equiv.) and dppa (16.0 μL, 0.07 mmol, 1.20 equiv.) were dissolved in toluene (0.18 mL) and DBU (12.0 μL, 0.08 mmol, 1.30 equiv.) was added. After stirring for 24 h, 3 M HCl (6.00 mL) and Et₂O (10.0 mL) were added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (2×6.00 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Azide (11.0 mg, 0.04 mmol, 60%) was obtained as pink solid after column chromatography using 1:2 (*n*-pentane/CH₂Cl₂).

TLC R_f = 0.57 (CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.79 (s, 2H, CH₂N₃), 3.11 (s, 3H, CH₃) ppm.

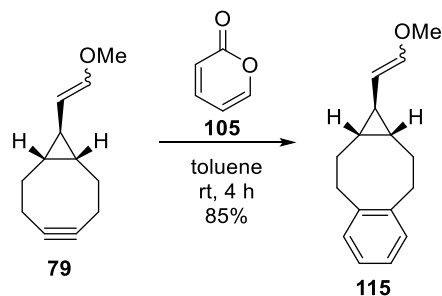
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 167.4 (C_{tetrazine}CH₃), 164.1 (C_{tetrazine}), 144.7 (C_{Ar}), 140.1 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 129.0 (2×CH_{Ar}), 128.6 (2×CH_{Ar}), 128.0 (2×CH_{Ar}), 127.8 (2×CH_{Ar}), 54.6 (CH₂), 21.3 (CH₃) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922 (w), 2852 (w), 2092 (m), 1984 (w), 1939 (w), 1722 (w), 1589 (w), 1529 (w), 1487 (s), 1394 (m), 1360 (w), 1297 (w), 1243 (w), 1184 (s), 1160 (w), 1085 (w), 1025 (w), 1007 (w), 954 (s), 890 (w), 846 (w), 818 (w).

HRMS (APCI+) m/z calcd. for [M+H]⁺: 304.1305, found: 304.1312.
m.p. 154 °C (CH₂Cl₂).

A.7.4 Inverse Electron Demand DIELS-ALDER Reactions

(1*r*,1*aR*,9*aS*)-1-(2-methoxyvinyl)-1*a*,2,3,8,9,9*a*-hexahydro-1*H*-benzo[*a*]cyclopropa[*e*][8]-annulene (115)



alkyne [M 176.26]	1.00 equiv.	1.02 mmol	180 mg
α -pyrone [M 96.09, ρ 1.20]	1.15 equiv.	1.17 mmol	94.0 μ L
toluene			6.00 mL

To a stirred solution of alkyne (180 mg, 1.02 mmol, 1.00 equiv.) in toluene (6.00 mL) was added α -pyrone (94.0 μ L, 1.17 mmol, 1.15 equiv.). The mixture was stirred for 4 h at rt and subsequently the solvent was removed under reduced pressure. Benzene (198 mg, 0.87 mmol, 85%) was obtained as colorless semisolid after column chromatography using 150:1 (*n*-pentane/MTBE).

TLC $R_f = 0.90$ (*n*-pentane/MTBE, 10:1).

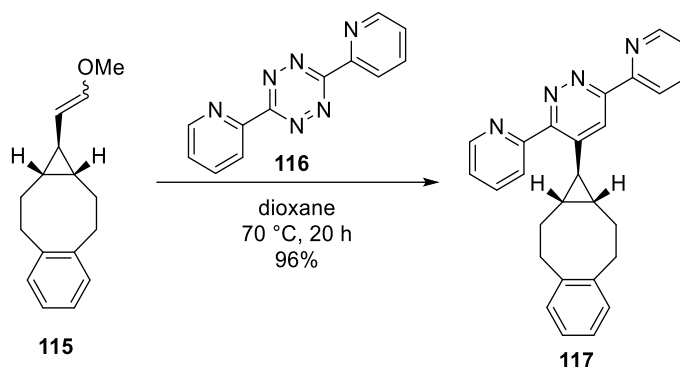
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.12 - 7.07$ (m, 4H, H_{benzene}), 6.28 (d, $J = 12.7$ Hz, 0.66H, CH_EOCH_3), 5.82 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.34H, CH_ZOCH_3), 4.43 (dd, $J = 12.7, 7.4$ Hz, 0.66H, CH_ECHOCH_3), 3.81 (dd, $J = 6.1, 9.7$ Hz, 0.34H, CH_ZCHOCH_3), 3.58 (s, 0.98H, OCH_{3Z}), 3.43 (s, 1.97H, OCH_{3E}), 2.95 – 2.88 (m, 2H, CH_{aliph}), 2.76 – 2.70 (m, 2H, CH_{aliph}), 2.50 – 2.44 (m, 2H, CH_{aliph}), 1.33 – 1.20 (m, 2.34H, CH_{aliph}), 0.83 – 0.75 (m, 2.66H, CH_{aliph}) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 146.1$ ($C_{\text{olef,E}}$), 145.0 ($C_{\text{olef,Z}}$), 142.5 ($2 \times C_{\text{Ar}}$), 130.1 ($2 \times CH_{\text{Ar}}$), 126.0 ($2 \times CH_{\text{Ar}}$), 110.6 ($C_{\text{olef,Z}}$), 106.5 ($C_{\text{olef,E}}$), 59.8 ($CH_{3,Z}$), 56.1 ($CH_{3,E}$), 33.6 ($2 \times C_{\text{aliph}}$), 30.2 (C_{aliph}), 30.1 (C_{aliph}), 26.0 (C_{aliph}), 25.6 (C_{aliph}), 23.6 (C_{aliph}) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3057 (w), 2996 (w), 2934 (s), 2859 (w), 2828 (w), 1653 (m), 1490 (w), 1458 (m), 1387 (w), 1328 (w), 1302 (w), 1257 (w), 1208 (s), 1154 (w), 1133 (m), 1102 (m), 996 (w), 932 (m), 764 (w), 750 (m), 527 (w).

HRMS (APCI+) m/z calcd. for $[M+H]^+$: 229.1592, found: 229.1591.

4-((1*r*,1*aR*,9*aS*)-1*a*,2,3,8,9,9*a*-Hexahydro-1*H*-benzo[*a*]cyclopropa[*e*][8]annulen-1-yl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine (117)



enol ether [M 228.34]	3.00 equiv.	0.26 mmol	60.0 mg
tetrazine [M 236.24]	1.00 equiv.	0.09 mmol	20.0 mg
dioxane			0.75 mL

To a solution of 3,6-di(2'-pyridyl)-1,2,4,5-tetrazine (20.0 mg, 0.09 mmol 1.00 equiv.) in dioxane (0.40 mL) was added a solution of enol ether (60.0 mg, 0.26 mmol, 3.00 equiv.) in dioxane (0.35 mL). The mixture was stirred at 70 °C for 20 h and afterwards the solvent was removed under reduced pressure. Pyridazine (36.0 mg, 0.08 mmol, 96%) was obtained as pale oil after column chromatography using 1:3 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC $R_f = 0.5$ (EtOAc).

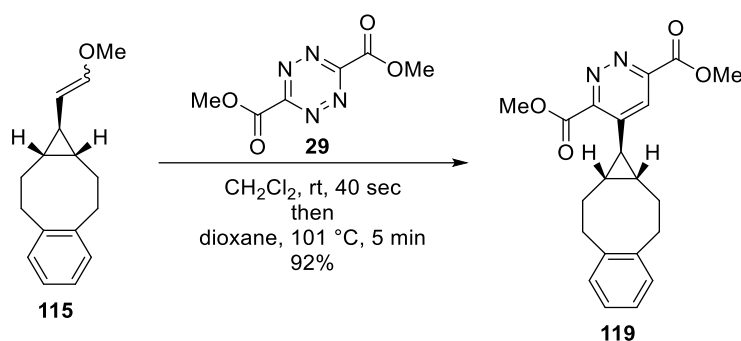
¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) $\delta = 8.72 - 8.64$ (m, 3H, CH_{pyridine}), 8.03 - 7.85 (m, 4H, CH_{pyridazine}, CH_{pyridine}), 7.41 - 7.37 (m, 2H, CH_{pyridine}), 7.10 (s, 4H, CH_{benzene}), 2.99 - 2.91 (m, 2H, CH_{aliph.}), 2.83 - 2.76 (m, 2H, CH_{aliph.}), 2.53 - 2.46 (m, 2H, CH_{aliph.}), 2.16 - 2.13 (m, 1H, CH_{aliph.}), 1.44 - 1.34 (m, 4H, CH_{aliph.}) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) $\delta = 160.1, 157.6, 157.0, 154.2$ (C_{pyridine}-C_{pyridazine}), 149.8 (CH_{pyridine}), 149.1 (CH_{pyridine}), 144.2 (C_{pyridazine}CH_{cyclopr.}), 142.5 (2×C_{benzene,q}), 137.5 (CH_{pyridine}), 137.1 (CH_{pyridine}), 130.4 (2×CH_{benzene}), 126.4 (2×CH_{benzene}), 125.1 (CH_{pyridine}), 125.0 (CH_{pyridine}), 123.7 (CH_{pyridine}), 121.8 (CH_{pyridine}), 120.3 (CH_{pyridazine}), 33.4 (2×C_{aliph.}), 30.7 (2×C_{aliph.}), 29.9 (2×C_{aliph.}), 29.3 (C_{aliph.}) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3056 (w), 3012 (w), 2932 (m), 2859 (w), 1578 (s), 1518 (w), 1475 (m), 1449 (w), 1394 (s), 1343 (w), 1302 (w), 1263 (w), 1186 (w), 1149 (w), 1123 (w), 1095 (w), 1049 (w), 1028 (w), 992 (m), 961 (w), 916 (w), 788 (m), 732 (s), 701 (w), 659 (m), 619 (w), 569 (w), 521 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for $[M+H]^+$: 405.2074, found: 405.2071.

Dimethyl 4-((1*r*,1*aR*,9*aS*)-1*a*,2,3,8,9,9*a*-hexahydro-1*H*-benzo[*a*]cyclopropa[*e*][8]annulen-1-yl)pyridazine-3,6-dicarboxylate (119)



tetrazine [M 198.14]	1.00 equiv.	0.10 mmol	20.0 mg
enol ether [M 228.34]	3.00 equiv.	0.30 mmol	69.1 mg
CH_2Cl_2			0.75 mL
toluene			2.00 mL

To a solution of dimethyl 1,2,4,5-tetrazine-3,6-dicarboxylate (20.0 mg, 0.10 mmol, 1.00 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.40 mL) was added a solution of enol ether (69.1 mg, 0.30 mmol, 3.00 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.35 mL). After stirring for 40 seconds at rt, TLC and vanishing of the red color indicated full consumption of the starting material. The solvent was removed *in vacuo* and the residue dissolved in dioxane (2.00 mL). The mixture was stirred for 5 min at 101 °C and afterwards the solvent was removed under reduced pressure. Pyridazine (34.0 mg, 0.09 mmol, 92%) was obtained as pale oil after column chromatography using 9:1 (CH_2Cl_2 /EtOAc).

TLC R_f = 0.26 (CH_2Cl_2 /EtOAc, 9:1).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.53 (s, 1H, $CH_{pyridazine}$), 7.16 – 7.11 (m, 4H $CH_{benzene}$), 4.04 – 4.04 (m, 6H, $2 \times CO_2CH_3$), 3.04 – 2.98 (m, 2H, $H_{aliph.}$), 2.83 - 2.78 (m, 2H, $H_{aliph.}$), 2.64 – 2.57 (m, 2H, $H_{aliph.}$), 2.03 (t, J = 4.8 Hz, 1H, $C_{pyridazine}CH_{cycloprop.}$), 1.57 – 1.51 (m, 2H, $H_{aliph.}$), 1.44 – 1.37 (m, 2H, $H_{aliph.}$) ppm.

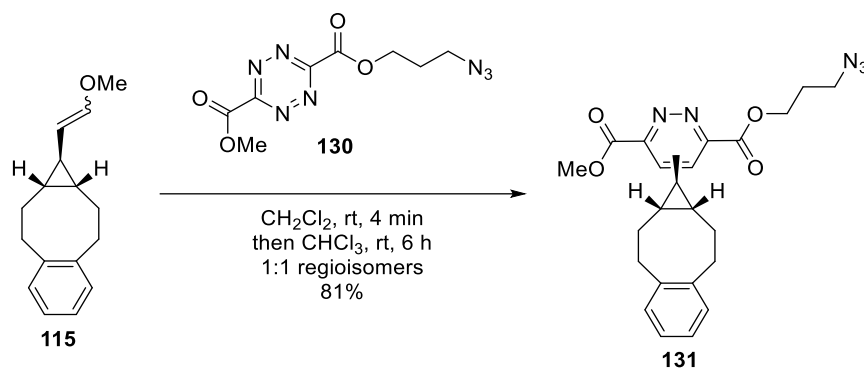
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ = 165.5 & 164.6 ($2 \times CO_2R$), 154.3 & 151.5 ($2 \times CCO_2R$), 145.5 ($C_{pyridazine,q}$), 141.5 ($2 \times C_{benzene,q}$), 130.3 ($2 \times CH_{benzene}$), 126.5 ($2 \times CH_{benzene}$), 123.2

(CH_{pyridazine}), 53.6 & 53.4 (CO₂CH₃), 32.9 (2×CH_{aliph.}), 30.9 (CH_{aliph.}), 30.2 (2×CH_{aliph.}), 27.8 (2×CH_{aliph.}) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3010 (w), 2949 (w), 2861 (w), 1727 (s), 1579 (w), 1522 (w), 1490 (w), 1440 (m), 1394 (w), 1258 (s), 1191 (w), 1134 (s), 1089 (w), 1051 (w), 1017 (w), 991 (w), 959 (w), 914 (w), 823 (w), 768 (w), 753 (w), 732 (m).

HRMS (APCI+) m/z calcd. for [M+H]⁺: 367.1652, found: 367.1649.

6-(3-Azidopropyl) 3-methyl 4-((1*s*,1*aR*,9*aS*)-1*a*,2,3,8,9,9*a*-hexahydro-1*H*-benzo[*a*]cyclopropa[*e*][8]-annulen-1-yl)pyridazine-3,6-dicarboxylate (131)



enol ether [M 228.34]	2.20 equiv.	0.41 mmol	94 mg
tetrazine [M 267.21]	1.00 equiv.	0.19 mmol	50 mg
CH ₂ Cl ₂			2.50 mL
CHCl ₃			5.00 mL

To a stirred solution of enol ether (94 mg, 0.41 mmol, 2.20 equiv.) in CH₂Cl₂ (1.50 mL) was added a solution of tetrazine (50 mg, 0.19 mmol, 1.00 equiv.) in CH₂Cl₂ (1.00 mL) dropwise at rt. After 4 min the starting material was entirely converted. The solvent was removed under reduced pressure and CHCl₃ (5.00 mL) was added. The mixture was stirred for 6 h at rt and subsequent column chromatography using 4:1 (CH₂Cl₂/EtOAc) gave pyridazine (1:1 regioisomers, 66 mg, 0.15 mmol, 81%) as colorless oil.

TLC R_f = 0.22 (CH₂Cl₂/EtOAc, 4:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.53 – 7.52 (m, 1H, H_{pyridazine}), 7.16 – 7.11 (m, 4H, H_{benzene}), 4.55 – 4.51 (m, 2H, OCH₂), 4.05 – 4.04 (m, 3H, CO₂CH₃), 3.53 – 3.49 (m, 2H, CH₂), 3.04 – 2.98 (m, 2H, H_{aliph.}), 2.83 – 2.78 (m, 2H, H_{aliph.}), 2.64 – 2.56 (m, 2H,

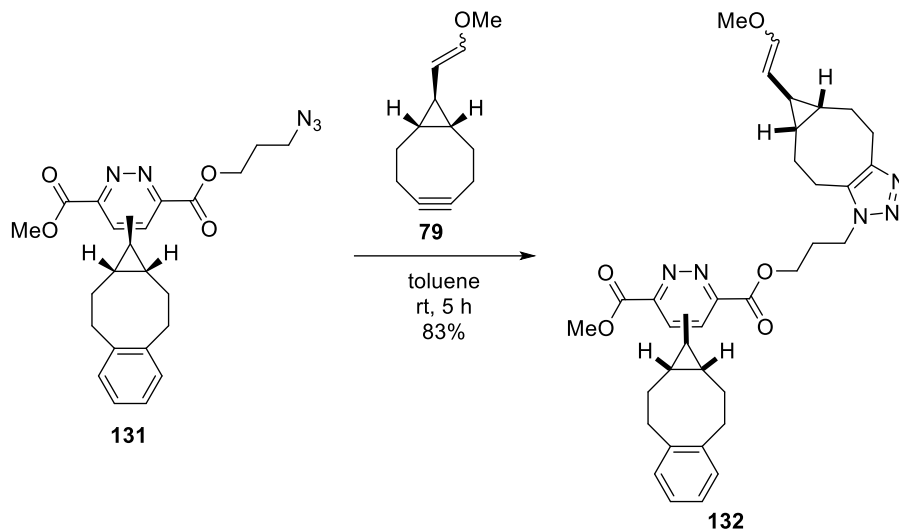
$H_{\text{aliph.}}$), 2.12 – 2.07 (m, 2H, OCH_2CH_2), 2.06 - 2.01 (m, 1H, $H_{\text{aliph.}}$), 1.57 – 1.52 (m, 2H, $H_{\text{aliph.}}$), 1.41 – 1.40 (m, 2H, $H_{\text{aliph.}}$) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 165.3 & 164.8 & 164.4 & 164.0 ($2\times\text{CO}_2\text{R}$), 154.1 & 151.3 ($2\times\text{CCO}_2\text{R}$), 145.3 & 145.3 ($\text{C}_{\text{pyridazine,q}}$), 141.4 & 141.3 ($2\times\text{C}_{\text{benzene,q}}$), 130.2 ($2\times\text{CH}_{\text{benzene}}$), 126.4 ($2\times\text{CH}_{\text{benzene}}$), 123.1 & 122.9 ($\text{CH}_{\text{pyridazine}}$), 63.5 & 63.2 (OCH_2), 53.4 & 53.2 (CO_2CH_3), 48.0 & 47.9 (CH_2N_3), 32.8 ($2\times\text{CH}_{2,\text{aliph.}}$), 31.0 & 30.8 ($2\times\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 30.0 & 30.0 ($2\times\text{CH}_{2,\text{aliph.}}$), 28.1 & 28.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$), 27.6 & 27.5 ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2945 (w), 2864 (w), 2096 (m), 1727 (m), 1579 (w), 1490 (w), 1441 (w), 1405 (w), 1346 (w), 1257 (m), 1136 (m), 1089 (w), 1017 (w), 960 (w), 915 (w), 825 (w), 767 (w), 734 (w).

HRMS (APCI+) m/z calcd. for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.1979, found: 436.1978.

6-(3-((5*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(2-Methoxyvinyl)-5,5*a*,6,6*a*,7,8-hexahydrocyclopropa[5,6]cycloocta[1,2-*d*][1,2,3]triazol-1(4*H*)-yl)propyl) 3-methyl 4-((1*r*,1*aR*,9*aS*)-1*a*,2,3,8,9,9*a*-hexahydro-1*H*-benzo[*a*]cyclo-propa[*e*][8]annulen-1-yl)pyridazine-3,6-dicarboxylate (**132**)



azide [M 435.48]	1.00 equiv.	0.12 mmol	50.0 mg
alkyne [M 176.26]	1.10 equiv.	0.13 mmol	22.3 mg
toluene			2.50 mL

Azide (50.0 mg, 0.12 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in toluene (1.50 mL) and a solution of alkyne (22.3 mg, 0.13 mmol, 1.10 equiv.) in toluene (1.00 mL) was added at rt. After stirring for 5 h the solvent was removed under reduced pressure and triazole (58.0 mg, 0.09 mmol, 83%) was obtained as colorless oil after column chromatography using EtOAc.

TLC $R_f = 0.21$ (EtOAc).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.52 - 7.52$ (m, 1H, $H_{\text{pyridazine}}$), 7.15 - 7.10 (m, 4H, H_{benzene}), 6.30 (d, $J = 12.6$ Hz, 0.59H, CH_EOCH_3), 5.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.41H, CH_ZOCH_3), 4.50 - 4.46 (m, 0.59H, $\text{CH}_E\text{CHOCH}_3$), 4.43 - 4.38 (m, 2H, OCH_2), 4.05 - 4.05 (m, 3H, CO_2CH_3), 3.90 - 3.87 (m, 0.41H, $\text{CH}_Z\text{CHOCH}_3$), 3.59 - 3.58 (m, 1.26H, OCH_{3Z}), 3.46 (s, 1.77H, OCH_{3E}), 3.09 - 2.97 (m, 3H, $H_{\text{aliph.}}$), 2.95 - 2.88 (m, 1H, $H_{\text{aliph.}}$), 2.83 - 2.75 (m, 3H, $H_{\text{aliph.}}$), 2.66 - 2.57 (m, 3H, $H_{\text{aliph.}}$), 2.42 - 2.37 (m, 4H, $H_{\text{aliph.}}$), 2.11 - 2.04 (m, 2H, $H_{\text{aliph.}}$), 1.58 - 1.53 (m, 2H, $H_{\text{aliph.}}$), 1.42 - 1.24 (m, 4.59H, $H_{\text{aliph.}}$), 0.92 - 0.78 (m, 3.41H, $H_{\text{aliph.}}$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 165.4, 164.8, 164.5, 164.0, 154.3, 154.1, 151.5, 151.4, 146.6, 145.7, 145.6, 145.5, 145.2, 141.5, 141.5, 133.9, 133.7, 130.3, 130.3, 126.5,$

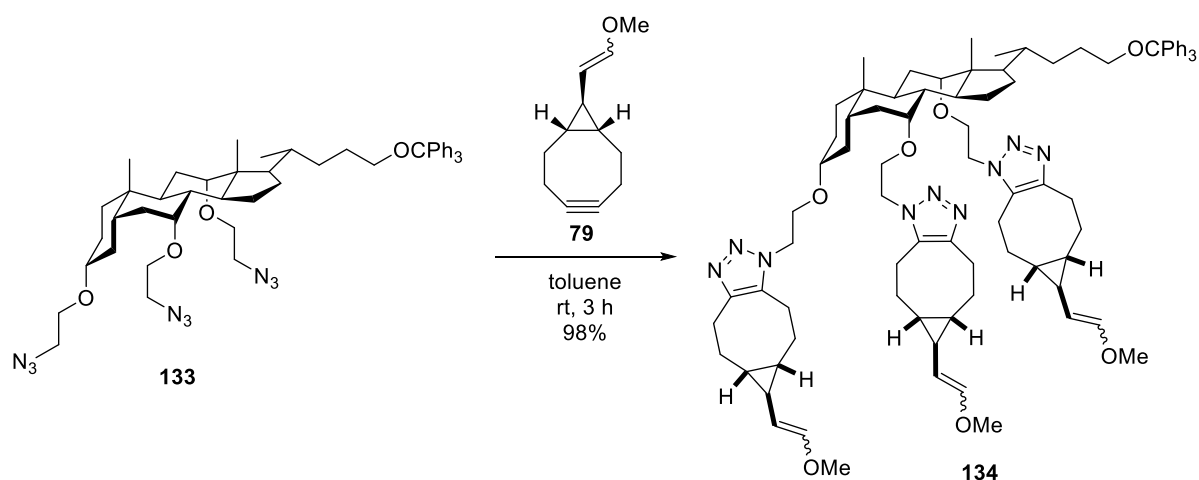
126.5, 123.3, 123.1, 109.9, 105.9, 63.2, 62.9, 62.9, 59.8, 56.2, 53.6, 53.6, 53.4, 53.4, 44.5, 44.4, 33.0, 32.9, 31.2, 31.1, 30.2, 30.1, 29.8, 29.2, 29.1, 27.8, 27.6, 27.6, 27.5, 27.4, 27.4, 27.0, 26.9, 26.8, 26.8, 26.5, 26.4, 25.8, 25.8, 25.6, 25.5, 23.9, 23.8, 22.9, 22.9, 21.5, 21.5 ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2929 (m), 2856 (w), 1729 (s), 1653 (w), 1578 (w), 1489 (w), 1441 (m), 1391 (w), 1258 (s), 1211 (w), 1135 (s), 1098 (w), 1017 (w), 959 (w), 923 (w), 813 (w), 750 (s), 665 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+Na]⁺: 634.3005, found: 634.3000.

A.7.5 Layer-by-Layer Assembly on Molecular Surface System

1st Layer on cholic acid derived triazide to form tris-triazole 134



triazide [M 844.12]	1.00 equiv.	36.0 μ mol	30.0 mg
alkyne [M 176.26]	6.00 equiv.	213 μ mol	37.6 mg
toluene			2.00 mL

Triazide (30.0 mg, 36.0 μ mol, 1.00 equiv.) and alkyne (37.6 mg, 213 μ mol, 6.00 equiv.) were dissolved in toluene (2.00 mL). After stirring for 3 h at rt, the solvent was removed under reduced pressure. Tris-triazole (48.0 mg, 0.04 mmol, 98%) was obtained as colorless solid after column chromatography using 20:1 (EtOAc/MeOH).

TLC R_f = 0.23 (EtOAc/MeOH, 20:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.45 – 7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.31 – 7.28 (m, 6H, H_{Ar}), 7.24 – 7.21 (m, 3H, H_{Ar}), 6.32 – 6.27 (m, 1.63H, CH_EOCH_3), 5.85 – 5.78 (m, 1.37H, CH_ZOCH_3), 4.49 – 0.51 (series of m, 95H) ppm.

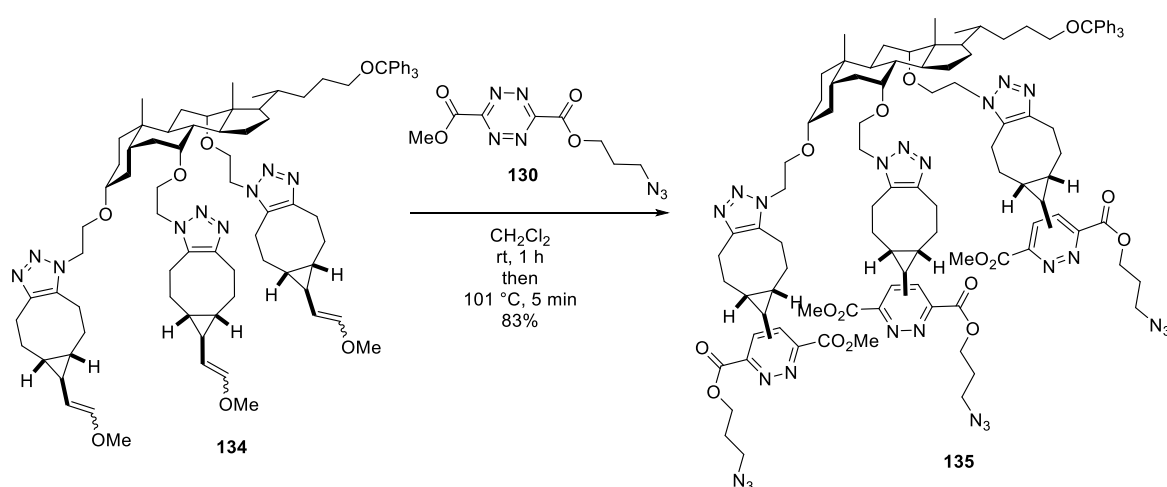
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 146.5, 146.4, 145.6, 145.6, 145.0, 144.9, 144.6, 128.8, 127.8, 126.9, 109.8, 109.8, 105.9, 105.8, 86.4, 82.1, 82.0, 82.0, 80.5, 80.4, 80.3, 66.0, 64.0, 59.8, 59.7, 56.2, 48.2, 48.1, 47.9, 47.0, 46.3, 46.3, 42.8, 41.7, 39.4, 35.6, 35.5, 35.0, 34.9, 32.4, 32.4, 29.8, 28.7, 28.3, 28.2, 27.6, 27.5, 27.4, 27.3, 27.2, 27.2, 27.1, 27.1, 27.0, 26.9, 26.6, 26.6, 26.4, 26.4, 26.3, 26.2, 26.0, 26.0, 25.8, 25.8, 25.8, 25.7, 25.5, 25.3, 25.3, 24.2, 23.9, 23.6, 23.4, 23.2, 23.1, 23.0, 23.0, 21.8, 21.7, 21.7, 21.5, 21.5, 21.4, 21.3, 21.0, 17.7, 17.6, 17.6, 17.5, 17.5, 15.4, 12.5 ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2928 (m), 2859 (w), 1735 (w), 1653 (w), 1448 (w), 1368 (w), 1310 (w), 1255 (w), 1207 (m), 1154 (w), 1100 (s), 998 (w), 923 (w), 851 (w), 747 (w), 706 (m), 648 (w), 632 (w), 475 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+H]⁺: 1372.8836, found: 1372.8889.

m.p. 77 °C (MeOH).

2nd Layer on cholic acid derived triazide to form pyridazine 135



enol ether [M 1372.90]	1.00 equiv.	33.0 μ mol	45.0 mg
tetrazine [M 267.21]	6.00 equiv.	0.20 mmol	52.6 mg
CH ₂ Cl ₂			1.50 mL
dioxane			3.00 mL

Enol ether (45.0 mg, 33.0 μ mol, 1.00 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.50 mL) and a solution of tetrazine (52.6 mg, 0.20 mmol, 6.00 equiv.) in CH₂Cl₂ (1.00 mL) was added dropwise at rt. After stirring for 1 h at rt (full consumption of enol ether in 10 min), the solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in dioxane (3.00 mL). After heating to 101 °C for 5 min the solvent was removed under reduced pressure. Pyridazine (54.0 mg, 0.03 mmol, 83%) was obtained as colorless semisolid after column chromatography using 20:1→8:1 (EtOAc/MeOH).

TLC R_f = 0.10 (EtOAc/MeOH, 20:1).

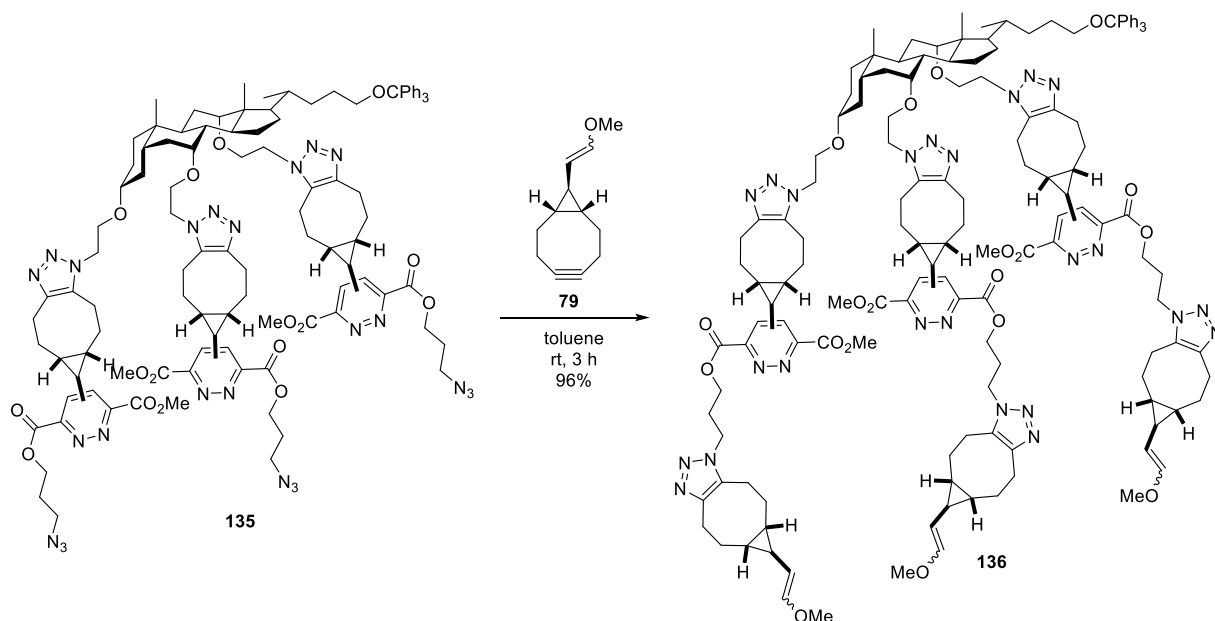
¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.07 – 7.55 (series of m, 3H, $H_{\text{pyridazine}}$), 7.48 – 7.42 (m, 6H, H_{Ar}), 7.33 – 7.19 (m, 9H, H_{Ar}), 4.56 – 0.50 (series of m, 110H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 176.5, 173.8, 168.5, 168.2, 168.1, 167.7, 165.4, 165.2, 164.9, 164.6, 164.4, 164.3, 163.9, 153.9, 151.5, 151.5, 145.2, 145.0, 144.5, 144.3, 136.2, 133.7, 128.8, 127.8, 126.9, 123.2, 123.1, 86.3, 83.9, 83.1, 81.9, 81.4, 81.3, 80.3, 75.3, 75.2, 75.0, 71.6, 71.6, 67.6, 67.6, 67.5, 67.3, 67.2, 67.1, 66.8, 66.7, 66.6, 64.0, 63.7, 63.6, 63.6, 63.3, 63.3, 62.3, 62.2, 62.0, 59.9, 59.2, 58.6, 58.0, 57.9, 57.8, 57.0, 56.8, 56.7, 56.7, 53.6, 53.6, 53.5, 53.4, 53.1, 52.5, 51.5, 51.4, 50.5, 50.4, 48.6, 48.5, 48.2, 48.1, 48.0, 47.9, 47.0, 46.3, 43.1, 42.7, 42.5, 42.1, 41.6, 39.4, 38.5, 35.6, 35.4, 35.0, 34.9, 34.0, 32.3, 32.0, 31.6, 31.4, 31.0, 30.3, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 28.8, 28.3, 28.1, 27.9, 27.6, 27.3, 27.2, 27.1, 27.0, 26.9, 25.8, 25.5, 25.5, 25.2, 25.0, 23.8, 22.9, 22.8, 22.7, 22.5, 22.3, 22.2, 18.5, 17.4, 15.1, 14.2, 12.5 ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2930 (m), 2865 (w), 2097 (s), 1731 (m), 1581 (w), 1443 (w), 1369 (w), 1261 (m), 1192 (w), 1103 (s), 976 (w), 925 (w), 815 (w), 732 (s), 702 (w), 648 (w), 632 (w), 557 (w), 501 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+H⁺]: 1995.0042, found: 1995.0039.

3rd Layer on cholic acid derived triazide to form hexa-triazole 136



triazide [M 1994.34]	1.00 equiv.	26.0 μ mol	52.0 mg
alkyne [M 176.26]	5.00 equiv.	0.13 mmol	23.0 mg
toluene			1.50 mL

Triazide (52.0 mg, 26.0 μ mol, 1.00 equiv.) and alkyne (23.0 mg, 0.13 mmol, 5.00 equiv.) were dissolved in toluene (1.50 mL). After stirring for 3 h at rt, the solvent was removed under reduced pressure. Hexa-triazole (63.0 mg, 0.03 mmol, 96%) was obtained as colorless semisolid after column chromatography using 20:1 (CHCl₃/MeOH).

TLC R_f = 0.15 (CHCl₃/MeOH, 20:1).

¹H NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.90 – 7.57 (m, 3H, $H_{\text{pyridazine}}$), 7.53 – 7.45 (m, 6H, H_{Ar}), 7.40 – 7.21 (m, 9H, H_{Ar}), 6.35 (d, J = 12.7 Hz, 1.80H, CH_EOCH_3), 5.90 (d, J = 6.4 Hz, 1.21H, CH_ZOCH_3), 4.58 – 0.56 (series of m, 155H) ppm.

