



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
WIEN

Vienna University of Technology

## Diplomarbeit

# Modifizierung und Design neuer 2,6-Diaminopyridinsysteme für die Entwicklung neuer PNP-Pincer-Liganden

ausgeführt zum Zwecke der Erlangung des akademischen Grades eines

## Diplom-Ingenieurs

unter der Leitung von

**ao. Univ. Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Karl Kirchner**

(E163 Institut für Angewandte Synthesechemie)

eingereicht an der Technischen Universität Wien

**Fakultät für Technische Chemie** von

**Matthias Mastalir**

0727105 (066 491)

Alserbachstraße 10/2/12

1090 Wien

Wien, im September 2013

---

Matthias Mastalir



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
WIEN  
Vienna University of Technology

Ich habe zur Kenntnis genommen, dass ich zur Drucklegung meiner Arbeit unter der Bezeichnung

## **Diplomarbeit**

nur mit Bewilligung der Prüfungskommission berechtigt bin.

Ich erkläre weiters Eides statt, dass ich meine Diplomarbeit nach den anerkannten Grundsätzen für wissenschaftliche Abhandlungen selbstständig ausgeführt habe und alle verwendeten Hilfsmittel, insbesondere die zugrunde gelegte Literatur, genannt habe.

Weiters erkläre ich, dass ich dieses Diplomarbeitsthema bisher weder im In- noch Ausland (einer Beurteilerin/einem Beurteiler zur Begutachtung) in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe und dass diese Arbeit mit der vom Begutachter beurteilten Arbeit übereinstimmt.

Wien, im September 2013

---

Matthias Mastalir

---

*„Der Hauptunterschied zwischen etwas, was möglicherweise kaputtgehen könnte und etwas, was unmöglich kaputtgehen kann, besteht darin, dass sich bei allem, was unmöglich kaputtgehen kann, falls es doch kaputtgeht, normalerweise herausstellt, dass es unmöglich zerlegt oder repariert werden kann.“*

*Douglas Adams, Einmal Rupert und zurück, 1992*

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn ao. Univ. Prof. Dr. Karl Kirchner für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die Aufgabenstellung und Unterstützung während der gesamten Zeit, sowie den gewährten Freiheiten bei der Gestaltung dieser Arbeit.

Weiters möchte ich mich bei Herrn Dr. Laszlo Czollner für seine Hilfestellungen und anregenden Gespräche bedanken.

Bei Herrn ao. Univ. Prof. Dr. Egon Erwin Rosenberg bedanke ich mich für die Messungen der HRMS-Proben.

Meinen lieben Kollegen danke ich für die gute Zusammenarbeit und im besonderen für die vielen unterhaltsamen Momente, die wir in dieser Zeit gemeinsam erleben durften.

Ein besonderer Dank geht an meine Freunde die mich meinen bisherigen Lebensweg begleitet haben und mir immer zur Seite gestanden sind.

Ich danke meiner Freundin für die kritischen und konstruktiven Anregungen, sowie für ihre mentale Unterstützung und ihr großes Verständnis.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir meinen Werdegang ermöglicht und mich immer tatkräftig unterstützt haben.

## Kurzfassung

Bei der Entwicklung und Untersuchung neuer PNP-Pincer Komplexe ergibt sich das Problem, dass 2,6-Diaminopyridin als einziger Precursor in großen Mengen und kostengünstig verfügbar ist.

Aus diesem Anlass stellte sich die Aufgabe einer Synthese von neuen 2,6-Diaminopyridinsystemen, welche die Eigenschaften der Komplexe verbessern und zur Untersuchung der Mechanismen beitragen sollten.

Ein Hauptkriterium dieser Modifizierungen setzte eine nicht zu aufwändige Synthese und die Möglichkeit eines Upscalings voraus, um in späterer Folge die Komplexe im größeren Rahmen zu screenen und herzustellen.

Die Modifizierungen wurden am Pyridinringsystem als auch am 2,6-Diaminosystem durchgeführt, welche den einzelnen Liganden unterschiedlichste elektronische und sterische Eigenschaften verleihen.

Für nachfolgende Schritte wurden Modifikationen vorgenommen, die eine Festphasenimmobilisierung im Speziellen über "Click-Reaktionen" für heterogene Katalyse ermöglichen.

Ein Großteil der Liganden konnte ausgehend von Halogen-, Hydroxy- und Amino-Pyridinen synthetisiert werden, die aufgrund ihrer geringen Kosten in großen Mengen verfügbar sind. Hierbei erstrecken sich die Synthesen von Halogenierungen über Lithierungen bis hin zu Palladium-Kreuzkupplungen.

Als klassische Reaktion für Aminierungen wurde die Tschitschibabin-Reaktion angewandt, wobei eine leicht anwendbare Methode entwickelt wurde. Aus diesen Reaktionen ergaben sich zahlreiche Beobachtungen über das Reaktionsverhalten, welche bis heute in keiner Publikation aufscheinen und daraus vorwiegend ein leichtes Reaktionsmonitoring ermöglichen.

Aus den vorhandenen Mitteln und der mangelnden Literatur entwickelte sich eine mikrowellenunterstützte Methode für die N-Substitution zum 2,6-Diamin. Diese ermöglicht den Zugang zu unterschiedlichen sterischen Gruppen und chiralen Aminen, welche im Gegensatz zu chiralen Phosphinen einfach hergestellt werden können.

## Abstract

In the recent decades pincer complexes have received particular attention in the field of the organometallic chemistry, especial in the cases of new PNP pincer complexes. However, the synthesis of PNP pincer complexes is limited by the existence of just a small variety of PNP pincer ligands due to the availability of only one precursor, 2,6-diaminopyridine. Thus, the main objective of this research is to synthesize new 2,6-diaminopyridine systems which should improve the properties of the new PNP pincer ligands and subsequently the properties of the new complexes and also contribute to the understanding of the mechanisms studies.

An important part of this research is not only synthesize new 2,6-diaminopyridine systems, but also to optimize the synthesis by searching simple methods of reaction and adding the possibility of upscaling.

The amination of the pyridine ring were performed by a classic reaction for amination, the Chichibabin reaction, that is an easy applicable method where occurs numerous observations which can be used to monitor the reaction behavior. However, in this research was developed a new and better method of synthesis.

Regarding the modifications and the optimization of the N-substitutions on the 2,6-diamine, the synthesis were carried out by a microwave-assisted method, that allow the access to different steric groups and chiral amines .

The modifications performed in the pyridine ring and in the 2,6-diamino system promote a wide range of electronic and steric properties of the new ligands.

In addition to these studies, testing has been conducted with click reactions that allow solid phase immobilization for heterogeneous catalysis.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
2	Grundlagen & Theorieteil .....	2
2.1	(PNP)-Pincer-Komplexe .....	2
2.2	2,6-Diaminopyridine.....	3
2.2.1	2,6-Diamino-4-hydroxypyridin als zentraler Baustein.....	3
2.2.2	Chemie der 2,6-Diaminopyridine.....	5
2.3	Ligandenphosphorylierung .....	5
2.4	Alternative Synthesemethoden.....	7
2.4.1	Pyridin-N-Oxide.....	7
2.4.2	Reduktion von N-Acyl-Aminopyridinen.....	9
3	Allgemeiner Teil .....	10
3.1	Halogenierung von aktivierten Pyridinsystemen.....	10
3.2	Nitrierung.....	11
3.3	Tschitschibabin Reaktion.....	12
3.4	Dinitril Cyclisierung .....	15
3.4.1	Hantzsch-Pyridinsynthese .....	15
3.4.2	Aufbau über 3-Hydroxyglutaronitril.....	17
3.5	Mikrowellenunterstützte Synthese von 2,6-DAP.....	18
3.5.1	Reaktionsverhalten der Aminkomponenten .....	21
4	Praktischer Teil .....	23
4.1	Allgemein.....	23
4.1.1	General methodology.....	23
4.1.2	Determination of melting point .....	23
4.1.3	NMR-Spectroscopy .....	23
4.1.4	HRMS-Analysis.....	23
4.2	Synthesen .....	24
5	Diskussion.....	75
5.1	Immobilisierungs Precursor .....	75
5.2	Chirale und sterische Liganden .....	76

---

5.3	N-Substitutionen .....	76
5.4	Ringsubstitutionen .....	77
5.5	Tschitschibabin Reaktion.....	77
5.6	Stabilität.....	79
6	Ausblicke.....	81
7	Literaturverzeichnis .....	83
8	Abbildungsverzeichnis .....	86
9	Abkürzungsverzeichnis .....	87

# 1 Einleitung

Aufgrund der hohen Anforderungen und der damit verbundenen Materialkosten für chemische Produkte und Reaktionen, welche speziell im industriellen Maßstab mit 80-90 % durch katalytische Reaktionen durchgeführt werden, setzt dies immer neue Maßstäbe für die Entwicklung besserer und kostengünstiger Katalysatoren. Neben den bis dato vorwiegend dominierten heterogenen Katalysatoren kommt es momentan zu einem Umschwung auf homogene Systeme. Jedoch basieren diese auf teuren Edelmetallen, wie z.B. Ruthenium (Metathese), Rhodium (Hydrierungen) und Iridium (Alkylierungen).

Für die Verbesserung dieser Komplexe besteht das Bestreben die verwendeten Edelmetalle durch wesentlich kostengünstigere Elemente, wie z.B. Eisen, Molybdän und Wolfram, zu ersetzen. Um diese Metalle so effizient wie möglich zu designen ist ebenfalls eine Optimierung der Liganden erforderlich.

Diese basieren in diesem Forschungsbereich vorwiegend auf PNP-Pincer-Systemen, ausgehend von 2,6-Diaminopyridinsystemen als zentraler Baustein. Um die Anforderungen der einzelnen Komplexe zu ermöglichen, sollten neue 2,6-DAP-Derivate entstehen, die aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften einerseits die Katalysatoren verbessern und andererseits zur Untersuchung des Katalysezyklus beitragen.

Die Synthesen zu den gewünschten Produkten unterliegen hierbei jedoch keinen Einschränkungen. Im Idealfall erwiesen sich die Synthesen als kostengünstig, upscale-fähig und einfach in der Durchführung.

Neben den elektronischen Effekten sollte auch die räumliche Variation der Liganden ermöglicht werden. Im Idealfall sollte dies für stereoselektive Katalysen über N-Chirale-Amine erfolgen.

Im Weiteren sollte ein Grundstein für die Modifizierung von diversen Oberflächen mit dem jeweiligen Komplex gelegt werden. Die Liganden sollten damit erste Untersuchungen auf Oberflächen ermöglichen um in folgenden Arbeiten für spätere Einsätze erprobt zu werden.

## 2 Grundlagen & Theorieteil

### 2.1 (PNP)-Pincer-Komplexe

Bei sogenannten Pincer-Liganden handelt es sich um einen speziellen Typus von Liganden, die in "Zangenform" an das Metallzentrum komplexieren. Eine der Hauptcharakteristika dieser Systeme ist die besondere Stabilität der Komplexe. Diese Stabilität ergibt sich aus einer  $\sigma$ -Bindung zwischen dem Metall und dem meist vorhandenen Heteroatom, sowie zwei dativer Bindungen über die vorhandenen Phospingruppen (Elektronendonatoren).