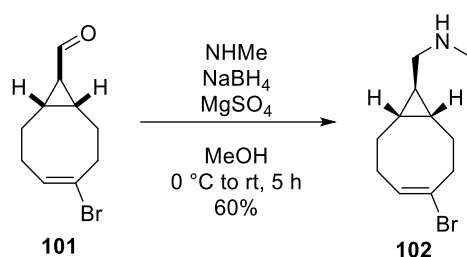
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 165.8, 165.2, 164.5, 164.1, 154.5, 151.9, 146.6, 145.7, 145.4, 144.9, 144.5, 133.9, 129.0, 128.1, 127.2, 123.6, 123.4, 109.9, 106.1, 99.2, 91.1, 86.6, 81.6, 80.5, 70.5, 66.5, 66.4, 64.3, 63.6, 63.4, 62.8, 61.2, 59.8, 56.2, 48.5, 48.4, 46.5, 44.9, 44.7, 42.0, 39.7, 35.3, 35.1, 34.2, 32.3, 30.1, 30.0, 29.9, 29.7, 29.6, 29.2, 28.4, 27.8, 27.7, 27.4, 27.1, 27.1, 26.7, 26.6, 26.1, 26.0, 25.9, 25.8, 25.7, 25.5, 25.3, 24.0, 23.1, 23.0, 21.7, 14.3, 12.5 ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2929 (w), 2860 (w), 2099 (w), 1731 (w), 1654 (w), 1579 (w), 1442 (w), 1384 (w), 1258 (w), 1215 (w), 1136 (w), 1101 (m), 1000 (w), 925 (w), 746 (s), 708 (w), 665 (w), 632 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+H]⁺: 2522.3616, found: 2522.3411; higher isotope calcd.: 2526.3736, found: 2526.3692; higher isotope calcd.: 2527.3764, found 2527.3727.

A.7.6 Synthesis of Amine/Alcohol functionalized Cyclooctyne

1-((1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-Bromobicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)-*N*-methylmethanamine (102)



aldehyde [M 229.12]	1.00 equiv.	0.35 mmol	80.0 mg
MgSO ₄ [M 120.37]	4.00 equiv.	1.40 mmol	168 mg
NHMe 33wt% in EtOH [M 31.06, ρ 0.76]	10.0 equiv.	3.49 mmol	0.44 mL
NaBH ₄ [M 37.83]	3.00 equiv.	1.05 mmol	39.6 mg
MeOH			7.00 mL

To a solution of aldehyde (80.0 mg, 0.35 mmol, 1.00 equiv.) and MgSO₄ (168 mg, 1.40 mmol, 4.00 equiv.) in MeOH (7.00 mL) at 0 °C was added dropwise NHMe 33wt% in EtOH (0.44 mL, 3.49 mmol, 10.0 equiv.). After stirring for 3 h at rt, it was cooled again to 0 °C and NaBH₄ (39.6 mg, 1.05 mmol, 3.00 equiv.) was added. The mixture was stirred for 2 h at rt. Water (10.0 mL) and CHCl₃ (10.0 mL) were added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (2×10.0 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Amine (51.0 mg, 0.21 mmol, 60%) was obtained as yellow oil after column chromatography on basic aluminum oxide using 8:1 (EtOAc/MeOH).

TLC $R_f = 0.26$ (EtOAc/MeOH, 8:1) on basic aluminum oxide.

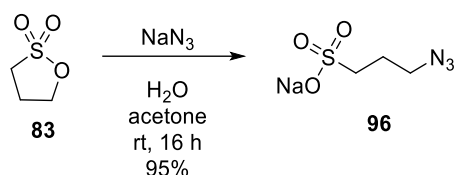
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.11 - 6.06$ (m, 1H, HCCBr), 2.90 – 2.83 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.54 – 2.50 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂NHCH₃), 2.42 (s, 3H, NHCH₃), 2.36 – 2.25 (m, 2H, CH_{aliph.}), 2.22 – 2.15 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.08 – 2.00 (m, 1H, CH_{aliph.}), 1.54 – 1.48 (m, 1H, CH_{aliph.}), 1.46 – 1.30 (m, 2H, CH_{aliph.}, NHCH₃), 0.80 – 0.73 (m, 1H, CH_{aliph.}), 0.71 – 0.66 (m, 1H, CH_{aliph.}), 0.54 – 0.49 (m, 1H, CH_{aliph.}) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 131.7$ (HCCBr), 125.9 (HCCBr), 56.6 (CH₂NHCH₃), 37.9 (C_{aliph.}), 36.5 (CH₂NHCH₃), 28.7 (C_{aliph.}), 28.5 (C_{aliph.}), 28.3 (C_{aliph.}), 27.3 (C_{aliph.}), 22.3 (C_{aliph.}), 21.3 (C_{aliph.}) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3275 (w), 2967 (w), 2928 (s), 2858 (w), 2784 (w), 1641 (w), 1472 (w), 1440 (s), 1357 (m), 1302 (w), 1259 (w), 1223 (w), 1188 (w), 1129 (s), 1085 (m), 1032 (w), 985 (w), 871 (w), 836 (m), 741 (s), 700 (w), 551 (w).

HRMS (APCI+) m/z calcd. for [M+H]⁺: 246.0676, found: 246.0674.

Sodium 3-azidopropane-1-sulfonate (**96**)



sultone [M 122.14]	1.00 equiv.	8.19 mmol	1.00 g
NaN ₃ [M 65.01]	1.05 equiv.	8.60 mmol	0.56 g
acetone			4.50 mL
water			18.0 mL

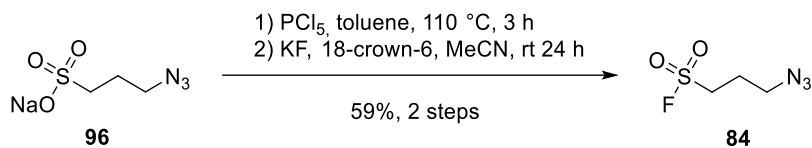
According to a literature procedure,^[100] a solution of sultone (1.00 g, 8.19 mmol, 1.00 equiv.) in acetone (4.50 mL) was added to a solution of NaN₃ (0.56 g, 8.60 mmol, 1.05 equiv.) in water (18.0 mL) at rt. The mixture was stirred for 16 h at the same temperature before it was transferred to a bigger flask. All volatiles were removed under reduced pressure and the resulting solid was taken up in Et₂O (30.0 mL). It was stirred for 1 h under reflux and the suspension was filtered. The precipitate was collected and washed with cold acetone (10.0 mL) and Et₂O (20.0 mL). The solvent was removed under reduced pressure to yield sodium sulfonate (1.45 g, 7.76 mmol, 95%) as colorless solid.

Analytical data was in accordance to the literature.^[100]

¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ = 3.47 (t, J = 6.9 Hz, 2H, SO₂RCH₂), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂N₃), 2.09 – 1.97 (m, 2H, CH₂CH₂N₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, MeOD-d₄) δ = 51.3 (CH₂SOR), 49.6 (CH₂N₃), 25.9 (CH₂CH₂N₃) ppm.

3-Azidopropane-1-sulfonyl fluoride (84)



sodium sulfonate [M 187.15]	1.00 equiv.	7.76 mmol	1.45 g
PCl_5 [M 208.24]	1.00 equiv.	7.76 mmol	1.62 g
toluene			15.0 mL
KF [M 58.10]	2.00 equiv.	15.5 mmol	0.90 g
18-crown-6 [M 264.32]	0.05 equiv.	0.39 mmol	0.10 g
MeCN			50.0 mL

According to a literature procedure,^[100] PCl_5 (1.62 g, 7.76 mmol, 1.00 equiv.) was added to a suspension of sodium sulfonate (1.45 g, 7.76 mmol, 1.00 equiv.) in toluene (15.0 mL) at rt. The mixture was stirred for 3 h at $110\text{ }^\circ\text{C}$. It was cooled to rt and filtered by rinsing with CH_2Cl_2 . The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield crude sulfonic chloride which was used in the next step without further purification. It was dissolved in MeCN (50.0 mL) and KF (0.90 g, 15.5 mmol, 2.00 equiv) and 18-crown-6 (0.10 g, 0.39 mmol, 0.05 equiv.) were added at rt. It was stirred for 24 h at the same temperature. Volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography using 3:1 (EtOAc/Cy) to yield sulfonyl fluoride (0.77 g, 4.61 mmol, 59%) as colorless oil.

Analytical data was in agreement with the literature.^[99]

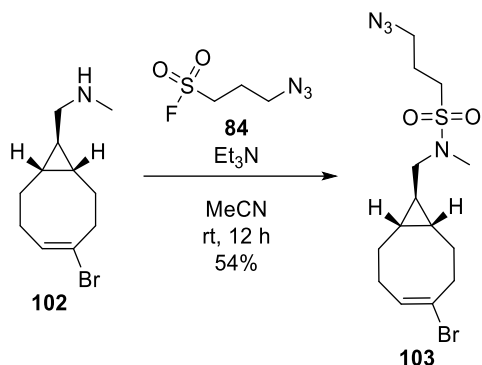
TLC $R_f = 0.22$ (EtOAc/Cy, 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.56$ (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, SO_2RCH_2), 3.53 – 3.44 (m, 2H, CH_2N_3), 2.25 – 2.15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 48.9$ (CH_2N_3), 48.2 (d, $J = 18.2$ Hz, 2H, CH_2SOR), 23.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$) ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) $\delta = 54.3$ (s, RSO_2F) ppm.

3-Azido-*N*-(((1*S*,8*R*,9*S*,*E*)-4-bromobicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)methyl)-*N*-methylpropane-1-sulfonamide (103)



amine [M 244.18]	1.00 equiv.	0.29 mmol	71.0 mg
sulfonyl fluoride [M 167.16]	1.40 equiv.	0.41 mmol	68.0 mg
Et ₃ N [M 101.19, ρ 0.73]	1.00 equiv.	0.29 mmol	40.0 μL
MeCN			1.00 mL

To a solution of amine (71.0 mg, 0.29 mmol, 1.00 equiv.) and sulfonyl fluoride (68.0 mg, 0.41 mmol, 1.40 equiv.) was added Et₃N (40.0 μL, 0.29 mmol, 1.00 equiv.) at rt. The mixture was stirred for 12 h at the same temperature. A saturated, aqueous solution of NH₄Cl (10.0 mL) and CH₂Cl₂ (10.0 mL) were added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×10.0 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Sulfonamide (62.0 mg, 0.16 mmol, 54%) was obtained as pale oil after column chromatography using pure CH₂Cl₂.

TLC R_f = 0.23 (CH₂Cl₂).

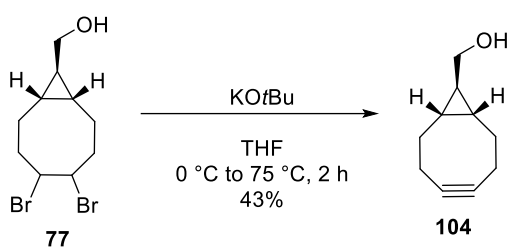
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 6.12 – 6.07 (m, 1H, HCCBr), 3.49 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, SO₂CH₂), 3.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂NRCH₃), 3.01 – 2.96 (m, 2H, CH₂N₃), 2.92 (s, 3H, NCH₃), 2.91 – 2.84 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.56 – 2.49 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.38 – 2.27 (m, 2H, CH_{aliph.}), 2.24 – 2.16 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.10 – 2.02 (m, 3H, CH₂CH₂N₃, CH_{aliph.}), 1.56 – 1.40 (m, 2H, CH_{aliph.}), 0.90 – 0.83 (m, 1H, CH_{aliph.}), 0.82 – 0.75 (m, 1H, CH_{aliph.}), 0.60 – 0.55 (m, 1H, CH_{aliph.}) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 131.6 (HCCBr), 125.7 (HCCBr), 54.2 (CH₂NRCH₃), 49.9 (SO₂CH₂), 47.3 (CH₂N₃), 37.7 (C_{aliph.}), 34.7 (NCH₃), 28.4 (C_{aliph.}), 28.1 (C_{aliph.}), 28.0 (C_{aliph.}), 25.3 (C_{aliph.}), 23.5 (C_{aliph.}), 22.6 (C_{aliph.}), 21.7 (C_{aliph.}) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2928 (w), 2860 (w), 2094 (s), 1641 (w), 1454 (w), 1326 (s), 1251 (w), 1213 (w), 1136 (s), 1089 (w), 1034 (w), 940 (m), 869 (w), 839 (w), 783 (w), 752 (m), 726 (w), 696 (w), 569 (m), 521 (w), 489 (w), 443 (w).

HRMS (APCI+) m/z calcd. for [M+H]⁺: 393.0778, found: 393.0776.

((1*R*,8*S*,9*r*)-Bicyclo[6.1.0]non-4-yn-9-yl)methanol (104)



dibromide [M 312.05]	1.00 equiv.	3.21 mmol	1.00 g
KO <i>t</i> Bu [M 112.21]	3.33 equiv.	10.7 mmol	1.20 g
THF			30.0 mL

According to a literature procedure,^[58] KO*t*Bu (1.20 g, 10.7 mmol, 3.33 equiv.) was added in small portions over 10 min at 0 °C to a solution of dibromide (1.00 g, 3.21 mmol, 1.00 equiv.) in THF (30.0 mL). It was heated to 75 °C and stirring was continued for 2 h. A saturated, aqueous solution of NH₄Cl (30.0 mL) and CH₂Cl₂ (50.0 mL) were added. Layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×30.0 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Cyclooctyne (206 mg, 1.37 mmol, 43%) was obtained as pale solid after column chromatography using 3:1 → 1:2 (*n*-pentane/MTBE).

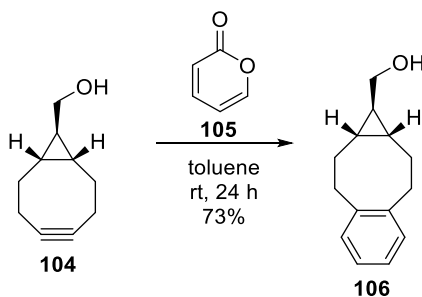
Analytical data was in agreement to the literature.^[58]

TLC R_f = 0.19 (*n*-pentane/MTBE, 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂OH), 2.49 – 2.37 (m, 2H, CH_{aliph.}), 2.35 – 2.10 (m, 4H, CH_{aliph.}), 1.47 – 1.31 (m, 2H, CH_{aliph.}), 0.76 – 0.63 (m, 3H, CH_{aliph.}) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 98.9 (*C*_{alkyne}), 67.3 (CH₂OH), 33.6 (CH_{aliph.}), 27.5 (CH_{aliph.}), 22.8 (CH_{aliph.}), 21.6 (CH_{aliph.}) ppm.

((1*r*,1*aR*,9*aS*)-1*a*,2,3,8,9,9*a*-Hexahydro-1*H*-benzo[*a*]cyclopropa[*e*][8]annulen-1-yl)methanol (106)



alkyne [M 150.22]	1.00 equiv.	0.59 mmol	89.0 mg
α-pyrone [M 96.09, ρ 1.20]	1.10 equiv.	0.65 mmol	52.0 μL
toluene			1.60 mL

To a stirred solution of alkyne (89.0 mg, 0.59 mmol, 1.00 equiv.) in toluene (1.60 mL) was added α-pyrone (52.0 μL, 0.65 mmol, 1.10 equiv.). The mixture was stirred for 24 h at rt and subsequently the solvent was removed under reduced pressure. Benzene (87.0 mg, 0.43 mmol, 73%) was obtained as colorless semisolid after column chromatography using 2:1 (*n*-pentane/MTBE).

TLC $R_f = 0.39$ (*n*-pentane/MTBE, 1:1).

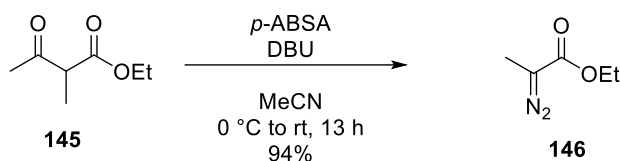
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.13 - 7.07$ (m, 4H, H_{benzene}), 3.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.95 – 2.88 (m, 2H, CH_{aliph}), 2.78 – 2.71 (m, 2H, CH_{aliph}), 2.49 – 2.42 (m, 2H, CH_{aliph}), 1.32 – 1.17 (m, 3H, OH , CH_{aliph}), 0.77 – 0.67 (m, 3H, CH_{aliph}) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 142.4$ (C_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 66.9 (CH_2OH), 33.6 (C_{aliph}), 30.3 (C_{aliph}), 30.2 (C_{aliph}), 22.3 (C_{aliph}) ppm.

HRMS (APCI+) m/z calcd. for $[\text{M-OH}]^+$: 185.1336, found: 185.1328.

A.7.7 Synthesis of *neopentyl*-Position functionalized Cyclooctynes

Ethyl 2-diazopropanoate (146)



β -ketoester [M 144.17, ρ 1.02]	1.00 equiv.	58.9 mmol	8.34 mL
<i>p</i> -ABSA [M 240.24]	1.10 equiv.	64.9 mmol	15.6 g
DBU [M 152.24, ρ 1.02]	1.15 equiv.	67.8 mmol	10.1 mL
MeCN			110 mL

According to a literature procedure,^[95] DBU (10.1 mL, 67.8 mmol, 1.15 equiv.) was added dropwise at 0 °C to a solution of β -ketoester (8.34 mL, 58.9 mmol, 1.00 equiv.) and *p*-ABSA (15.6 g, 64.9 mmol, 1.10 equiv.) in MeCN (110 mL). The mixture was warmed to rt and stirred overnight. Water (100 mL) and EtOAc (100 mL) were added and layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×40.0 mL) and the combined organic layers were washed with brine (40.0 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure (not lower than 200 mbar, 40 °C). Diazo compound (7.07 g, 55.1 mmol, 94%) was obtained as yellow oil after column chromatography using 20:1 (*n*-pentane/Et₂O).

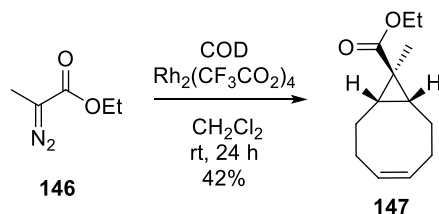
Analytical data was in accordance to the literature.^[95]

TLC R_f = 0.84 (*n*-pentane/MTBE, 8:1.5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 168.2 (CO), 60.9 (OCH₂CH₃), CHN₂ not observed, 14.7 (OCH₂CH₃), 8.6 (CH₃) ppm.

Ethyl (1*R*,8*S*,9*r*,*Z*)-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-carboxylate (147)



diazo compound [M 128.13]	1.00 equiv.	68.7 mmol	8.80 g
COD [M 108.18, ρ 0.88]	4.00 equiv.	275 mmol	33.8 mL
$\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{CO}_2)_4$ [M 657.87]	0.003 equiv.	0.21 mmol	136 mg
CH_2Cl_2			100 mL

According to a literature procedure,^[90] a solution of diazo compound (8.80 g, 68.7 mmol, 1.00 equiv.) in CH_2Cl_2 (50.0 mL) was added to a solution of $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{CO}_2)_4$ (136 mg, 0.21 mmol, 0.003 equiv.) and COD (33.8 mL, 275 mmol, 4.00 equiv.) in CH_2Cl_2 (50.0 mL) over 2 h at rt. After stirring for 24 h at the same temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The corresponding ester (5.98 g, 28.7 mmol, 42%) was obtained as pale oil after column chromatography using 100:0 \rightarrow 50:1 (silica-gel, *n*-pentane/MTBE).

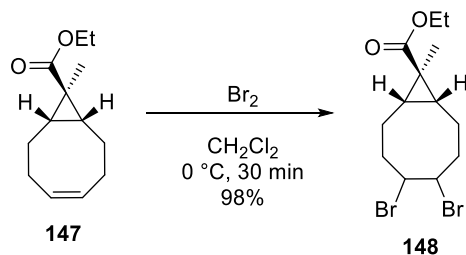
Analytical data was in accordance to the literature.^[90]

TLC $R_f = 0.32$ (*n*-pentane/MTBE, 15:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.66 - 5.56$ (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olefin}}$), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz 2H, OCH_2CH_3), 2.43 – 2.31 (m, 2H, CH_{aliph}), 2.16 – 2.03 (m, 2H, CH_{aliph}), 1.98 – 1.87 (m, 2H, CH_{aliph}), 1.68 – 1.52 (m, 4H, CH_{aliph}), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.17 (s, 3H, CCH_3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.9$ (CO), 129.3 (C_{olefin}), 60.5 (OCH_2), 29.0 (CH_{aliph}), 27.3 (CH_{aliph}), 24.9 (C_{quart}), 23.7 (CH_{aliph}), 14.4 (OCH_2CH_3), 9.7 (CCH_3) ppm.

Ethyl (1*R*,8*S*,9*r*)-4,5-dibromo-9-methylbicyclo[6.1.0]nonane-9-carboxylate (**148**)



olefin [M 208.30]	1.00 equiv.	7.94 mmol	1.65 g
Br ₂ [M 159.81, ρ 3.12]	1.30 equiv.	10.3 mmol	0.53 mL
CH ₂ Cl ₂			55.0 mL

According to a literature procedure,^[90] a solution of Br₂ (0.53 mL, 10.3 mmol, 1.30 equiv.) in CH₂Cl₂ (5.00 mL) was added dropwise to a solution of olefin (1.65 g, 7.94 mmol, 1.00 equiv.) in CH₂Cl₂ (50.0 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min at the same temperature, a 10wt% aqueous solution of Na₂S₂O₃ (5.00 mL) was added. The organic layer was separated from the aqueous layer, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×20.0 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure to give dibromide (2.89 g, 7.82 mmol, 98%) as pale semisolid.

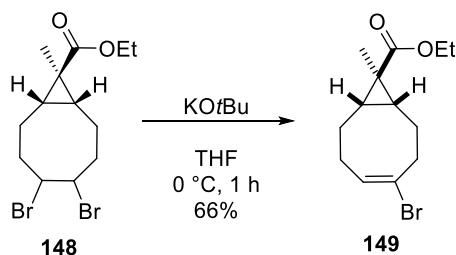
Analytical data was in accordance to the literature.^[90]

TLC R_f = 0.39 (*n*-pentane/MTBE, 13:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.85 – 4.77 (m, 2H, BrCH), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz 2H, OCH₂CH₃), 2.83 – 2.61 (m, 2H, CH_{aliph.}), 2.37 – 2.11 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.94 – 1.78 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.75 – 1.46 (m, 4H, CH_{aliph.}), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.21 (s, 3H, CCH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 176.3 (CO), 60.7 (OCH₂), 56.2 (CBr), 53.3 (CBr), 34.9 (CH_{aliph.}), 34.7 (CH_{aliph.}), 29.9 (C_{quart.}), 27.2 (CH_{aliph.}), 26.5 (CH_{aliph.}), 20.2 (CH_{aliph.}), 19.5 (CH_{aliph.}), 14.4 (OCH₂CH₃), 8.9 (CCH₃) ppm.

Ethyl (1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-bromo-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-carboxylate (**149**)



dibromide [M 368.11]	1.00 equiv.	5.49 mmol	2.02 g
KO <i>t</i> Bu [M 112.21]	1.30 equiv.	7.13 mmol	0.80 g
THF			30.0 mL

To a solution of dibromide (2.02 g, 5.49 mmol, 1.00 equiv.) in THF (30.0 mL) was added KO*t*Bu (0.80 g, 7.13 mmol, 1.30 equiv.) in small portions over 10 min at 0 °C. After stirring for 1 h at the same temperature a saturated, aqueous solution of NH₄Cl (30.0 mL) and CH₂Cl₂ (50.0 mL) were added. Layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×30.0 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Vinyl bromide (1.04 g, 3.60 mmol, 66%) was obtained as yellow oil after column chromatography using 30:1 (*n*-pentane/MTBE).

TLC $R_f = 0.39$ (*n*-pentane/MTBE, 13:1).

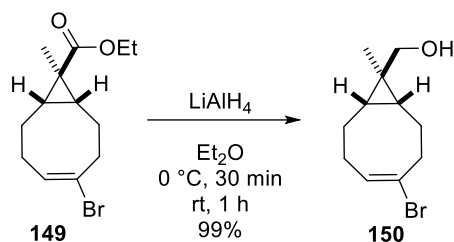
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.12 - 6.08$ (m, 1H, BrCCH), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H OCH₂CH₃), 2.99 – 2.85 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.56 – 2.31 (m, 2H, CH_{aliph.}), 2.19 – 1.91 (m, 3H, CH_{aliph.}), 1.72 – 1.54 (m, 4H, CH_{aliph.}), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.16 (s, 3H, CCH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 176.5$ (CO), 130.9 (HCCBr), 124.9 (HCCBr) 60.7 (OCH₂), 37.9 (CH_{aliph.}), 28.4 (CH_{aliph.}), 28.2 (CH_{aliph.}), 27.5 (CH_{aliph.}), 25.1 (C_{quart.}) 23.2 (CH_{aliph.}), 23.0 (CH_{aliph.}), 14.4 (OCH₂CH₃), 9.8 (CCH₃) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2978 (w), 2934 (w), 1713 (s), 1464 (w), 1392 (w), 1368 (w), 1302 (w), 1272 (w), 1239 (w), 1196 (m), 1115 (w), 1031 (w).

HRMS (APCI+) m/z calcd. for [M+H]⁺: 287.0641, found: 287.0649.

((1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-Bromo-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)methanol (150)



ester [M 287.20]	1.00 equiv.	3.60 mmol	1.04 g
LiAlH ₄ [M 37.95]	1.20 equiv.	4.33 mmol	164 mg
Et ₂ O			8.00 mL

To a suspension of LiAlH₄ (164 mg, 4.33 mmol, 1.20 equiv.) in Et₂O (4.00 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of ester (1.04 g, 3.60 mmol, 1.00 equiv.) in Et₂O (4.00 mL). After stirring for 30 min at the same temperature, it was warmed to rt and stirring was continued for 1 h. It was cooled to 0 °C and water (5.00 mL) was added carefully. The organic layer was separated from the aqueous layer, the aqueous layer was extracted with Et₂O (2×20.0 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure to give alcohol (882 mg, 3.60 mmol, 99%) as colorless oil.

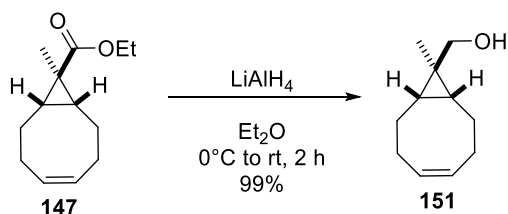
Analytical data was in accordance to the literature.^[90]

TLC R_f = 0.59 (*n*-pentane/MTBE, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.12 – 6.03 (m, 1H, BrCCH), 3.35 (s, 2H, CH₂OH), 2.98 – 2.85 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.54 – 2.42 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.39 – 2.30 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.14 – 2.04 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.99 – 1.87 (m, 1H, CH_{aliph.}), 1.66 – 1.51 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.33 (s, 1H, OH), 1.04 (s, 3H, CCH₃), 0.85 – 0.70 (m, 2H, CH_{aliph.}) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 131.1 (HCCBr), 125.2 (HCCBr) 73.8 (CH₂OH), 38.2 (CH_{aliph.}), 28.4 (CH_{aliph.}), 24.5 (C_{quart.}), 23.6 (CH_{aliph.}), 23.3 (CH_{aliph.}) 23.3 (CH_{aliph.}), 22.1 (CH_{aliph.}), 11.4 (CCH₃) ppm.

((1*R*,8*S*,9*r*,*Z*)-9-Methylbicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)methanol (151)



ester [M 208.30]	1.00 equiv.	15.3 mmol	3.20 g
LiAlH ₄ [M 37.95]	1.20 equiv.	18.4 mmol	699 mg
Et ₂ O			20.0 mL

According to a literature procedure,^[98] a solution of ester (3.20 g, 15.3 mmol, 1.00 equiv.) in Et₂O (10.0 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (699 mg, 18.4 mmol, 1.20 equiv.) in Et₂O (10.0 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min at the same temperature, it was warmed to rt and stirring was continued for 1 h. It was cooled to 0 °C and water (5.00 mL) was added carefully. The organic layer was separated from the aqueous layer, the aqueous layer was extracted with Et₂O (2×20.0 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure to give alcohol (2.51 g, 15.1 mmol, 99%) as colorless oil.

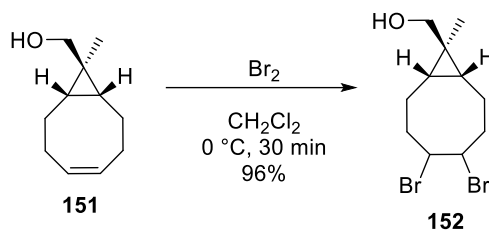
Analytical data was in accordance to the literature.^[98]

TLC R_f = 0.28 (*n*-pentane/MTBE, 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 5.66 – 5.55 (m, 2H, CH_{olefin}), 3.33 (s, 2H, CH₂OH), 2.43 – 2.30 (m, 2H, CH_{aliph.}), 2.14 – 2.01 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.96 – 1.84 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.63 – 1.51 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.26 (s, 1H, OH), 1.04 (s, 3H, CCH₃), 0.74 – 0.67 (m, 2H, CH_{aliph.}) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 129.6 (C_{olefin}), 74.2 (CH₂OH), 27.6 (CH_{aliph.}), 24.3 (C_{quart.}), 23.6 (CH_{aliph.}), 11.3 (CCH₃) ppm.

((1*R*,8*S*,9*r*)-4,5-Dibromo-9-methylbicyclo[6.1.0]nonan-9-yl)methanol (152)



olefin [M 166.26]	1.00 equiv.	29.0 mmol	4.82 g
Br ₂ [M 159.81, ρ 3.12]	1.30 equiv.	37.7 mmol	1.93 mL
CH ₂ Cl ₂			60.0 mL

To a solution of olefin (4.82 g, 29.0 mmol, 1.00 equiv.) in CH₂Cl₂ (55.0 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of Br₂ (1.93 mL, 37.7 mmol, 1.30 equiv.) in CH₂Cl₂ (5.00 mL). After stirring for 30 min at the same temperature, a 10wt% aqueous solution of Na₂S₂O₃ (8.00 mL) was added. The organic layer was separated from the aqueous layer, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×30.0 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure to give dibromide (8.67 g, 27.8 mmol, 96%) as pale oil.

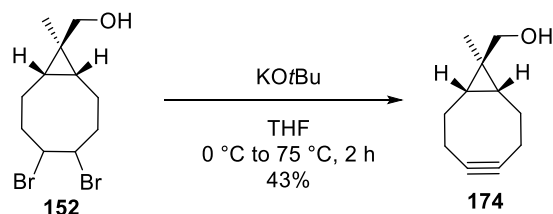
Analytical data was in accordance to the literature.^[95]

TLC R_f = 0.36 (*n*-pentane/MTBE, 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.85 – 4.77 (m, 2H, BrCH), 3.55 (s, 2H, CH₂OH), 2.76 – 2.56 (m, 2H, CH_{aliph.}), 2.31 – 2.09 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.93 – 1.75 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.57 – 1.39 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.07 (s, 3H, CCH₃), 0.91 – 0.73 (m, 2H, CH_{aliph.}) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 73.8 (CH₂OH), 56.6 (CBr), 54.1 (CBr), 35.1 (CH_{aliph.}), 35.0 (CH_{aliph.}), 25.5 (C_{quart.}), 24.7 (CH_{aliph.}), 21.6 (CH_{aliph.}), 20.5 (CH_{aliph.}), 19.8 (CH_{aliph.}), 10.6 (CCH₃) ppm.

((1*R*,8*S*,9*r*)-9-Methylbicyclo[6.1.0]non-4-yn-9-yl)methanol (174)



dibromide [M 312.05]	1.00 equiv.	3.21 mmol	1.00 g
KO <i>t</i> Bu [M 112.21]	3.33 equiv.	10.7 mmol	1.20 g
THF			30.0 mL

According to a literature procedure,^[95] KO*t*Bu (1.20 g, 10.7 mmol, 3.33 equiv.) was added in small portions over 10 min at 0 °C to a solution of dibromide (1.00 g, 3.21 mmol, 1.00 equiv.) in THF (30.0 mL). Then it was heated to 75 °C and stirring was continued for 2 h. A saturated, aqueous solution of NH₄Cl (30.0 mL) and CH₂Cl₂ (50.0 mL) were added. Layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×30.0 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Cyclooctyne (206 mg, 1.37 mmol, 43%) was obtained as pale solid after column chromatography using 3:1 → 1:2 (*n*-pentane/MTBE).

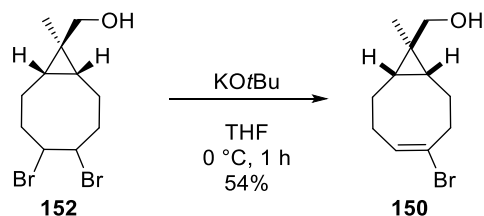
Analytical data was in accordance to the literature.^[95]

TLC $R_f = 0.18$ (*n*-pentane/MTBE, 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.36$ (s, 2H, CH₂OH), 2.33 – 2.09 (m, 6H, OH, CH_{aliph.}), 1.58 – 1.42 (m, 3H, CH_{aliph.}), 1.03 (s, 3H, CH₃), 0.68 – 0.55 (m, 2H, CH_{aliph.}) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 98.8$ (C_{alkyne}), 74.0 (CH₂OH), 29.4 (CH_{aliph.}), 25.1 (C_{quart.}) 24.8 (CH_{aliph.}), 21.3 (CH_{aliph.}), 11.0 (CCH₃) ppm.

((1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-Bromo-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)methanol (150)



dibromide [M 326.07]	1.00 equiv.	6.69 mmol	2.18 g
KO <i>t</i> Bu [M 112.21]	2.20 equiv.	14.7 mmol	1.65 g
THF			28.0 mL

According to a literature procedure,^[95] KO*t*Bu (1.65 g, 14.7 mmol, 2.20 equiv.) was added in small portions over 10 min at 0 °C to a solution of dibromide (2.18 g, 6.69 mmol, 1.00 equiv.) in THF (28.0 mL). After stirring for 1 h at the same temperature a saturated, aqueous solution of NH₄Cl (30.0 mL) and CH₂Cl₂ (50.0 mL) were added. Layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×30.0 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Vinyl bromide (0.88 g, 3.59 mmol, 54%) was obtained as yellow oil after column chromatography using 30:1 (*n*-pentane/MTBE).

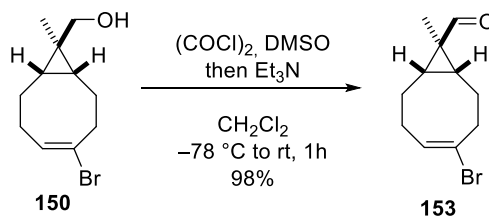
Analytical data was in accordance to the literature.^[95]

TLC $R_f = 0.59$ (*n*-pentane/MTBE, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.12 - 6.03$ (m, 1H, BrCCH), 3.35 (s, 2H, CH₂OH), 2.98 – 2.85 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.54 – 2.42 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.39 – 2.30 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.14 – 2.04 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.99 – 1.87 (m, 1H, CH_{aliph.}), 1.66 – 1.51 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.33 (s, 1H, OH), 1.04 (s, 3H, CCH₃), 0.85 – 0.70 (m, 2H, CH_{aliph.}) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 131.1$ (HCCBr), 125.2 (HCCBr) 73.8 (CH₂OH), 38.2 (CH_{aliph.}), 28.4 (CH_{aliph.}), 24.5 (C_{quart.}), 23.6 (CH_{aliph.}), 23.3 (CH_{aliph.}) 23.3 (CH_{aliph.}), 22.1 (CH_{aliph.}), 11.4 (CCH₃) ppm.

(1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-Bromo-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-carbaldehyde (153)



alcohol [M 245.16]	1.00 equiv.	1.22 mmol	0.30 g
$(\text{COCl})_2$ [M 126.93, ρ 1.48]	1.70 equiv.	2.08 mmol	0.18 mL
DMSO [M 78.13, ρ 1.10]	3.60 equiv.	4.41 mmol	0.31 mL
Et_3N [M 101.19, ρ 0.73]	6.90 equiv.	8.44 mmol	1.17 mL
CH_2Cl_2			26.0 mL

According to a literature procedure,^[90] a solution of DMSO (0.31 mL, 4.41 mmol, 3.60 equiv.) in CH_2Cl_2 (3.00 mL) was added dropwise to a solution of $(\text{COCl})_2$ (0.18 mL, 2.08 mmol, 1.70 equiv.) in CH_2Cl_2 (17.0 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and it was stirred for 20 min at the same temperature. A solution of alcohol (0.30 g, 1.22 mmol, 1.00 equiv.) in CH_2Cl_2 (6.00 mL) was added and stirring was continued for 1 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Subsequent to the addition of Et_3N (1.17 mL, 8.44 mmol, 6.90 equiv.) the reaction mixture was gradually warmed to rt over 1 h. A saturated, aqueous solution of NH_4Cl (20.0 mL) was added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×20.0 mL) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Filtration over a short plug of silica using 5:1 (*n*-pentane/MTBE) gave aldehyde (0.29 g, 1.21 mmol, 98%) as colorless oil.

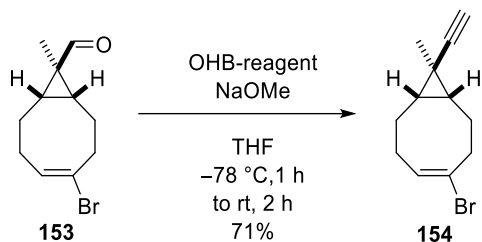
Analytical data was in accordance to the literature.^[90]

TLC $R_f = 0.28$ (*n*-pentane/MTBE, 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.68$ (s, 1H, CHO), 6.15 – 6.07 (m, 1H, BrCCH), 3.02 – 2.92 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.60 – 2.49 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.46 – 2.36 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.21 – 2.09 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.04 – 1.94 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.75 – 1.62 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.59 – 1.48 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.15 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 203.1$ (CHO), 130.8 (HCCBr), 124.8 (HCCBr), 37.8 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 34.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 27.9 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 26.4 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 25.6 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 22.8 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 22.5 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 7.36 (CH_3) ppm.

(1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-Bromo-9-ethynyl-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-ene (154)



aldehyde [M 243.14]	1.00 equiv.	0.95 mmol	0.23 g
Ohira-Bestmann reagent [M 192.11]	2.40 equiv.	2.27 mmol	0.44 g
NaOMe [M 54.03, 1 M in THF]	3.00 equiv.	2.84 mmol	2.84 mL
THF			27.0 mL

To a solution of Ohira-Bestmann reagent (0.44 g, 2.27 mmol, 2.40 equiv.) in THF (20.0 mL) was added dropwise 1 M NaOMe in THF (2.84 mL, 2.84 mmol, 3.00 equiv.) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and it was stirred for 15 min at the same temperature. A solution of aldehyde (0.23 g, 0.95 mmol, 1.00 equiv.) in THF (7.00 mL) was added and it was gradually warmed to rt. After stirring for 2 h a saturated, aqueous solution of NH_4Cl (20.0 mL) was added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×20.0 mL) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Alkyne (160 mg, 0.70 mmol, 71%) was obtained as pale oil after column chromatography on silica using 50:1 (*n*-pentane/MTBE).

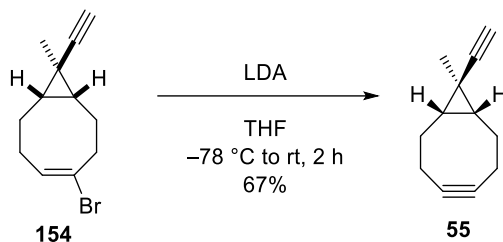
Analytical data was in accordance to the literature.^[90]

TLC $R_f = 0.19$ (*n*-pentane).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.12 - 6.01$ (m, 1H, BrCCH), 2.94 – 2.82 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.54 – 2.43 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.39 – 2.27 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.22 – 1.96 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.83 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{alkyne}}$), 1.64 – 1.48 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.39 – 1.29 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.28 – 1.19 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.15 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 130.9$ (HCCBr), 124.9 (HCCBr), 92.8 (C_{alkyne}), 62.5 ($\text{CH}_{\text{alkyne}}$), 37.9 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 28.4 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 28.1 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 27.3 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 23.0 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 22.8 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 13.8 (CH_3), 12.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$) ppm.

(1*R*,8*S*,9*r*)-9-Ethynyl-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-yne (55)



vinyl bromide [M 239.16]	1.00 equiv.	2.89 mmol	691 mg
LDA [1 M in THF]	3.00 equiv.	8.67 mmol	8.67 mL
THF			30.0 mL

According to a literature procedure,^[90] a 1 M solution of LDA in THF (8.67 mL, 8.67 mmol, 3.00 equiv.) was added dropwise to a solution of vinyl bromide (691 mg, 2.89 mmol, 1.00 equiv.) in THF (9.00 mL) at -78 °C. After stirring for 1 h at -78 °C, the mixture was gradually warmed to 0 °C and stirred at the same temperature for 90 min. A saturated, aqueous solution of NH₄Cl (10.0 mL) and Et₂O (20.0 mL) were added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (2×20.0 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Alkyne (305 mg, 1.93 mmol, 67%) was obtained as pale oil after column chromatography using 100:1 (*n*-pentane/MTBE).

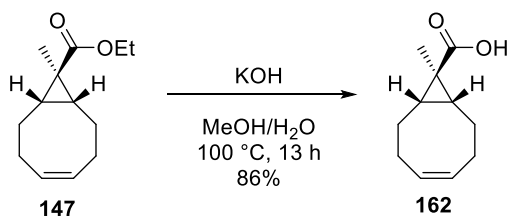
Analytical data was in accordance to the literature.^[90]

TLC $R_f = 0.26$ (*n*-pentane/Et₂O, 50:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 2.34 - 2.18$ (m, 8H, CH_{aliph.}), 1.87 (s, 1H, CH_{alkyne}), 1.47 - 1.40 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.18 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 98.6$ (C_{alkyne}), 65.9 (C_{alkyne}), 62.6 (C_{alkyne}), 29.8 (CH_{aliph.}), 28.8 (CH_{aliph.}), 20.9 (CH_{aliph.}), 15.4 (C_{aliph.}), 13.5 (C_{aliph.}) ppm.

(1*R*,8*S*,9*r*,*Z*)-9-Methylbicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-carboxylic acid (162)



ester [M 208.30]	1.00 equiv.	4.80 mmol	1.00 g
KOH [M 56.11]	2.10 equiv.	10.1 mmol	0.57 g
MeOH/water [3:1]			40.0 mL

According to a literature procedure,^[95] KOH (0.57 g, 10.1 mmol, 2.10 equiv.) was added portion wise to a solution of ester (1.00 g, 4.80 mmol, 1.00 equiv.) in MeOH/water (3:1, 40.0 mL) and the resulting suspension was stirred for 12 h at 100 °C. A 1 M HCl solution was added until pH 7 and the resulting suspension was extracted with CH₂Cl₂ (2×40.0 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to yield acid (0.74 g, 4.11 mmol, 86%) as colorless solid.

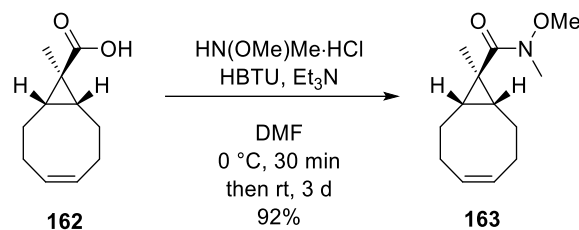
Analytical data was in accordance to the literature.^[95]

TLC R_f = 0.10 (*n*-pentane/MTBE, 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 5.64 – 5.56 (m, 2H, CH_{olefin}), 2.44 – 2.31 (m, 2H, CH_{aliph}), 2.15 – 2.05 (m, 2H, CH_{aliph}), 1.99 – 1.89 (m, 2H, CH_{aliph}), 1.75 – 1.56 (m, 4H, CH_{aliph}), 1.18 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 179.6 (CO), 129.3 (C_{olefin}), 30.1 (C_{aliph}), 27.2 (C_{aliph}), 23.8 (C_{aliph}), 9.5 (CH₃) ppm.

(1*R*,8*S*,9*r*,*Z*)-*N*-Methoxy-*N*,9-dimethylbicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-carboxamide (163)



acid [M 180.25]	1.00 equiv.	4.88 mmol	880 mg
HN(OMe)Me·HCl [M 97.54]	1.50 equiv.	7.32 mmol	736 mg
HBTU [M 379.24]	1.05 equiv.	5.13 mmol	1.94 g
Et ₃ N [M 101.19, ρ 0.73]	4.00 equiv.	19.5 mmol	2.71 mL
DMF			41.0 mL

According to a literature procedure,^[95] Et₃N (2.71 mL, 19.5 mmol, 4.00 equiv.) was added dropwise to a solution of acid (880 mg, 4.88 mmol, 1.00 equiv.), HN(OMe)Me·HCl (736 mg, 7.32 mmol, 1.50 equiv.) and HBTU (1.94 g, 5.13 mmol, 1.05 equiv.) in DMF (41.0 mL) at 0 °C. After 30 min it was warmed to rt and stirred for 3 d at rt. A saturated, aqueous solution of NH₄Cl (40.0 mL) and MTBE (40.0 mL) were added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with MTBE (2×20.0 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Weinreb amide (1.00 g, 4.49 mmol, 92%) was obtained as colorless oil after evaporation of the solvent under reduced pressure.

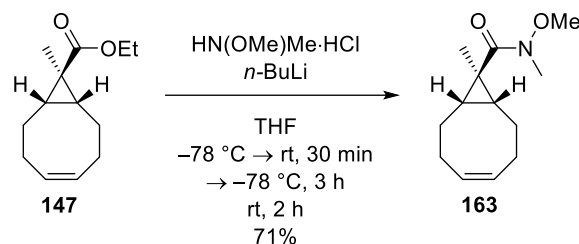
Analytical data was in accordance to the literature.^[95]

TLC R_f = 0.41 (*n*-pentane/MTBE, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 5.64 – 5.53 (m, 2H, CH_{olefin}), 3.67 (s, 3H, NOCH₃), 3.18 (s, 3H, NCH₃), 2.43 – 2.28 (m, 2H, CH_{aliph}), 2.15 – 1.88 (m, 4H, CH_{aliph}), 1.68 – 1.53 (m, 2H, CH_{aliph}), 1.34 – 1.21 (m, 2H, CH_{aliph}), 1.18 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 176.2 (CO), 129.4 (C_{olefin}), 60.6 (OCH₃), 33.9 (NCH₃), 27.3 (C_{aliph}), 26.3 (C_{quart}), 24.2 (C_{aliph}), 23.6 (C_{aliph}), 10.9 (CH₃) ppm.

(1*R*,8*S*,9*r*,*Z*)-*N*-Methoxy-*N*,9-dimethylbicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-carboxamide (163)



ester [M 208.30]	1.00 equiv.	6.11 mmol	1.27 g
$\text{HN(OMe)Me}\cdot\text{HCl}$ [M 97.54]	2.02 equiv.	12.3 mmol	1.20 g
$n\text{-BuLi}$ [2.5 M in hexane]	3.92 equiv.	24.0 mmol	9.58 mL
THF			23.0 mL

According to a literature procedure,^[95] a 2.5 M solution of $n\text{-BuLi}$ in hexane (9.58 mL, 24.0 mmol, 3.92 equiv.) was added dropwise to a solution of $\text{HN(OMe)Me}\cdot\text{HCl}$ (1.20 g, 12.3 mmol, 2.02 equiv.) in THF (17.0 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. It was allowed to warm to rt for 30 min before cooling to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ again. A solution of ester (1.27 g, 6.11 mmol, 1.00 equiv.) in THF (6.00 mL) was added and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 3 h before stirring at rt for 2 h. A saturated, aqueous solution of NH_4Cl (20.0 mL) and CH_2Cl_2 (20.0 mL) were added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 ($3\times 10.0\text{ mL}$) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Weinreb amide (0.97 g, 4.33 mmol, 71%) was obtained as colorless oil after column chromatography using 1:1 (n -pentane/MTBE).

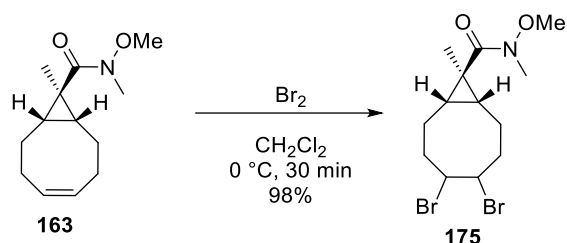
Analytical data was in accordance to the literature.^[95]

TLC $R_f = 0.41$ (n -pentane/MTBE, 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.64 - 5.53$ (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olefin}}$), 3.67 (s, 3H, NOCH_3), 3.18 (s, 3H, NCH_3), 2.43 - 2.28 (m, 2H, CH_{aliph}), 2.15 - 1.88 (m, 4H, CH_{aliph}), 1.68 - 1.53 (m, 2H, CH_{aliph}), 1.34 - 1.21 (m, 2H, CH_{aliph}) 1.18 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.2$ (CO), 129.4 (C_{olefin}), 60.6 (OCH_3), 33.9 (NCH_3), 27.3 (C_{aliph}), 26.3 (C_{quart}), 24.2 (C_{aliph}), 23.6 (C_{aliph}), 10.9 (CH_3) ppm.

(1*R*,8*S*,9*r*)-4,5-Dibromo-*N*-methoxy-*N*,9-dimethylbicyclo[6.1.0]nonane-9-carboxamide (175)



olefin [M 223.32]	1.00 equiv.	3.98 mmol	888 mg
Br_2 [M 159.81, ρ 3.12]	1.10 equiv.	4.37 mmol	0.22 mL
CH_2Cl_2			85.0 mL

According to a literature procedure,^[95] a solution of Br_2 (0.22 mL, 4.37 mmol, 1.10 equiv.) in CH_2Cl_2 (15.0 mL) was added dropwise to a solution of olefin (888 mg, 3.98 mmol, 1.00 equiv.) in CH_2Cl_2 (70.0 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 30 min at the same temperature, a 10wt% aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50.0 mL) was added. The organic layer was separated from the aqueous layer, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×30.0 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure to give dibromide (1.50 g, 3.92 mmol, 98%) as pale oil.

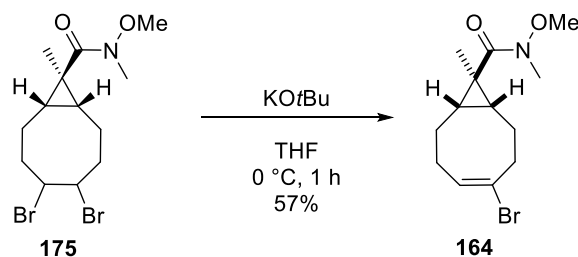
Analytical data was in accordance to the literature.^[95]

TLC $R_f = 0.20$ (*n*-pentane/MTBE, 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.84 - 4.76$ (m, 2H, BrCH), 3.71 (s, 3H, NOCH_3), 3.20 (s, 3H, NCH_3), 2.80 - 2.60 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 2.35 - 2.10 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.96 - 1.81 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.57 - 1.31 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.21 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 175.8$ (CO), 60.7 (OCH_3), 56.3 (CBr), 53.3 (CBr), 34.7 (NCH_3), 34.6 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 33.9 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 27.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 25.0 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 22.3 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 20.1 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 19.2 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 10.2 (CH_3) ppm.

(1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-Bromo-*N*-methoxy-*N*,9-dimethylbicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-carboxamide
(164)



dibromide [M 383.12]	1.00 equiv.	4.31 mmol	1.65 g
KO <i>t</i> Bu [M 112.21]	1.20 equiv.	5.17 mmol	0.58 g
THF			70.0 mL

According to a literature procedure,^[95] KO*t*Bu (0.58 g, 5.17 mmol, 1.20 equiv.) was added in small portions over 10 min at 0 °C to a solution of dibromide (1.65 g, 4.31 mmol, 1.00 equiv.) in THF (70.0 mL). After stirring for 1 h at the same temperature a saturated, aqueous solution of NH₄Cl (50.0 mL) and CH₂Cl₂ (50.0 mL) were added. Layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×30.0 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Vinyl bromide (0.74 g, 2.45 mmol, 57%) was obtained as yellow oil after column chromatography using 1:1 (*n*-pentane/MTBE).

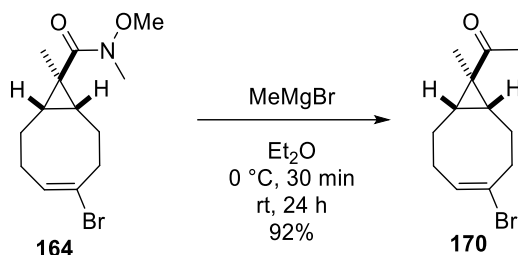
Analytical data was in accordance to the literature.^[95]

TLC $R_f = 0.33$ (*n*-pentane/MTBE, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.11 - 6.03$ (m, 1H, BrCCH), 3.68 (s, 3H, NOCH₃), 3.18 (s, 3H, NCH₃), 2.97 – 2.85 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.58 – 2.46 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.44 – 2.29 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.24 – 1.94 (m, 3H, CH_{aliph.}), 1.73 – 1.54 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.42 – 1.28 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.19 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 175.8$ (CO), 131.0 (HCCBr), 125.0 (HCCBr), 60.7 (OCH₃), 37.9 (C_{aliph.}), 33.9 (NCH₃), 28.2 (C_{aliph.}), 26.7 (C_{quart.}), 23.9 (C_{aliph.}), 23.0 (C_{aliph.}), 22.9 (C_{aliph.}), 22.8 (C_{aliph.}), 10.9 (CH₃) ppm.

1-((1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-Bromo-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)ethan-1-one (170)



Weinreb amide [M 302.21]	1.00 equiv.	0.99 mmol	302 mg
MeMgBr [3 M in hexane]	2.10 equiv.	2.10 mmol	0.70 mL
Et ₂ O			19.0 mL

According to a literature procedure,^[95] a 3 M solution of MeMgBr in hexane (0.70 mL, 2.10 mmol, 2.10 equiv.) was added dropwise to a solution of Weinreb amide (302 mg, 0.99 mmol, 1.00 equiv.) in Et₂O (19.0 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min at the same temperature, it was warmed to rt and stirred for 24 h. A saturated, aqueous solution of NH₄Cl (10.0 mL) was added. Layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (2×10.0 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Ketone (237 mg, 0.92 mmol, 92%) was obtained as pale oil after column chromatography using 5:1 (*n*-pentane/MTBE).

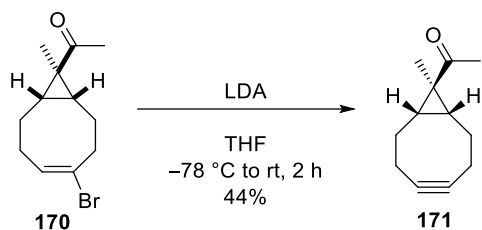
Analytical data was in accordance to the literature.^[95]

TLC R_f = 0.30 (*n*-pentane/MTBE, 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.12 – 6.04 (m, 1H, BrCCH), 3.00 – 2.87 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.56 – 2.46 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.44 – 2.34 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.19 – 2.03 (m, 5H, (CO)CH₃, CH_{aliph.}), 2.00 – 1.90 (m, 1H, CH_{aliph.}), 1.73 – 1.52 (m, 4H, CH_{aliph.}), 1.24 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 210.5 (CO), 130.8 (HCCBr), 124.8 (HCCBr), 38.0 (C_{aliph.}), 33.7 (C_{quart.}), 30.4 (C_{aliph.}), 29.5 (C_{quart.}), 28.1 (C_{aliph.}), 26.6 ((CO)CH₃), 23.4 (C_{aliph.}), 23.2 (C_{aliph.}), 10.6 (CH₃) ppm.

1-((1*R*,8*S*,9*r*)-9-Methylbicyclo[6.1.0]non-4-yn-9-yl)ethan-1-one (171)



vinyl bromide [M 257.17]	1.00 equiv.	0.54 mmol	140 mg
LDA [1 M in THF]	5.00 equiv.	2.72 mmol	2.72 mL
THF			5.00 mL

According to a literature procedure,^[95] a 1 M solution of LDA in THF (2.72 mL, 2.72 mmol, 5.00 equiv.) was added dropwise to a solution of vinyl bromide (140 mg, 0.54 mmol, 1.00 equiv.) in THF (5.00 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring for 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the mixture was gradually warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred at the same temperature for 90 min. A saturated, aqueous solution of NH_4Cl (10.0 mL) and Et_2O (10.0 mL) were added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et_2O ($2\times 10.0\text{ mL}$) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Alkyne (42.0 mg, 0.24 mmol, 44%) was obtained as pale oil after column chromatography using 5:1 (*n*-pentane/MTBE).

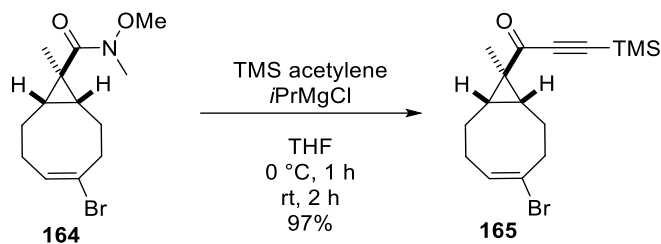
Analytical data was in agreement to the literature.^[95]

TLC $R_f = 0.36$ (*n*-pentane/MTBE, 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.41 - 2.10$ (m, 9H, $(\text{CO})\text{CH}_3$, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), $1.64 - 1.45$ (m, 4H, $\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1.26 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.9$ (CO), 98.5 (C_{alkyne}), 34.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 31.4 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 28.9 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 26.6 ($(\text{CO})\text{CH}_3$), 20.9 ($\text{C}_{\text{aliph.}}$), 10.1 (CH_3) ppm.

1-((1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-Bromo-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-one (165)



Weinreb amide [M 302.21]	1.00 equiv.	0.99 mmol	300 mg
<i>i</i> PrMgCl [2 M in THF]	2.00 equiv.	1.99 mmol	0.99 mL
TMS acetylene[M 98.22, ρ 0.71]	2.00 equiv.	1.99 mmol	0.28 mL
THF			10.0 mL

To a solution of TMS acetylene (0.28 mL, 1.99 mmol, 2.00 equiv.) in THF (5.00 mL) was added a 2 M solution of *i*PrMgCl in THF (0.99 mL, 1.99 mmol, 2.00 equiv.) dropwise at 0 °C. After stirring for 1 h at the same temperature, it was added a solution of Weinreb amide (300 mg, 0.99 mmol, 1.00 equiv.) in THF (5.00 mL) and it was stirred for 2 h at rt. A saturated, aqueous solution of NH₄Cl (15.0 mL) and Et₂O (10.0 mL) were added. Layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (2×10.0 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Alkyne (326 mg, 0.96 mmol, 97%) was obtained as pale oil after column chromatography using 2:1 (*n*-pentane/MTBE).

TLC $R_f = 0.90$ (*n*-pentane/MTBE, 2:1).

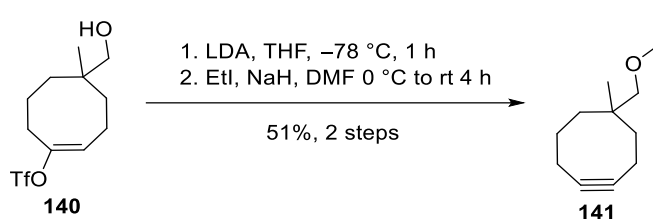
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.16 - 6.06$ (m, 1H, BrCCH), 3.02 – 2.90 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.59 – 2.47 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.44 – 2.34 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.20 – 2.08 (m, 2H, CH_{aliph.}), 2.02 – 1.76 (m, 3H, CH_{aliph.}), 1.73 – 1.63 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.24 (s, 3H, CH₃), 0.24 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 190.8$ (CO), 130.8 (HCCBr), 124.8 (HCCBr), 99.9 (C_{alkyne}), 98.8 (C_{alkyne}), 37.5 (C_{aliph.}), 35.6 (C_{quart.}), 31.1 (C_{aliph.}), 30.4 (C_{aliph.}), 28.0 (C_{aliph.}), 23.3 (C_{aliph.}), 23.2 (C_{aliph.}), 9.3 (CH₃), –0.56 (Si(CH₃)₃) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2958 (w), 2929 (w), 2149 (w), 1644 (s), 1479 (w), 1434 (w), 1389 (w), 1317 (w), 1251 (m), 1210 (w), 1168 (m), 1128 (w), 1095 (m), 1003 (m), 847 (s), 762 (m), 723 (w), 704 (w), 633 (w), 602 (w), 568 (w).

HRMS (APCI+) m/z calcd. for $[M+H]^+$: 339.0774 and 341.0755, found: 339.0784 and 341.0763.

5-(Ethoxymethyl)-5-methylcyclooct-1-yne (141)



alcohol [M 302.31]	1.00 equiv.	9.92 mmol	3.00 g
LDA [1 M in THF]	3.00 equiv.	29.8 mmol	29.8 mL
THF			45.0 mL
EtI [M 155.97, ρ 1.94]	6.00 equiv.	60.5 mmol	4.87 mL
NaH [M 23.99, 60wt%]	6.00 equiv.	60.5 mmol	2.42 g
DMF			40.0 mL

To a solution of alcohol (3.00 g, 9.92 mmol, 1.00 equiv.) in THF (45.0 mL) was added a 1 M solution LDA in THF (29.8 mL, 29.8 mmol, 3.00 equiv.) dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring for 1 h at the same temperature, it was added a saturated, aqueous solution of NH_4Cl (30.0 mL) and Et_2O (30.0 mL). Layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et_2O (2×30.0 mL) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure to give alkyne as colorless liquid, which was dissolved in DMF (40.0 mL). At $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ NaH (2.42 g, 60.5 mmol, 6.00 equiv.) was added and it was stirred for 30 min at the same temperature. It was warmed to rt, EtI (4.87 mL, 60.5 mmol, 6.00 equiv.) was added and it was stirred for 3.5 h at the same temperature. Water (40.0 mL) and MTBE (50.0 mL) were added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with MTBE (2×30.0 mL) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and distillation (0.2 mbar, $60 - 75\text{ }^{\circ}\text{C}$) gave ether (0.93 g, 5.18 mmol, 51%) as colorless oil.

Analytical data was in accordance to the literature.^[32]

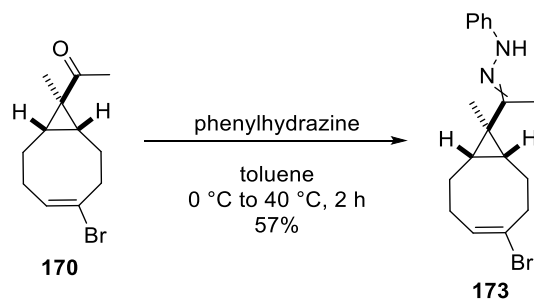
TLC $R_f = 0.53$ (*n*-pentane/MTBE, 30:1).

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) $\delta = 3.27$ (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.02 – 2.91 (m, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 2.11 – 2.02 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.98 – 1.93 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.79 – 1.63 (m, 4H, CH_{aliph.}), 1.62 – 1.51 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.04 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) $\delta = 96.9$ (C_{alkyne}), 96.6 (C_{alkyne}), 81.6 (CH₂OCH₂CH₃), 67.2 (OCH₂CH₃), 43.6 (C_{aliph.}), 38.1 (C_{quart.}), 38.0 (C_{aliph.}), 28.4 (C_{aliph.}), 22.8 (C_{aliph.}), 22.2 (CH₃), 17.6 (C_{aliph.}), 15.7 (OCH₂CH₃) ppm.

A.7.8 Synthesis of second Layer on top of *neopentyl*-Position

1-(1-((1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-Bromo-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)ethylidene)-2-phenylhydrazine (173)



ketone [M 257.17]	1.00 equiv.	0.16 mmol	40.0 mg
phenylhydrazine [M 108.14, ρ 1.10]	1.20 equiv.	0.19 mmol	18.0 μL
toluene			2.00 mL

To a solution of ketone (40.0 mg, 0.16 mmol, 1.00 equiv.) in toluene (2.00 mL) was added phenylhydrazine (18.0 μL, 0.19 mmol, 1.20 equiv.) at 0 °C. It was warmed to 40 °C and stirred for 2 h at the same temperature. Volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography using 5:1 (*n*-pentane/MTBE). Hydrazone (31.0 mg, 0.09 mmol, 57%, *E/Z* = 1:1) was isolated as yellow semisolid which underwent quick decomposition under oxygen exposure.

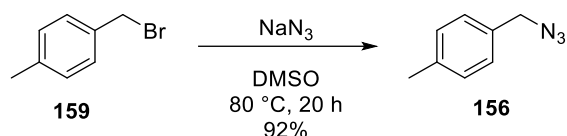
TLC $R_f = 0.53$ (*n*-pentane/MTBE, 5:1).

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ = 9.33 – 9.29 (m, 1H, NH), 7.55 – 7.46 (m, 2H, CH_{Ar}) 7.08 – 6.99 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.02 – 5.83 (m, 1H, BrCCH), 2.68 – 2.48 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.41 – 2.16 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.04 – 1.78 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.71 – 1.20 (m, 9H, (CN)CH₃, CH_{aliph.}), 1.05 – 1.04 (m, 3H, CH₃) ppm.

¹³C NMR (63 MHz, C₆D₆) δ = 151.4 (CN), 151.4 (CN), 131.4 (C_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 125.1 (C_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 150.7 (C_{Ar}), 105.6 (C_{Ar}), 38.4 (C_{aliph.}), 28.5 (C_{aliph.}), 27.5 (C_{aliph.}), 27.1 (C_{aliph.}), 23.3 (C_{aliph.}), 23.3 (C_{aliph.}), 23.1 (C_{aliph.}), 22.6 (C_{aliph.}), 21.5 (C_{aliph.}), 20.5 (C_{aliph.}), 19.3 (C_{aliph.}), 18.5 (C_{aliph.}), 18.3 (C_{aliph.}), 10.4 (CH₃) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2994 (w), 2929 (w), 1679 (s), 1598 (w), 1479 (w), 1430 (w), 1390 (w), 1354 (m), 1309 (w), 1271 (m), 1214 (w), 1183 (m), 1152 (w), 1100 (w), 1025 (w), 961 (m), 860 (w), 833 (w), 765 (w), 699 (w), 572 (w).

1-(Azidomethyl)-4-methylbenzene (156)



bromide [M 185.06]	1.00 equiv.	3.24 mmol	600 mg
NaN ₃ [M 65.01]	1.10 equiv.	3.57 mmol	232 mg
DMSO			7.00 mL

According to a literature procedure,^[113] bromide (600 mg, 3.24 mmol, 1.00 equiv.) was added to a solution of NaN₃ (232 mg, 3.57 mmol, 1.10 equiv.) in DMSO (7.00 mL) and it was stirred for 20 h at 80 °C. After cooling to rt, water (10.0 mL) and Et₂O (10.0 mL) were added. Layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (2×10.0 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Azide (439 mg, 2.98 mmol, 92%) was obtained as colorless oil after evaporation of the solvent under reduced pressure (carefully volatile).

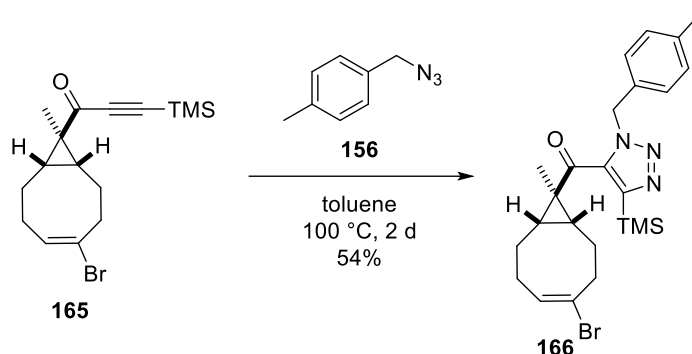
Analytical data was in accordance to the literature.^[113]

TLC R_f = 0.47 (*n*-pentane/MTBE, 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.20 (s, 4H, CH_{Ar}), 4.29 (s, 2H, CH₂N₃), 2.36 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 138.3 (C_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 54.8 (CH₂N₃), 21.3 (CH₃) ppm.

((1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-Bromo-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)(1-(4-methylbenzyl)-4-(trimethylsilyl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)methanone (166)



alkynone [M 339.35]	1.00 equiv.	0.12 mmol	40.0 mg
azide [M 147.18]	1.50 equiv.	0.18 mmol	26.0 mg
toluene			1.50 mL

Alkynone (40.0 mg, 0.12 mmol, 1.00 equiv.) and azide (26.0 mg, 0.18 mmol, 1.50 equiv.) were dissolved in toluene (1.50 mL) and it was stirred at 100 °C for 2 d. After cooling to rt, the solvent was removed under reduced pressure. Triazole (31.0 mg, 0.06 mmol, 54%) was obtained as pale oil after column chromatography using 5:1 (*n*-pentane/MTBE).

TLC $R_f = 0.15$ (*n*-pentane/MTBE, 5:1).

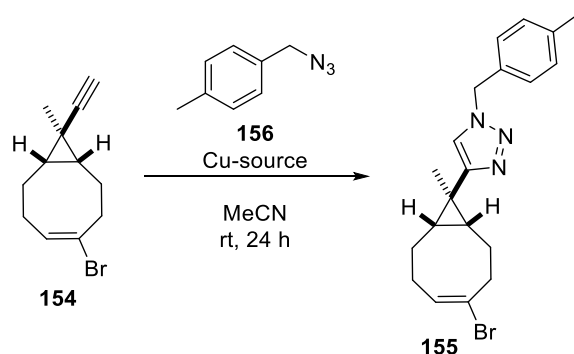
¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) $\delta = 7.15$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.04 – 6.00 (m, 1H, BrCCH), 5.38 (s, 2H, CH_{2benzyl}), 2.91 – 2.83 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.44 – 2.37 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.36 – 2.28 (m, 4H, CH₃, CH_{aliph.}), 2.04 – 1.90 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.81 – 1.73 (m, 1H, CH_{aliph.}), 1.62 – 1.56 (m, 1H, CH_{aliph.}), 1.55 (s, 3H, CH₃), 0.87 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) $\delta = 203.0$ (CO), 144.4 (CSi(CH₃)₃), 140.6 (CCSi(CH₃)₃), 139.0 (C_{Ar}CH₃), 132.2 (CCH_{2benzyl}), 131.1 (HCCBr), 129.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 124.8 (HCCBr), 52.3 (CH_{2benzyl}), 37.8 (C_{aliph.}), 35.8 (C_{quart.}), 33.7 (C_{aliph.}), 32.7 (C_{aliph.}), 27.9 (C_{aliph.}), 23.5 (C_{aliph.}), 23.2 (C_{aliph.}), 21.3 (C_{aliph.}), 10.1 (CH₃), –0.96 (Si(CH₃)₃) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2956 (w), 1660 (s), 1515 (w), 1481 (w), 1442 (m), 1411 (m), 1351 (w), 1323 (w), 1272 (w), 1249 (m), 1228 (m), 1161 (m), 1119 (w), 1096 (w), 1026 (w), 959 (m), 912 (w), 839 (s), 756 (m), 701 (w), 632 (w), 476 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+H]⁺: 488.1554, found: 488.1561.