Für die einzelnen Komplexe werden vorwiegend d-Blockelemente eingesetzt, besonders die späten Übergangsmetalle wie z.B. Ir oder Ru, da hier bereits von vielen anderen Komplexen katalytische Aktivitäten beschrieben sind.

Aufgrund der Struktur ermöglichen die freien gerichteten Koordinationsstellen am Metall die Koordination von weiteren Liganden (Substraten) und können damit gezielte Reaktionen katalysieren.

Eine eigene Gruppe bilden hierbei im Speziellen die PNP-Pincer-Systeme am 2,6-Diaminopyridinsystem, dieses integriert durch die P-N-Bindung das Ligandensystem direkt in die Reaktionen.

Je nach unterschiedlicher N-Substitution ermöglicht dies die Interaktion von Elektronen im Komplexsystem. <sup>[1], [2], [3]</sup>

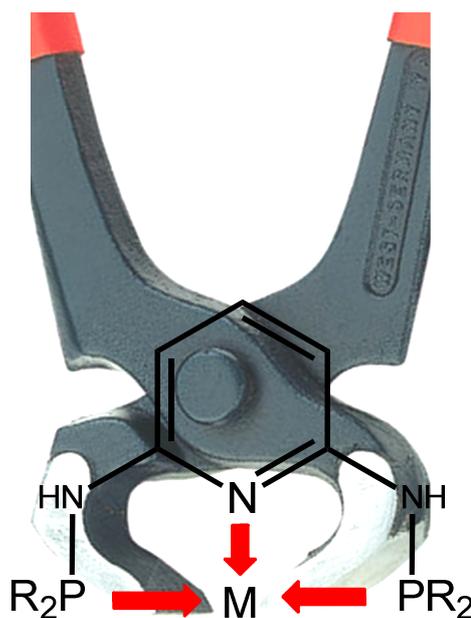


Abbildung 1: PNP-Pincer-Komplex

## 2.2 2,6-Diaminopyridine

Als zentraler Baustein sollten die einzelnen Liganden auf einem 2,6-Diaminopyridinsystem basieren. Aufgrund der meist geringen Stabilität und des hohen synthetischen Aufwandes, ist nur eine geringe Auswahl an verwertbaren Precursoren verfügbar.

Betrachtet man die geplanten Anwendungen, besitzt das Pyridinsystem im Vergleich zu Pyridin eine etwas erhöhte Elektronendichte. Durch das P-NH bzw. P-NR System gibt es je nach Typus die Option eines H- oder Elektronentransfers. Hinsichtlich der elektronischen Eigenschaften von Pyridin, ermöglicht dies die Verteilung über den Ring und realisiert damit Redoxprozesse an Substraten. Durch das außenstehende freie Elektronenpaar, des Pyridin-N, begünstigt dies die Bildung von Komplexen mit zahlreichen Übergangsmetallionen als Ligand.

Einen ähnlichen Mechanismus enthält das aus der Biologie bekannte  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  - System. Teilverantwortlich ist hier ebenfalls die Bindung des Zentralen-N, welches eine Verbesserung der Redoxeigenschaften erzielt.

Neben der Basiskomponente ermöglichen die einzelnen Ringsubstituenten unterschiedliche elektronische und sterische Einflüsse. Die Auswirkungen auf den damit gebildeten Komplex können ohne weitere Untersuchungen nicht beschrieben werden. Je nach Metall und gewünschter Reaktionen werden unterschiedliche Eigenschaften benötigt.

### 2.2.1 2,6-Diamino-4-hydroxypyridin als zentraler Baustein

Zwischen 1950 - 1970 wurden diverse Herstellungsmethoden von Cheladaminsäure über Claisenkondensation von Diethyloxalat mit Aceton mit folgender Cyclisierung und anschließender Aminierung beschrieben. Im Weiteren wird ausgehend von Cheladaminsäure die Modifizierung der 4-Hydroxylposition über Veresterungen oder Substitution zum 4-Chlorpyridin beschrieben.

Mittels Curtiusabbau oder Hofmann-Umlagerung erfolgt über das jeweilige Carbonsäurederivat die Umsetzung zum 2,6-Diaminosystem. <sup>[4], [5]</sup>

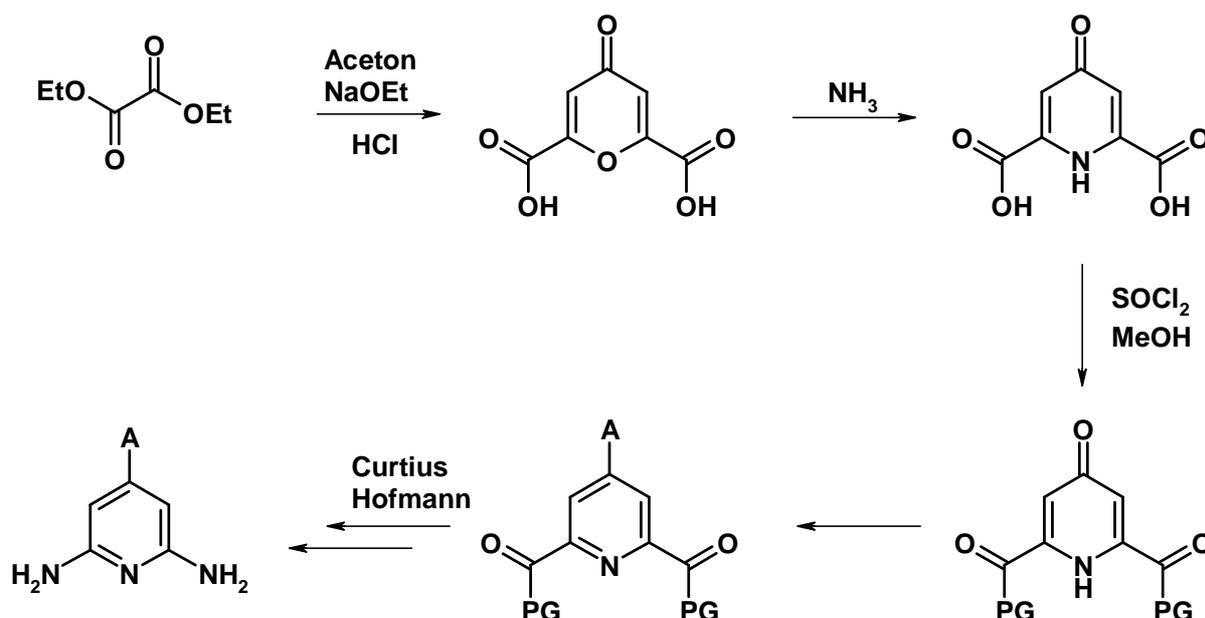


Abbildung 2: 4-OH-DAP Synthese über Cheladaminsäure

Als weitere Möglichkeit publizierten *H. Bojarska-Dahlig* und *P. Nantka-Namirski*, ausgehend von 4-Hydroxypyridin die direkte Umsetzung mittels Tschitschibabinreaktion. Nachteilig erweist sich in diesem Zusammenhang die Verwendung von Vaseline als Reaktionsmedium, daraufhin wurde 2011 eine optimierte Variante mit Mineralöl veröffentlicht. [6], [7]

Aufgrund der einstufigen Reaktion bietet die Tschitschibabinmethode einen klaren Vorteil. Celadaminsäure kann durch einfache und kostengünstige Reaktionen leicht dargestellt werden, benötigt aber einen mehrtägigen Zeitbedarf. Des Weiteren ist der Curtiusabbau sowie die Hofmann-Umlagerung keine Methode der Wahl, für eine dauerhafte Synthese im Labormaßstab. Die Gesamtausbeute bis zum gewünschten Produkt summiert sich hier auf etwa 60-70 %.

Da die Precursorsynthese für die Ligandenvorstufen so einfach und schnell wie möglich sein sollte, wäre es ein großer Aufwand die einzelnen Sequenzen im großen Maßstab durchzuführen. Aus diesem Grund wurde wie im Folgenden beschrieben, die Tschitschibabin-Reaktion gewählt.

Die Besonderheit von diesem Baustein ist die vielseitige Verwendung für die direkte Ligandenoptimierung. In weiterer Folge sollte diese Verbindung mittels Spacer zur Modifizierung von diversen Oberflächen, wie Silikate und Siliciumschichten, dienen.

### 2.2.2 Chemie der 2,6-Diaminopyridine

Wie in der folgenden Arbeit mehrfach beschrieben, besteht bei 2,6-Diaminosystemen die Möglichkeit der Bildung von stabilen tautomeren und mesomeren Formen (Abbildung 3). Über das genaue Gleichgewicht in diesen Fällen ist bis dato wenig bekannt.

Einflussparameter sind hierbei die Zunahme der Elektronendichte am Pyridinsystem, sowie besonders die Erhöhung der Reaktivität der Aminogruppen durch Substitution. Die Wahl der Lösemittel ist ebenfalls ein wesentliches Kriterium für die Stabilisierung einzelner Formen. Im Fall von 6-Amino-1H-pyridin-2-on **27** liegt bevorzugt die Ketoform in polaren Lösemitteln vor, in apolaren hingegen ist das Gleichgewicht mehr auf der Hydroxyseite.

Bei Reaktionen ist die Wahl der einzelnen Reaktanden ausschlaggebend für den weiteren Mechanismus, als Beispiel sei hier die Verwendung von diversen Basen genannt, welche je nach Basizität unterschiedlich interagieren können.

In den Punkten "Ligandenphosphorylierung" und "Allgemeiner Teil" wird speziell diese Thematik genauer beschrieben und dargestellt.

## 2.3 Ligandenphosphorylierung

Freie 2,6-Diaminopyridine können bei ausreichend vorhandener Basizität mit Triethylamin in Toluol mit Alkyl-/Arylphosphinchlorid bei 80 °C hergestellt werden.

N-Substituierte Systeme benötigen stärkere Basen, da die in der Literatur beschriebene direkte Umsetzung kein Produkt bildet. <sup>[8]</sup>

Dies konnte in der eigenen Arbeitsgruppe durch eine stufenweise Deprotonierung/Reaktion zu den gewünschten Produkten gelöst werden.

Abbildung 3 zeigt die Phosphorylierung der beiden Substrate, wobei im zweiten Fall die tautomere/mesomere Form der Intermediate dargestellt wird. Diese verhindert bei gleichzeitigem Zusatz von n-Butyllithium die Ausbildung eines Diamins, das Gleichgewicht liegt hier in der zweiten stabileren Form. Eine weitere Möglichkeit wäre die Deprotonierung des Pyridin-N mit zeitgleicher Amindeprotonierung, welche ebenfalls eine gleichzeitige Phosphorylierung verhindert, bzw. zum Pyridin-N-P reagiert.