4-((1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-Bromo-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)-1-(4-methylbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole (155)



alkyne [M 239.16]	1.00 equiv.	63.0 μmol	15.0 mg
azide [M 147.18]	2.00 equiv.	125 μmol	18.5 mg
Cu(OTf) \cdot tol [M 517.37]	0.30 equiv.	19.0 μmol	9.7 mg
MeCN			1.00 mL

Cu(OTf) \cdot tol (9.7 mg, 19.0 μmol , 0.30 equiv.) was dissolved in MeCN (0.50 mL) and a solution of alkyne (15.0 mg, 63.0 μmol , 1.00 equiv.) and azide (18.5 mg, 125 μmol , 2.00 equiv.) in MeCN (0.50 mL) was added. It was stirred at rt for 24 h. The solvent was removed *in vacuo* and triazole (13.0 mg, 33.6 μmol , 54%) was obtained as pale solid after column chromatography using 2:1 (*n*-pentane/EtOAc).

alkyne [M 239.16]	1.00 equiv.	84.0 μmol	20.0 mg
azide [M 147.18]	1.50 equiv.	125 μmol	18.5 mg
CuBr(PPh ₃) ₃ [M 930.31]	0.20 equiv.	17.0 μmol	15.6 mg
MeCN			1.00 mL
[‡] CuTc [M 190.68]	0.20 equiv.	17.0 μmol	3.2 mg

CuBr(PPh₃)₃ (15.6 mg, 17.0 μmol , 0.20 equiv.) was dissolved in MeCN (0.50 mL) and a solution of alkyne (20.0 mg, 84.0 μmol , 1.00 equiv.) and azide (18.5 mg, 125 μmol , 1.50 equiv.) in MeCN (0.50 mL) was added. It was stirred at rt for 24 h. The solvent was removed *in vacuo* and triazole (16.0 mg, 41.4 μmol , 50%) was obtained as pale solid after column chromatography using 2:1 (*n*-pentane/EtOAc). [‡]The same procedure with CuTc (3.2 mg, 17.0 μmol , 0.20 equiv.) gave triazole (6.0 mg, 15.5 μmol) in 19% yield.

alkyne [M 239.16]	1.00 equiv.	84.0 μmol	20.0 mg
azide [M 147.18]	8.00 equiv.	669 μmol	98.5 mg
CuBr(PPh ₃) ₃ [M 930.31]	1.00 equiv.	84.0 μmol	77.8 mg
MeCN			4.00 mL

CuBr(PPh₃)₃ (77.8 mg, 84.0 μmol , 1.00 equiv.) and azide (98.5 mg, 669 μmol , 8.00 equiv.) were dissolved in MeCN (3.50 mL). In the presence of Cu wire the solution was stored for 3 d until a solution of alkyne (20.0 mg, 84.0 μmol , 1.00 equiv.) in MeCN (0.50 mL) was added. It was stirred at rt for 24 h. The solvent was removed *in vacuo* and triazole (33.0 mg, 85.4 μmol , 100%) was obtained as pale solid after column chromatography using 2:1 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC $R_f = 0.39$ (*n*-pentane/EtOAc, 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.18 - 7.16$ (m, 4H, CH_{Ar}), 7.08 (s, 1H, CH_{triazole}), 6.12 – 6.04 (m, 1H, BrCCH), 5.40 (s, 2H, CH₂), 2.99 – 2.89 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.58 – 2.47 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.43 – 2.32 (m, 4H, CH₃, CH_{aliph.}), 2.20 – 1.98 (m, 3H, CH_{aliph.}), 1.76 – 1.64 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.56 – 1.44 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.28 (s, 3H, CH₃) ppm.

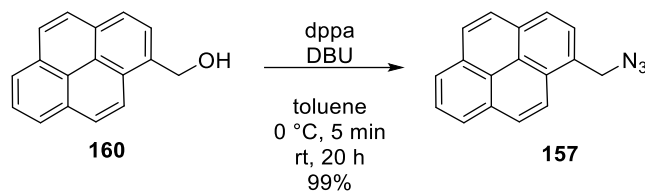
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 156.2$ (C_{triazole}), 138.7 (C_{Ar}CH₃), 132.1 (CCH₂), 131.1 (HCCBr), 129.9 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 125.2 (HCCBr), 118.5 (CH_{triazole}), 54.0 (CH₂), 38.1 (C_{aliph.}), 28.8 (C_{aliph.}), 28.4 (C_{aliph.}), 27.8 (C_{aliph.}), 23.6 (C_{aliph.}), 23.4 (C_{aliph.}), 21.3 (C_{aliph.}), 18.9 (C_{aliph.}), 12.9 (CH₃) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3120 (w), 2990 (w), 2933 (w), 2915 (w), 1647 (w), 1547 (w), 1514 (w), 1479 (w), 1430 (w), 1391 (w), 1350 (w), 1208 (m), 1127 (w), 1089 (w), 1046 (m), 1022 (w), 990 (w), 903 (w), 884 (w), 830 (w), 804 (m), 787 (w), 754 (s), 719 (w), 694 (w), 660 (w), 637 (w), 610 (w), 553 (w), 535 (m), 520 (w), 474 (m).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+H]⁺: 386.1231, found: 386.1226.

m.p. 91 °C (CDCl₃).

1-(Azidomethyl)pyrene (157)



alcohol [M 232.28]	1.00 equiv.	0.65 mmol	150 mg
dppa [M 275.20, ρ 1.28]	1.20 equiv.	0.78 mmol	0.17 mL
DBU [M 152.24, ρ 1.02]	1.20 equiv.	0.78 mmol	0.12 mL
toluene			1.00 mL

According to a literature procedure,^[114] dppa (0.17 mL, 0.78 mmol, 1.20 equiv.) was added to a suspension of alcohol (150 mg, 0.65 mmol, 1.00 equiv.) in toluene (1.00 mL) at 0 °C. Afterwards DBU (0.12 mL, 0.78 mmol, 1.20 equiv.) was added and it was warmed to rt and stirred for 20 h at the same temperature. Water (2.00 mL) and CH₂Cl₂ (3.00 mL) were added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×3.00 mL) and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Azide (166 mg, 0.65 mmol, 99%) was obtained as pale yellow solid after column chromatography using 25:1 (*n*-pentane/MTBE).

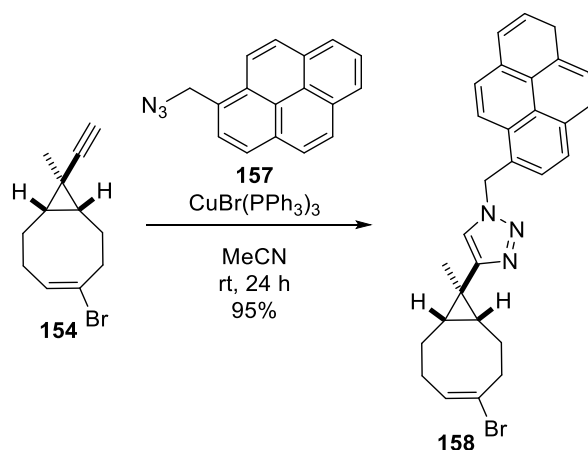
Analytical data was in accordance to the literature.^[114]

TLC R_f = 0.54 (*n*-pentane/MTBE, 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.30 – 8.14 (m, 5H, CH_{Ar}), 8.12 – 7.96 (m, 4H, CH_{Ar}), 5.05 (s, 2H, CH₂N₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 131.9 (C_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 53.2 (CH₂N₃) ppm.

4-((1*R*,8*S*,9*R*,*E*)-4-Bromo-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)-1-((4,6-dihydropyren-1-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazole (158)



alkyne [M 239.16]	1.00 equiv.	125 μmol	30.0 mg
azide [M 147.18]	8.00 equiv.	1.00 mmol	148 mg
CuBr(PPh ₃) ₃ [M 930.31]	1.00 equiv.	125 μmol	117 mg
MeCN			6.00 mL

CuBr(PPh₃)₃ (117 mg, 125 μmol , 1.00 equiv.) and azide (148 mg, 1.00 mol, 8.00 equiv.) were dissolved in MeCN (4.00 mL). In the presence of Cu wire the solution was stored for 3 d until a solution of alkyne (30.0 mg, 125 μmol , 1.00 equiv.) in MeCN (2.00 mL) was added. It was stirred at rt for 24 h. The solvent was removed *in vacuo* and triazole (59.0 mg, 119 μmol , 95%) was obtained as pale solid after column chromatography using 2:1 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC $R_f = 0.38$ (*n*-pentane/EtOAc, 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.27 - 7.93$ (m, 9H, CH_{pyrene}), 6.94 (s, 1H, CH_{triazole}), 6.19 (s, 2H, CH₂) 6.07 – 6.01 (m, 1H, BrCCH), 2.93 – 2.85 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.51 – 2.44 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.37 – 2.30 (m, 1H, CH_{aliph.}), 2.15 – 2.00 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.98 – 1.91 (m, 1H, CH_{aliph.}), 1.68 – 1.56 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.54 – 1.49 (m, 2H, CH_{aliph.}), 1.18 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 156.2$ (C_{triazole}), 132.3 (C_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 130.8 (HCCBr), 129.6 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 125.3 (C_{Ar}), 125.1 (C_{Ar}), 125.1 (HCCBr), 124.7 (C_{Ar}), 122.3 (C_{Ar}), 118.6 (CH_{triazole}), 52.5 (CH₂), 38.1 (C_{aliph.}), 28.7 (C_{aliph.}), 28.3 (C_{aliph.}), 27.7 (C_{aliph.}), 23.5 (C_{aliph.}), 23.3 (C_{aliph.}), 18.9 (C_{aliph.}), 12.9 (CH₃) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3133 (w), 3041 (w), 2988 (w), 2926 (w), 1731 (w), 1675 (w), 1642 (w), 1590 (w), 1548 (w), 1477 (w), 1433 (w), 1388 (w), 1344 (w), 1319 (w), 1212 (m), 1184 (w), 1132 (w), 1092 (w), 1046 (m), 1023 (w), 992 (w), 902 (w), 885 (w), 844 (s), 773 (w), 749 (m), 706 (s), 617 (w), 516 (w), 489 (w), 468 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+H]⁺: 496.1386, found: 496.1383.

m.p. 77 °C (CDCl₃).

Teil B

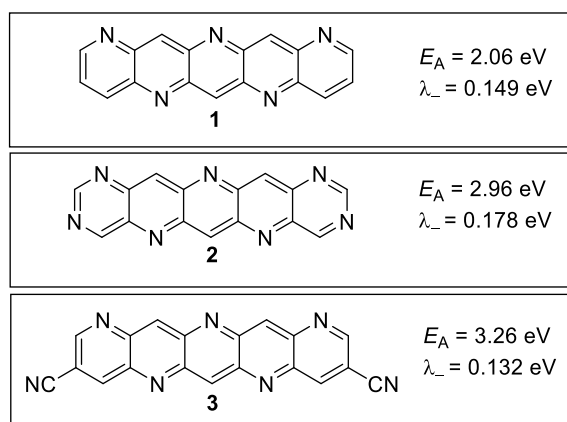
B.1. Einleitung zu Azapentacenen

B.1.1 Vom Pentacen zum Azapentacen

Pentacen ist der am intensivsten erforschte organische Halbleiter und stellt in Hinblick auf geringere Herstellungskosten sowie vielversprechende Anwendungsmöglichkeit in flexiblen elektronischen Bauelementen ein interessantes Forschungsobjekt dar.^[120,121] Zahlreiche Pentacen inkorporierte OLEDs (*organic light emitting diodes*) sind bereits in der Anwendung und ermöglichen sensible Farbkorrekturen, weite Blinkwinkelstabilität und eine hohe Selbstemission.^[122,123] Während die OPVs (*organic photovoltaics*)^[124,125] auf der Schwelle zur Marktfähigkeit stehen, werden OTFTs (*organic thin-film transistors*) bzw. OFETs (*organic field-effect transistors*) weiter optimiert.^[126,127] Ein limitierender Faktor des Pentacens ist seine Stabilität. Trotz herausragender Reorganisationsenergie,^[128] hoher Ladungsträgermobilität^[129] und definierter, hochkristalliner Packungsmotive^[130] wurden in Gegenwart von Sauerstoff oder Licht Zersetzungsreaktionen beobachtet. Der elektronenreiche, mittige Ring des Pentacens kann durch Photooxidation über das *endo*-Peroxid^[131] zum Dion^[132] oder in einer [4+4]-Dimerisierung unter Sauerstoffausschluss mit einem anderen Pentacen zu einem *butterfly*-Komplex^[133] reagieren. Um diese Schwäche zu beheben und gleichzeitig die optoelektronischen Eigenschaften des Pentacens zu optimieren, konnte durch Substitution mit elektronenziehenden Gruppen^[134] oder auch durch Inkorporation von elektronegativeren Heteroatomen in das Pentacen-Rückgrat^[135] eine energetische Stabilisierung vorgenommen werden. Die letztere Variante wird in diesem Abschnitt der vorliegenden Arbeit adressiert.

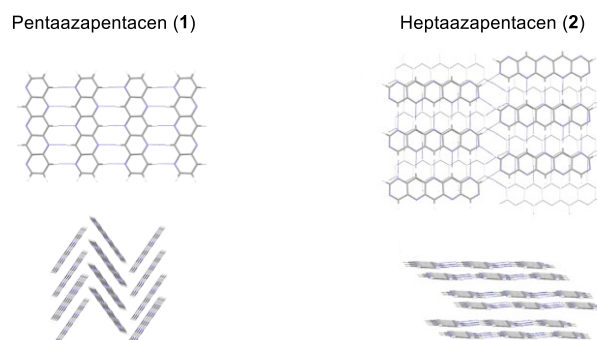
Mit der Maxime *n*-Typ Halbleiter mit einer höheren Elektronenaffinität von 3 eV *in silico* zu entwerfen, modifizierten WINKLER und HOUK 2007 durch B3LYP gestützte Rechnungen das vielversprechende, ebenfalls noch nicht synthetisierte Pentaazapentacen (**1**) zum Heptaazapentacen (**2**) (Schema 1).^[136] Pentazapentacen (**1**) wurde zuvor von CHEN und CHAO aufgrund von niedriger Reorganisationsenergie (λ) sowie hoher Elektronenaffinität (E_A) als potenzieller *n*-Halbleiter für Dünnschichttransistoren moduliert.^[137] Durch den Einbau von Stickstoff sollen CH- π Wechselwirkungen, die in einer *edge to face* Packung resultieren, unterbrochen werden. Stattdessen würden sich die Pentacene selbstkomplementär stapeln und sich mit intermolekularen CH-N-Brücken in einem cofacialen System anordnen.^[138] Intermolekulare elektronische Kopplungen und damit auch die Ladungsträgermobilität würden durch diese Graphen-ähnliche Anordnung maximiert werden.^[139] Außerdem würde das LUMO durch die elektronegativeren Gruppen energetisch gesenkt, sowie die Photolabilität in 6,13-Position behoben werden.^[140] Durch die eng vernetzten Aggregate mit geringem Schichtabstand könnte die Diffusion von

kleinen Molekülen, die zur Zersetzung oder Deaktivierung führen, inhibiert werden.^[136] Mit der Inkorporation zweier zusätzlicher Stickstoffe zum Heptaazapentacen (**2**) könnte die Elektronenaffinität nahezu 3 eV betragen, was jedoch mit einer Steigerung der Reorganisationsenergie im Vergleich zum Pentazapentacen (**1**) einhergeht. Als hybride Struktur zeigten WINKLER und HOUK zudem das Di-Nitril **3**, welches aus einem Stickstoff-Rückgrat sowie elektronenziehenden Substituenten hohe Elektronenaffinität und niedrige Reorganisationsenergie verbinden sollte.^[136]



Schema 1. Wichtige, berechnete Azapentacene und ihre elektrochemischen Kenngrößen.^[141]

DAY griff die berechneten Pentacene **1** & **2** 2017^[142] und 2020^[143] wieder auf, um mit CSP (*crystal structure prediction*) den Ladungstransfer verschiedener Azapentacene vorherzusagen. Dieser korreliert sowohl mit der kristallinen Anordnung und damit wie diese Anordnung intermolekulare Kopplungen begünstigt, als auch mit intrinsischen Eigenschaften der Pentacene wie der Reorganisationsenergie. Letztendlich würde die Erhöhung der Reorganisationsenergie von **1** zu **2** eine relative Senkung von 25% für den Ladungsträgertransfer erzeugen.^[142] Für das Heptaazapentacen (**2**) wird nach CSP-Berechnungen eine hochgeordnete β -sheet Anordnung und für das Pentazapentacen (**1**) eine Mischung aus γ & β -sheet Anordnung erwartet (Schema 2).^[142]

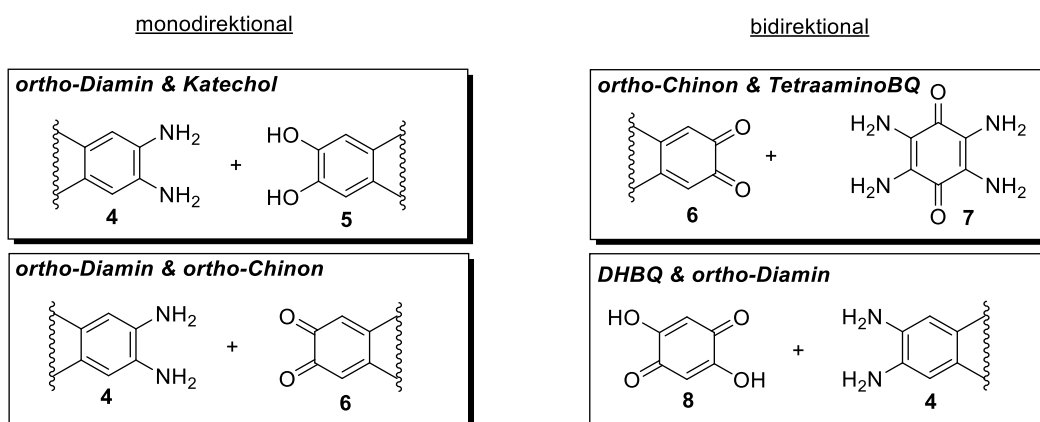


Schema 2. Nach DAY berechnete kristallinen Anordnungen der Azapentacene **1** und **2**.^[142]

Die Synthese der alternierenden Pyrimidin-/Pyridin-Muster stellt aufgrund der berechneten hochgeordneten Kristallstrukturen und den vielversprechenden elektrochemischen Eigenschaften eine interessante Herausforderung dar.

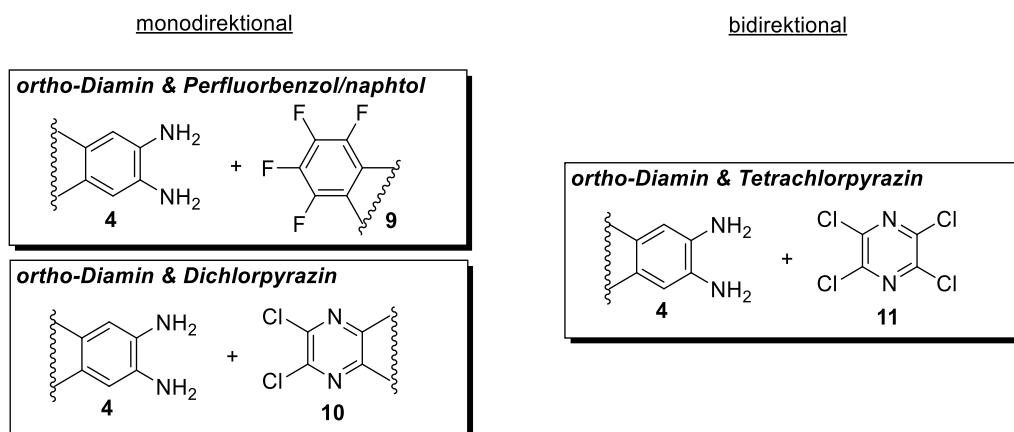
B.1.2 Synthese von Azapentacenen

Ein Vergleich zwischen den ersten gezielten Azapentacen-Synthesen von KUMMER und ZIMMERMANN 1967 und denen bis heute publizierten Synthesen, zeigt erstaunlich wenig Innovation und damit einhergehend wenig Variation an Inkorporationsmustern des Stickstoffs im Pentacen-Rückgrat.^[144,145] Die bewährte Methode vom Kondensieren eines *ortho*-Diamins **4** auf ein geeignetes Elektrophil stellt dabei die Majorität dar. Durch den Einsatz der Diamine wurde zunächst ein 1,4-Dihydropyrazin aufgebaut, welches durch nachfolgende Oxidation in ein aromatisches Pyrazin überführt wurde. Als Elektrophil für eine monodirektionale Entwicklung der Acene dienten dafür sowohl Katechole **5** als auch *ortho*-Chinone **6** (Schema 3).^[146] So konnte entweder durch Erhitzen ohne Lösungsmittel^[144,147] oder durch Zusatz von Natriumperodat zur *in situ* Oxidation^[148] zu **6** die Reaktion vom Diamin **4** und Katechol **5** ermöglicht werden. Die direkte Reaktion von Chinon **6** mit Diamin **4** fand beispielsweise in equivolumetrischer Mischung aus Methylenchlorid/Essigsäure bei Erhitzen unter Rückfluss statt.^[149,150] Die vierfach simultane Bindungsknüpfung zum bidirektional entwickeltem Bisdihydropyrazin konnte sowohl mit Tetraaminobenzochinon **7**^[151] als auch mit Dihydroxybenzochinon **8**^[152,153,154] realisiert werden.



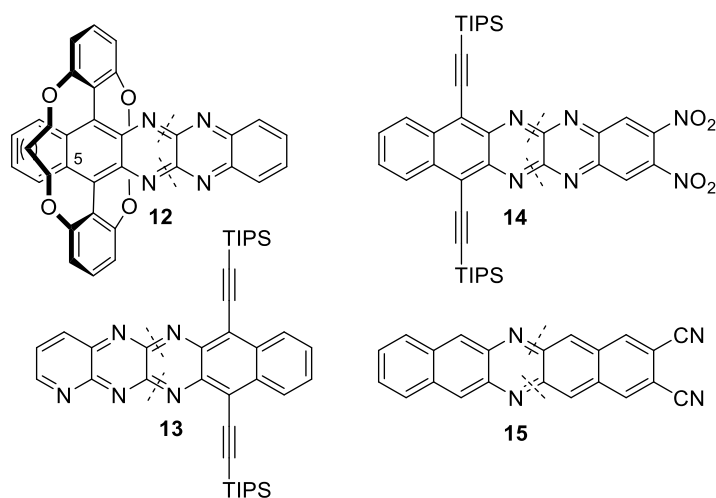
Schema 3. Kondensations-Strategien, um mono- und bidirektional Azapentacene aufzubauen.

Aktiviert, aromatische *ortho*-Dihalogenide stellen ein weiteres, oft verwendetes Elektrophil zum Angriff eines Diamins dar (Schema 4). Dazu dienten perfluorierte Aromaten **9**,^[155,135] Dichlorpyridazin **10**^[144] sowie Tetrachlorpyridazin (**11**)^[156] in nukleophilen aromatischen Substitutionen zur Synthese von Azapentacenen.



Schema 4. Zweifache S_NAr mit verschiedenen Elektrophilen.

Das elektronenarme Dihalopyrazin **10** eignet sich außerdem auch zur oxidativen Addition von Palladium(0), wodurch diese für Annelierung in Form von HARTWIG-BUCHWALD-Kreuzkupplungen prädestiniert sind. Durch Palladium-katalysierte Reaktion des Diamins mit den aktivierten, aromatischen Dihalogeniden ließ sich das Cyclophan-stabilisierte Azapentacen **12**,^[157] Pentazapentacen **13**^[158] sowie Nitril-/Nitro-funktionalisierte Azapentacene **14**^[159] und **15**^[135] synthetisieren (Schema 5).

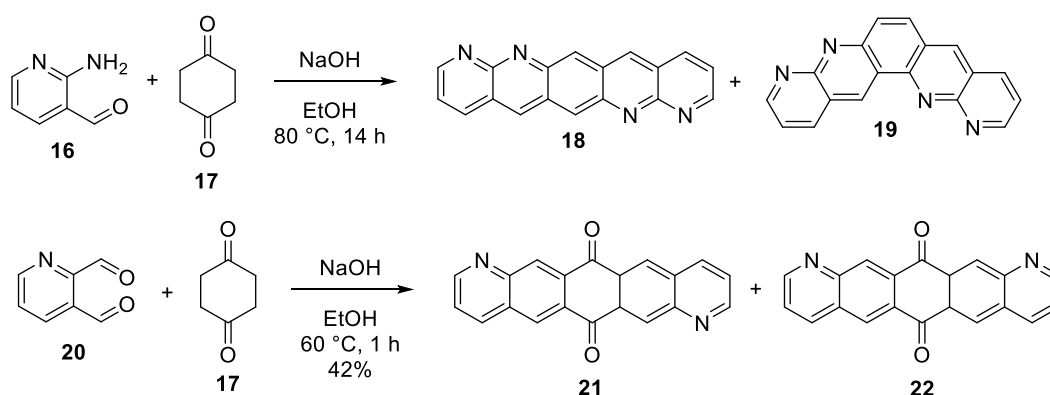


Schema 5. Durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen erhaltene Azapentacene.

Die vorherrschende, zweifache Bindungsknüpfung zum (Dihydro)-Pyrazin ermöglicht Azapentacensynthesen mit geringem präparativem Aufwand, einem exzellent funktionierenden Schlüsselschritt^[160] und den Zugang zu einer kombinatorischen Zusammenstellung verschiedener Pentacene. Allerdings wird durch den zweifachen Gebrauch der gleichen, bis auf ein Beispiel^[156] nicht regioselektiven, Operation intrinsisch mindestens ein C_2 -symmetrischer Baustein installiert. Damit ist durch die Synthese von Pyrazinen keine maximale Anzahl an CH-N Wechselwirkungen

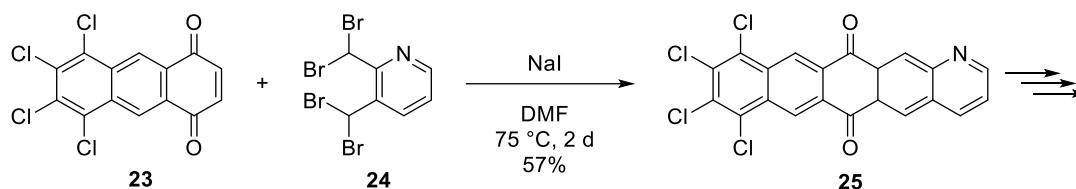
zwischen den Azapentacenen, die zu einem selbstkomplementärem Packungsmotiv führen, möglich.

Stattdessen konnte beispielsweise durch die FRIEDLÄNDER-Synthese mit 2-Aminonicotinaldehyd (**16**) und 1,4-Cyclohexandion (**17**) bidirektional das Azapentacen **18** hergestellt werden (Schema 6). Die Autoren beschreiben, dass durch Sublimation des Reaktionsgemisches weniger als 1% Ausbeute vom linearen Pentacen **18** erzielt werden konnte. Außerdem fand die Aldolkondensation sowohl in 2,3- als auch in 2,5-Position statt, sodass als Nebenprodukt das Regioisomer **19** entstanden ist.^[161] Ebenfalls durch Aldolkondensation mit 1,4-Cyclohexandion (**17**) konnten die Regioisomere **21** und **22** erhalten werden (Schema 6), welche für bessere Löslichkeit (keine NMR-Analytik für **21** und **22** vorhanden) anschließend in 6,13-Position TIPS-Acetylen-funktionalisiert wurden.^[162]



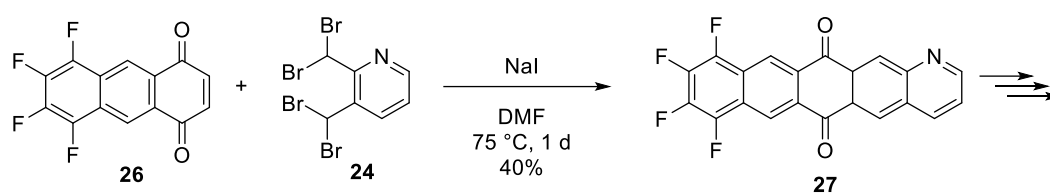
Schema 6. FRIEDLÄNDER-Synthese zu Pyridin-inkorporiertem Tetraazapentacenen **18** & **19** sowie zweifache Aldolkondensation zu den regioisomeren Diazapentacen-Vorläufern **21** & **22**.

Eine andere Variante zum Aufbau von Azapentacenen durch C-C Bindungsknüpfung konnte durch die DIELS-ALDER-Reaktion vom Chinon **23** mit einem aus der Tetrabrom-Verbindung **24** *in situ* erzeugten *ortho*-Chinodimethan erfolgen (Schema 7).^[163]



Schema 7. DIELS-ALDER-Reaktion zum Chinon **25**.

Auch diese, nur in zwei Publikationen gezeigte,^[162,163] Strategie ließ sich mit der Einführung von fluorierten Bausteinen verbinden, wodurch der Tetrafluor-Azapentacen-Vorläufer **27** synthetisiert werden konnte (Schema 8).^[162]

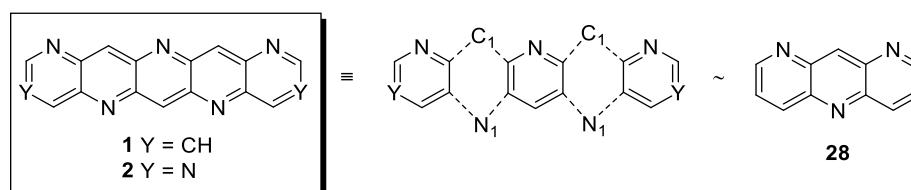


Schema 8. DIELS-ALDER-Reaktionen des fluorierten Chinons **26** mit *ortho*-Chinodimethan-Vorläufer **24**.

Durch den Aufbau zweier C-C Bindungen zum Chinolinderivat wird durch die DIELS-ALDER-Reaktion stets mindestens eine CH-N-Wechselwirkung übergangen. Außerdem wurde in keinem der Beispiele eine regioselektive Strategie verfolgt, wodurch auch hier kein selbst komplementierendes Packungsmotiv erzielt werden konnten. Die kurzen, simplen Methoden führten schnell zu Azapentacen(-Vorläufern). Die Kehrseite dazu war allerdings, dass die Löslichkeit drastisch sank. Deshalb sollte eine Strategie mit modernen Synthesemethoden einen gut löslichen Azapentacen-Vorläufer beinhalten, der in einer finalen Sequenz mit leicht abzutrennenden Reagenzien isoliert werden kann.

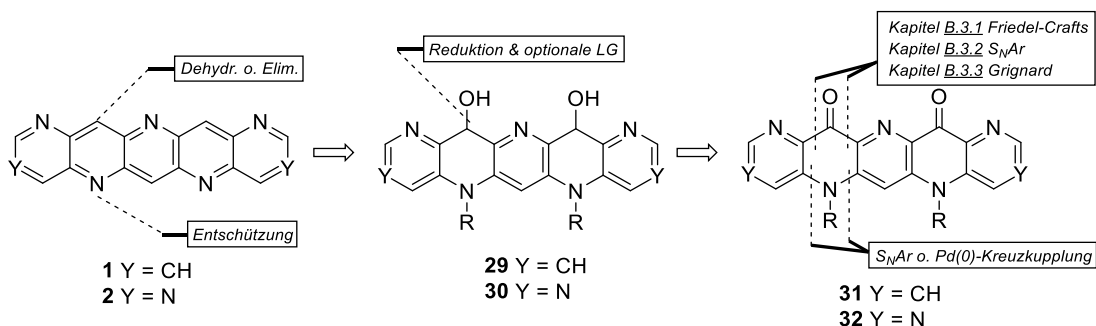
B.2 Zielsetzung und Retrosynthese

Aufgrund der vielversprechenden Eigenschaften der berechneten Azapentacene **1** und **2**,^[136,142,143,138] soll ein synthetischer Zugang zu beiden Verbindungen gefunden werden. Damit die Synthese modular auf beide Zielmoleküle angewendet werden kann, wird ein mittleres Pyridin bidirektional mit den entsprechenden Pyridinen oder Pyrimidinen entwickelt (Schema 9). Da für die *N*-Heteroacene eine niedrige Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln erwartet wird, stellt das kleinere Azaanthrazen **28** ein interessantes Testsystem dar, um C₁- und N₁-Verbrückung zu erproben.



Schema 9. Zielmoleküle **1** und **2** sollen modular vom mittleren Pyridin ausgehend synthetisiert werden.

Als letzter Schritt der Synthese soll durch Entschützung des tertiären Amins **29/30** und simultaner bzw. anschließender Eliminierung/Dehydratisierung das Azapentacen **1/2** isoliert werden (Schema 10). Da die Verbindung **29/30** sp³-hybridisierte Zentren besitzt, wird das Problem der niedrigen Löslichkeit auf die abschließende Sequenz verschoben, in welcher bestenfalls flüchtige Reagenzien/gutlösliche Edukte vom gebildeten Produkt abgetrennt werden. Ob zum Acridon-Derivat **31/32** mittels nukleophiler aromatischer Substitution bzw. HARTWIG-BUCHWALD-Kreuzkupplung das primäre oder das sekundäre Amin eingesetzt wird, muss situativ entschieden werden. Ebenfalls wird die Reihenfolge von C₁- und N₁-Verbrückung variieren, da sich z.B. für eine FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung eine Intramolekularisierung der Reaktion positiv auswirkt, während dies bei einer HARTWIG-BUCHWALD-Kreuzkupplung zu sterischen Hinderungen kommen könnte. Die herausfordernde C₁-Verbrückung der Pyridine/Pyrimidine stellt dabei den Schlüsselschritt dar und wird kapitelweise diskutiert.

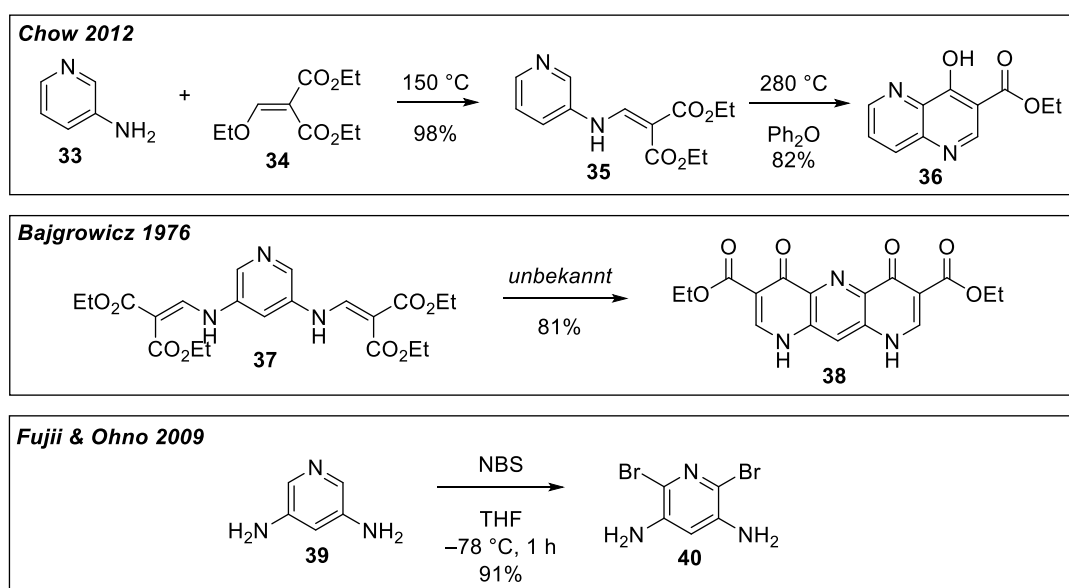


Schema 10. Retrosynthetische Überlegung zu den Zielmolekülen **1** und **2**.

B.3 Synthesedurchführung

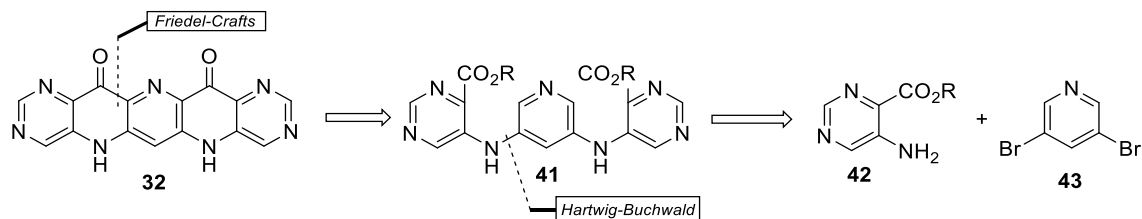
B.3.1 FRIEDEL-CRAFTS-Strategie

Pyridin ist ein elektronenarmer Aromat und eine elektrophile aromatische Substitution in 2- oder 6-Position ist beim unsubstituierten Pyridin aufgrund des elektronegativeren α -Stickstoffs nicht bevorzugt. Allerdings wurde in diversen Beispielen demonstriert, dass durch elektronendonierende Aminsubstituenten in 3,5-Position eine elektrophile aromatische Substitution ermöglicht wird (Schema 11). Durch mono-^[164] oder bidirektionale^[165] Entwicklung konnte das 1,5-Diazanaphthalin **36** sowie der Triazaanthracen-Vorläufer **38** intramolekular, ohne Additiv bei hohen Temperaturen synthetisiert werden. Zudem ist bei selbigem Substitutionmuster eine Umsetzung mit elektrophilem Brom zum Dihalopyridin **40** bereits bei tiefen Temperaturen in hoher Regioselektivität möglich.^[166]



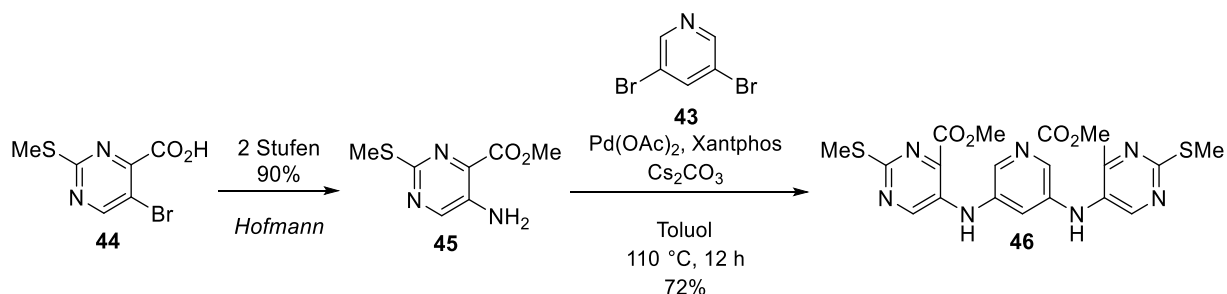
Schema 11. Beispiele zeigen, dass durch elektronendonierende Amine S_EAr an Pyridinen ermöglicht wird.

Deshalb war für die Synthese eines Azapentacens mittels FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung zunächst die Installation eines Diamins an das mittige Pyridin geplant (Schema 12). Durch HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung, die am 3,5-Dibrompyridin (**43**) bereits von HOFMANN^[167] mit verschiedenen Pyrimidinen **42** erfolgreich durchgeführt wurde, sollte das Diamin **41** synthetisiert werden.



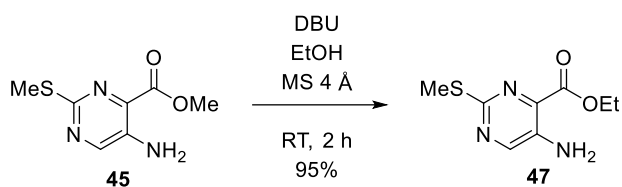
Schema 12. Retrosynthetische Überlegung zur FRIEDEL-CRAFTS-Strategie.

Diese Reaktion konnte zum entsprechenden Diamin **46** reproduziert werden (Schema 13).^[167] Zur Erhöhung der Löslichkeit wurden die im Startmaterial **44** vorhandenen Thiomethylgruppen nicht desulfuriert, sodass der von HOFMANN hergestellte Methylester **45** zur HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung in guter Ausbeute eingesetzt wurde.^[168]



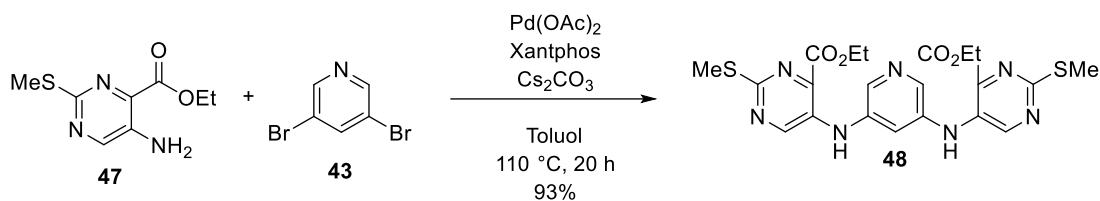
Schema 13. HARTWIG-BUCHWALD-Kreuzkupplung zum Diamin **46**.

Um etwaiger Decarboxylierung vorzugreifen, wurde zusätzlich auch der entsprechende Ethylester synthetisiert. Deshalb wurde der vorhandene Methylester **45** unter basischen Bedingungen zum Ethylester **47** umgesetzt (Schema 14). Durch den Zusatz von Molsieb wurde freiwerdendes Methanol für die Rückreaktion immobilisiert.



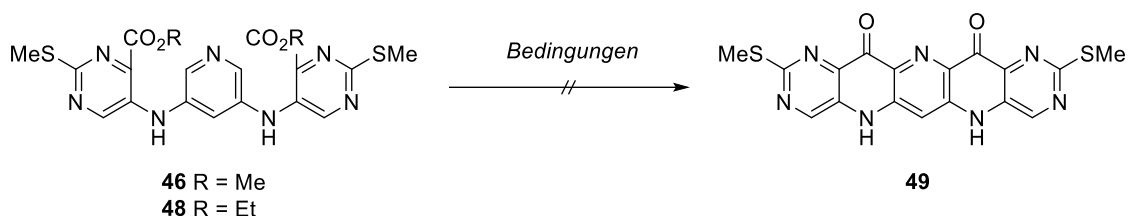
Schema 14. Umesterung zum Ethylester **47**.

Auch für den Ethylester **47** wurden die Bedingungen von HOFMANN für die HARTWIG-BUCHWALD-Kreuzkupplung adaptiert.^[167] Dadurch wurde der Tricyclus **48** in exzellenter Ausbeute erhalten (Schema 15).



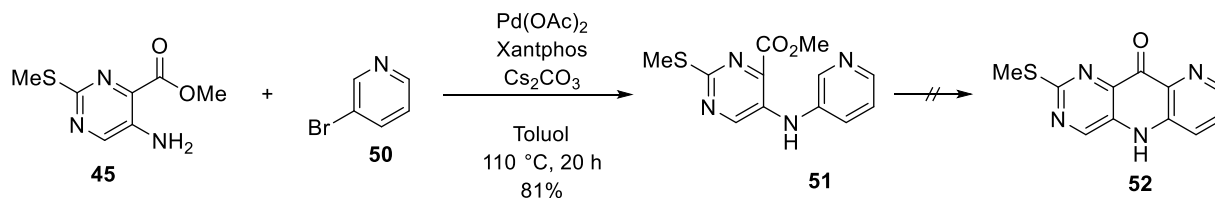
Schema 15. HARTWIG-BUCHWALD-Kreuzkupplung zum Diamin **48**.

In den folgenden intramolekularen FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen (Schema 16) konnte sowohl beim Methylester **46** als auch beim Ethylester **48** kein produktiver Umsatz festgestellt werden. Stattdessen wurde bei beiden Molekülen unter hohen Temperaturen ($\geq 250\text{ }^\circ\text{C}$) in Diphenylether Decarboxylierung festgestellt. Auch Säure-katalysierte Varianten in Polyphosphorsäure, EATONS Reagenz ($\text{MsOH} + \text{P}_2\text{O}_5$),^[169] Schwefelsäure oder auch Trifluoressigsäure schlugen fehl.



Schema 16. FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen schlugen mit dem Tricyclus **46/48** fehl.

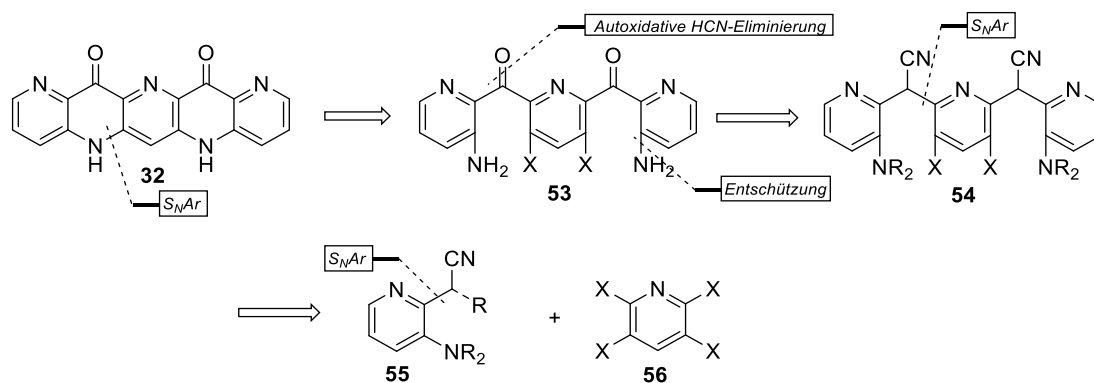
Um ausschließen zu können, dass das Produkt gebildet wurde, aber aufgrund schlechter Löslichkeit nicht charakterisierbar war, wurde der intramolekulare Ringschluss mit nur einer Hälfte des Moleküls erprobt. Dazu wurde zunächst aus 3-Brompyridin (**50**) Palladium(0)-katalysiert das Amin **51** synthetisiert (Schema 17). Letztendlich konnte unter Wiederholung der Bedingungen zur FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung (s.o.) auch hier kein Acridon-ähnliches Produkt **52** erhalten werden.



Schema 17. Synthese des Testsystems **51** und Folgechemie.

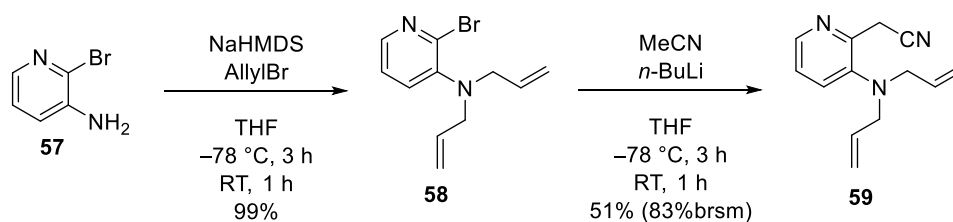
B.3.2 S_NAr-Strategie

Wie in der Einleitung am Beispiel der Pyrazine gezeigt, sind 2-Halopyridine prädestiniert für nukleophile aromatische Substitution. Deshalb wurde diese Strategie für die C₁-Verbrückung adressiert (Schema 18). Eine intramolekulare S_NAr-Reaktion einesamins mit einer aromatischen Halogen-Kohlenstoffbindung könnte als letzter Gerüst-bildender Schritt durchgeführt werden (**53**→**32**). Konzeptionell soll die Installation der Kohlenstoffbrücke durch zweifache S_NAr an zwei 2-Halopyridine realisiert werden. Dazu könnte das Tetrahalopyridin **56** zweimal mit Nitril **55** zum Acetonitril verbrückten Tricyclus **54** reagieren. Die Amine müssten dazu geschützt werden oder als Nitro-Gruppe maskiert werden.



Schema 18. Retrosynthetische Überlegung zur S_NAr-Strategie.

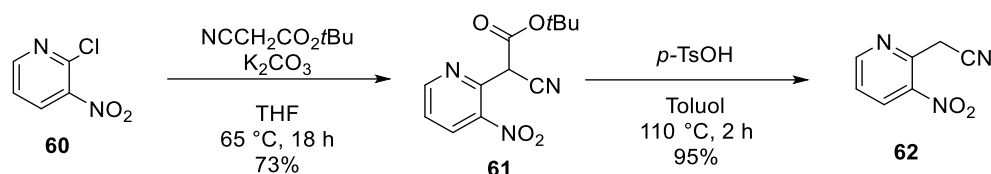
Nach Allyl-Schützung zum literaturbekannten Amin **58**,^[170] konnte mit lithiierten Acetonitril eine C₁-Einheit durch nukleophile aromatische Substitution am Pyridin installiert werden (Schema 19, **57**→**58**→**59**).



Schema 19. Allyl-Schützung und nukleophile aromatische Substitution zu **59**.

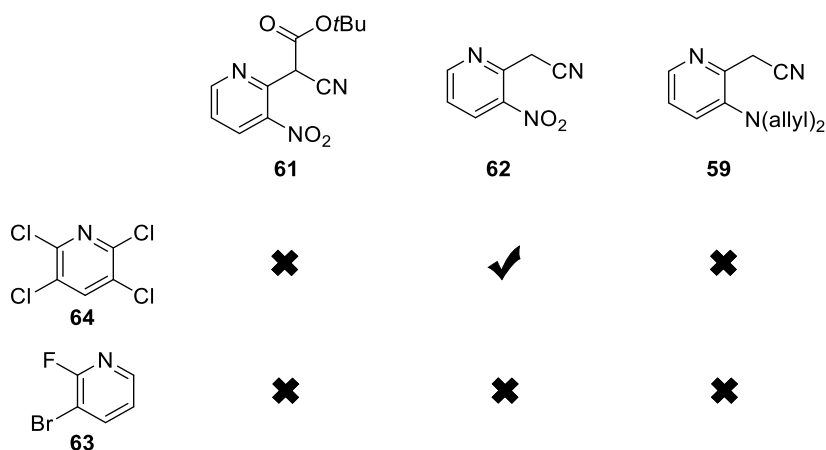
An 2-Chlor-3-nitropyridin (**60**) gelang die Reaktion mit lithiierten Acetonitril nicht, weshalb auf eine literaturbekannte nukleophile aromatische Substitution mit Cyanessigsäure-*tert*-butylester

zum Ester **61** und anschließender Decarboxylierung mit *para*-Toluolsulfonsäure bei 110 °C in Toluol zu 2-(3-Nitropyridin-2-yl)acetonitril (**62**) zurückgegriffen wurde (Schema 20).^[171]



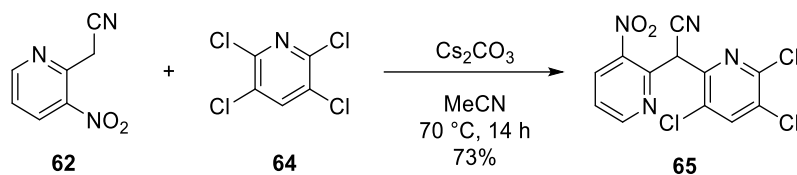
Schema 20. S_NAr und Decarboxylierung zum Nitril **62**.

Die Nitrile **61**, **62**, **59** wurden dann gegen die kommerziell erhältlichen Elektrophile 2-Fluor-3-brompyridin (**63**) und 2,3,5,6-Tetrachlorpyridin (**64**) bezüglich nukleopiler aromatischer Substitution getestet (Schema 21). Die Testreihe begann mit Fluorid **63** als Elektrophil, da dieses vor den Experimenten aufgrund der höheren Polarisierung der C-F-Bindung als reaktiver eingeschätzt wurde. Aus Literaturbeispielen wurden Umsetzung mit K₂CO₃,^[172] LiHMDS,^[173] NaH^[174] und KO^tBu^[175] adaptiert, die allerdings auch unter Temperaturerhöhung nicht zum gewünschten Produkt führten. Die anschließende erfolgreiche Umsetzung von **62** mit Tetrachlorpyridin **64** verdeutlicht den sterischen Anspruch dieser Reaktion, da bereits der Wechsel vom *ortho*-Chlor-Substituenten zum *ortho*-Brom-Substituenten eine Reaktion inhibiert.



Schema 21. Lediglich das Paar aus **64** und **62** führte zu einem Acetonitril-verbrückten Dipyridin.

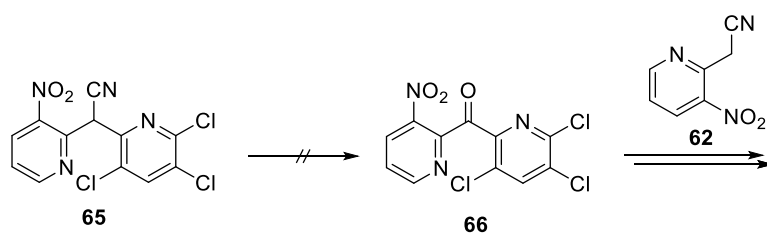
Mit K_2CO_3 in DMSO wurde das C_1 -verbrückte Dipyridin **65** in 32% erhalten (Schema 22). Die Ausbeute dieser Reaktion wurde mit dem Wechsel zu Cs_2CO_3 in MeCN auf 73% erhöht. So konnte die erste Verknüpfung der hochfunktionalisierten Bausteine erfolgen.



Schema 22. Erfolgreiche C_1 -Verbrückung mittels nukleophiler aromatischer Substitution.

Dadurch, dass im Produkt **65** ein stark azides benzylisches Proton von der Base abstrahiert wurde, fand keine weitere Reaktion mit einem Überschuss an Nukleophil **62** im Sinne einer bidirektionalen Umsetzung statt.

Versuche das entstandene Acetonitril **65** mit K_2CO_3 ,^[176] TBAF,^[177] NaH^[178] und O_2 /DAVIS-Oxaziridin^[179] zum Cyanhydrin zu oxidieren und danach zum Keton **66** zu eliminieren und anschließend monodirektional die nächste C_1 -Verbrückung zu installieren, schlugen fehl (Schema 23).

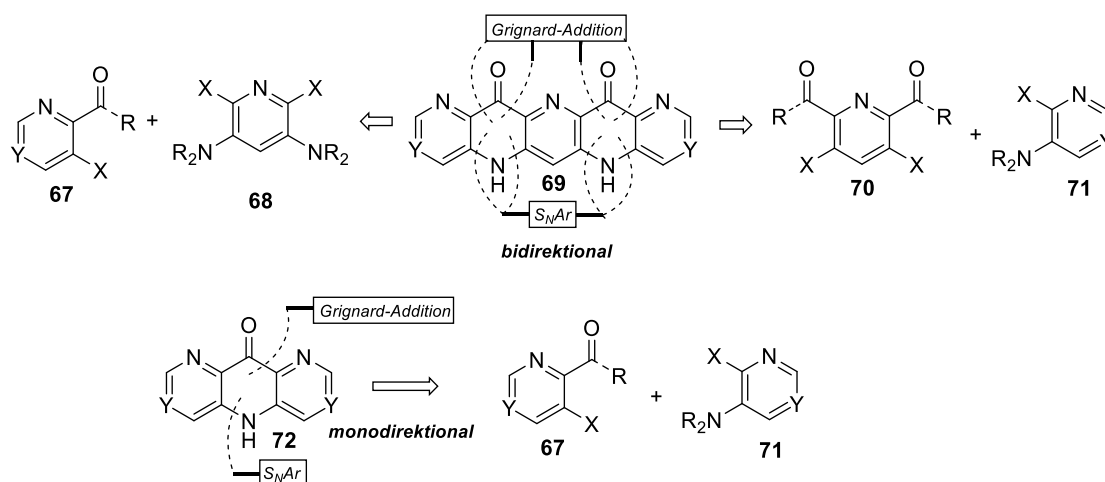


Schema 23. Nitril **65** reagierte nicht zum Keton **66**.

Der folgende Strategiewechsel würde durch den Gebrauch eines 2-Carbonylpyridins als Elektrophil das geschilderte Problem umgehen (Kapitel B.3.3).

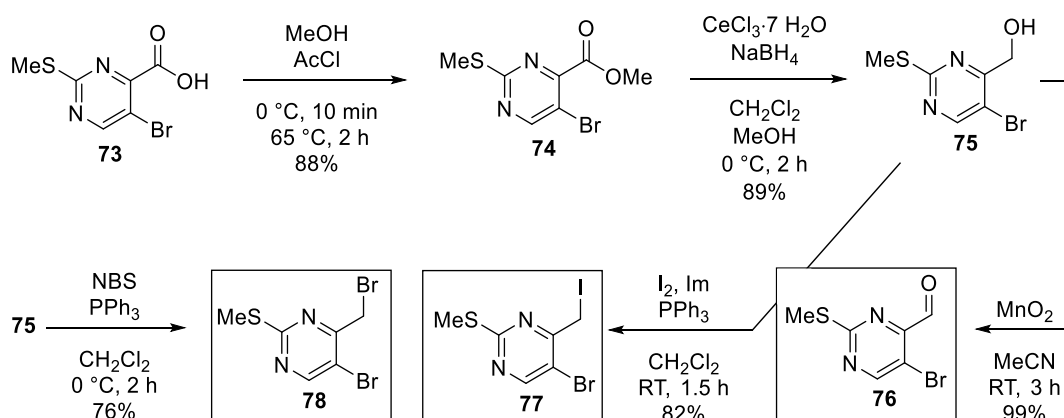
B.3.3 GRIGNARD-Strategie

In dieser Variante wird wie zuvor auch die bidirektionale C₁-Verbrückung der Pyridine adressiert und der intramolekulare S_NAr-/HARTWIG-BUCHWALD-Ringschluss zum Pentacen-Vorläufer **69** am Ende der Synthese beabsichtigt (Schema 24). Dazu könnte entweder ein 2,6-Dihalo-3,5-diaminopyridin **68** oder ein 2,6-Diformyl-3,5-dihalopyridin **70** bidirektional reagieren. Um zunächst die kompatiblen funktionellen Gruppen zu finden und Löslichkeitsprobleme zu umgehen, wurde der monodirektionale Ansatz aus **67+71**→**72** verfolgt.



Schema 24. Retrosynthetische Überlegungen zur GRIGNARD-Strategie.

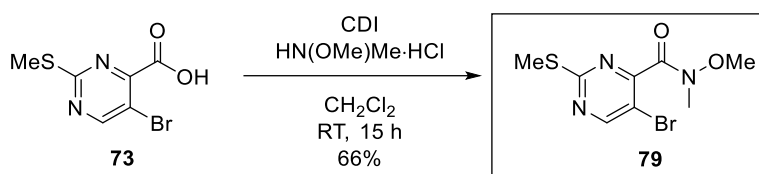
Es wurden diverse Elektrophile aus der kommerziell erhältlichen Carbonsäure **73** synthetisiert (Schema 25). Die Thiomethyl-Gruppe der Pyrimidine blieb zunächst zur verbesserten Löslichkeit unberührt und könnte auch für ein etwaiges Pentacen verbesserte Handhabung versprechen.



Schema 25. Synthese verschiedener Elektrophile ausgehend von der Carbonsäure **73**.

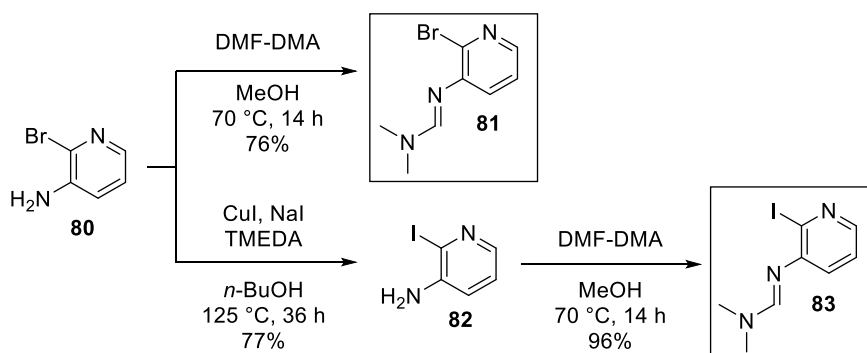
Durch saure Veresterung mit *in situ* hergestelltem Chlorwasserstoff wurde Methylester **74** hergestellt,^[180] welcher anschließend unter LUCHE-Bedingungen^{[168][181]} zum literaturbekannten Alkohol **75** reduziert wurde.^[180] Danach konnte durch APPEL-Reaktion sowohl das primäre Bromid **78**, als auch das primäre Iodid **77** synthetisiert werden. Ein anderes vielversprechendes Elektrophil stellt der Aldehyd **76** dar, der durch Oxidation mit Braunstein isoliert werden konnte. Insgesamt verlief die Synthese der Pyrimidin-Elektrophile in guter bis sehr guter Ausbeute und ließ sich auch im Gramm-Maßstab erfolgreich durchführen.

Da im späteren Verlauf eine Acridon-Struktur **69/72** erhalten werden soll (Schema 24), würde der Einsatz eines Weinrebamids als Elektrophil die Synthese verkürzen. Daher wurde das Weinrebamid **79** direkt aus der Carbonsäure **73** durch die Bildung eines *N*-Acylimidazols synthetisiert (Schema 26). Somit waren vier verschiedene Elektrophile verfügbar.



Schema 26. Synthese des Weinrebamids **79**.

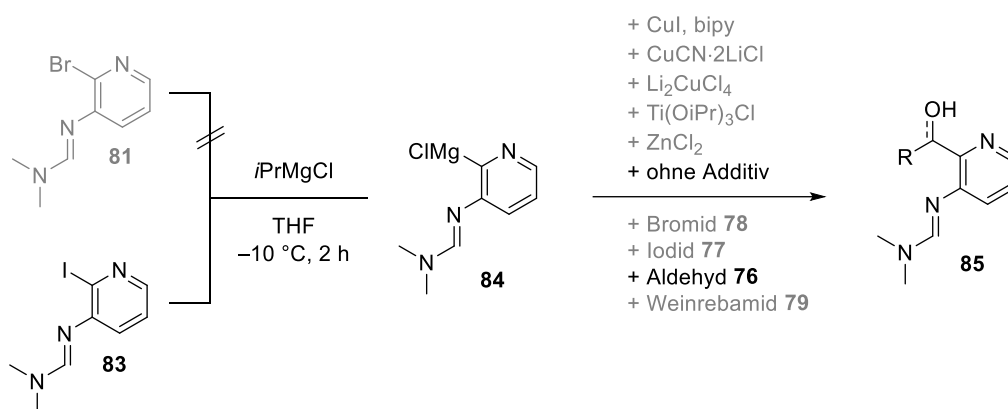
Die 2-Halopyridine **81** sowie **83** wurden aus 2-Brom-3-aminopyridin (**80**) synthetisiert und sollten durch Umpolung als Nucleophile dienen (Schema 27). Durch einen Kupfer(I)-katalysierten Brom-Iod-Austausch gelang die literaturbekannte Synthese von 2-Iod-3-aminopyridin (**82**),^[182] welches analog zum Brom-Derivat mit Dimethylformamid-dimethylacetal zum Formamidin geschützt wurde. KNOCHEL demonstrierte zuvor, dass eine *ortho*-Formamidin-Substitution für den Halogen-Metall-Austausch exzellente Ausbeuten folgern kann.^[183]



Schema 27. Synthese der Formamidin-funktionalisierten 2-Halopyridine **81** und **83**.

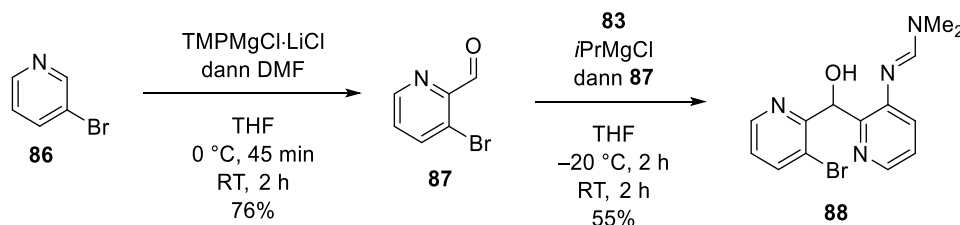
In den entsprechenden GRIGNARD-Additionen (Schema 28), welche mit *i*PrMgCl initiiert wurden, konnte lediglich mit dem Aryliodid **83**, ohne Transmetallierung und mit dem Aldehyd **76**

als Elektrophil ein Umsatz zum erwarteten Produkt **85** beobachtet werden. Allerdings konnte das Produkt nicht sauber isoliert werden und Probleme beim Reproduzieren der Reaktion traten auf. Zeitgleich wurde die GRIGNARD-Strategie im Rahmen der Bachelorarbeit von SAUER, die durch mich betreut wurde, an einem vereinfachten System optimiert und bestätigte die Kompatibilität der hier gezeigten Kombination aus Substitutionsmustern (siehe Schema 29).^[184]



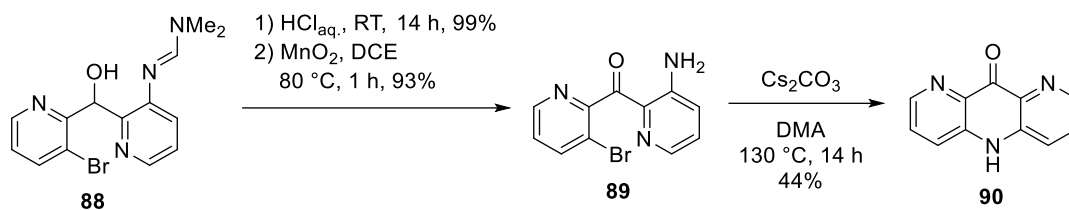
Schema 28. GRIGNARD-Addition an verschiedene Elektrophile.

Als alternatives Elektrophil wurde dazu das literaturbekannte 3-Brom-2-formylpyridin (**87**)^[185] eingesetzt, sodass der Benzylalkohol **88** als Triazaanthracen-Vorläufer entstand (Schema 29). Durch das Adsorbieren des Rohprodukts auf Kieselgur und Säulenchromatographie mit Triethylamin-Anteil im Eluenten, konnte **88** in moderater Ausbeute isoliert werden.^[184]



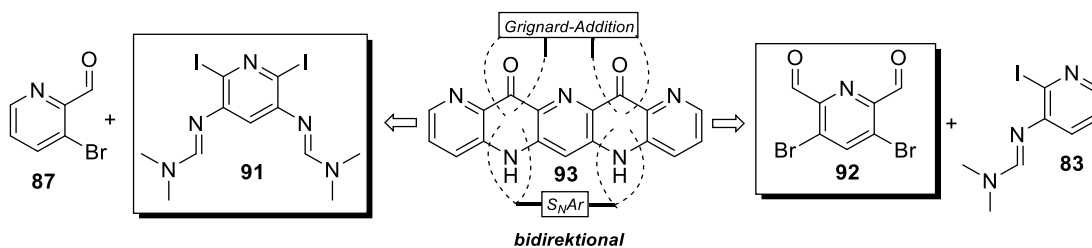
Schema 29. GRIGNARD-Addition an 3-Brom-2-formylpyridin (**87**) zum Benzylalkohol **88**.

Anschließend wurde **88** mit wässriger 1 M HCl zum freien Amin entschützt und mittels Braunstein zum Keton **89** oxidiert (Schema 30). Aus diesem konnte dann in einer nukleophilen aromatischen Substitution das Acridon **90** synthetisiert werden.^[184] Diese wasserlösliche Verbindung wurde durch Ionenaustausch von den anorganischen Salzen getrennt, sollte aber in der Folgechemie nach Schützung des Amins oder Reduktion des Ketons löslich in organischen Lösungsmitteln sein.



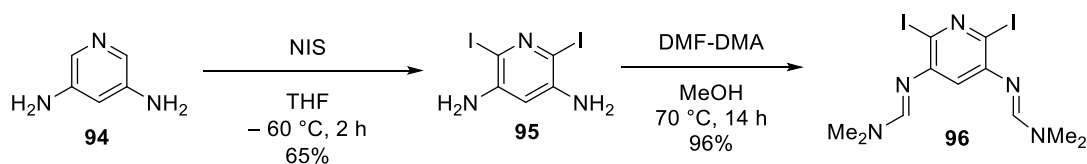
Schema 30. Synthese des Acridons **90** durch S_NAr .

Letztendlich wurde durch die GRIGNARD-Addition & S_NAr Sequenz zum ersten Mal gleichzeitig C_1 - und N_1 -Verbrückung zwischen zwei Pyridinen synthetisiert. Um diese Abfolge auf eine bidirektionale Entwicklung zu adaptieren, wurde die Synthese eines symmetrischen 2,6-Diiod-3,5-pyridindiamin **91** adressiert (Schema 31). Alternativ ließe sich ein Dialdehyd **92** zweifach von einem Metallorganyl angreifen.



Schema 31. Erweiterung der erfolgreichen Sequenz auf eine bidirektionale Entwicklung.

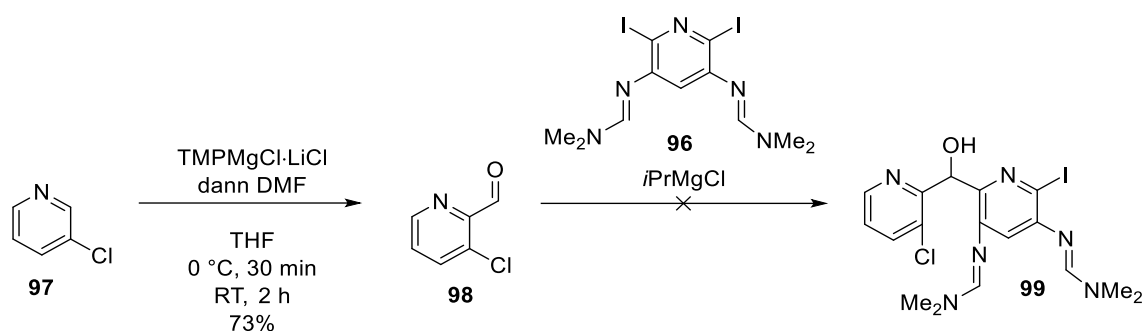
Die Einführung der beiden Iod-Substituenten wurde von der literaturbekannten zweifachen elektrophilen aromatischen Substitution am gleichen Substrat mit NBS bei -78 °C adaptiert.^[166] Allerdings musste auf -60 °C erwärmt werden, sodass Umsetzung zum Diiodid **95** stattfand (Schema 32). Die darauffolgende Formamidin-Bildung wurde analog zu den oben gezeigten Bedingungen in sehr guter Ausbeute durchgeführt, sodass das Zwischenziel **96** erreicht war.



Schema 32. Elektrophile aromatische Substitution zum Diiodid **95** und Schützung zum Formamidin **96**.

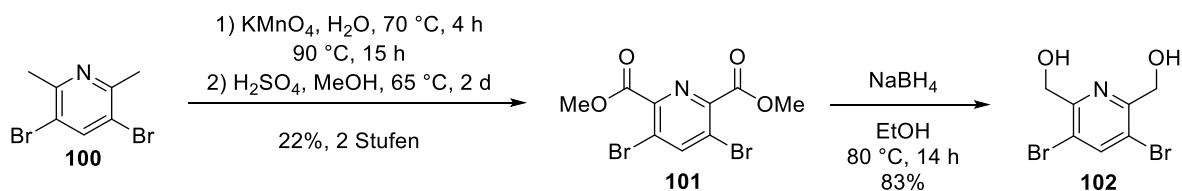
Jedoch konnte Verbindung **96** weder direkt zweifach, noch schrittweise in GRIGNARD-Additionen eingesetzt werden. Auch mit Testelektrophilen wie Benzaldehyd, wurde stets einfache Protodehalogenierung beobachtet. Um die reaktive Spezies nach Halogen-Metall-Austausch

direkt abfangen zu können und damit der Protodehalogenierung vorzubeugen, wurde 3-Chlorpicolinaldehyd (**98**) hergestellt (Schema 33).^[186] Die Chlor-Aryl-Bindung sollte durch geringere Polarisierbarkeit nicht im selben Maße wie die Brom-Aryl-Bindung in Konkurrenz zum Iod-Metall-Austausch stehen. Deshalb wurde der Aldehyd **98** mit Diiodid **96** vorgelegt, um direkt mit dem gebildeten GRIGNARD abzureagieren. Da jedoch auch die Elektrophilie des Aldehyds gesteigert wurde, konnte bei tiefen Temperaturen lediglich die Addition des *iso*-Propylmagnesiumchlorids beobachtet werden.