Anhand der gemessenen NMR-Spektren gibt es auch Anzeichen für die Zersetzung des Pyridinsystems. Dies lässt sich vorwiegend mit den Phosphorverschiebungen erklären, da diese in keinsten Weise mit Vergleichsspektren korrelieren.

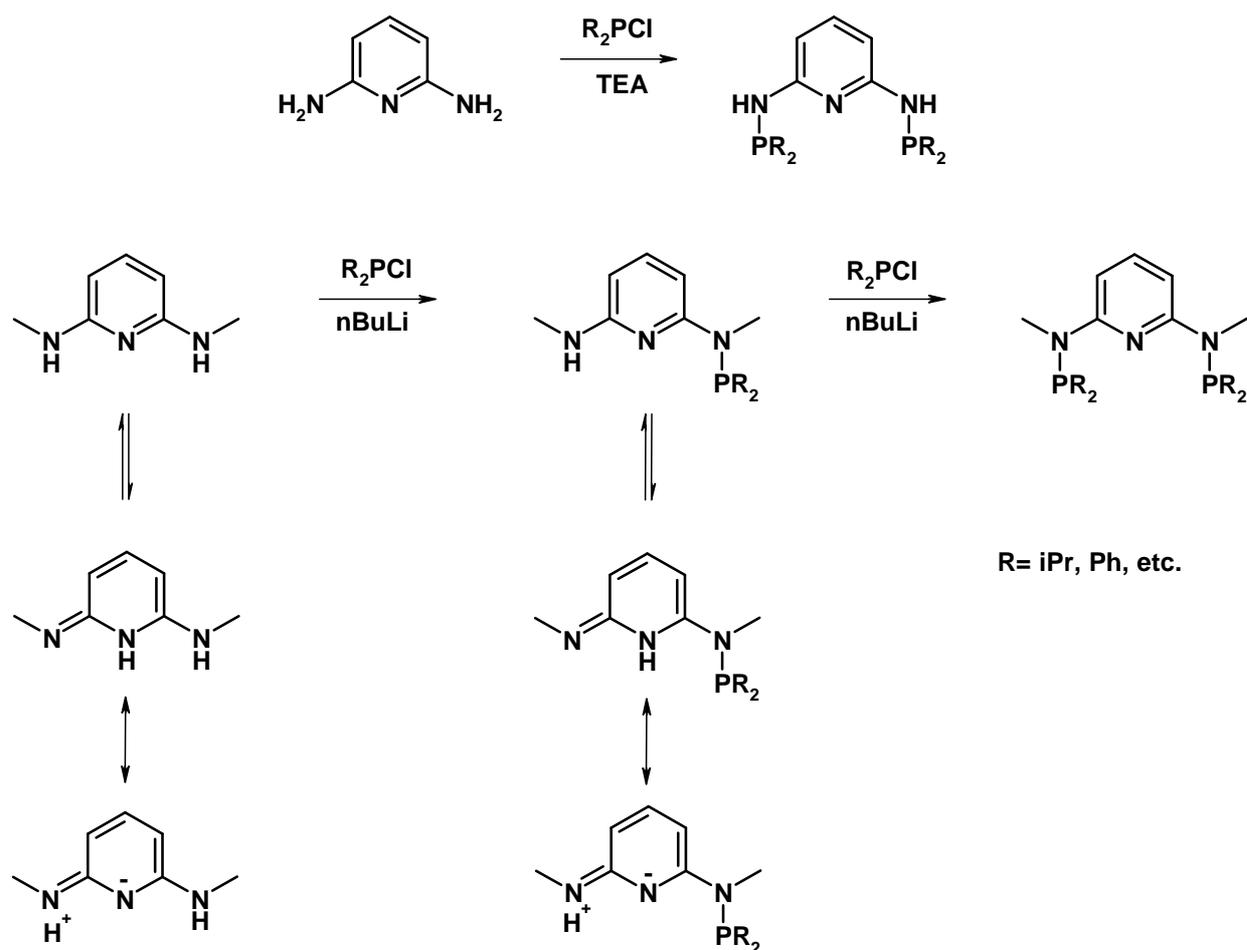


Abbildung 3: Liganden Phosphorylierung

## 2.4 Alternative Synthesemethoden

Aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Synthesemethoden, wurde im Rahmen der beschriebenen Arbeit, nicht auf alle durchgeführten Routen genau eingegangen. Um dennoch einen kleinen Überblick im Besonderen für die Verwendung von Pyridin-N-Oxiden zu geben, wird dies in den folgenden Punkten genauer beschrieben.

### 2.4.1 Pyridin-N-Oxide

Im Allgemeinen können Pyridin-N-Oxide durch Umsetzung mit gängigen Systemen wie Wasserstoffperoxid/AcOH, Wasserstoffperoxid/TFA, meta-Chlorperbenzoesäure (mCPBA) etc. erhalten werden. Die Wahl des Systems ist dabei von der Reaktivität sowie von sterischen Effekten der Substrate abhängig. Als Beispiel sei hier die Umsetzung von 2,6-Dibrompyridin angeführt (Abbildung 4), welches unter stärkeren Bedingungen mit  $\text{H}_2\text{O}_2$ /TFA zum N-Oxid überführt werden muss. Dies realisiert die Aktivierung der 4'-Position, die anschließend leicht nitriert werden kann. Das Produkt ermöglicht nachfolgend die Variation zwischen den unterschiedlichen Substituenten. Die Reduktion des N-Oxides wird meistens über Phosphortrihalogenide durchgeführt, andere Varianten über Silane oder Borhydride sind ebenfalls in der Literatur vertreten. [9], [10], [11]

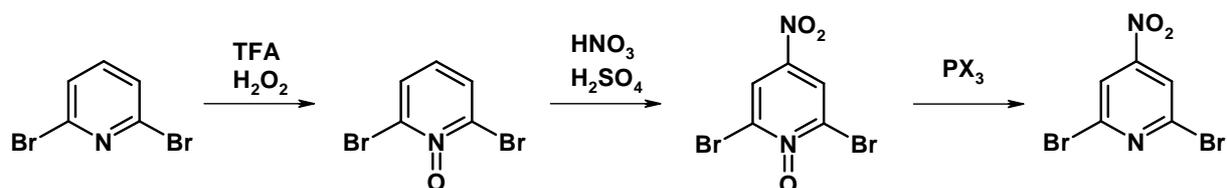


Abbildung 4: 2,6-Dibromopyridin-N-Oxid

Eine der Hauptanwendungen von Pyridin-N-Oxiden ist die Umsetzung mit Phosphoroxyhalogeniden zum jeweiligen Ortho-Halogenid. Die Reaktion wird jedoch stark von anderen Substituenten beeinflusst und führt dabei zu einem Gemisch von 2'-Halogenid und 4'-Halogenid. [12]

Eine alternative Möglichkeit bietet hier die Umsetzung mit anderen nukleophilen Reagenzien, wie z.B. Trimethylsilylcyanid/azid (Abbildung 5) mittels Zusatz von Chloroformiaten, welche zu einer gleichzeitigen Reduktion des Oxides führen. <sup>[13]</sup>

*Jingjun Yin* beschrieb 2009 die Umsetzung von Pyridin-N-Oxiden mit Toluolsulfonsäureanhydrid und entsprechenden Alkylaminen. Wie in der Publikation beschrieben, bildet bevorzugt nur das Anhydrid in größeren Ausbeuten die gewünschten Produkte, dies ist durch die hohen Anhydridkosten im größeren Maßstab nicht rentabel. <sup>[14]</sup>

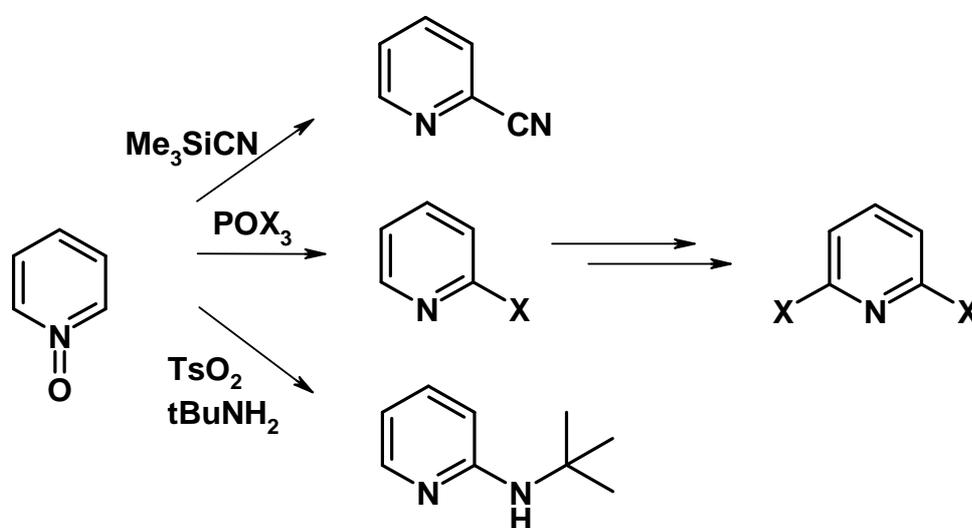


Abbildung 5: Verwendung von Pyridin-N-Oxiden

Als weitere Halogenierungsmethode ermöglichen N-Oxide durch Deaktivierung der ortho-Dirigierung eine bevorzugte Lithiierung in 2'- bzw. 6'-Position. Dies erfolgt nach *Mongin* direkt mit n-Butyllithium und TMEDA als Komplexierungsreagenzien. Anschließend kann durch Zugabe von Iod das entsprechende 2,6-Diodid erhalten werden, welches für die 2,6-Diaminsynthese eingesetzt werden kann. <sup>[15], [16]</sup>

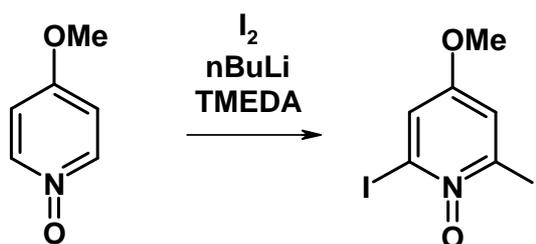


Abbildung 6: Iodierung von 4-Methoxypyridin-N-Oxid

## 2.4.2 Reduktion von N-Acyl-Aminopyridinen

Wie in Abbildung 7 am Beispiel von N,N'-Diethyl-pyridin-2,6-diamin **2a** dargestellt ist, können N-Alkylierte 2,6-DAP durch Acylierung von 2,6-Diaminopyridin mit anschließender Reduktion durch Lithiumaluminiumhydrid in THF unter Refluxieren hergestellt werden.

Die Anwendung über zwei Stufen erfordert mehr Zeit und den Einsatz von großen Mengen an LAH. Kleine Reste wie z.B. Ethyl- führen durch Löslichkeitsprobleme und Oxidation der Verbindung zu Verlusten.