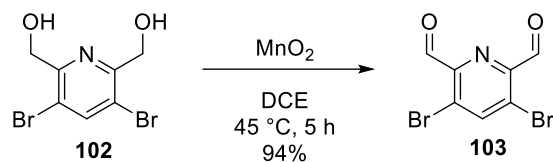
Schema 33. Die GRIGNARD-Addition an 3-Chlorpicolinaldehyd (**98**) führte nicht zum Benzylalkohol **99**.

Deshalb wurde als nächstes die Strategie verfolgt das eingesetzte Elektrophil bidirektional reagieren zu lassen. So wurde das von HOFMANN^[155] erhaltene Dipicolin-Derivat **100** zur Dipicolinsäure oxidiert und mit anschließender sauren Veresterung in die Verbindung **101** überführt (Schema 34). Die Reduktion mittels NaBH_4 in siedendem Ethanol wurde an einem ähnlichen Derivat von ZIMMERMANN, MEGGERS und SCHULTZ demonstriert und konnte zum Diol **102** adaptiert werden.^[187]



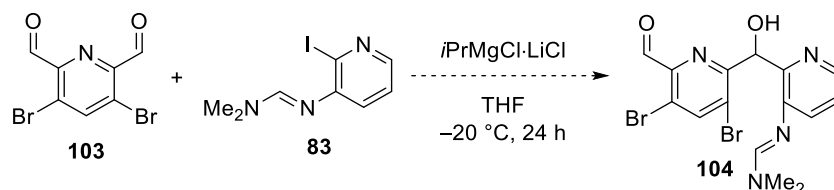
Schema 34. Synthese des Diols **102** über 3 Stufen ausgehend vom Dipicolin-Derivat **100**.

Das erhaltene Diol **102** konnte danach durch Braunstein, allerdings erst unter Erhöhung der Temperatur, zum Dialdehyd **103** oxidiert werden (Schema 35). Die heterogene Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und der Aldehyd **103** wurde ohne weitere Aufarbeitung isoliert.



Schema 35. Synthese des Dialdehyds **103** durch Oxidation mit Braunstein.

Da die GRIGNARD-Folgereaktion zunächst nicht gelang, musste das Rohprodukt in einer nachgeschalteten Sequenz säulenchromatographisch mit deaktiviertem Silicagel gereinigt werden. Ähnlich zu den labilen Aldehyden **76** und **87** ging dieser Schritt mit Materialverlust einher, jedoch ermöglichte er die GRIGNARD-Folgereaktion zum Benzylalkohol **104** (Schema 36).



Schema 36. GRIGNARD-Reaktion des Dialdehyds **103** mit dem Iodid **83** zum Benzylalkohol **104**.

Die zu erwartenden Signale für Verbindung **104** wurden im $^1\text{H-NMR}$ gefunden (Abbildung 1). So waren zwischen 6.2 und 6.5 ppm zwei neue Singulets zu beobachten, die mit der benzylichen Position (scharfes Singulett) und mit dem Alkohol-Proton (breites Singulett) proportional korrelierten. Wie auch in der Abbildung zu erkennen ist, gelang es nicht das Produkt sauber zu isolieren und somit eine Ausbeute zu bestimmen.



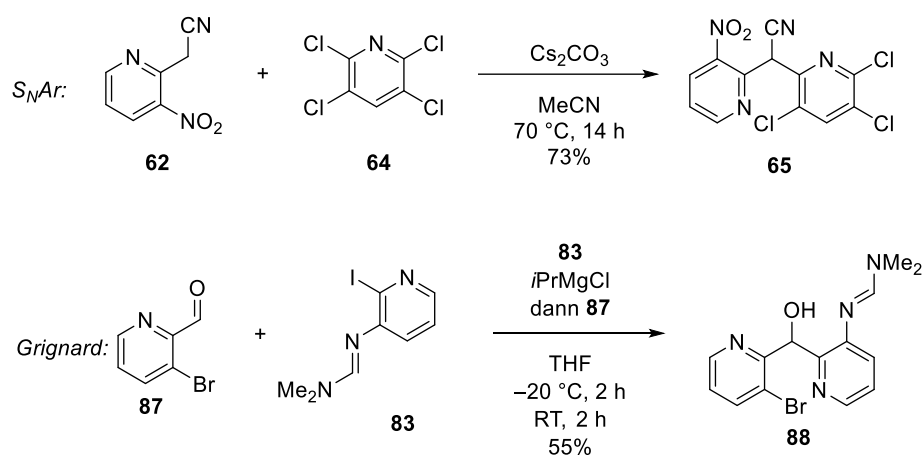
Abbildung 1. ^1H -NMR des Rohprodukts aus der GRIGNARD-Addition **103**+**83**→**104**.

Deshalb wurde versucht durch Schützung des benzylichen Alkohols mit TBS oder durch Oxidation mit Braunstein eine eindeutig identifizierbare Verbindung zu synthetisieren, die danach in einer weiteren GRIGNARD-Addition mit Iodid **83** eingesetzt werden könnte. Die genannte Folgechemie vom kruden Aldehyd **104** schlug allerdings fehl und es konnte keine Umsetzung zu den erwarteten Produkten beobachtet werden.

Insgesamt stellte die Reaktivität der 2-Halopyridine eine erhebliche Herausforderung dar. Nebenreaktionen traten anstelle des Halogen-Metall-Austauschs auf und die Hydrolyselabilität verhinderte exzellente Ausbeuten.

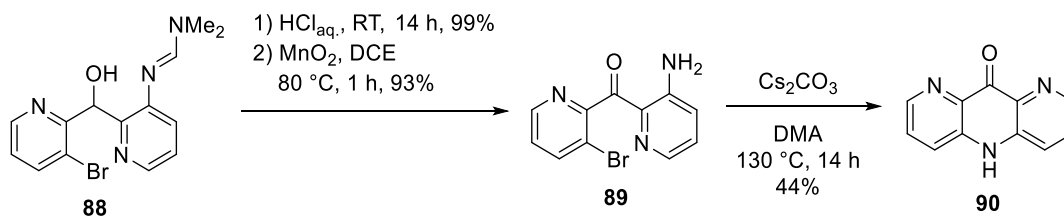
B.4 Zusammenfassung von Teil B

Im zweiten Teil der Arbeit konnte die herausfordernde C₁-Verbrückung zwischen zwei Pyridinen einerseits durch nukleophile aromatische Substitution von 2-(3-Nitropyridin-2-yl)acetonitril (**62**) mit 2,3,5,6-Tetrachlorpyridin (**64**) und andererseits mit der GRIGNARD-Addition vom Iodid **83** an 2-Formyl-3-brompyridin (**87**) realisiert werden (Schema 37).^[184] Während erstere Strategie zu höherer Ausbeute mit robusteren Zwischenstufen führte, konnte mit dem labilen Aldehyd **87** und den leicht hydrolysierbaren GRIGNARD-Pyridin aus Iodid **83** eine Basis für Folgechemie ermöglicht werden.



Schema 37. C₁-Brücke konnte auf zwei Weisen synthetisiert werden.

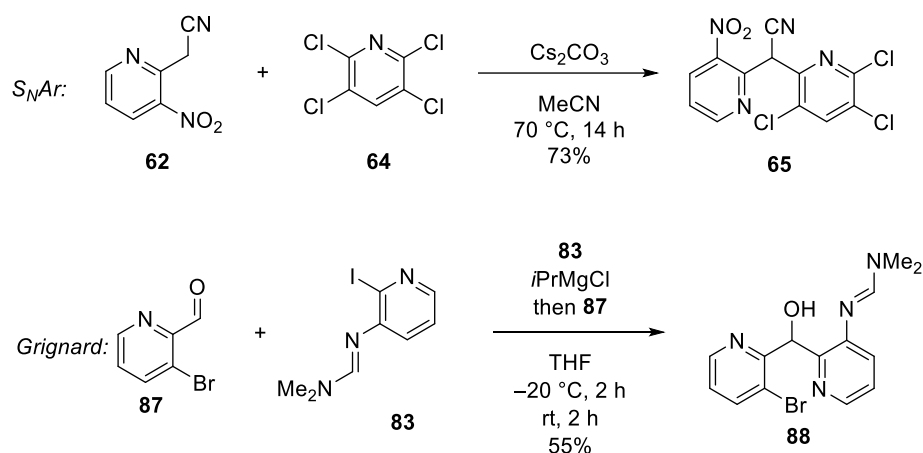
Außerdem gelang es im Zuge der Bachelorarbeit von SAUER zum ersten Mal ein Triazaanthracen **90** mit alternierender Stickstoff-Substitution zu erhalten (Schema 38).^[184] Nach Entschützung des Formamidins **88** und Oxidation zum Keton **89** wurde durch nukleophile aromatische Substitution die N₁-Brücke synthetisiert.



Schema 38. Synthese des Acridons **90** durch S_NAr.

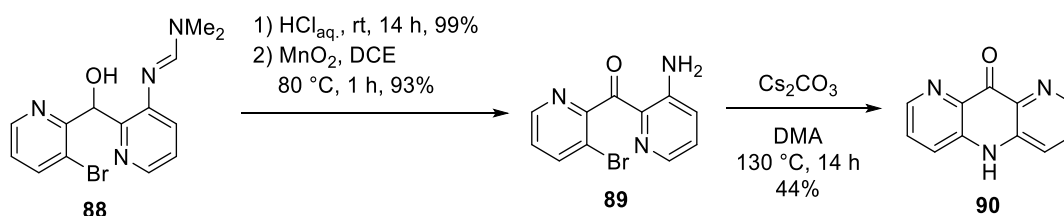
B.5 Summary of Part B

The challenge for the synthesis of a C₁-bridged dipyridine was enclosed by nucleophilic aromatic substitution of 2-(3-nitropyridin-2-yl)acetonitrile (**62**) with 2,3,5,6-tetrachloropyridine (**64**) as well as with GRIGNARD-addition of iodide **83** to 2-formyl-3-bromopyridine (**87**) (Scheme 39). While the former reaction resulted in higher yields with less labile intermediates, the latter one with labile aldehyde **87** und hydrolysable GRIGNARD-pyridine established the base for follow-up conversion.



Scheme 39. C₁-bridge was synthesized in two different ways.

Furthermore, the triazaanthracen **90** with alternating pyridine motif was synthesized for the first time in the course of SAUERS bachelor thesis (Scheme 40).^[184] After deprotection of formamidine **88** and oxidation to ketone **89**, nucleophilic aromatic substitution installed the N₁-bridge.

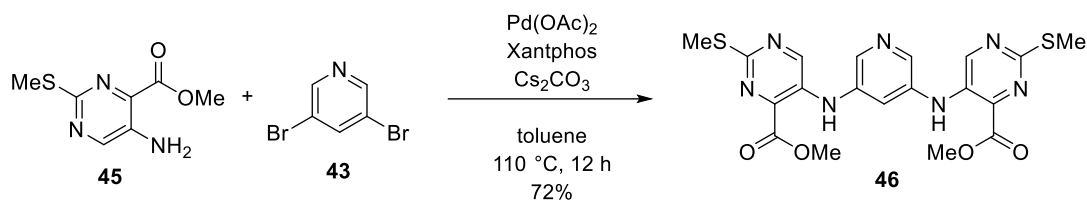


Scheme 40. Synthesis of acridone **90** via S_NAr.

B.6 Experimental

B.6.1 Friedel-Crafts Strategy

Dimethyl 5,5'-(pyridine-3,5-diylbis(azanediyl))bis(2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylate) (46)



3,5-dibromopyridine [M 236.89]	1.00 equiv.	0.42 mmol	100 mg
aminopyrimidine [M 199.23]	2.30 equiv.	0.97 mmol	190 mg
Pd(OAc) ₂ [M 112.21]	0.04 equiv.	17.0 μmol	4 mg
Xantphos [M 578.62]	0.08 equiv.	34.0 μmol	20 mg
Cs ₂ CO ₃ [M 325.82]	2.40 equiv.	1.01 mmol	330 mg
toluene			1.80 mL

According to a literature procedure,^[167] 3,5-Dibromopyridine (100 mg, 0.42 mmol, 1.00 equiv.), aminopyrimidine (190 mg, 0.97 mmol, 2.30 equiv.), Pd(OAc)₂ (4 mg, 17.0 μmol, 0.04 equiv.), Xantphos (20 mg, 34.0 μmol, 0.08 equiv.) and Cs₂CO₃ (330 mg, 1.01 mmol, 2.40 equiv.) were stored under argon and the atmosphere was changed three times. The mixture was dissolved in toluene (1.80 mL) and it was heated to 110 °C for 12 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Tricyclus (144 mg, 0.30 mmol, 72%) was obtained as yellow solid after column chromatography using 2:1→1:2 (*n*-pentane/EtOAc).

Analytical data was in accordance to the literature.^[167]

TLC $R_f = 0.19$ (*n*-pentane/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.84 - 8.76$ (m, 4H, CH_{Ar}), 8.31 - 8.26 (m, 2H, NH), 7.30 (t, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.02 (s, 6H, OCH₃), 2.59 (s, 6H, SCH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 167.3$ (CSCH₃), 161.9 (CO), 148.1 (CH_{Ar}), 138.3 (CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 119.2 (CH_{Ar}), 53.4 (OCH₃), 14.6 (SCH₃) ppm.

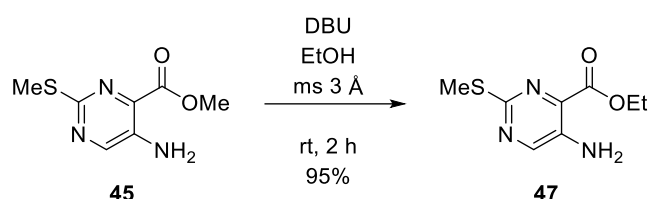
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3309 (w), 2951 (w), 2926 (w), 1695 (m), 1567 (m), 1545 (w), 1471 (w), 1424 (m), 1375 (w), 1319 (m), 1263 (w), 1214 (w), 1192 (w), 1148 (s),

1100 (w), 1013 (w), 961 (w), 881 (w), 862 (w), 822 (w), 805 (w), 743 (m), 719 (w), 699 (w), 667 (w), 632 (w), 597 (w), 528 (w), 472 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for $[M+H]^+$: 474.1039, found: 474.1013.

m.p. 165 °C ($CDCl_3$).

Ethyl 5-amino-2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylate (47)



methyl ester [M 199.23]	1.00 equiv.	5.02 mmol	1.00 g
DBU [M 152.24, ρ 1.02]	1.40 equiv.	7.03 mmol	1.05 mL
EtOH [M 46.07, ρ 0.79]	51.0 equiv.	256 mmol	14.9 mL
molecular sieve [3 Å]			0.50 g

Methyl ester (1.00 g, 5.02 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in EtOH (14.9 mL, 256 mmol, 51.0 equiv.) in the presence of molecular sieve (3 Å, 0.50 g) and DBU (1.05 mL, 7.03 mmol, 1.40 equiv.) was added dropwise. After stirring for 2 h at rt, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (20.0 mL) and EtOAc (20.0 mL) were added and layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2×10.0 mL) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Ethyl ester (1.01 g, 4.75 mmol, 95%) was obtained as yellow solid after filtration through a short plug of silica using 1:1 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC R_f = 0.66 (*n*-pentane/EtOAc, 1:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.29 (s, 1H, CH_{Ar}), 5.42 (s, 2H, NH_2), 4.43 (q, 3J = 7.2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.56 (s, 3H, SCH_3), 1.43 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 166.8 ($CSCH_3$), 158.8 (CO), 149.9 (CH_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 61.9 (OCH_2CH_3), 14.5 (SCH_3), 14.3 (OCH_2CH_3) ppm.

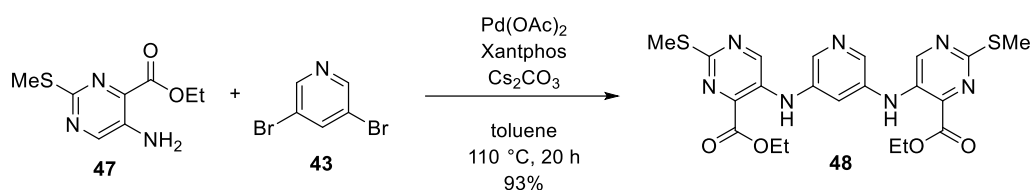
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3426 (m), 3312 (w), 3201 (w), 3160 (w), 2984 (w), 2963 (w), 2923 (w), 1691 (s), 1608 (m), 1569 (w), 1534 (m), 1461 (w), 1403 (s), 1370 (w),

1335 (m), 1313 (w), 1289 (w), 1218 (s), 1181 (w), 1156 (w), 1111 (m), 1051 (w), 1008 (w), 971 (w), 937 (w), 903 (w), 860 (w), 832 (w), 804 (w), 740 (m), 707 (m), 662 (m), 479 (w), 459 (m), 435 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for $[M+H]^+$: 214.0651, found: 214.0645.

m.p. 113 °C (CH_2Cl_2).

Diethyl 5,5'-(pyridine-3,5-diylbis(azanediyl))bis(2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylate)
(48)



3,5-dibromopyridine [M 236.89]	1.00 equiv.	0.42 mmol	100 mg
aminopyrimidine [M 213.26]	2.30 equiv.	0.97 mmol	207 mg
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [M 112.21]	0.04 equiv.	17.0 μmol	4 mg
Xantphos [M 578.62]	0.08 equiv.	34.0 μmol	20 mg
Cs_2CO_3 [M 325.82]	2.40 equiv.	1.01 mmol	330 mg
toluene			1.80 mL

3,5-Dibromopyridine (100 mg, 0.42 mmol, 1.00 equiv.), aminopyrimidine (207 mg, 0.97 mmol, 2.30 equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mg, 17.0 μmol , 0.04 equiv.), Xantphos (20 mg, 34.0 μmol , 0.08 equiv.) and Cs_2CO_3 (330 mg, 1.01 mmol, 2.40 equiv.) were stored under argon and the atmosphere was changed three times. The mixture was dissolved in toluene (1.80 mL) and heated to 110 °C for 20 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Tricyclus (196 mg, 0.39 mmol, 93%) was obtained as yellow solid after column chromatography using 2:1→1:2 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC R_f = 0.22 (*n*-pentane/EtOAc, 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.83 – 8.78 (m, 4H, CH_{Ar}), 8.29 – 8.24 (m, 2H, NH), 7.31 (t, 4J = 2.2 Hz 1H, CH_{Ar}), 4.47 (q, 3J = 7.2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.59 (s, 3H, SCH_3), 1.46 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, OCH_2CH_3) ppm.

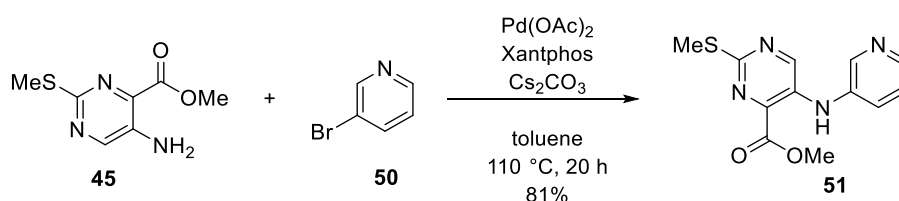
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 166.8 (CSCH₃), 161.7 (CO), 148.0 (CH_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 118.7 (CH_{Ar}), 62.7 (OCH₂CH₃), 14.5 (SCH₃), 14.3 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3312 (w), 3048 (w), 2986 (w), 2924 (w), 1690 (m), 1563 (m), 1546 (w), 1465 (m), 1427 (m), 1398 (w), 1379 (m), 1315 (s), 1262 (w), 1211 (m), 1183 (w), 1146 (s), 1095 (w), 1016 (m), 1003 (w), 961 (w), 904 (w), 868 (w), 826 (w), 804 (w), 739 (m), 717 (w), 701 (w), 666 (m), 632 (w), 565 (w), 537 (w), 500 (w), 475 (w), 459 (w), 435 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+H]⁺: 502.1360, found: 502.1326.

m.p. 172 °C (CH₂Cl₂).

Methyl 2-(methylthio)-5-(pyridin-3-ylamino)pyrimidine-4-carboxylate (**51**)



3-bromopyridine [M 157.99, ρ 1.64]	1.00 equiv.	6.33 mmol	0.61 mL
aminopyrimidine [M 199.23]	1.05 equiv.	6.65 mmol	1.32 g
Pd(OAc) ₂ [M 112.21]	0.02 equiv.	0.13 mmol	28 mg
Xantphos [M 578.62]	0.04 equiv.	0.25 mmol	147 mg
Cs ₂ CO ₃ [M 325.82]	1.20 equiv.	7.60 mmol	2.47 g
toluene			28.0 mL

3-Bromopyridine (0.61 mL, 6.33 mmol, 1.00 equiv.), aminopyrimidine (1.32 g, 6.65 mmol, 1.05 equiv.), Pd(OAc)₂ (28 mg, 0.13 mmol, 0.02 equiv.), Xantphos (147 mg, 0.25 mmol, 0.02 equiv.) and Cs₂CO₃ (2.47 g, 7.60 mmol, 1.20 equiv.) were stored under argon and the atmosphere was changed three times. The mixture was dissolved in toluene (28.0 mL) and heated to 110 °C for 20 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Bicyclus (1.42 g, 5.14 mmol, 81%) was obtained as yellow solid after column chromatography using 1:2 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC $R_f = 0.12$ (*n*-pentane/EtOAc, 1:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.81$ (s, 1H, NH), 8.74 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.54 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.43 – 8.37 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.54 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.31 (dd, ³J = 8.2 Hz, 8.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 2.59 (s, 3H, SCH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 167.3$ (CSCH₃), 161.0 (CO), 147.6 (CH_{Ar}), 145.7 (CH_{Ar}), 144.1 (CH_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 53.3 (OCH₃), 14.5 (SCH₃) ppm.

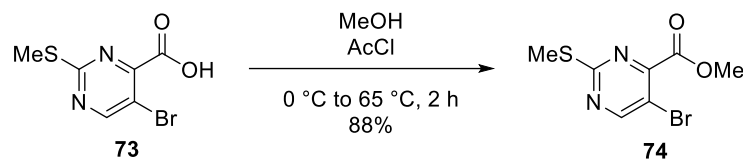
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3327 (w), 2946 (w), 2922 (w), 1693 (m), 1583 (w), 1567 (w), 1547 (m), 1482 (w), 1460 (m), 1437 (w), 1416 (w), 1384 (m), 1338 (w), 1319 (s), 1208 (m), 1188 (w), 1155 (s), 1102 (w), 1045 (w), 1022 (w), 963 (w), 930 (w), 891 (w), 830 (w), 803 (m), 741 (w), 719 (w), 705 (m), 671 (w), 616 (m), 518 (m), 500 (w), 452 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+Na]⁺: 299.0582, found: 299.0573.

m.p. 124 °C (CH₂Cl₂).

B.6.2 GRIGNARD-Strategy

Methyl 5-bromo-2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylate (74)



carboxylic acid [M 249.08]	1.00 equiv.	5.22 mmol	1.30 g
MeOH			13.0 mL
AcCl [M 78.40, ρ 1.10]	2.00 equiv.	10.4 mmol	0.75 mL

According to a literature procedure,^[180] AcCl (0.75 mL, 10.4 mmol, 2.00 equiv.) was added dropwise to MeOH (13.0 mL) at 0 °C. After stirring for 5 min, carboxylic acid (1.30 g, 5.22 mmol, 1.00 equiv.) was added in one portion. The mixture was stirred for 2 h at 65 °C, cooled to rt and then poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30.0 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×20.0 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Methyl ester (1.21 g, 4.58 mmol, 88%) was obtained as colorless solid after filtration through a short plug of silica using 10:1 (*n*-pentane/EtOAc).

Analytical data was in accordance to the literature.^[180]

TLC R_f = 0.19 (*n*-pentane/EtOAc, 25:1).

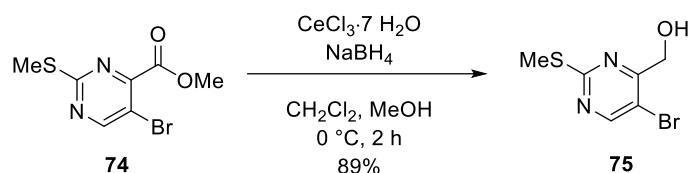
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.70 (s, 1H, CH_{Ar}), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 2.56 (s, 3H, SCH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 172.0 (CSCH₃), 163.9 (CO), 160.7 (CH_{Ar}), 156.1 (C_{Ar}), 111.5 (C_{Ar}), 53.4 (OCH₃), 14.7 (SCH₃) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3004 (w), 2952 (w), 2658 (w), 2466 (w), 1733 (s), 1532 (w), 1507 (m), 1467 (w), 1444 (m), 1404 (m), 1313 (w), 1279 (s), 1214 (w), 1195 (m), 1154 (s), 1020 (w), 957 (m), 880 (w), 818 (w), 777 (w), 743 (s), 665 (m), 570 (w), 538 (w), 483 (w).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd. for [M+Na]⁺: 284.9315, found: 284.9304.

m.p. 63 °C (CH₂Cl₂).

(5-Bromo-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)methanol (75)

methyl ester [M 263.11]	1.00 equiv.	7.60 mmol	2.00 g
CeCl ₃ ·7 H ₂ O [M 372.59]	1.02 equiv.	7.75 mmol	2.89 g
NaBH ₄ [M 37.83]	4.00 equiv.	30.4 mmol	1.15 g
CH ₂ Cl ₂			38.0 mL
MeOH			38.0 mL

To a solution of methyl ester (2.00 g, 7.60 mmol, 1.00 equiv.) in CH₂Cl₂ (38.0 mL) at 0 °C was added a solution of CeCl₃·7 H₂O (2.89 g, 7.75 mmol, 1.02 equiv.) in MeOH (38.0 mL). After stirring for 15 min, NaBH₄ (1.15 g, 30.4 mmol, 4.00 equiv.) was added slowly and the mixture was stirred for further 2 h at 0 °C. A saturated aqueous solution of NH₄Cl (30.0 mL) was added, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×20.0 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Alcohol (1.59 g, 6.75 mmol, 89%) was obtained as colorless solid after column chromatography using 9:1 (*n*-pentane/EtOAc).

Analytical data was in accordance to the literature.^[180]

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

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.49$ (s, 1H, CH_{Ar}), 4.70 (s, 2H, CH₂OH), 3.82 (s, 1H, OH), 2.58 (s, 3H, SCH₃) ppm.

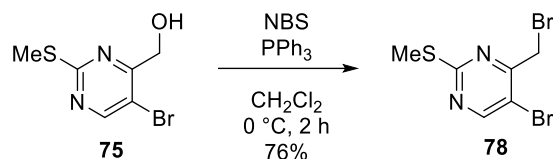
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 171.0$ (CSCH₃), 165.4 (C_{Ar}), 157.9 (CH_{Ar}), 112.6 (C_{Ar}), 62.9 (CH₂OH), 14.6 (SCH₃) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3308 (w), 3028 (w), 2920 (w), 2823 (w), 1558 (w), 1514 (s), 1433 (w), 1395 (m), 1362 (w), 1302 (s), 1230 (w), 1206 (s), 1094 (m), 1015 (w), 963 (w), 902 (w), 753 (m), 625 (s), 575 (w), 536 (w), 494 (m), 420 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+Na]⁺: 256.9365, found: 256.9355.

m.p. 86 °C (EtOAc).

5-Bromo-4-(bromomethyl)-2-(methylthio)pyrimidine (78)



alcohol [M 235.10]	1.00 equiv.	6.13 mmol	1.44 g
NBS [M 177.99]	2.00 equiv.	12.3 mmol	2.18 g
PPh ₃ [M 262.30]	2.00 equiv.	12.3 mmol	3.22 g
CH ₂ Cl ₂			62.0 mL

Alcohol (1.44 g, 6.13 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (62.0 mL). PPh₃ (3.22 g, 12.3 mmol, 2.00 equiv.) and NBS (2.18 g, 12.3 mmol, 2.00 equiv.) were added sequential at 0 °C and the mixture was stirred at the same temperature for 2 h. Water (50.0 mL) was added, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×20.0 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Bromide (1.38 g, 4.63 mmol, 76%) was obtained as colorless solid after column chromatography using 50:1 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC R_f = 0.85 (*n*-pentane/EtOAc, 4:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.56 (s, 1H, CH_{Ar}), 4.48 (s, 2H, CH₂Br), 2.56 (s, 3H, SCH₃) ppm.

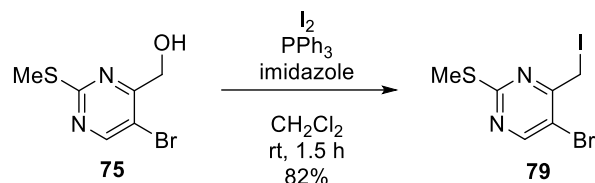
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 172.0 (CSCH₃), 162.9 (C_{Ar}), 159.7 (CH_{Ar}), 114.6 (C_{Ar}), 30.9 (CH₂Br), 14.7 (SCH₃) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3019 (w), 2922 (w), 1524 (s), 1430 (w), 1387 (s), 1334 (s), 1305 (m), 1202 (s), 1163 (w), 1105 (w), 1017 (w), 961 (w), 915 (w), 874 (w), 777 (w), 731 (w), 685 (m), 588 (s), 532 (w), 509 (w), 424 (m).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd. for [M+H]⁺: 289.8670, found: 289.8671.

m.p. 64 °C (CH₂Cl₂).

5-Bromo-4-(iodomethyl)-2-(methylthio)pyrimidine (79)



alcohol [M 235.10]	1.00 equiv.	1.19 mmol	279 mg
I ₂ [M 254.54]	1.50 equiv.	1.78 mmol	453 mg
PPh ₃ [M 262.30]	1.50 equiv.	1.78 mmol	467 mg
imidazole [M 68.08]	2.50 equiv.	2.97 mmol	202 mg
CH ₂ Cl ₂			17.0 mL

To a solution of PPh₃ (467 mg, 1.78 mmol, 1.50 equiv.) and I₂ (453 mg, 1.78 mmol, 1.50 equiv.) in CH₂Cl₂ (12.0 mL) was added imidazole (202 mg, 2.97 mmol, 2.50 equiv.) at rt. After stirring for 10 min, a solution of alcohol (279 mg, 1.19 mmol, 1.00 equiv.) in CH₂Cl₂ (5.00 mL) was added and the mixture was stirred for 1.5 h. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₅ (15.0 mL) was added, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×10.0 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Iodide (330 mg, 0.97 mmol, 82%) was obtained as colorless solid after column chromatography using 4:1 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC $R_f = 0.85$ (*n*-pentane/EtOAc, 4:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.50$ (s, 1H, CH_{Ar}), 4.45 (s, 2H, CH₂I), 2.55 (s, 3H, SCH₃) ppm.

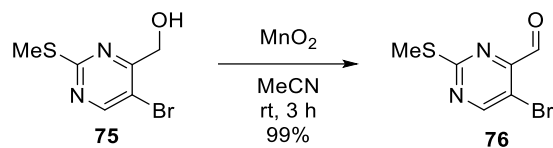
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 171.8$ (CSCH₃), 164.6 (C_{Ar}), 159.7 (CH_{Ar}), 113.8 (C_{Ar}), 14.7 (SCH₃), 2.59 (CH₂I) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3023 (w), 2958 (w), 2923 (w), 1926 (w), 1719 (m), 1535 (m), 1511 (s), 1423 (w), 1394 (s), 1313 (s), 1248 (w), 1212 (s), 1179 (w), 1159 (w), 1118 (w), 1089 (w), 1023 (w), 982 (w), 958 (w), 914 (w), 836 (w), 776 (w), 752 (w), 720 (m), 695 (m), 667 (w), 577 (s), 537 (s), 501 (m), 457 (m).

HRMS (EI+) m/z calcd. for [M]⁺: 343.84797, found: 343.84649.

m.p. 81 °C (CH₂Cl₂).

5-Bromo-2-(methylthio)pyrimidine-4-carbaldehyde (76)



alcohol [M 235.10]	1.00 equiv.	0.85 mmol	200 mg
MnO_2 [M 86.94]	12.0 equiv.	10.2 mmol	888 mg
MeCN			13.0 mL

To a solution of alcohol (200 mg, 0.85 mmol, 1.00 equiv.) in MeCN (13.0 mL) was added MnO_2 (888 mg, 10.2 mmol, 12.0 equiv.) at rt in one portion. The suspension was stirred for 3 h at the same temperature before it was filtered over celite and rinsed with EtOAc (50.0 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the aldehyde (196 mg, 0.84 mmol, 99%) was obtained without further purification as pale yellow solid.

TLC $R_f = 0.24$ (*n*-pentane/EtOAc, 2:1 on NEt_3 deactivated silica).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.0$ (s, 1H, CHO), 8.79 (s, 1H, CH_{Ar}), 2.62 (s, 3H, SCH_3) ppm.

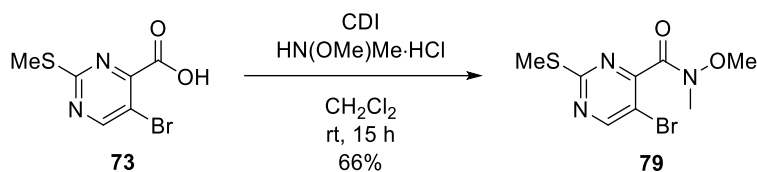
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 190.2$ (CO), 172.8 (CSCH_3), 162.3 (CH_{Ar}), 160.0 (C_{Ar}), 112.3 (C_{Ar}), 14.7 (SCH_3) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3429 (w), 2926 (w), 2841 (w), 1722 (s), 1537 (m), 1518 (w), 1423 (w), 1388 (m), 1338 (w), 1314 (w), 1294 (m), 1250 (w), 1206 (s), 1141 (w), 1084 (w), 1031 (w), 971 (w), 919 (w), 891 (w), 791 (w), 751 (w), 720 (w), 667 (w), 603 (w), 573 (w), 538 (w), 499 (w), 470 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 232.9379, found: 232.9384.

m.p. 104 °C (CH_2Cl_2).

5-Bromo-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxamide (79)



carboxylic acid [M 249.08]	1.00 equiv.	0.40 mmol	100 mg
CDI [M 162.15]	1.30 equiv.	0.52 mmol	85 mg
<i>N,O</i> -dimethylhydroxylamine·HCl [M 97.54]	2.00 equiv.	0.80 mmol	78 mg
CH ₂ Cl ₂			1.50 mL

Carboxylic acid (100 mg, 0.40 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (1.50 mL) and CDI (85 mg, 0.52 mmol, 1.30 equiv.) was added slowly at rt. After stirring for 1 h at the same temperature, *N,O*-dimethylhydroxylamine·HCl (78 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv.) was added and stirring was continued for 14 h. A saturated aqueous solution of NH₄Cl (5.00 mL) was added, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×5.00 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Weinreb amide (77 mg, 0.26 mmol, 66%) was obtained as colorless solid after column chromatography using 3:1 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC $R_f = 0.72$ (*n*-pentane/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.61$ (s, 1H, CH_{Ar}), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (s, 3H, NCH₃), 2.55 (s, 3H, SCH₃) ppm.

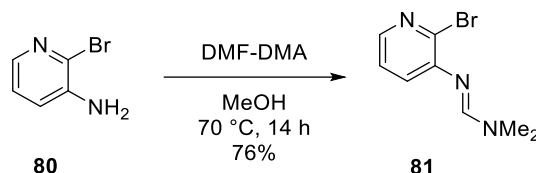
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 171.4$ (CSCH₃), 165.1 (CO), 161.2 (C_{Ar}), 159.0 (CH_{Ar}), 110.8 (C_{Ar}), 62.0 (OCH₃), 32.0 (NCH₃), 14.6 (SCH₃) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3004 (w), 2952 (w), 2658 (w), 2466 (w), 1733 (s), 1532 (w), 1507 (m), 1467 (w), 1444 (m), 1404 (m), 1313 (w), 1279 (s), 1214 (w), 1195 (m), 1154 (s), 1020 (w), 957 (m), 880 (w), 818 (w), 777 (w), 743 (s), 665 (m), 570 (w), 538 (w), 483 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+Na]⁺: 313.9569, found: 313.9580.

m.p. 112 °C (CH₂Cl₂).

(E)-N'-(2-Bromopyridin-3-yl)-N,N-dimethylformimidamide (81)



amine [M 173.01]	1.00 equiv.	1.16 mmol	200 mg
DMF-DMA [M 119.16, ρ 0.89]	3.00 equiv.	3.47 mmol	0.46 mL
MeOH			1.50 mL

Amine (200 mg, 1.16 mmol, 1.00 equiv.) and DMF-DMA (0.46 mL, 3.47 mmol, 3.00 equiv.) were dissolved in MeOH (1.50 mL) and stirred for 14 h at 70 °C. The solvent was removed *in vacuo* and coevaporated with toluene (2×1.00 mL). The crude product was then dissolved in CH₂Cl₂ (5.00 mL) and adsorbed on silica. Formamidine (201 mg, 0.88 mmol, 76%) was obtained as colorless oil after column chromatography using 3:1 → 1:1 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC $R_f = 0.17$ (*n*-pentane/EtOAc, 1:1).

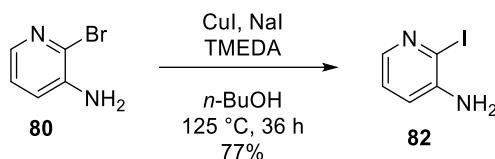
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.98$ (dd, $^4J = 3.8$ Hz, 2.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.43 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.12 – 7.10 (m, 2H, CH_{Ar}, CHN(CH₃)₂), 3.08 (s, 3H, N(CH₃)₂), 3.06 (s, 3H, N(CH₃)₂) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 154.1$ (CHN(CH₃)₂), 147.5 (C_{Ar}), 143.1 (CH_{Ar}), 139.5 (C_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 40.4 (N(CH₃)₂), 34.7 (N(CH₃)₂) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3044 (w), 2920 (w), 2810 (w), 1623 (s), 1558 (m), 1494 (w), 1450 (m), 1417 (w), 1378 (s), 1273 (m), 1231 (w), 1187 (w), 1103 (s), 1062 (w), 1047 (m), 970 (w), 917 (w), 896 (w), 839 (w), 796 (s), 734 (m), 691 (m), 620 (w), 578 (w), 533 (w), 470 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+H]⁺: 228.0131, found: 228.0136.

2-Iodopyridin-3-amine (82)



amine [M 173.01]	1.00 equiv.	0.58 mmol	100 mg
CuI [M 190.44]	0.10 equiv.	58.0 μ mol	11 mg
NaI [M 149.89]	2.00 equiv.	1.16 mmol	173 mg
TMEDA [M 116.20, ρ 0.77]	0.20 equiv	0.12 mmol	19 μ L
<i>n</i> -BuOH			1.50 mL

According to a literature procedure,^[182] amine (100 mg, 0.58 mmol, 1.00 equiv.), CuI (11 mg, 58.0 μ mol, 0.10 equiv.), NaI (173 mg, 1.16 mmol, 2.00 equiv) and TMEDA (19 μ L, 0.12 mmol, 0.20 equiv.) were dissolved in *n*-BuOH (1.50 mL). The mixture was stirred for 36 h at 125 °C. After cooling to rt, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5.00 mL) was added, layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 \times 5.00 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Iodide (122 mg, 0.44 mmol, 77%) was obtained as pale yellow solid after column chromatography using 2:1 (*n*-pentane/EtOAc).

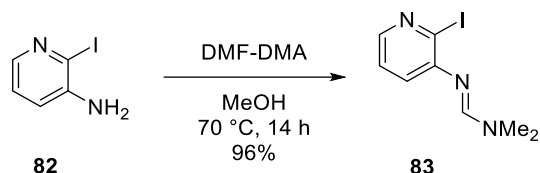
Analytical data was in accordance to the literature.^[182]

TLC R_f = 0.74 (*n*-pentane/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (dd, ³*J* = 4.6 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.02 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, 4.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.91 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.10 (s, 2H, NH₂) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 144.5 (C_{Ar}), 140.5 (CH_{Ar}), 123.8 (CH_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 109.4 (C_{Ar}) ppm.

(E)-N¹-(2-Iodopyridin-3-yl)-N,N-dimethylformimidamide (83)



amine [M 220.01]	1.00 equiv.	1.36 mmol	300 mg
DMF-DMA [M 119.16, ρ 0.89]	2.00 equiv.	2.72 mmol	0.37 mL
MeOH			1.00 mL

Amine (300 mg, 1.36 mmol, 1.00 equiv.) and DMF-DMA (0.37 mL, 2.72 mmol, 2.00 equiv.) were dissolved in MeOH (1.00 mL) and stirred for 14 h at 70 °C. The solvent was removed *in vacuo* and coevaporated with toluene (2×1.00 mL). The crude product was then dissolved in CH₂Cl₂ (5.00 mL) and adsorbed on silica. Formimidamide (361 mg, 1.31 mmol, 96%) was obtained as colorless oil after column chromatography using 3:1 → 1:1 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC $R_f = 0.29$ (*n*-pentane/EtOAc, 1:1).

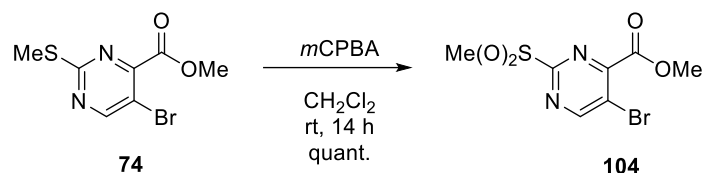
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.99$ (dd, ³*J* = 4.5 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, CH_A), 7.42 (s, 1H, CHN(CH₃)₂), 7.10 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, 4.5 Hz, 1H, CH_A), 7.00 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, CH_A), 3.11 (s, 3H, N(CH₃)₂), 3.07 (s, 3H, N(CH₃)₂) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 153.8$ (CHN(CH₃)₂), 150.0 (C_A), 144.0 (CH_A), 124.6 (CH_A), 123.5 (CH_A), 122.1 (C_A), 40.4 (N(CH₃)₂), 34.9 (N(CH₃)₂) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3040 (w), 2917 (w), 2807 (w), 1621 (s), 1551 (m), 1446 (m), 1414 (w), 1374 (s), 1272 (w), 1228 (w), 1193 (w), 1102 (s), 1059 (w), 1036 (m), 970 (w), 896 (w), 837 (w), 797 (m), 732 (m), 682 (m), 618 (w), 576 (w), 531 (w).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd. for [M+H]⁺: 275.9992, found: 275.9993.

Methyl 5-bromo-2-(methylsulfonyl)pyrimidine-4-carboxylate (104)



thioether [M 263.11]	1.00 equiv.	0.76 mmol	200 mg
<i>m</i> CPBA [M 172.57, 70 <i>wt</i> %]	2.50 equiv	1.90 mmol	469 mg
CH ₂ Cl ₂			5.00 mL

To a solution of thioether (200 mg, 0.76 mmol, 1.00 equiv.) in CH₂Cl₂ (5.00 mL) was added *m*CPBA (469 mg, 1.90 mmol, 2.50 equiv.) in small portions at rt. The mixture was stirred for 14 h at the same temperature before a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (4.00 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (4.00 mL) were added. It was stirred for 30 min and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×10.0 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Sulfonyl (229 mg, 0.78 mmol, quant.) was obtained as pale solid without further purification.

Analytical data was in accordance to the literature.^[188]

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

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.16 (s, 1H, CH_{Ar}), 4.06 (s, 3H, S(O)₂CH₃), 3.38 (s, 3H, OCH₃) ppm.

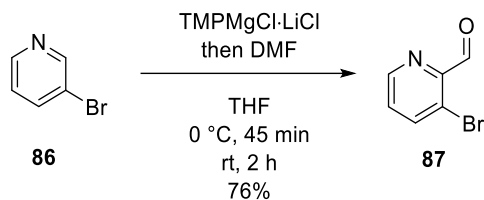
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 164.3 (CO), 162.7 (CS(O)₂CH₃), 162.3 (CH_{Ar}), 157.5 (C_{Ar}), 120.7 (C_{Ar}), 54.0 (OCH₃), 39.7 (S(O)₂CH₃) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3016 (w), 3001 (w), 2951 (w), 2923 (w), 2853 (w), 1728 (s), 1540 (w), 1506 (w), 1458 (w), 1436 (m), 1401 (w), 1354 (m), 1332 (w), 1305 (m), 1258 (m), 1244 (w), 1201 (m), 1173 (w), 1151 (m), 1128 (s), 1031 (m), 971 (w), 954 (s), 866 (w), 808 (w), 792 (m), 764 (w), 731 (s), 659 (m), 607 (m), 548 (m), 520 (s), 484 (m), 441 (w), 416 (w).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd. for [M+H]⁺: 296.9362, found: 296.9361.

m.p. 110 °C (CH₂Cl₂).

3-Bromopyridinaldehyde (87)



3-bromopyridine [M 157.99, ρ 1.64]	1.00 equiv.	3.17 mmol	305 μ L
TMPMgCl·LiCl [1 M in THF/toluene]	1.25 equiv.	3.96 mmol	3.96 mL
DMF [M 73.09, ρ 0.94]	6.00 equiv.	19.0 mmol	1.39 mL
THF			6.00 mL

3-Bromopyridine (305 μ L, 3.17 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in THF (6.00 mL) and a 1 M solution of TMPMgCl·LiCl in THF/toluene (3.96 mL, 3.96 mmol, 1.25 equiv.) was added dropwise at 0 °C. It was stirred for 45 min at the same temperature before DMF (1.39 mL, 19.0 mmol, 6.00 equiv.) was added. The mixture was stirred for 2 h at rt before a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (6.00 mL) and CH₂Cl₂ (15.0 mL) were added. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×10.0 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Aldehyde (445 mg, 2.39 mmol, 76%) was adsorbed on celite and obtained as colorless oil after column chromatography using 6:1:1 Vol% (*n*-pentane/EtOAc/NEt₃).

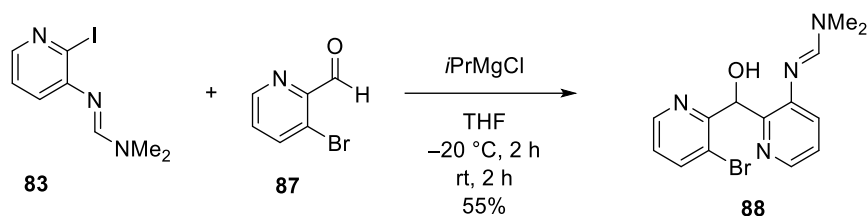
Analytical data was in accordance to the literature.^[185]

TLC R_f = 0.36 (*n*-pentane/EtOAc, 4:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 10.25 (s, 1H, CHO), 8.77 (dd, ³*J* = 4.5 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.05 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.38 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, 4.5 Hz, 1H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 190.9 (CHO), 161.4 (C_{Ar}), 149.0 (CH_{Ar}), 142.8 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}) ppm.

(*E*)-*N*'-(2-((3-Bromopyridin-2-yl)(hydroxy)methyl)pyridin-3-yl)-*N,N*-dimethylformimidamide (88)



iodide [M 275.09]	1.00 equiv.	1.53 mmol	420 mg
<i>i</i> PrMgCl [2 M in THF]	1.25 equiv.	1.91 mmol	0.95 mL
aldehyde [M 186.01]	1.20 equiv.	1.83 mmol	341 mg
THF			4.00 mL

Iodide (420 mg, 1.53 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in THF (2.00 mL) and cooled to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ before a 2 M solution of *i*PrMgCl in THF (0.95 mL, 1.91 mmol, 1.25 equiv.) was added dropwise. It was stirred for 2 h and a solution of the aldehyde (341 mg, 1.83 mmol, 1.20 equiv.) in THF (2.00 mL) was added. Stirring was continued for 2 h at rt before a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10.0 mL) was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 ($2\times 10.0\text{ mL}$) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on celite. Alcohol (283 mg, 0.84 mmol, 55%) was obtained as colorless solid after column chromatography using 1:1:1Vol% \rightarrow 1:3:1Vol% (*n*-pentane/EtOAc/ NEt_3).

TLC $R_f = 0.15$ (EtOAc).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.43$ (dd, $^3J = 4.6\text{ Hz}$, $^4J = 1.4\text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 8.24 (dd, $^3J = 4.6\text{ Hz}$, $^4J = 1.4\text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.83 (dd, $^3J = 8.0\text{ Hz}$, $^4J = 1.5\text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.27 (s, 1H, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 7.19 – 6.99 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.99 (s, 1H, CHOH), 2.89 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

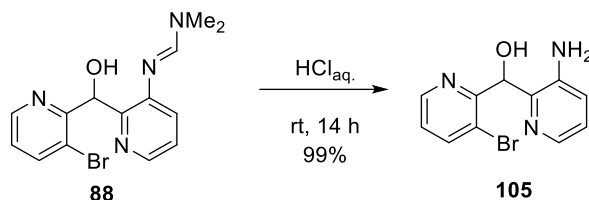
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 160.2$ (C_{Ar}), 153.1 ($\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 153.0 (C_{Ar}), 147.6 (CH_{Ar}), 145.4 (C_{Ar}), 141.8 (CH_{Ar}), 140.4 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 121.3 (C_{Ar}), 71.6 (CHOH), 40.2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 34.5 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3327 (w), 3049 (w), 2920 (w), 1631 (s), 1569 (w), 1455 (w), 1427 (w), 1397 (w), 1370 (w), 1276 (w), 1214 (w), 1119 (w), 1098 (w), 1066 (w), 1038 (w), 1018 (w), 972 (w), 882 (w), 800 (w), 758 (w), 693 (w), 631 (w), 611 (w), 528 (w), 426 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for $[M+H]^+$: 335.0502, found: 335.0516.

m.p. 117 °C (CH_2Cl_2).

(3-Aminopyridin-2-yl)(3-bromopyridin-2-yl)methanol (105)



formamidine [M 335.21]

1.00 equiv.

0.84 mmol

283 mg

HCl [1 M in H_2O]

3.00 mL

To formamidine (283 mg, 0.84 mmol, 1.00 equiv.) was added a 1 M solution of HCl in H_2O (3.00 mL) and the resulting mixture was stirred overnight at rt. A saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (10.0 mL) was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×10.0 mL) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Amine (235 mg, 0.84 mmol, 99%) was obtained as colorless solid after column chromatography using 50:2:1 Vol% ($CH_2Cl_2/MeOH/NEt_3$).

TLC $R_f = 0.34$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 15:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8.56$ (dd, $^3J = 4.7$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.94 – 7.86 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.16 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, 4.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.06 – 6.94 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.10 (s, 1H, $CHOH$), 5.68 (s, 1H, OH), 4.16 (s, 2H, NH_2) ppm.

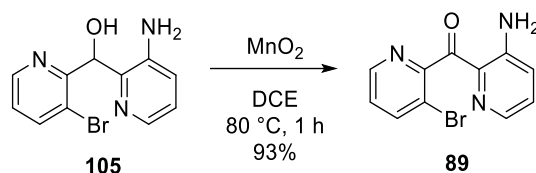
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 157.7$ (C_{Ar}), 147.0 (CH_{Ar}), 144.3 (C_{Ar}), 141.3 (C_{Ar}), 141.2 (CH_{Ar}), 138.3 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 120.9 (C_{Ar}), 73.2 ($CHOH$) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3347 (m), 3230 (w), 3057 (w), 2923 (w), 1631 (m), 1580 (m), 1455 (s), 1426 (w), 1309 (m), 1251 (w), 1127 (w), 1067 (w), 1043 (w), 1020 (s), 798 (s), 758 (w), 730 (w), 644 (w), 617 (m).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for $[M+H]^+$: 280.0080, found: 280.0083.

m.p. 144 °C (CH_2Cl_2).

(3-Aminopyridin-2-yl)(3-bromopyridin-2-yl)methanone (89)

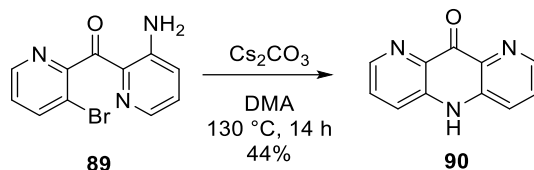


alcohol [M 280.13]	1.00 equiv.	89.0 μmol	25 mg
MnO_2 [M 86.94]	12.0 equiv.	1.07 mmol	93 mg
DCE			1.00 mL

To a solution of alcohol (25 mg, 89.0 μmol , 1.00 equiv.) in DCE (1.00 mL) was added MnO_2 (93 mg, 1.07 mmol, 12.0 equiv.) and the resulting mixture was stirred for 1 h at $80\text{ }^\circ\text{C}$. After cooling to rt, it was filtered over celite and rinsed with CHCl_3 (30.0 mL). Ketone (23 mg, 82.7 μmol , 93%) was obtained as yellow solid after column chromatography using 50:2:1 Vol% ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NEt}_3$).

TLC	$R_f = 0.50$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 15:1).
$^1\text{H NMR}$	(300 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 8.57$ (dd, $^3J = 4.8$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.95 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.88 (dd, $^3J = 4.2$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.92 – 7.19 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.13 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.36 (s, 2H, NH_2) ppm.
$^{13}\text{C NMR}$	(75 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 196.8$ (CO), 159.0 (C_{Ar}), 148.4 (C_{Ar}), 147.9 (CH_{Ar}), 140.2 (CH_{Ar}), 138.9 (CH_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 117.1 (C_{Ar}) ppm.
IR	(ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3053 (w), 2924 (m), 2853 (w), 1722 (w), 1652 (w), 1612 (w), 1571 (w), 1548 (w), 1461 (w), 1421 (w), 1378 (w), 1343 (w), 1265 (s), 1205 (w), 1148 (w), 1126 (w), 1103 (w), 1024 (w), 949 (w), 802 (w), 739 (s), 705 (w), 632 (w).
HRMS	(ESI+) m/z calcd. for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 277.9924, found: 277.9927.
m.p.	$140\text{ }^\circ\text{C}$ (CHCl_3).

Pyrido[3,2-*b*][1,5]naphthyridin-10(5*H*)-one (90)



amine [M 278.11]	1.00 equiv.	90.0 μmol	25 mg
Cs ₂ CO ₃ [M 325.82]	2.10 equiv.	189 μmol	62 mg
DMA			10.0 mL

To a solution of amine (25 mg, 90.0 μmol , 1.00 equiv.) in DMA (10.0 mL) was added Cs₂CO₃ (62 mg, 189 μmol , 2.10 equiv.) and the resulting mixture was stirred for 14 h at 130 °C. After cooling to rt, an aqueous 3 M solution of HCl (20.0 mL) was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was taken up again in an aqueous 3 M solution of HCl (5.00 mL) and stirred for 1 h at rt with *Dowex 50W-X8*. The solvent was removed under reduced pressure and the resin was rinsed with water until neutral. Afterwards it was eluted with an aqueous 0.1 M solution of NH₄OH (50.0 mL) and evaporation of the basic filtrate gave acridone (11 mg, 40 μmol , 44%) as orange solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.23 (s, 1H, NH), 8.64 (dd, ³*J* = 4.1 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 2×1H, CH_{Ar}), 8.06 (dd, ³*J* = 8.5 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 2×1H, CH_{Ar}), 7.75 (dd, ³*J* = 8.5 Hz, 4.1 Hz, 2×1H, CH_{Ar}) ppm.

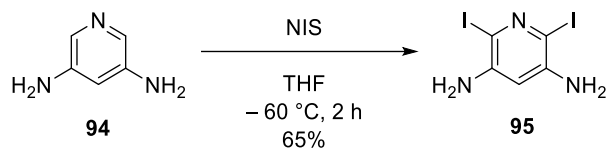
¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 175.3 (CO), 144.7 (CH_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3370 (w), 3157 (w), 3031 (s), 2895 (w), 2848 (w), 1620 (w), 1597 (s), 1524 (w), 1456 (w), 1415 (s), 1323 (w), 1281 (w), 1259 (m), 1179 (m), 1145 (w), 1089 (w), 1025 (w), 992 (m), 884 (m), 810 (m), 765 (w), 706 (w), 670 (s), 638 (w), 544 (w).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd. for [M+Na]⁺: 220.0481, found: 220.0482.

m.p. 277 °C (MeOH).

2,6-Diiodopyridine-3,5-diamine (95)



diamine [M 109.13]	1.00 equiv.	3.67 mmol	400 mg
NIS [M 224.98]	2.10 equiv.	7.70 mmol	1.73 g
MeOH/CH ₂ Cl ₂ [2:1]			24.0 mL

Adapted from a literature procedure,^[166] diamine (400 mg, 3.67 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in MeOH/CH₂Cl₂ (2:1, 24.0 mL) and cooled to -60 °C. NIS (1.73 g, 7.70 mmol, 2.10 equiv.) was added slowly and stirring was continued for 2 h, before a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (10.0 mL) was added at the same temperature. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×15.0 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Diiodide (860 mg, 2.38 mmol, 65%) was obtained as colorless solid after column chromatography using 1:1 (*n*-pentane/EtOAc).

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

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 6.35 (s, 1H, CH_{Ar}), 5.19 (s, 4H, 2×NH₂) ppm.

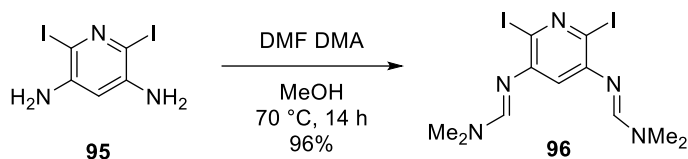
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 145.0 (C_{Ar}), 104.1 (CH_{Ar}), 91.1 (C_{Ar}) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3416 (w), 3315 (w), 3164 (w), 2098 (w), 1911 (w), 1598 (s), 1560 (w), 1526 (w), 1409 (s), 1268 (w), 1231 (m), 1082 (w), 1038 (w), 1015 (m), 851 (m), 722 (w), 619 (m), 506 (w), 457 (w).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd. for [M+H]⁺: 361.8651, found: 361.8644.

m.p. 143 °C (CH₂Cl₂).

(1*E*,1'*E*)-*N*',*N*'''-(2,6-Diiodopyridine-3,5-diyl)bis(*N,N*-dimethylformimidamide) (96)



amine [M 360.92]	1.00 equiv.	0.25 mmol	92 mg
DMF DMA [M 119.16, ρ 0.89]	4.00 equiv.	1.02 mmol	0.14 mL
MeOH			1.00 mL

Amine (92 mg, 0.25 mmol, 1.00 equiv.) and DMF DMA (0.14 mL, 1.02 mmol, 4.00 equiv.) were dissolved in MeOH (1.00 mL) and stirred for 14 h at 70 °C. The solvent was removed *in vacuo* and coevaporated with toluene (2×1.00 mL). The crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (5.00 mL) and adsorbed on silica. Diformimidamide (115 mg, 0.24 mmol, 96%) was obtained as colorless solid after column chromatography using 50:1 (CH₂Cl₂/MeOH).

TLC $R_f = 0.48$ (EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.42$ (s, 2H, CHN(CH₃)₂), 6.43 (s, 1H, CH_{Ar}), 3.08 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.05 (s, 6H, N(CH₃)₂) ppm.

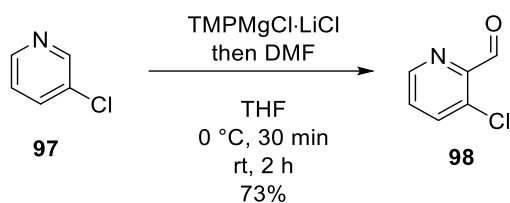
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 154.7$ (CHN(CH₃)₂), 149.4 (C_{Ar}), 113.1 (CH_{Ar}), 110.0 (C_{Ar}), 34.1 (N(CH₃)₂) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2914 (w), 2803 (w), 1611 (s), 1528 (w), 1498 (w), 1431 (m), 1365 (s), 1250 (w), 1223 (w), 1195 (m), 1104 (s), 1043 (w), 984 (w), 963 (w), 892 (w), 855 (w), 781 (w), 691 (w), 630 (w), 616 (w), 507 (w), 475 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+H]⁺: 471.9495, found: 471.9496.

m.p. 184 °C (CH₂Cl₂).

3-Chloropicolinaldehyde (98)



3-chloropyridine [M 113.54, ρ 1.21]	1.00 equiv.	4.04 mmol	413 μL
TMPMgCl·LiCl [1 M THF/toluene]	1.25 equiv.	5.51 mmol	5.51 mL
THF			6.00 mL
DMF [M 73.09, ρ 0.94]	6.00 equiv	26.4 mmol	2.05 mL

According to a literature procedure,^[186] 3-chloropyridine (413 μL, 4.04 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in THF (6.00 mL) and cooled to 0 °C. A 1 M solution of TMPMgCl·LiCl in THF/toluene (5.51 mL, 5.51 mmol, 1.25 equiv.) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 30 min at the same temperature. DMF (2.05 mL, 26.4 mmol, 6.00 equiv.) was added and it was stirred for 2 h at rt. Water (10.0 mL) was added, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×10.0 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on celite. 3-Chloropicolinaldehyde (454 mg, 3.21 mmol, 73%) was obtained as colorless semisolid after column chromatography using 5:1:0.06 (*n*-pentane/EtOAc/NEt₃).

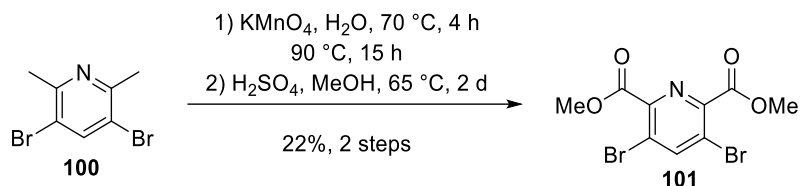
Analytical data was in accordance to the literature.^[186]

TLC R_f = 0.30 (*n*-pentane/EtOAc/NEt₃, 5:1:0.06).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 10.32 (s, 1H, CHO), 8.73 (dd, ³J = 4.6 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.85 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.46 (dd, ³J = 8.2 Hz, 4.6 Hz, 1H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 189.9 (CHO), 148.4 (CH_{Ar}), 147.8 (C_{Ar}), 139.4 (CH_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}) ppm.

Dimethyl 3,5-dibromopyridine-2,6-dicarboxylate (101)



lutidin [M 264.95]	1.00 equiv.	11.3 mmol	3.00 g
KMnO_4 [M 125.03]	5.40 equiv.	61.1 mmol	9.66 g
H_2O			25.0 mL
MeOH [M 32.04]			40.0 mL
conc. H_2SO_4 [M 98.08]			1.00 mL

To a suspension of lutidin (3.00 g, 11.3 mmol, 1.00 equiv.) in water (25.0 mL) was added KMnO_4 in five portions at 70 °C in intervals of 45 min. Afterwards five more portions were added at 90 °C in intervals of 45 min. Overall 9.66 g of KMnO_4 (61.1 mmol, 5.40 equiv.) were added. The resulting suspension was stirred at the same temperature for 11 h and was subsequently filtered hot. It was eluted with hot water (50.0 mL) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in MeOH (40.0 mL) and conc. H_2SO_4 (1.00 mL) was added. The resulting solution was stirred at 65 °C for 2 d. It was cooled to 0 °C and a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (25.0 mL) was carefully added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×15.0 mL) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Ester (867 mg, 2.46 mmol, 22%) was obtained as colorless solid after column chromatography using 10:1 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC $R_f = 0.17$ (*n*-pentane/EtOAc, 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.34$ (s, 1H, CH_{Ar}), 4.00 (s, 2×3H, CO_2CH_3) ppm.

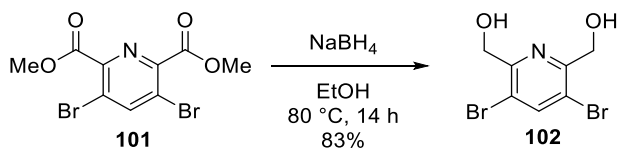
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 164.1$ (CO_2CH_3), 147.5 (C_{Ar}), 146.8 (CH_{Ar}), 120.9 (C_{Ar}), 53.4 (CO_2CH_3) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3443 (w), 3053 (w), 2957 (w), 2851 (w), 2332 (w), 2102 (w), 1723 (s), 1548 (m), 1518 (w), 1432 (s), 1407 (w), 1346 (s), 1282 (s), 1211 (w), 1190 (s), 1134 (s), 1043 (s), 953 (w), 894 (s), 813 (w), 798 (w), 732 (w), 714 (w), 699 (w), 653 (s), 594 (w), 554 (w), 460 (w), 440 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 375.8614, found: 375.8626.

m.p. 67 °C (CH₂Cl₂).

(3,5-Dibromopyridine-2,6-diyl)dimethanol (102)



ester [M 352.97]	1.00 equiv.	0.77 mmol	270 mg
NaBH ₄ [M 37.83]	10.0 equiv.	7.65 mmol	289 mg
EtOH			8.00 mL

Adapted from a literature procedure,^[187] NaBH₄ (289 mg, 7.65 mmol, 10.0 equiv.) was added portion wise to a solution of ester (270 mg, 0.77 mmol, 1.00 equiv.) in EtOH (8.00 mL) at 0 °C. It was then stirred at 80 °C for 14 h. After cooling to rt, a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10.0 mL) and CH₂Cl₂ (10.0 mL) were added carefully. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×10.0 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure. Diol (188 mg, 0.63 mmol, 83%) was obtained as colorless solid after column chromatography using 50:1 (CH₂Cl₂/MeOH).

TLC R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH, 30:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.06 (s, 1H, CH_{Ar}), 4.79 (s, 2×2H, CH₂OH), 3.46 (s, 2×1H, CH₂OH) ppm.

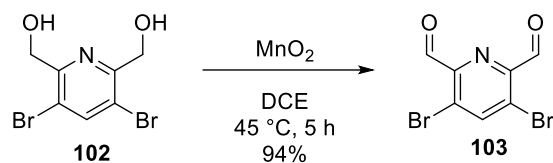
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ = 155.0 (C_{Ar}), 142.2 (CH_{Ar}), 116.0 (C_{Ar}), 62.9 (CH₂OH) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3316 (m), 3063 (w), 2924 (w), 2877 (w), 2836 (w), 1442 (w), 1405 (w), 1367 (s), 1235 (w), 1214 (m), 1177 (w), 1087 (s), 1032 (s), 993 (w), 979 (w), 957 (m), 890 (m), 714 (w), 699 (m), 539 (m), 459 (m), 427 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for [M+Na]⁺: 319.8716, found: 319.8723.

m.p. 157 °C (CH₂Cl₂).

3,5-Dibromopyridine-2,6-dicarbaldehyde (103)



diol [M 352.97]	1.00 equiv.	0.37 mmol	130 mg
MnO_2 [M 37.83]	40.0 equiv.	14.7 mmol	1.28 g
DCE			4.00 mL

To a solution of diol (130 mg, 0.37 mmol, 1.00 equiv.) in DCE (4.00 mL) was added MnO_2 (1.28 g, 14.7 mmol, 40.0 equiv.). It was then stirred at $45\text{ }^\circ\text{C}$ for 5 h. After cooling to rt, the mixture was filtered over celite rinsed with EtOAc (50.0 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. Dialdehyde (101 mg, 0.34 mmol, 94%) was obtained as colorless semisolid without further purification.

TLC $R_f = 0.31$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 30:1+1Vol% NEt_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.18$ (s, $2\times 1\text{H}$, CHO), 8.45 (s, 1H, CH_{Ar}) ppm.

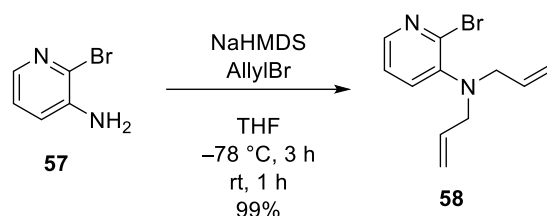
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 189.3$ (CHO), 149.0 (C_{Ar}), 147.5 (CH_{Ar}), 123.9 (C_{Ar}) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3407 (w), 3093 (w), 3053 (w), 2920 (m), 2872 (w), 2851 (w), 1725 (w), 1703 (s), 1541 (m), 1461 (w), 1401 (w), 1378 (w), 1304 (w), 1274 (w), 1240 (m), 1188 (w), 1098 (w), 1059 (m), 996 (w), 939 (s), 898 (w), 784 (s), 752 (w), 732 (w), 711 (w), 649 (m), 610 (w).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 315.8403, found: 315.8416.

B.6.3 S_NAr-Strategy

N,N-Diallyl-2-bromopyridin-3-amine (58)



amine [M 173.01]	1.00 equiv.	1.16 mmol	200 mg
NaHMDS 2 M in THF [M 183.37]	2.50 equiv.	2.90 mmol	1.44 mL
allylBr [M 120.99, ρ 1.40]	2.50 equiv.	2.90 mmol	0.26 mL
THF			3.50 mL

According to a literature procedure,^[170] a 2 M solution of NaHMDS in THF (0.72 mL, 1.45 mmol, 1.25 equiv.) was added dropwise to a solution of amine (200 mg, 1.16 mmol, 1.00 equiv) in THF (3.50 mL) at -78 °C. It was stirred for 30 min until allylBr (0.13 mL, 1.45 mmol, 1.25 equiv.) was added at the same temperature and it was stirred for 1 h. The procedure was repeated, it was allowed to warm to rt and stirred for an additional 1 h. A saturated aqueous solution of NH₄Cl (5.00 mL) was added, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×5.00 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Allyl amine (292 mg, 1.15 mmol, 99%) was obtained as purple oil after column chromatography using 10:1 → 6:1 (*n*-pentane/EtOAc).

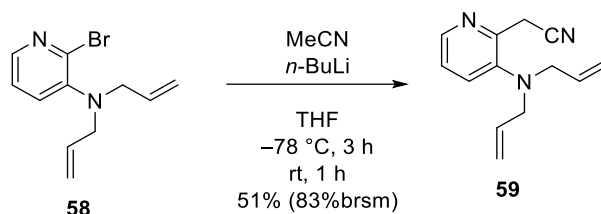
Analytical data was in accordance to the literature.^[170]

TLC R_f = 0.34 (*n*-pentane/EtOAc, 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.03 (dd, ³J = 4.5 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.27 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.8 Hz 1H, CH_{Ar}), 7.16 (dd, ³J = 7.8 Hz, 4.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 5.88 – 5.72 (m, 2H, CH_{olefin}), 5.24 – 5.12 (m, 4H, CH_{olefin}), 3.73 (dt, ³J = 6.0 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 4H, NCH₂) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 146.3 (C_{Ar}), 143.8 (CH_{Ar}), 141.2 (C_{Ar}), 134.2 (CH_{olefin}), 131.5 (CH_{Ar}), 122.6 (CH_{Ar}), 118.4 (CH_{olefin}), 55.1 (NCH₂) ppm.

2-(3-(Diallylamino)pyridin-2-yl)acetonitrile (59)



bromopyridine [M 253.14]	1.00 equiv.	1.07 mmol	272 mg
MeCN [M 41.05, ρ 0.78]	3.50 equiv.	3.76 mmol	0.20 mL
<i>n</i> -BuLi 2.5 M in hexane [M 64.06]	3.00 equiv.	3.22 mmol	1.30 mL
THF			7.50 mL

To a solution of *n*-BuLi 2.5 M in hexane (1.30 mL, 3.22 mmol, 3.00 equiv.) in THF (5.00 mL) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ MeCN (0.20 mL, 3.76 mL, 3.50 equiv.) dropwise and it was stirred for 45 min. To the resulting mixture was added at the same temperature a solution of bromopyridine (272 mg, 1.07 mmol, 1.00 equiv.) in THF (2.50 mL) and it was stirred for 2 h. It was then allowed to warm to rt and stirring was continued for 1 h, before water (10.0 mL) was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×5.00 mL) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Nitrile (118 mg, 0.55 mmol, 51%) was obtained as red oil after column chromatography using 3:1 (*n*-pentane/EtOAc).