Eine Variation der Reste ist durch die Reaktionsgegebenheiten nur eingeschränkt möglich. <sup>[8]</sup>

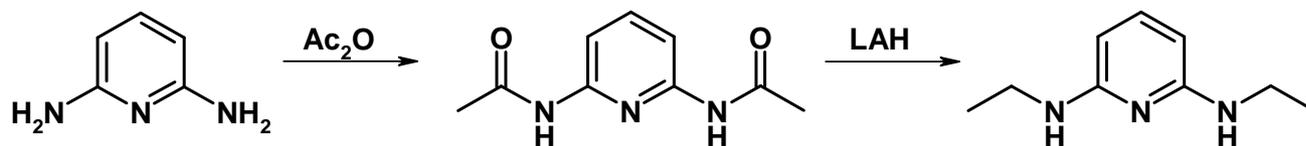


Abbildung 7: Acyl-DAP-Reduktion

## 3 Allgemeiner Teil

### 3.1 Halogenierung von aktivierten Pyridinsystemen

2,6-Diaminopyridin als Precursor lässt sich über diverse Halogenierungsreagenzien (NBS, NCS, Iod, etc.) vollständig in die jeweiligen Dihalogenide überführen. Hierbei kann selbst mit Iod das Diiodid in sehr guten Ausbeuten isoliert werden.

Die Reaktionen sollten bevorzugt in sehr polaren Lösungsmitteln (DMF, AcOH) in ausreichender Verdünnung durchgeführt werden, da die Monohalogenide sich zum Teil der Reaktionslösung entziehen und aufgrund ihrer schweren Löslichkeit eine weitere Reaktion verhindern. Die ausgefallenen Produkte können durch Filtration und Waschen nahezu quantitativ isoliert werden.<sup>[17]</sup>

Als alternative Reaktion für die Halogenierung beschreibt *Chen* die Umsetzung der jeweiligen Mineralsäuren durch in-situ Oxidation mittels Wasserstoffperoxid.<sup>[18]</sup>

Eine thermische Belastung der Halogenide zeigt Zersetzungsreaktionen, speziell im Fall von I<sub>2</sub>-DAP, kommt es zur Freisetzung von Iod. Dies hatte Auswirkungen auf alle anderen Reaktionen, da vermehrt Nebenreaktionen auftraten. Die Reaktion mit anderen Nukleophilen wie NaOMe und Me<sub>2</sub>NH führte nicht zu den gewünschten Produkten bzw. zeigte keinen Umsatz.

Unter milden Bedingungen konnten bevorzugt mit Verbindung **6** Sonogashira- und Heck-Reaktionen durchgeführt werden.<sup>[17]</sup>

Buchwald-Hartwig-Bedingungen führen dabei zu Gemischen und Polymerisationen. Die Acetylierung der Amine konnte nur durch den Zusatz von Eisen(III)chlorid als Katalysator durchgeführt werden. Ein Vorteil gegenüber den ungeschützten Verbindungen konnte dabei nicht beobachtet werden.

Durch aktivierende Gruppen wie NH<sub>2</sub>- und OH- in der 3-Position von Pyridin, ermöglichen diese Edukte die Halogenierung in der 2,6-Position. Die Reaktion verläuft ähnlich der von 2,6-Diaminopyridin, wobei die erhaltenen Funktionalitäten ebenfalls weiter modifiziert werden können. Als Beispiel sei hier die Acetylierung und Methylierung aus Abbildung 8 angeführt, welche besonders im Fall der 3-OMe

Gruppe zur weiteren Aktivierung des Ringsystemes beitragen. Die Halogenide ermöglichen wie im Folgenden beschrieben die Umsetzung mit zahlreichen Aminen zu 2,6-Diaminosystemen. <sup>[19], [20], [21]</sup>

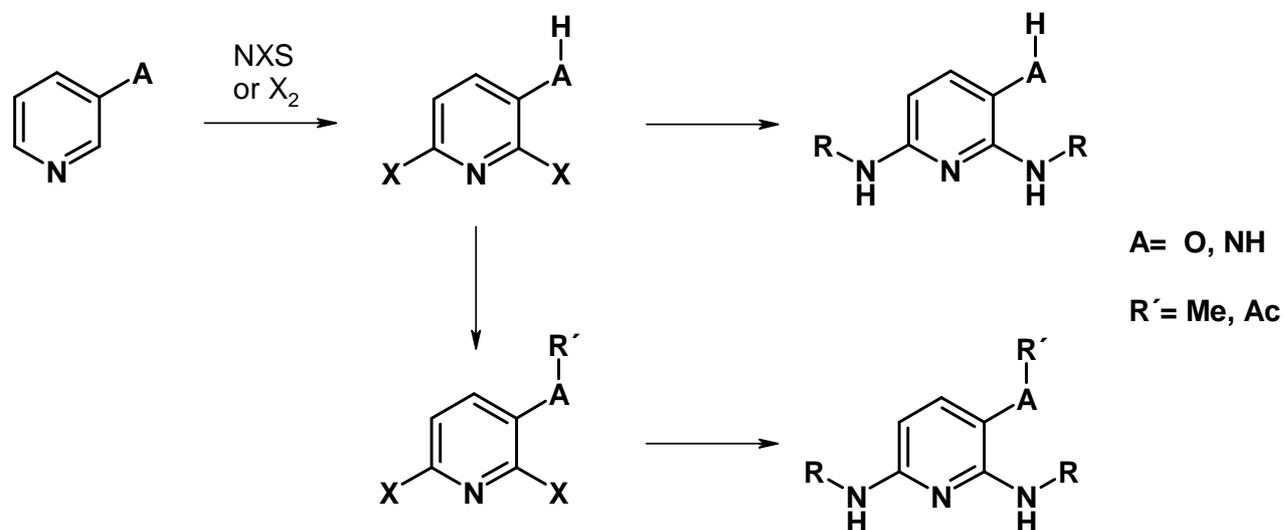


Abbildung 8: Halogenierung von 3-A-Pyridinen

Eine weitere Möglichkeit bietet die Iodierung über vorherige Lithierung. Bei der Umsetzung von 2,6-Dihalogenpyridinen kann analog der Literatur das bevorzugte 2,6-Dihalo-4-iodopyridin isoliert werden. <sup>[22], [23]</sup>

Durch Umsetzung von DMAP mit Bortrifluorid-Diethyletherat ermöglicht dies die Synthese von 2,6-Diiodo-DMAP. Des Weiteren kann die 2,6-Position wie in den folgenden Gliederungspunkten beschrieben, zu den unterschiedlichsten Diaminen umgesetzt werden. Die 4-Iodoposition kann mit diversen Nucleophilen umgesetzt werden oder mittels Palladium-Kupplungen für spätere Festphasenimmobilisierungen genutzt werden. <sup>[24]</sup>

## 3.2 Nitrierung

Die Nitrierung von 2,6-DAP erfolgt mit starker Nitriersäure aus Oleum und reiner Salpetersäure in Schwefelsäure. 3,5-Dinitri-2,6-diaminopyridin weist aufgrund des deaktivierten Pyridinsystems nur noch eine geringe Basizität am freien Amin auf. Das Produkt dient vorwiegend zur Untersuchung von deaktivierten Komplexsystemen.

Eine Nutzung für weitere Reaktionen wäre hierbei in Erwägung zu ziehen, steht jedoch im Gegensatz zur Herstellung. Die Reaktion ist besonders empfindlich gegenüber Temperatur und Dosiergeschwindigkeit, die ein sofortiges Ausfahren der Reaktion zur Folge hat. [25], [26]

### 3.3 Tschitschibabin Reaktion

2011 erschien eine überarbeitete Version der 1955 beschriebenen Herstellung von 4-Hydroxypyridin. Der wesentliche Unterschied in der überarbeiteten Version besteht in der Nutzung von Mineralöl als Reaktionsmedium und in der Beschreibung über die Heizrate. [6], [7], [27]

Aufbauend auf diesen Arbeiten wurde aufgrund unzufriedenstellender Ergebnisse die eigentliche Reaktion genauer untersucht, um anschließend mögliche Verbesserungen für die Reaktionen zu treffen.

In weiteren Publikationen werden vorwiegend Reaktionen zu Monoaminen beschrieben, diese erfolgen meist bei moderaten Bedingungen in Toluol, Xylen und Decalin, die je nach eingesetzten Substrat, Temperaturen von durchschnittlich 130 °C erfordern.

Die Ausbeuten belaufen sich auf 70 %, wobei die Verbindungen größtenteils über Extraktion aufgearbeitet werden.

Im Allgemeinen werden 2,6-Diaminopyridinsysteme kaum in der Literatur beschrieben.

Für die ersten Versuche wurde die Wahl des Heizmediums optimiert, wobei Mineral- und Silikonöl bei den benötigten Temperaturen zu starker Rauchentwicklung neigen. Als Temperaturgrenze werden etwa 180 °C Innentemperatur erreicht. Über ein Sandbad sind Innentemperaturen von 200 - 215 °C möglich, wobei eine schlechte Wärmeübertragung stattfindet. Die Leistung der Standard Heiz-Magnetprüher stößt hierbei ebenfalls an die möglichen Grenzen. Analog der Literatur wurde die Reaktion im Metallbad durchgeführt, dies ermöglicht einen Reaktionsstart bei 110 °C Außentemperatur, die bei vorausgehender

Deprotonierungen sofort zu einer beschleunigten Ammoniakfreisetzung führt. Ein langsames Abkühlen der Reaktion, sowie ein simples Handling der Apparatur ist ebenfalls nicht möglich.

Die beste Option ist ein Flachbodenkolben wie in Abbildung 10 dargestellt, welcher durch direkten Kontakt mit der Heizplatte Innentemperaturen von 250-260 °C ermöglicht. Der einfache Aufbau und eine Isolierung durch Aluminiumfolie ermöglichen einen sicheren und effektiven Umgang.

Als zweiter technischer Parameter erwies sich die Rührung als wesentliches Problem. Gegeben durch die Heizmedien wurde anfangs mittels eines großen Oliven-Magnetrührer, der eine ausgezeichnete Durchmischung ermöglicht, gerührt. Im Sandbad und besonders im Metallbad ist diese durch die magnetische Absorption abgeschwächt.

Der modifizierte Flachboden ermöglicht nur noch die Verwendung eines Magnetrührstabes, der hier die Methode der Wahl darstellt. Die Verwendung eines KPG-Rührers erwies sich als nicht praktikabel. Im Laufe der Reaktion entstehen vermehrt plastische Zustände, die sich fast ausschließlich am Rührer und der Kolbenwand ansammeln und somit eine Reaktion verhindern. In Abbildung 9 wird der Unterschied zwischen einer homogen und heterogen geführten Reaktion dargestellt. Es handelt sich dabei jeweils um das isolierte Natriumsalz, im Fall der schlechten Rührung ist deutlich der heterogene Feststoffklumpen zu erkennen. Dieser enthält ein Gemisch aus Natriumamid, Edukt sowie Mono- und Diamin.