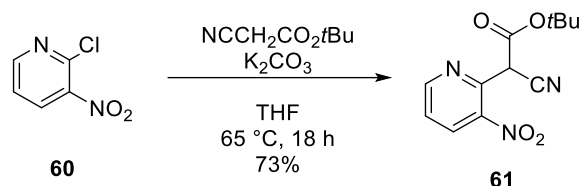
TLC $R_f = 0.34$ (*n*-pentane/EtOAc, 2:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.35$ (dd, $^3J = 4.7$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.44 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz 1H, CH_{Ar}), 7.23 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, 4.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 5.84 – 5.68 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{olefin}}$), 5.22 – 5.12 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{olefin}}$), 4.02 (s, 2H, CH_2CN), 3.56 (dt, $^3J = 6.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 4H, NCH_2) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 148.4$ (C_{Ar}), 145.8 (C_{Ar}), 145.3 (CH_{Ar}), 133.8 ($\text{CH}_{\text{olefin}}$), 131.6 (CH_{Ar}), 123.5 (CH_{Ar}), 118.8 ($\text{CH}_{\text{olefin}}$), 117.7 (CN), 56.7 (NCH_2) 23.4 (CH_2CN) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3077 (w), 3009 (w), 2980 (w), 2923 (w), 2822 (w), 2252 (w), 1642 (w), 1574 (m), 1455 (w), 1439 (s), 1416 (w), 1359 (w), 1280 (w), 1263 (w), 1219 (w), 1152 (w), 1100 (m), 992 (m), 922 (s), 850 (w), 809 (m), 781 (w), 733 (m), 669 (w), 618 (w), 561 (w), 414 (w).

***tert*-Butyl 2-cyano-2-(3-nitropyridin-2-yl)acetate (61)**



chloropyridine [M 158.54]	1.00 equiv.	6.31 mmol	1.00 g
<i>tert</i> -butyl cyanoacetate [M 141.17, ρ 0.99]	1.50 equiv.	9.46 mmol	1.35 mL
K ₂ CO ₃ [M 138.20]	2.50 equiv	15.8 mmol	2.18 g
THF			5.00 mL

According to a literature procedure,^[189] K₂CO₃ (2.18 g, 15.8 mmol, 2.50 equiv.) was added to a solution of chloropyridine (1.00 g, 6.31 mmol, 1.00 equiv.) and *tert*-butyl cyanoacetate (1.35 mL, 9.46 mmol, 1.50 equiv.) in THF (5.00 mL). It was stirred for 18 h at 65 °C before water (10.0 mL) was added. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×10.0 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Cyanoacetate (1.21 g, 4.60 mmol, 73%) was obtained as red oil after column chromatography using 2:1 (*n*-pentane/EtOAc).

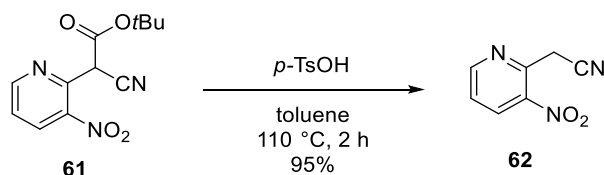
Analytical data was in accordance to the literature.^[189]

TLC R_f = 0.18 (*n*-pentane/EtOAc, 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.92 (dd, ³J = 4.8 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.55 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.5 Hz 1H, CH_{Ar}), 7.63 (dd, ³J = 8.3 Hz, 4.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 5.79 (s, 1H, CHCN), 1.50 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 161.9 (CO), 153.6 (CH_{Ar}), 145.9 (C_{Ar}), 144.5 (C_{Ar}), 133.9 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 113.8 (CN), 86.2 (CO₂C(CH₃)₃), 44.7 (CHCN), 27.9 (CO₂C(CH₃)₃) ppm.

2-(3-Nitropyridin-2-yl)acetonitrile (62)



cyanoacetate [M 263.25]	1.00 equiv.	0.19 mmol	51 mg
<i>p</i> -TsOH [M 172.20]	0.10 equiv.	0.02 mmol	3 mg
toluene			1.00 mL

According to a literature procedure,^[189] *p*-TsOH (3 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) was added to a solution of cyanoacetate (51 mg, 0.19 mmol, 1.00 equiv.) in toluene (1.00 mL) and it was heated to 110 °C for 2 h. It was cooled to rt and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (5.00 mL) was added, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×5.00 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Nitrile (30 mg, 0.18 mmol, 95%) was obtained as pale solid after column chromatography using 2:1 (*n*-pentane/EtOAc).

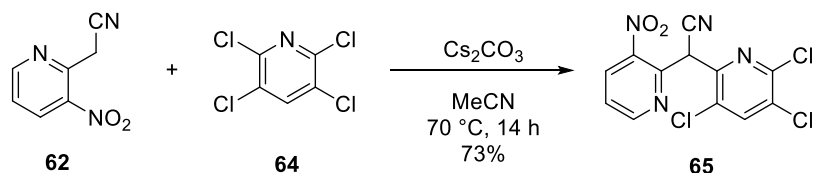
Analytical data was in accordance to the literature.^[189]

TLC R_f = 0.46 (*n*-pentane/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.90 (dd, ³J = 4.7 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.50 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.5 Hz 1H, CH_{Ar}), 7.59 (dd, ³J = 8.2 Hz, 4.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.45 (s, 2H, CH₂CN) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 153.9 (CH_{Ar}), 146.1 (C_{Ar}), 144.4 (C_{Ar}), 133.7 (CH_{Ar}), 124.5 (CH_{olefin}), 115.4 (CN), 27.1 (CH₂CN) ppm.

2-(3-Nitropyridin-2-yl)-2-(3,5,6-trichloropyridin-2-yl)acetonitrile (**65**)



nitrile [M 163.14]	1.00 equiv.	1.23 mmol	200 mg
tetrachloropyridine [M 216.87]	1.50 equiv.	1.84 mmol	399 mg
Cs ₂ CO ₃ [M 325.82]	3.30 equiv.	4.05 mmol	1.32 g
MeCN			9.00 mL

To a solution of nitrile (200 mg, 1.23 mmol, 1.00 equiv.) and tetrachloropyridine (399 mg, 1.84 mmol, 1.50 equiv.) in MeCN (9.00 mL) was added Cs₂CO₃ (1.32 g, 4.05 mmol, 3.30 equiv.) at rt. The mixture was warmed to 70 °C and stirred at the same temperature for 14 h. After cooling to rt, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10.0 mL) and CH₂Cl₂ (10.0 mL) were added, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×5.00 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was adsorbed on silica. Acetonitrile (308 mg, 0.90 mmol, 73%) was obtained as pale solid after column chromatography using 4:1 (*n*-pentane/EtOAc).

TLC R_f = 0.68 (*n*-pentane/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.95 (dd, ³J = 4.7 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.56 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.91 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.66 (dd, ³J = 8.3 Hz, 4.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.63 (s, 1H, CHCN) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 153.8 (CH_{Ar}), 148.2 (C_{Ar}), 147.3 (C_{Ar}), 147.1 (C_{Ar}), 144.3 (C_{Ar}), 139.9 (CH_{Ar}), 134.0 (CH_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 114.5 (CN), 43.9 (CHCN) ppm.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3068 (w), 2919 (w), 2850 (w), 1731 (w), 1661 (w), 1598 (m), 1569 (w), 1529 (m), 1432 (w), 1395 (m), 1344 (m), 1258 (w), 1218 (w), 1158 (m), 1074 (m), 989 (w), 933 (w), 901 (w), 870 (w), 845 (w), 818 (w), 734 (w), 701 (w), 672 (w), 632 (w), 577 (w).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd. for [M+Na]⁺: 364.9370, found: 364.9384.

m.p. 162 °C (CH₂Cl₂).

C.1 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
aliph.	aliphatisch
Alox	Aluminiumoxid
APCI	<i>atmospheric pressure chemical ionization</i>
Äq.	Äquivalent
aromat.	aromatisch
ATR	<i>attenuated total reflection</i>
AV	<i>Avance</i>
BCN	bicyclo[6.1.0]nonyne
Bn	benzyl
BODIPY	<i>5,5-difluoro-5H-4λ5-dipyrrolo[1,2-c:2',1'- f][1,3,2]diazaborinin-4-ylum-5-uide</i>
brsm	<i>based on recovered starting material</i>
BuLi	Buthyllithium
bzw.	beziehungsweise
calcd.	<i>calculated</i>
CDI	Carbonyldiimidazol
COD	1,5-Cyclooctadien
CSP	<i>Crystal structure prediction</i>
CuAAC	<i>copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition</i>
d	<i>days</i>
DA	DIELS-ALDER-(Reaktion)
DBU	Diazabicycloundecen
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIBAC	<i>dibenzazacyclooctyne</i>
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIFO	<i>difluorinated cyclooctyne</i>
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMA	Dimethylacetamid
DMF	Dimethylformamid
DMF DMA	Dimethylformamid-dimethylacetal

DMSO	Dimethylsulfoxid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DPPA	Diphenylazidophosphat
E _A	Aktivierungsenergie
ECCO	<i>ethynyl</i> <i>cyclopropyl cyclooctyne</i>
EDG	<i>electron donating group</i>
EI	<i>electron Ionization</i>
equiv.	<i>equivalents</i>
ESI	<i>electrospray ionization</i>
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
EtOAc	Ethylacetat
eV	Elektronenvolt
EWG	<i>electron withdrawing group</i>
FG	<i>functional group</i>
FID	Flammenionisationsdetektor
FT	Fouriertransformation
h	Stunde
HBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HMDS	Hexamethyldisilazan
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>
HRMS	<i>high-resolution mass spectrometry</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
IEDDA	<i>inverse electron-demand DIELS–ALDER reaction</i>
Im	Imidazol
Int.	Intensität
IR	Infrarot
K	Kelvin
kat. / cat.	katalytisch
k	kilo
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LG	<i>leaving group</i>
LM	Lösungsmittel
LTQ	<i>low temperature quantum</i>
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
m	mili, <i>minute</i>

m.p.	<i>melting point</i>
mbar	milibar
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MEECO	<i>methyl enol ether-substituted cyclooctyne</i>
MHz	Megahertz
MLD	<i>molecular layer deposition</i>
MOFO	<i>monofluorinated cyclooctyne</i>
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl
MTBE	Methyl-tert-butylether
n	nano
NaAsc	Natriumascorbat
NBS	N-Bromsuccinimid
NCS	N-Chlorsuccinimid
NIS	N-Iodsuccinimid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
Nu	Nukleophil
OFET	organische Feldeffekttransistor
OHB	OHIRA-BESTMANN
OLED	<i>organic light emitting diode</i>
OPV	organischen Photovoltaik
OTFT	<i>organic thin film transistor</i>
<i>p</i> -ABSA	4-Acetamidobenzolsulfonylazid
ppm	<i>parts per million</i>
q	quartett
quant.	quantitativ
quin.	quintett
RT	Raumtemperatur
s	singulett, <i>seconds</i>
SFB	Sonderforschungsbereich
SN	nukleophile Substitution
SpAAC	<i>strain-promoted azide-alkyne cycloaddition</i>
SpADC	<i>strain-promoted alkyne-diazocarbonyl cycloaddition</i>
SpANC	<i>strain-promoted alkyne-nitrone cycloaddition</i>
SpANOC	<i>strain-promoted alkyne-nitrile oxide cycloaddition</i>
SuFEx	<i>sulfur(vi)-fluoride exchange</i>
t	triplett
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl

tBuOH	<i>tert</i> -Butanol
TCO	<i>trans</i> -cyclooctene
TEC	<i>thiol-ene coupling</i>
Tf	Triflyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TLC	<i>thin-layer chromatography</i>
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
TsCl	Toluolsulfonsäurechlorid
UHV	Ultrahochvakuum
UV	Ultraviolett
wt%	Gewichtsprozent
X	Halogen
XPS	<i>X-ray photoelectron spectroscopy</i>
z.B.	zum Beispiel
ρ	Dichte

D.1 Literatur

- [1] M. Dürr, U. Höfer, *Surf. Sci. Rep.* **2006**, *61*, 465–526.
- [2] R. J. Hamers, R. M. Tromp, J. E. Demuth, *Phys. Rev. B* **1986**, *34*, 5343–5357.
- [3] H. J. W. Zandvliet, *Rev. Mod. Phys.* **2000**, *72*, 593–602.
- [4] G. P. Lopinski, D. J. Moffatt, D. D. M. Wayner, R. A. Wolkow, *Nature* **1998**, *392*, 909–911.
- [5] *Imagemovie SFB 1083*, **2020**.
- [6] S. F. Bent, *Surf. Sci.* **2002**, *500*, 879–903.
- [7] Q. Liu, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4082–4092.
- [8] P. Bokes, I. Štich, L. Mitas, *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *362*, 559–566.
- [9] J. Heep, J.-N. Luy, C. Länger, J. Meinecke, U. Koert, R. Tonner, M. Dürr, *J. Phys. Chem. C* **2020**, *124*, 9940–9946.
- [10] R. E. Schlier, H. E. Farnsworth, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 917–926.
- [11] R. M. Tromp, R. J. Hamers, J. E. Demuth, *Phys. Rev. Lett.* **1985**, *55*, 1303–1306.
- [12] R. J. Hamers, R. M. Tromp, J. E. Demuth, *Surf. Sci.* **1987**, *181*, 346–355.
- [13] H. Over, J. Wasserfall, W. Ranke, C. Ambiatello, R. Sawitzki, D. Wolf, W. Moritz, *Phys. Rev. B* **1997**, *55*, 4731–4736.
- [14] P. Krüger, J. Pollmann, *Phys. Rev. Lett.* **1995**, *74*, 1155–1158.
- [15] J. Yoshinobu, *Prog. Surf. Sci.* **2004**, *77*, 37–70.
- [16] J.-H. Lee, S.-W. Kim, J.-H. Cho, *J. Chem. Phys.* **2013**, *138*, 104702.
- [17] R. Konecny, D. J. Doren, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 10983–10985.
- [18] X. Cao, R. J. Hamers, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 1840–1842.
- [19] C. Mui, J. H. Han, G. T. Wang, C. B. Musgrave, S. F. Bent, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4027–4038.
- [20] G. Mette, M. Reutzler, R. Bartholomäus, S. Laref, R. Tonner, M. Dürr, U. Koert, U. Höfer, *ChemPhysChem* **2014**, *15*, 3725–3728.
- [21] M. Reutzler, G. Mette, P. Stromberger, U. Koert, M. Dürr, U. Höfer, *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 6018–6023.
- [22] L. Pecher, S. Laref, M. Raupach, R. Tonner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15150–15154.
- [23] G. Mette, A. Adamkiewicz, M. Reutzler, U. Koert, M. Dürr, U. Höfer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3417–3420.
- [24] K. T. Wong, S. N. Chopra, S. F. Bent, *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116*, 12670–12679.
- [25] A. Kim, M. A. Filler, S. Kim, S. F. Bent, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6123–6132.
- [26] P. W. Loscutoff, H. Zhou, S. B. Clendenning, S. F. Bent, *ACS Nano* **2010**, *4*, 331–341.
- [27] G. Mette, M. Dürr, R. Bartholomäus, U. Koert, U. Höfer, *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *556*, 70–76.
- [28] L. Pecher, C. Schober, R. Tonner, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5459–5466.
- [29] R. D. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5233–5243.
- [30] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395–397.
- [31] H. Liu, R. J. Hamers, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7593–7594.
- [32] M. Reutzler, N. Münster, M. A. Lipponer, C. Länger, U. Höfer, U. Koert, M. Dürr, *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 26284–26289.
- [33] L. Pecher, R. Tonner, *Theor. Chem. Acc.* **2018**, *137*, 48.
- [34] J. Pecher, G. Mette, M. Dürr, R. Tonner, *ChemPhysChem* **2017**, *18*, 357–365.
- [35] J.-H. Cho, L. Kleinman, *Phys. Rev. B* **2004**, *69*, 75303.
- [36] N. Takeuchi, *Surf. Sci.* **2007**, *601*, 3361–3365.

- [37] L. Pecher, R. Tonner, *Inorganics* **2018**, *6*.
- [38] C. Länger, J. Heep, P. Nikodemiak, T. Bohamud, P. Kirsten, U. Höfer, U. Koert, M. Dürr, *J. Condens. Matter Phys.* **2018**, *31*, 34001.
- [39] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [40] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94–95.
- [41] R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494–2507.
- [42] M. Breugst, H.-U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12293–12307.
- [43] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [44] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- [45] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 51–68.
- [46] M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
- [47] V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210–2215.
- [48] B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Science* **2013**, *340*, 457.
- [49] C. Petit, M. Abbasi, T. S. Fischer, M. Wilhelm, A. S. Goldmann, C. Barner-Kowollik, *Macromolecules* **2019**, *52*, 420–431.
- [50] S. Neumann, M. Biewend, S. Rana, W. H. Binder, *Macromol. Rapid Commun.* **2020**, *41*, 1900359.
- [51] A. E. Speers, G. C. Adam, B. F. Cravatt, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4686–4687.
- [52] E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998.
- [53] N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046–15047.
- [54] N. J. Agard, J. M. Baskin, J. A. Prescher, A. Lo, C. R. Bertozzi, *ACS Chem. Biol.* **2006**, *1*, 644–648.
- [55] J. A. Codelli, J. M. Baskin, N. J. Agard, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11486–11493.
- [56] J. C. Jewett, C. R. Bertozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1272–1279.
- [57] J. Dommerholt, Rutjes, Floris P. J. T., F. L. van Delft, *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 16.
- [58] J. Dommerholt, S. Schmidt, R. Temming, L. J. A. Hendriks, Rutjes, Floris P. J. T., J. C. M. van Hest, D. J. Lefeber, P. Friedl, F. L. van Delft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9422–9425.
- [59] M. F. Debets, J. S. Prins, D. Merckx, S. S. van Berkel, F. L. van Delft, J. C. M. van Hest, Rutjes, Floris P. J. T., *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5031–5037.
- [60] A. E. Speers, B. F. Cravatt, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 535–546.
- [61] B. C. Sanders, F. Friscourt, P. A. Ledin, N. E. Mbua, S. Arumugam, J. Guo, T. J. Boltje, V. V. Popik, G.-J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 949–957.
- [62] M. F. Debets, J. C. M. van Hest, Rutjes, Floris P. J. T., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6439–6455.
- [63] M. T. Taylor, M. L. Blackman, O. Dmitrenko, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9646–9649.
- [64] W. Chen, D. Wang, C. Dai, D. Hamelberg, B. Wang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1736–1738.
- [65] D. Wang, W. Chen, Y. Zheng, C. Dai, K. Wang, B. Ke, B. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3950–3955.
- [66] J. Zhang, V. Shukla, D. L. Boger, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9397–9445.
- [67] D. L. Boger, R. P. Schaum, R. M. Garbaccio, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6329–6337.
- [68] A. Hamasaki, R. Ducray, D. L. Boger, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 185–193.
- [69] M. R. Karver, R. Weissleder, S. A. Hilderbrand, *Bioconjug. Chem.* **2011**, *22*, 2263–2270.

- [70] S. Eising, A. H. J. Engwerda, X. Riedijk, F. M. Bickelhaupt, K. M. Bongers, *Bioconjug. Chem.* **2018**, *29*, 3054–3059.
- [71] A.-C. Knall, C. Slugovc, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5131–5142.
- [72] S. Mayer, K. Lang, *Synthesis* **2017**, *49*, 830–848.
- [73] B. L. Oliveira, Z. Guo, G. J. L. Bernardes, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4895–4950.
- [74] G. Linden, L. Zhang, F. Pieck, U. Linne, D. Kosenkov, R. Tonner, O. Vázquez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12868–12873.
- [75] J. Dong, L. Krasnova, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9430–9448.
- [76] W. Steinkopf, *J. Prakt. Chem.* **1927**, *117*, 1–82.
- [77] T. Abdul Fattah, A. Saeed, F. Albericio, *J. Fluor. Chem* **2018**, *213*, 87–112.
- [78] A. V. Bogolubsky, Y. S. Moroz, P. K. Mykhailiuk, S. E. Pipko, A. I. Konovets, I. V. Sadkova, A. Tolmachev, *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 192–197.
- [79] Y. Jiang, N. S. Alharbi, B. Sun, H.-L. Qin, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 13863–13867.
- [80] S. R. Dubbaka, P. Vogel, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1523–1530.
- [81] Q. Zheng, J. L. Woehl, S. Kitamura, D. Santos-Martins, C. J. Smedley, G. Li, S. Forli, J. E. Moses, D. W. Wolan, K. B. Sharpless, *PNAS* **2019**, *116*, 18808.
- [82] A. S. Barrow, C. J. Smedley, Q. Zheng, S. Li, J. Dong, J. E. Moses, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4731–4758.
- [83] M. J. Kade, D. J. Burke, C. J. Hawker, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2010**, *48*, 743–750.
- [84] A. B. Lowe, C. E. Hoyle, C. N. Bowman, *J. Mater. Chem* **2010**, *20*, 4745–4750.
- [85] D. Döhler, J. Kaiser, W. H. Binder, *Polymer* **2017**, *122*, 148–158.
- [86] D. P. Nair, M. Podgórski, S. Chatani, T. Gong, W. Xi, C. R. Fenoli, C. N. Bowman, *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 724–744.
- [87] H. Su, J. Zheng, Z. Wang, F. Lin, X. Feng, X.-H. Dong, M. L. Becker, S. Z. D. Cheng, W.-B. Zhang, Y. Li, *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 645–650.
- [88] W. Luo, J. Luo, V. V. Popik, M. S. Workentin, *Bioconjug. Chem.* **2019**, *30*, 1140–1149.
- [89] H. Zong, S. N. Goonewardena, H.-N. Chang, J. B. Otis, J. R. Baker, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6288–6296.
- [90] N. Münster, P. Nikodemiak, U. Koert, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4296–4299.
- [91] C. Yang, J. P. Flynn, J. Niu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16194–16199.
- [92] A. Shakiba, A. C. Jamison, T. R. Lee, *Langmuir* **2015**, *31*, 6154–6163.
- [93] P. Antoni, M. J. Robb, L. Campos, M. Montanez, A. Hult, E. Malmström, M. Malkoch, C. J. Hawker, *Macromolecules* **2010**, *43*, 6625–6631.
- [94] A. Vieyres, T. Lam, R. Gillet, G. Franc, A. Castonguay, A. Kakkar, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1875–1877.
- [95] P. Nikodemiak, *Dissertation: Synthese von 1,2,4-Oxadiazolen, Cyclooctinen und Studien zur Synthese nicht-symmetrischer partiell-fluorierter DNTT*, **2019**, Philipps-Universität Marburg.
- [96] O'Brien, Jessica G. K., S. R. Chintala, J. M. Fox, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7500–7503.
- [97] J. Yang, M. R. Karver, W. Li, S. Sahu, N. K. Devaraj, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5222–5225.
- [98] J. Meinecke, *Masterarbeit: Synthese bifunktionalisierter Cyclooctine zur Multilagensynthese auf Si(001)-Oberflächen*, **2018**, Philipps-Universität Marburg.
- [99] J. Dong, B. K. Sharpless, WO2015188120 (A1), **2015**.
- [100] J. Grünwald, Y. Jin, J. Vance, J. Read, X. Wang, Y. Wan, H. Zhou, W. Ou, H. E. Klock, E. C. Peters, T. Uno, A. Brock, B. H. Geierstanger, *Bioconjug. Chem.* **2017**, *28*, 1906–1915.

- [101] J. Egloff, M. Ranocchiari, A. Schira, C. Schotes, A. Mezzetti, *Organometallics* **2013**, *32*, 4690–4701.
- [102] P. Gobbo, T. Romagnoli, S. M. Barbon, J. T. Price, J. Keir, J. B. Gilroy, M. S. Workentin, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6647–6650.
- [103] J. Meinecke, U. Koert, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7609–7612.
- [104] M. Schlosser, K. F. Christmann, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 155.
- [105] J. I. Urgel, D. Ecija, W. Auwärter, D. Stassen, D. Bonifazi, J. V. Barth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6163–6167.
- [106] D. L. Boger, J. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8515–8519.
- [107] D. R. Soenen, J. M. Zimpleman, D. L. Boger, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3593–3598.
- [108] F. Thalhammer, U. Wallfaher, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6851–6854.
- [109] T. Glaser, J. Meinecke, C. Länger, J.-N. Luy, R. Tonner, U. Koert, M. Dürr, *ChemPhysChem.* **2021**, *22*, 404–409.
- [110] T. Glaser, C. Länger, J. Heep, J. Meinecke, M. G. Silly, U. Koert, M. Dürr, *J. Phys. Chem. C* **2020**, *124*, 22619–22624.
- [111] T. Glaser, J. Meinecke, L. Freund, C. Länger, J.-N. Luy, R. Tonner, U. Koert, M. Dürr, *Chem. Eur. J.* **2021**, *n/a*.
- [112] D. P. Hari, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2190–2193.
- [113] W. Song, N. Zheng, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6200–6203.
- [114] M. van der Knaap, L. T. Lageveen, H. J. Busscher, R. Mars-Groenendijk, D. Noort, J. M. Otero, A. L. Llamas-Saiz, M. J. van Raaij, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, M. Overhand, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 840–847.
- [115] T. Glaser, J. Meinecke, C. Länger, J. Heep, U. Koert, M. Dürr, *J. Phys. Chem. C* **2021**, *125*, 4021–4026.
- [116] S. J. Coats, J. S. Link, D. Gauthier, D. J. Hlasta, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1469–1472.
- [117] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [118] M. Tesch, S. Kudruk, M. Letzel, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5915–5919.
- [119] N. Ballav, B. Schüpbach, O. Dethloff, P. Feulner, A. Terfort, M. Zharnikov, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15416–15417.
- [120] R. Bhatia, D. Wadhawa, G. Gurtu, J. Gaur, D. Gupta, *J. Saudi Chem. Soc.* **2019**, *23*, 925–937.
- [121] A. Masurkar, I. Kymissis, *Appl. Phys. Rev.* **2015**, *2*, 31101.
- [122] M. A. Wolak, B.-B. Jang, L. C. Palilis, Z. H. Kafafi, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 5492–5499.
- [123] Y. Chen, J. Chen, D. Ma, D. Yan, L. Wang, *Appl. Phys. Lett.* **2011**, *99*, 103304.
- [124] M. Tabachnyk, B. Ehrler, S. Bayliss, R. H. Friend, N. C. Greenham, *Appl. Phys. Lett.* **2013**, *103*, 153302.
- [125] D. N. Congreve, J. Lee, N. J. Thompson, E. Hontz, S. R. Yost, P. D. Reusswig, M. E. Bahlke, S. Reineke, T. van Voorhis, M. A. Baldo, *Science* **2013**, *340*, 334.
- [126] S. Ikeda, *Appl. Phys. Express* **2019**, *13*, 15508.
- [127] B. Nickel, M. Fiebig, S. Schiefer, M. Göllner, M. Huth, C. Erlen, P. Lugli, *phys. stat. sol. (a)* **2008**, *205*, 526–533.
- [128] N. E. Gruhn, D. A. Da Silva Filho, T. G. Bill, M. Malagoli, V. Coropceanu, A. Kahn, J.-L. Brédas, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7918–7919.
- [129] M. Klues, G. Witte, *CrystEngComm* **2018**, *20*, 63–74.
- [130] D. Käfer, L. Ruppel, G. Witte, *Phys. Rev. B* **2007**, *75*, 85309.
- [131] C. F. H. Allen, A. Bell, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1253–1260.
- [132] A. R. Reddy, M. Bendikov, *Chem. Commun.* **2006**, 1179–1181.

- [133] O. Berg, E. L. Chronister, T. Yamashita, G. W. Scott, R. M. Sweet, J. Calabrese, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 2451–2459.
- [134] 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**, *59*, 16501–16505.
- [135] J. Schwaben, N. Münster, M. Klues, T. Breuer, P. Hofmann, K. Harms, G. Witte, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13758–13771.
- [136] M. Winkler, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1805–1815.
- [137] H.-Y. Chen, I. Chao, *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 2003–2007.
- [138] F. Musil, S. De, J. Yang, J. E. Campbell, G. M. Day, M. Ceriotti, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1289–1300.
- [139] E. F. Valeev, V. Coropceanu, D. A. Da Silva Filho, S. Salman, J.-L. Brédas, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9882–9886.
- [140] Z. Liang, Q. Tang, J. Liu, J. Li, F. Yan, Q. Miao, *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 6438–6443.
- [141] U. H. F. Bunz, J. U. Engelhart, B. D. Lindner, M. Schaffroth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3810–3821.
- [142] J. E. Campbell, J. Yang, G. M. Day, *J. Mater. Chem. C* **2017**, *5*, 7574–7584.
- [143] C. Y. Cheng, J. E. Campbell, G. M. Day, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4922–4933.
- [144] F. Kummer, H. Zimmermann, *Ber. Bunsen. Phys. Chem.* **1967**, *71*, 1119–1126.
- [145] Q. Miao, *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 5541–5549.
- [146] U. H. F. Bunz, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1676–1686.
- [147] Q. Miao, T.-Q. Nguyen, T. Someya, G. B. Blanchet, C. Nuckolls, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10284–10287.
- [148] H. Reiss, L. Ji, J. Han, S. Koser, O. Tverskoy, J. Freudenberg, F. Hinkel, M. Moos, A. Friedrich, I. Krummenacher, C. Lambert, H. Braunschweig, A. Dreuw, T. B. Marder, U. H. F. Bunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9543–9547.
- [149] P. Biegger, O. Tverskoy, F. Rominger, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16315–16322.
- [150] S. Miao, C. G. Bangcuyo, M. D. Smith, U. H. F. Bunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 661–665.
- [151] S. Miao, M. D. Smith, U. H. F. Bunz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 757–760.
- [152] J. U. Engelhart, F. Paulus, M. Schaffroth, V. Vasilenko, O. Tverskoy, F. Rominger, U. H. F. Bunz, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1198–1205.
- [153] C. Seillan, H. Brisset, O. Siri, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4013–4016.
- [154] F. L. Geyer, V. Brosius, U. H. F. Bunz, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12166–12176.
- [155] J. U. Engelhart, B. D. Lindner, O. Tverskoy, F. Rominger, U. H. F. Bunz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10832–10839.
- [156] J. Fleischhauer, S. Zahn, R. Beckert, U.-W. Grummt, E. Birckner, H. Görls, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4549–4557.
- [157] L. Ahrens, O. Tverskoy, S. Weigold, M. Ganschow, F. Rominger, J. Freudenberg, U. H. F. Bunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *n/a*.
- [158] J. U. Engelhart, B. D. Lindner, O. Tverskoy, F. Rominger, U. H. F. Bunz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1008–1011.
- [159] O. Tverskoy, F. Rominger, A. Peters, H.-J. Himmel, U. H. F. Bunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3557–3560.
- [160] O. Hinsberg, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1901**, *319*, 257–286.
- [161] N. Ukwitegetse, P. J. G. Saris, J. R. Sommer, R. M. Haiges, P. I. Djurovich, M. E. Thompson, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 1472–1475.

- [162] 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*, 16349–16351.
- [163] C.-L. Song, C.-B. Ma, F. Yang, W.-J. Zeng, H.-L. Zhang, X. Gong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2880–2883.
- [164] W. Czuba, J. A. Bajgrowicz, *Bulletin de l'Academie Polonaise des Sciences, Serie des Sciences Chimiques* **1976**, *7*, 509–512.
- [165] C.-T. Chien, J.-R. Shiu, C.-P. Chang, Y.-S. Hon, D.-F. Huang, P.-T. Chou, C.-Y. Liu, T. J. Chow, *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, *59*, 357–364.
- [166] Y. Suzuki, Y. Ohta, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4246–4251.
- [167] P. Hofmann, *Masterarbeit; Ein Beitrag zur Synthese von Heptaazapentacenen* **2015**, Philipps-Universität Marburg.
- [168] P. Hofmann, *Dissertation; Synthese eines teilfluorierten Pentacens* **2020**, Philipps-Universität Marburg.
- [169] P. E. Eaton, G. R. Carlson, J. T. Lee, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4071–4073.
- [170] W. F. Bailey, P. D. Salgaonkar, J. D. Brubaker, V. Sharma, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1071–1074.
- [171] R. B. Katz, M. Voyle, *Synthesis* **1989**, *1989*, 314–316.
- [172] A. P. Kozynchenko, Y. M. Volovenko, F. S. Babichev, V. K. Promonenkov, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1990**, *26*, 73–75.
- [173] Y. Ma, L. Li, S. He, C. Shang, Y. Sun, N. Liu, T. D. Meek, Y. Wang, L. Shang, *Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *62*, 6146–6162.
- [174] S. Alazet, M. S. West, P. Patel, S. A. L. Rousseaux, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10300–10304.
- [175] G.-H. Yang, M. Liu, N. Li, R. Wu, X. Chen, L.-L. Pan, S. Gao, X. Huang, C. Wang, C.-M. Yu, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 616–624.
- [176] S. S. Kulp, M. J. McGee, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4097–4098.
- [177] J. Chen, C. Liu, J. Zhang, W. Ding, M. Zhou, F. Wu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10814–10816.
- [178] T.-H. Chuang, C.-F. Li, H.-Z. Lee, Y.-C. Wen, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4974–4984.
- [179] F. A. Davis, L. C. Vishwakarma, J. G. Billmers, J. Finn, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241–3243.
- [180] Y. Huang, J. Zhang, Z. Yu, H. Zhang, Y. Wang, A. Lingel, W. Qi, J. Gu, K. Zhao, M. D. Shultz, L. Wang, X. Fu, Y. Sun, Q. Zhang, X. Jiang, J. Zhang, C. Zhang, L. Li, J. Zeng, L. Feng *et al.*, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 2215–2226.
- [181] J.-L. Luche, L. Rodriguez-Hahn, P. Crabbé, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 601–602.
- [182] H.-Y. Lee, N. Yerkes, S. E. O'Connor, *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 1225–1229.
- [183] D. M. Lindsay, W. Dohle, A. E. Jensen, F. Kopp, P. Knochel, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1819–1822.
- [184] N. Sauer, *Bachelorarbeit, Ein Beitrag zur Synthese eines stickstoffhaltigen Acens* **2020**, Philipps-Universität Marburg.
- [185] A. B. Mandal, J. K. Augustine, A. Quattropiani, A. Bombrun, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6033–6036.
- [186] T. P. Petersen, M. R. Becker, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7933–7937.
- [187] N. Zimmermann, E. Meggers, P. G. Schultz, *Bioorg. Chem.* **2004**, *32*, 13–25.
- [188] J. D. Katz, A. Haidle, K. K. Childers, A. A. Zabierek, J. P. Jewell, Y. Hou, M. D. Altman, A. Szewczak, D. Chen, A. Harsch, M. Hayashi, L. Warren, M. Hutton, H. Nuthall, H.-P. Su, S. Munshi, M. G. Stanton, I. W. Davies, B. Munoz, A. Northrup, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 114–120.

[189] R. B. Katz, M. Voyle, *Synthesis* **1989**, 1989, 314–316.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation

„Synthese bifunktionaler Cyclooctine zur Schichtsynthese auf Silizium und ein Beitrag zur Synthese von Azapentacenen mit alternierendem Stickstoff-Substitutionsmuster“

selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe Dritter angefertigt und andere als die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel nicht benutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Dritte waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der Dissertation nicht beteiligt; insbesondere habe ich hierfür nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Kein Teil dieser Arbeit ist in einem anderen Promotions- oder Habilitationsverfahren verwendet worden. Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Ort/Datum

Unterschrift