**Abbildung 9: Körnung der Tschitschibabinprodukte**

Zusätzlich zur optimalen Rührung, werden die Ansätze am Vortag zubereitet und bei RT über Nacht gerührt. Dies führt zu einer feinen homogenen Suspension, welche eine vermehrte Klumpenbildung verhindert und eine bessere Rührfähigkeit ermöglicht.



**Abbildung 10: Tschitschibabin Reaktionsapparatur**

Die Apparatur wurde wie in Abbildung 10 gezeigt modifiziert, der Ballon dient anfangs zum Erhalt der Argon-Atmosphäre und später zur Reaktionskontrolle.

Verantwortlich für diese besonderen Reaktionsbedingungen ist vorwiegend die Umsetzung zum Diamin (Natriumsalz), sowie andere funktionelle Gruppen. Wie in der Literatur angeführt, findet die erste Aminierung bei 130 - 160 °C statt. Dies führt durch das vorhandene Natriumsalz zu einer Deaktivierung des Systemes, für die weitere Reaktion sind somit höhere Temperaturen erforderlich. Die einzelnen Reaktionsstufen wurden dabei, wie in der Durchführung beschrieben, mittels Knallgasreaktion und Dünnschichtchromatographie überprüft. Besonders durch die ablaufende Gasentwicklung und Änderung der Reaktionszustände kann der Mechanismus nachvollzogen werden.

## 3.4 Dinitril Cyclisierung

### 3.4.1 Hantzsch-Pyridinsynthese

Zum Aufbau des 2,6-Diaminopyridinsystemes wurde, wie in Abbildung 11 dargestellt, die Synthese über Malonsäuredinitril und TMOF gewählt, welche das jeweilige 2-Amino-6-chlorpyridin liefert. Für weitere Modifikationen wurden diverse Aldehyde eingesetzt, die jedoch kaum verwertbare Ergebnisse lieferten. Orthoester von Acetaldehyd und Benzaldehyd sowie 4-Fluorbenzaldehyd bilden in guten Ausbeuten die gewünschten Produkte. 4-Brombenzaldehyd, welcher weitere Derivatisierungen ermöglichen würde, führt nicht zu den erzielten Produkten. [28], [29], [30]

2-Amino-6-chlor-3,5-dicyanopyridin kann mit den jeweiligen Aminen zu den unterschiedlichsten Diaminen umgesetzt werden. Alkylamine reagieren quantitativ bei 50 °C, wobei die Umsetzung mit Ammoniak höhere Temperaturen benötigt und daher bei 130 °C in der Mikrowelle durchgeführt wurde.

Die Umsetzung mit Cyanessigsäureestern/-amiden wie in den Beispielreaktionen in Abbildung 12 angeführt, führen nicht zu den angeführten Produkten. Es findet hier ein Angriff mit Ringschluss am Carbonyl-Kohlenstoff statt und es bilden sich dabei 2-Hydroxypyridine. Da beide Seiten variieren können, entstehen dabei unterschiedliche Gemische, sofern eine Reaktion stattfindet. [31]

Eine sequentielle Umsetzung von Malondinitril mit dem Aldehyd zum Knoevenagelprodukt führt in weiterer Folge ebenfalls nicht zum Ziel.

Ein weiteres Problem stellt die Modifizierung der Cyanidgruppen dar, die reine Verbindung kann als Ligand mit deaktivierenden Gruppen genutzt werden. Jedoch ist dies nur für die Untersuchung von elektronischen Einflüssen am Liganden relevant, weiters wird es vermutlich zu Interaktionen der Cyanidgruppen mit den Metallen kommen.

Es wurde unter anderem die Reduktion mit Pd/C bei Normal- und Mitteldruck und dem Zusatz von diversen Mineralsäuren, sowie unterschiedlichen Lösemitteln

getestet. Weiters wurden die saure und basische Hydrolyse getestet, welche ebenfalls kein eindeutiges Produkt bildeten.

Werden andere Cyanidsysteme wie Cyanessigsäureamide oder Cyanessigsäureester bei der Reaktion eingesetzt, führt dies nicht zu den gewünschten Produkten. Dabei kommt es zum Angriff auf das Carbonylsystem und es bildet sich die 2-Hydroxyverbindung. Sind die Systeme sterisch gehindert, bilden sich Zersetzungsprodukte oder es findet keine Reaktion statt.

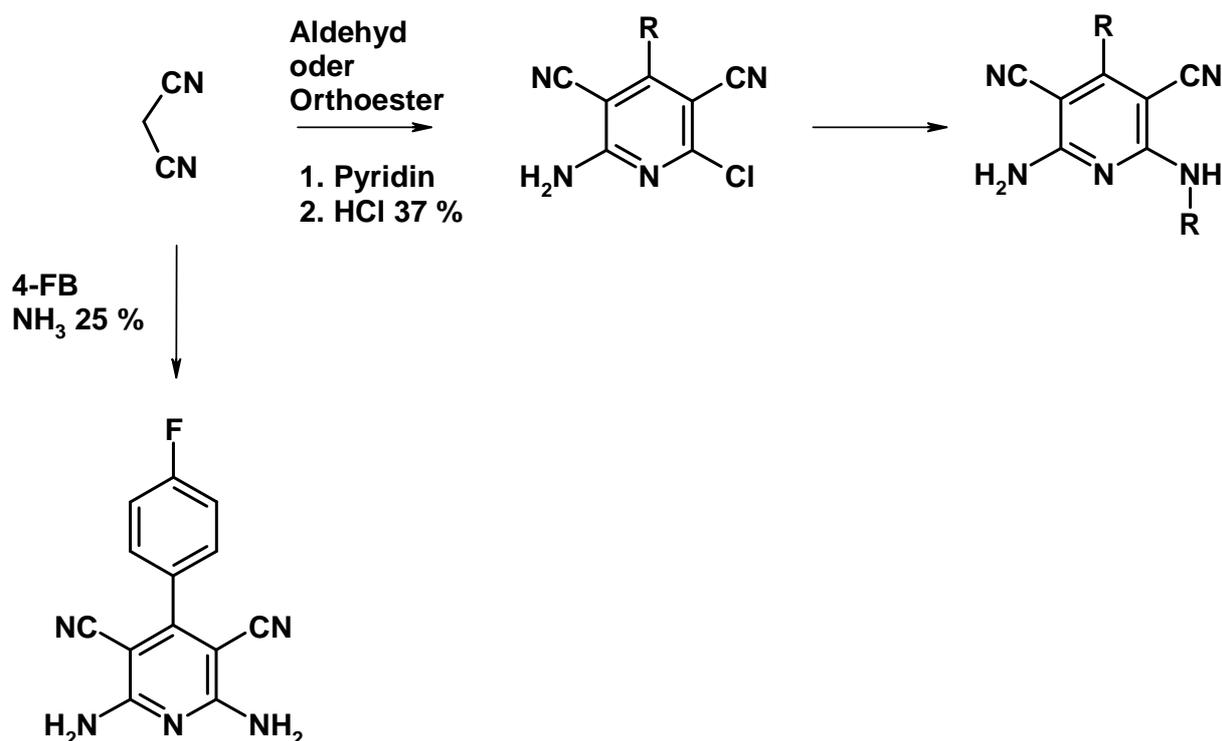


Abbildung 11: Hatzsche Pyridinsynthese über MDN

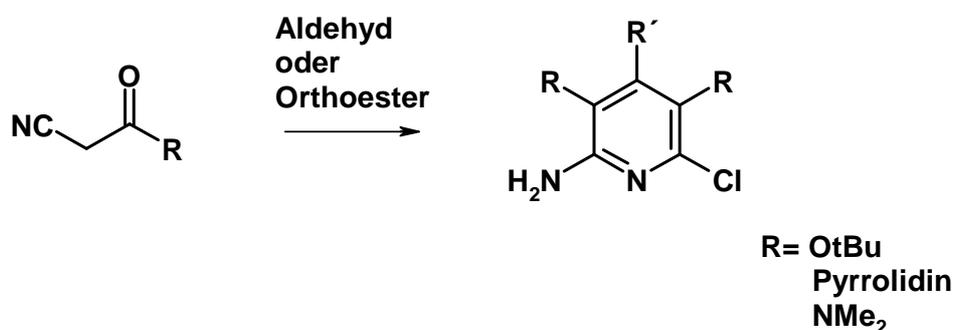


Abbildung 12: Cyanester/-amide

### 3.4.2 Aufbau über 3-Hydroxyglutaronitril

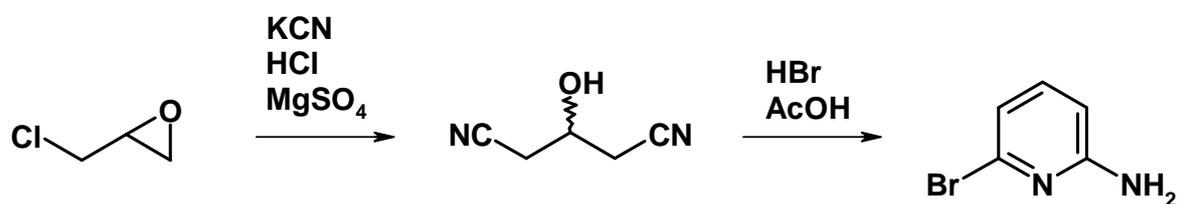


Abbildung 13: 3-Hydroxyglutaronitril Pathway

Analog der Dinitrile über die Hantzsch-Pyridinsynthese wurde ein 3-Hydroxyglutarsäurenitril hergestellt und dieses mit Bromwasserstoff (Abbildung 13) zum 2-Amino-6-brompyridin umgewandelt. Als weiterer Precursor für die Synthese von asymmetrischen Diaminopyridinen ist diese Verbindung besonders relevant, da über die im späteren beschriebenen Mikrowellenreaktionen jedes mögliche primäre und sekundäre Amin damit umgesetzt werden kann. <sup>[32], [33]</sup>

Anfangs wurde die Synthese zu 3-Hydroxyglutaronitril destillativ gereinigt, dies ist nach weiterführenden Versuchen nicht mehr erforderlich. Das isolierte Rohgemisch der beschriebenen Extraktion kann direkt in der nächste Stufe eingesetzt werden. Das bei der Reaktion entstehende Produkt kann unmittelbar über die beschriebene Aufarbeitung reinst isoliert werden.

Weiters wurde diese Methode zur Herstellung von 3-Amino-1-brom-isochinolin genutzt, das aufgrund der Asymmetrie und der unterschiedlichen Reaktivität der Cyanide in relativ schlechten Ausbeuten abläuft.

Als zusätzlicher Scaffold besteht hier die Möglichkeit von Palladium-Kreuzkupplungen, welche vorwiegend über Heck- und Suzuki-Kupplungen die Herstellung von diversen Liganden ermöglichen.

### 3.5 Mikrowellenunterstützte Synthese von 2,6-DAP

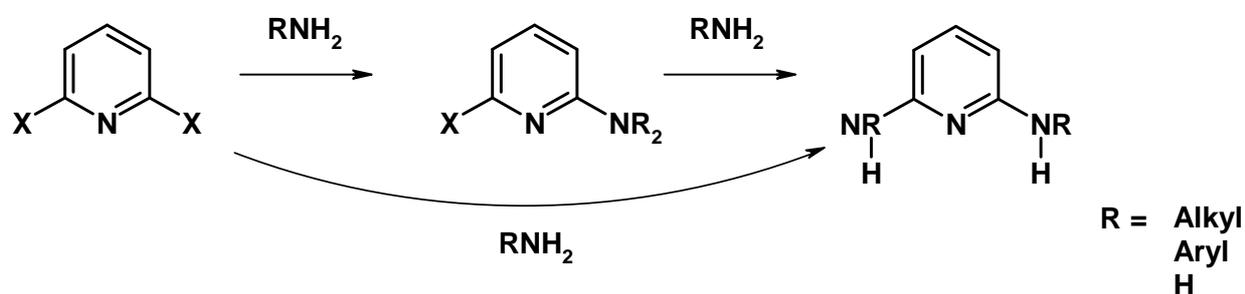


Abbildung 14: Reaktion von prim. Aminen in der MW

Als eine der wenigen Hochtemperaturreaktionen ist die Umsetzung von 2,6-Dibrompyridin mit Methylamin-Lösung beschrieben. Diese konnte aufgrund mangelnder Gerätschaften nicht durchgeführt werden.<sup>[34], [35]</sup> Die Wahl fiel daher auf die vorhandene Labormikrowelle um die Reaktion vorerst zu testen, dies lieferte bereits ab dem ersten Versuch sehr interessante Ergebnisse. Neben dem Reaktionsverhalten konnte auch gezeigt werden, dass die angeführten Reaktionszeiten im Autoklaven die eigentlich benötigte Zeit überschreiten.

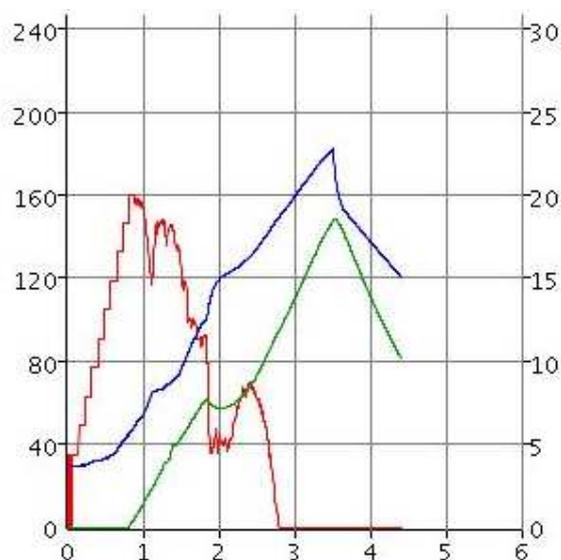
Ammoniak und primäre Amine können durch Umsetzung von 2,6-Dihalopyridin mit einem Überschuss von Ammoniak/Amin direkt umgesetzt werden. Die Wahl der Temperatur und der Reaktionszeit ist vom Rest abhängig, wobei hier nicht immer der sterische Faktor eine wesentliche Bedeutung ausübt. Bei der Reaktion selbst ist auf eine stufenweise Erhöhung der Leistung zu achten, da bei Angabe der vollen Endtemperatur es durch die PIT-Regelung zu einer Überschreitung der Sicherheitsparameter kommt. Die Temperaturregelung erfolgt ab etwa 100 °C und wird in ca. 15 °C Schritten bis zur gewünschten Endtemperatur eingesetzt.

Des Weiteren kommt es mit fortschreitender Reaktion zu einer Druckabnahme aufgrund der meist flüchtigen Amine.

Eine besondere Anomalie ist im Fall von Methylamin und zum Teil bei Ethylamin zu beobachten. Wie im Diagramm der Abbildung 15 zu sehen ist, kommt es ab etwa 140 °C zu einem starken Anstieg der Temperatur mit einhergehender Druckzunahme.

Die Leistung sollte hierbei bei 140 °C beendet werden bzw. ist bei Eintreten der exothermen Zunahme die Kühlung beizuschalten. Ab 170-180 °C beginnt die Temperaturkurve abzuflachen und fällt ab.

Wird der Reaktionsumsatz nach diesem Effekt betrachtet, besteht dieser aus etwa 75 % Diamin und 25 % Monoamin, 2,6-Dibrompyridin ist dabei nicht mehr vorhanden. Mit Zunahme des Reaktionsansatzes ist dieser Effekt von großer Relevanz.



**Abbildung 15: Exothermer MW-Effekt**

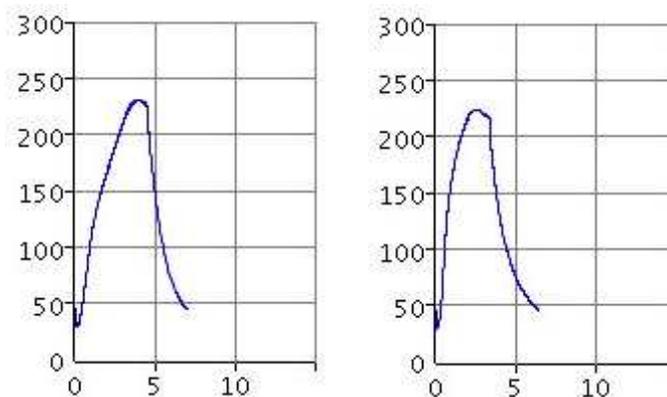
Einen wesentlichen Einfluss auf das Reaktionsverhalten hat dabei die Wahl des Lösemittels. Für die durchgeführten Reaktionen hat sich Wasser als optimales Solvent erwiesen, welches besonders bei MW-Reaktionen viele Vorteile aufweist. In Abhängigkeit von Temperatur und Druck ergeben sich optimale Lösungseigenschaften.

Wie in Abbildung 17 aus den Arbeiten von *O. Kappe* beschrieben, besitzt Wasser eine deutlich erhöhte Dielektrizitätskonstante im Vergleich zu den anderen Solvents. Diese unterstützt im Fall der nukleophilen Substitution die Reaktivität und begünstigt diese somit.

Da für eine spätere einfache Aufarbeitung Wasser abgetrennt werden müsste, wurden wie in Abbildung 16 zu sehen ist, Versuche ohne bzw. mit geringen Wassermengen durchgeführt. [36], [37], [38], [39]

Besonders bei apolaren Aminen steigt die Temperatur bei voller Leistung nur sehr schwach an. Zusätzlich kommt es mit steigendem Reaktionsumsatz zur Erhöhung der Viskosität, welche die Abnahme des Stofftransports zur Folge hat. Zusammen wirken sich beide Faktoren negativ auf die Reaktionsgeschwindigkeit bzw. den Umsatz aus.

Das erste Diagramm von Abbildung 16 weist eine geringere Steigung im Gegensatz zur zweiten Visualisierung auf. Im zweiten Diagramm wurden 100  $\mu\text{L}$  Wasser zu 4 g Reaktionsgemisch zugesetzt. Dieser minimale Zusatz verbessert den Anstieg der Temperatur und Reaktionsrate. Des Weiteren wird die MW-Aufnahme mit voranschreitender Reaktion durch die Entstehung von Amin-Hydrobromiden verbessert, welche einen ähnlichen Effekt wie ionische Flüssigkeiten ausüben.



**Abbildung 16: Reaktionsverhalten bei Wasserzugabe**

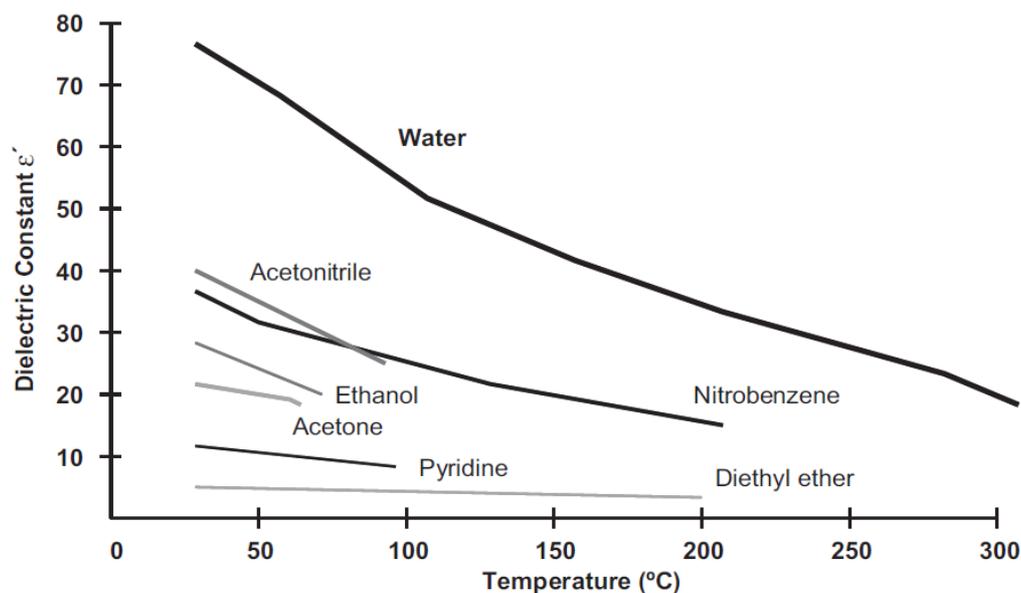


Abbildung 17 Dielektrizitätskonstante-Temperatur-Diagramm

O. Kappe, D. Dallinger, S. Murphree, *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, Wiley-VCH, 2008, S 67, Fig 4.1 <sup>[39]</sup>

### 3.5.1 Reaktionsverhalten der Aminkomponenten

Für die Umsetzung von sekundären Aminen, im Speziellen der Arylamine, wird in der Literatur die Buchwald-Hartwig-Kupplung angewandt, wobei die Wahl der Amine wesentlich von den Reaktionsbedingungen abhängt. <sup>[40], [41], [42], [43]</sup>

Aliphatische Amine reagieren ohne Zugabe starker Basen und Palladium-Katalysatoren zu den einzelnen Produkten, wie bereits erörtert.

Mit den durchgeführten Reaktionen konnte jedoch gezeigt werden, dass bereits zwischen Halopyridin und Amin eine Reaktion stattfindet. Positiv zeigte sich ein Zusatz von Kupfer(I)iodid und Palladium-Komplexen.

Wird für die Reaktion ein Buchwald-Hartwig-Ansatz angewandt, ermöglicht dies die Reaktion bei etwas geringeren Temperaturen.

Im Fall von Verbindung **13a** konnte hier der Einfluss des Lösemittels gezeigt werden, da in Dioxan die Reaktion zum Monoamin und in DMF ein Gemisch aus Mono- und Diamin bei identen Reaktionsbedingungen stattfand.

Im Fall von schwer abtrennbaren und kostenintensiven Aminen ist der Zusatz von Basen ein Vorteil.

Am besten erwiesen sich schwächere Basen wie  $K_2CO_3$ ,  $K_3PO_4$ , etc., der Zusatz von tert-Butoxiden führte vermehrt zur Bildung von 2-Brom-6-tert-butoxy-pyridin. Erste Beobachtungen erfolgten aufgrund der Umsetzung zu Verbindung **8a** bzw. **9a** analog der Literatur.<sup>[22]</sup> Hierbei wird das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 20 % beschrieben, als Hauptprodukt wird ebenfalls 2-Brom-6-tert-butoxy-pyridin erhalten, jedoch nicht schriftlich festgehalten.

Sekundäre Amine zeigen im Gegensatz zu primären eine deutlich bessere Reaktivität unter etwas mildereren Temperaturen.

Die Reaktionen verlaufen wie bei der Isolierung und Reaktionskontrolle beobachtet werden kann, zweistufig ab. Sobald die erste schnelle Aminierung statt gefunden hat, benötigt die zweite Reaktion eine etwas höhere Energie und Reaktionszeit. Weiters kommt es bei der zweiten Reaktion vermehrt zu Nebenprodukten. Diese Reaktivität kann über die stabile tautomere Form des Aminopyridin erklärt werden, welche die Reaktivität vom Pyridinsystem herabsetzt. Aus diesem Grund benötigt die Reaktion von 2,6-Dichlorpyridin mehr Energie zum Diamin als 2,6-Dibrompyridin.

Für Arylamine ist die direkte Umsetzung ebenfalls möglich, jedoch benötigt diese längere Reaktionszeiten. Die Reaktion selbst kann durch Hilfsbasen und Palladiumkatalyse erleichtert werden.

Eine direkte Buchwald-Hartwig-Reaktion bei erhöhten Temperaturen ist nicht notwendig.<sup>[44]</sup>

Für die Verbindungen **10a** und **11a** wurde die alternative Methode über die entsprechenden Aryl-Hydrochloride mittels Schmelzreaktion verwendet. Diese Variante wurde ebenfalls mit 1-Aminoadamantan Hydrochlorid, 2,6-Diisopropylanilin Hydrochlorid und Phenylethylamin Hydrochlorid durchgeführt, keine der weiteren Verbindungen zeigte eine verwertbare Reaktion. Im Fall von Amantadin und 2,6-Diisopropylamin scheiterte die Reaktion aufgrund der hohen Schmelzpunkte. Phenylethylamin zeigte auf der Dünnschichtchromatographie vorwiegend Zersetzungsreaktionen.<sup>[45], [46]</sup>

## 4 Praktischer Teil

### 4.1 Allgemein

#### 4.1.1 General methodology

For handling the pure sodium amide powder 98 % a glove-box with dry argon-atmosphere was used.

#### 4.1.2 Determination of melting point

Melting points were determined using a Kofler hot-stage microscope.

#### 4.1.3 NMR-Spectroscopy

All spectra were recorded in deuterated solvents.

$^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{31}\text{P}$  NMR spectra were recorded on a Bruker 200 FS FT-NMR spectrometer. All NMR chemical shifts are reported in ppm;  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  shifts are established on the basis of the residual solvent resonance.

#### 4.1.4 HRMS-Analysis

All HRMS measurements were carried out on a LC-IT-TOF-MS with ESI and APCI in the positive- and negative- ion mode.

MS System: Shimadzu IT-TOF-MS with electrospray-interface

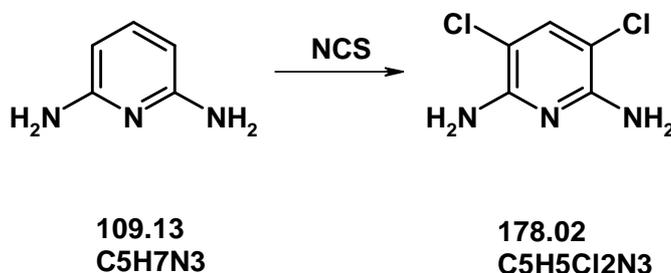
HPLC System: Shimadzu Prominence HPLC

Column: Phenomenex Kinetex ODS(3)

Gradient: 0 min: 70 % A, 30 % B (1 min); linear gradient 2.5 min to 10 % A, 90 % B (hold 5.00 min); to 5.50 min retention to 70 % A, 30 % B, hold to 7.0 min);  
A:  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 % v/v  $\text{HCOOH}$ ), B: MeOH. Flow: 0.5 mL/min; Injectionvolume: 1.0  $\mu\text{L}$   
FIA-Flow: 300  $\mu\text{L}/\text{min}$ , 50:50  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 %  $\text{HCOOH}$ )/MeOH, 1 min run-time

## 4.2 Synthesen

### 3,5-Dichloro-pyridine-2,6-diamine (**1**)



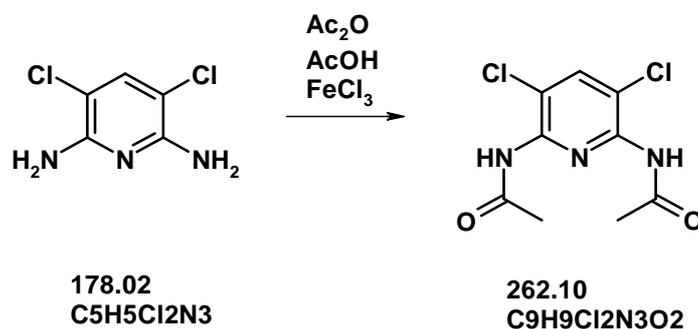
To a solution of 2,6-diaminopyridine (7 g, 65.1 mmol) dissolved in dimethylformamide (120 mL) N-chlorosuccinimide (18.84 g, 141.1 mmol, 2.2eq) was added at room temperature over 15 min. After stirring for 3 h the TLC monitoring (EE/PE 4:1) showed a complete conversion, cold NaCl solution (100g NaCl/ 500 mL) was added and stirred for 10 min. The grey solid was filtrated, washed with water (4x 150 mL), n-pentane (2x 50 mL) and dried under vacuum afforded **1** (10.3 g grey solid; 90.2 %).

Mp: 202-204 °C

HR-MS: m/z 177.9945 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>] 177.9933

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.36 (s, 1H, ArH), 5.90 (s, 4H, 2x NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 152.87 (q, 2x Ar), 136.43 (ArH), 99.20 (q, 2x Ar).

**N-(6-Acetylamino-3,5-dichloro-pyridin-2-yl)-acetamide (2)**

3,5-Dichloro-pyridine-2,6-diamine **1** (5g, 27.9 mmol) was stirred in a solution of acetic acid (5 mL), acetic anhydride (7 mL, 75.4 mmol, 2.7 eq) and a catalytic amount of iron(III)chloride (15 mg) at 55 °C in a water bath. After 1 h the mixture was clear, 4 h later the TLC monitoring (EE/PE 4:1) showed a complete conversion.

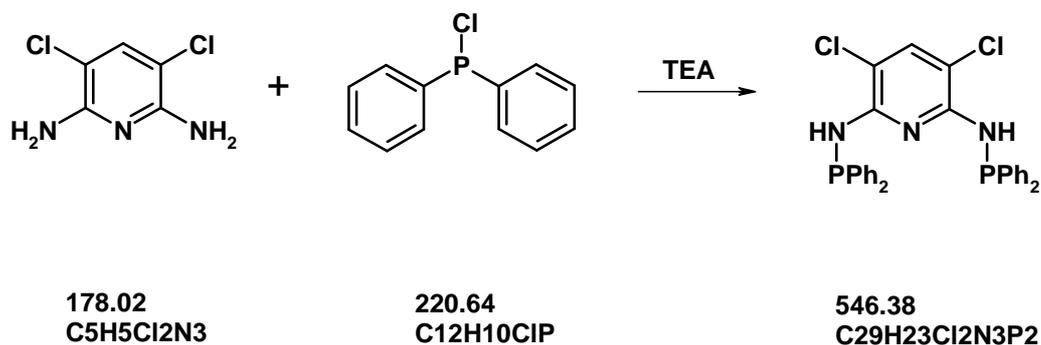
Then the reaction was diluted with Et<sub>2</sub>O (15 mL), the grey precipitate was filtrated, washed with Et<sub>2</sub>O (3x 15 mL) and dried under vacuum afforded **2** (6.9 g grey solid; 93.7 %).

Mp: 214-215 °C

HR-MS: m/z 283.9961 [M+ Na]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] 283.9964

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.25 (s, 2H, 2x NH), 8.26 (s, 1H, ArH), 2.05 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 168.49 (q, 2x CO), 145.48 (q, 2x Ar), 140.05 (ArH), 123.36 (q, 2x Ar), 22.82 (2x CH<sub>3</sub>).

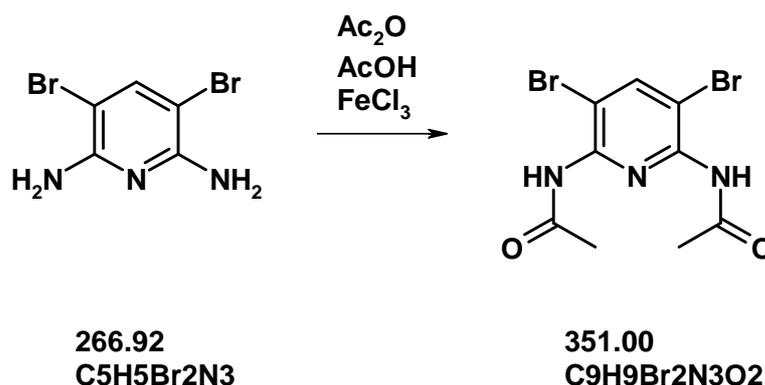
**3,5-dichloro-N2,N6-bis(diphenylphosphino)pyridine-2,6-diamine (3)**

Ph<sub>2</sub>PCI (2.23 g, 10.1 mmol, 1.99 eq), was added dropwise at room temperature to a solution of 3,5-dichloro-pyridine-2,6-diamine (0.9 g, 5.1 mmol) and triethylamine<sub>abs.</sub> (1.75 mL, 12.6 mmol, 2.5 eq) in toluene<sub>abs.</sub> (25 mL). The mixture was stirred for 16 h at 80 °C under argon atmosphere, cooled down to room temperature, filtrated over dry celite under inert conditions and the solvent was then evaporated afforded **3** (2.6 g red oil; 94.1 %).

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.78 (m, 1H, ArH<sub>Pyr</sub>), 7.35-7.27 (m, 20H, 20x ArH<sub>Ph</sub>), 5.25 (d, 2H, 2x ArH<sub>Pyr</sub>).

<sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>) δ: 40.44 (s).



**N-(6-Acetylamino-3,5-dibromo-pyridin-2-yl)-acetamide (5)**

3,5-Dichloro-pyridine-2,6-diamine **4** (5g, 18.7 mmol) was stirred in a solution of acetic acid (7 mL), acetic anhydride (4.8 mL, 50.6 mmol, 2.7 eq) and a catalytic amount of iron(III)chloride (15 mg) at 55 °C in a water bath. After 1 h the mixture was clear, 3 h later the TLC monitoring (EE/PE 4:1) showed a complete conversion and a starting precipitation of the product was observed.

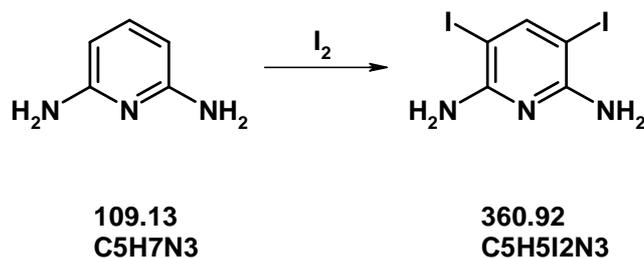
Then the reaction was diluted with Et<sub>2</sub>O (15 mL), the grey precipitate was filtrated, washed with Et<sub>2</sub>O (3x 15 mL) and dried under vacuum afforded **5** (6.2 g grey solid; 94.3 %).

Mp: 236-238 °C

HR-MS: m/z 349.9144 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] 349.9134

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.21 (s, 2H, 2x NH), 8.47 (s, 1H, ArH), 2.03 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 168.95 (q, 2x CO), 147.91 (q, 2x Ar), 146.41 (ArH), 114.10 (q, 2x Ar), 23.34 (2x CH<sub>3</sub>).

**3,5-Diiodo-pyridine-2,6-diamine (6)**

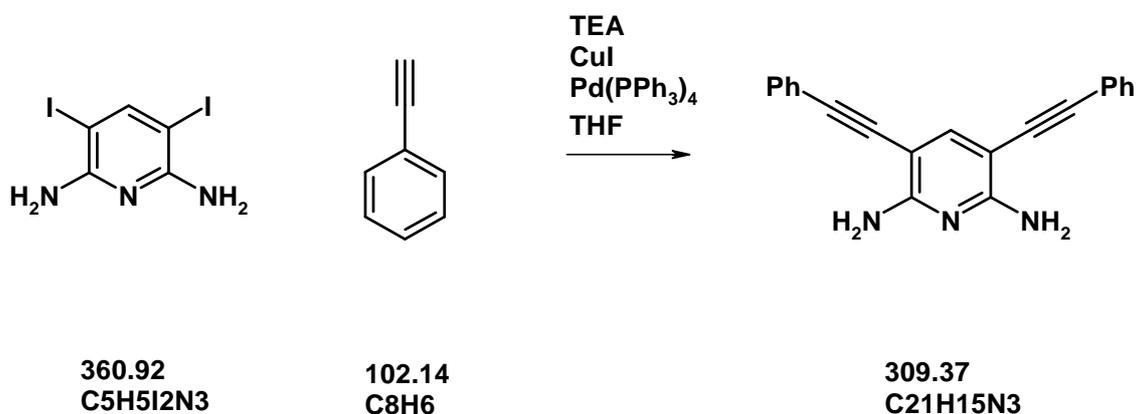
To a solution of 2,6-Diaminopyridine (7.7 g, 71 mmol) dissolved in dimethylformamide (120 mL) iodine (36.0 g, 156.2 mmol, 2.2eq) was added at room temperature over 25 min. After 16 h the TLC monitoring (EE/PE 4:1) showed a complete conversion, the reaction was diluted with water (300 mL), NaOH 2N was added until pH 8. The brown solid was filtrated, washed with water (4x 50 mL), acetone (50 mL) and Et<sub>2</sub>O (3x 50 mL) and dried under vacuum afforded **6** (18.78 g brown solid; 73.8 %).

Mp: 224-225 °C

HR-MS: m/z 361.8652 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>I<sub>2</sub>] 361.8646

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.72 (s, 1H, ArH), 5.72 (s, 4H, 2x NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 156.99 (q, 2x Ar), 153.73 (ArH), 60.12 (q, 2x Ar).

**3,5-Bis-phenylethynyl-pyridine-2,6-diamine (7)**

In a MW-vial 3,5-diiodo-pyridine-2,6-diamine (0.5 g, 1.4 mmol), phenylacetylene (0.42 g, 4.1 mmol, 3 eq), triethylamine (1 mL), CuI (53 mg, 0.28 mmol, 5 mol%) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (48 mg) were mixed with dry THF and stirred in a microwave oven at 100 °C for 1 h. The mixture was diluted with EE (20 mL), washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the solution was evaporated. The brown residue was purified by recrystallization in MtBE afforded **7** (0.38 g slightly grey solid; 88.7 %).

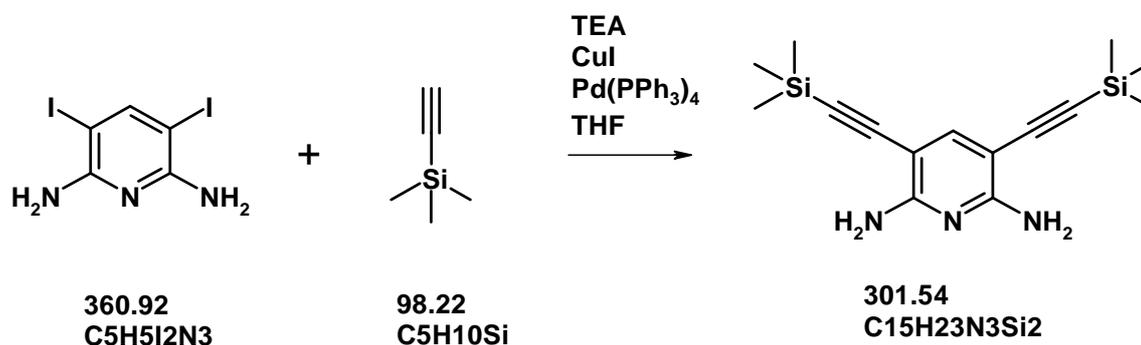
Mp: 160-161 °C

HR-MS: m/z 310.1323 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>] 310.1339

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.57-7.54 (m, 4H, 4x ArH), 7.45 (s, 1H, ArH), 7.38-7.34 (m, 6H, 6x ArH), 6.34 (s, 4H, 2x NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 158.98 (q, 2x Ar<sub>Pyr</sub>), 143.33 (ArH<sub>Pyr</sub>), 130.79 (4x ArH<sub>Ph</sub>), 128.38 (4x ArH<sub>Ph</sub>), 127.58 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 123.43 (q, 2x Ar<sub>Ph</sub>), 92.42 (q, 2x Ar<sub>Pyr</sub>), 89.59 (q, 2x PhC≡C), 86.14 (q, 2x PhC≡C).

### 3,5-Bis-trimethylsilanylethynyl-pyridine-2,6-diamine (**8**)



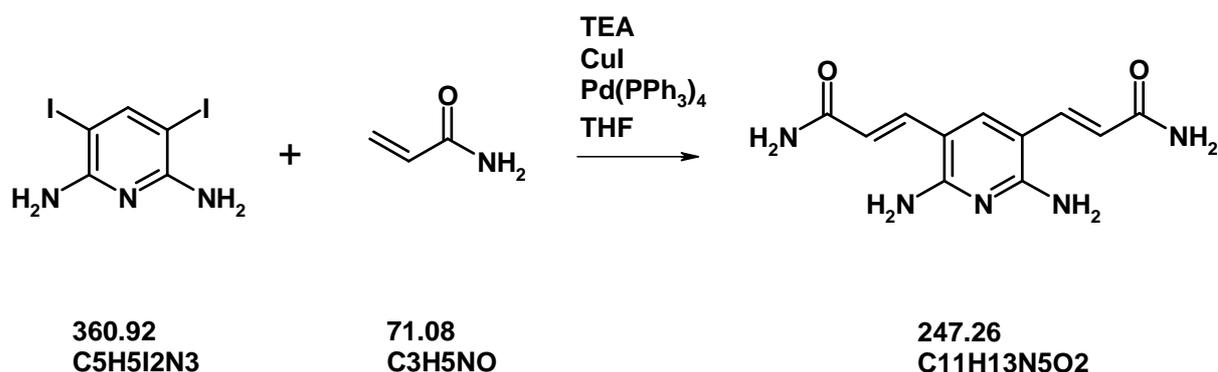
In a MW-Vial 3,5-diiodo-pyridine-2,6-diamine (0.5 g, 1.4 mmol), phenylacetylene (0.41 g, 4.1 mmol, 3 eq), triethylamine (1 mL), CuI (53 mg, 0.28 mmol, 5 mol%) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (48 mg) were mixed with dry THF and stirred in a microwave oven at 100 °C for 1 h. The mixture was diluted with EE (20 mL), washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent was evaporated. The brown residue was purified by recrystallization in DIPE afforded **8** (0.36 g slightly grey solid; 86.2 %).

Mp: 159-163 °C

HR-MS: m/z 302.1491 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>] 302.1503

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.23 (s, 1H, ArH), 6.08 (s, 4H, 2x NH<sub>2</sub>), -0.19 (s, 18H, 2x (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 159.28 (q, 2x Ar), 143.33 (ArH), 101.69 (q, 2x ArC≡C), 96.96 (q, 2x ArC≡C), 89.61 (q, 2x Ar), -0.15 (6x CH<sub>3</sub>).

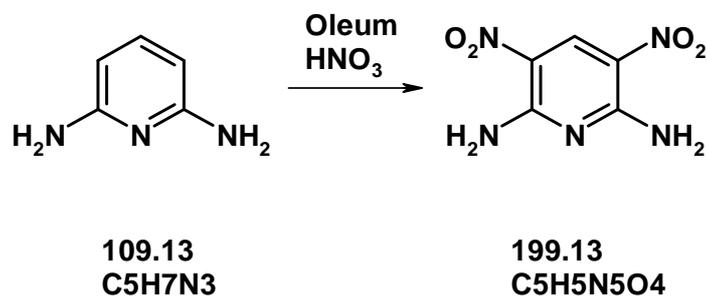
3-[2,6-Diamino-5-(2-carbamoyl-vinyl)-pyridin-3-yl]-acrylamide (**9**)

In a MW-Vial 3,5-diiodo-pyridine-2,6-diamine (1.5 g, 4.1 mmol), acrylamide (0.88 g, 12.3 mmol, 3 eq), triethylamine (3 mL), CuI (40 mg, 0.2 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100 mg) were mixed with dry MeOH and stirred in a microwave oven at 100 °C for 1 h. The mixture was diluted with EE (20 mL), the grey-yellow solid was filtrated, digerated with hot MeOH/EE (1:2, 15 mL) and dried under vacuum afforded **9** (0.96 g, grey-yellow solid; 93.4 %).

Mp: 273-275 °C

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.64-6.83 (m1 7H), 6.24 (m, 5H).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 167.67 (q, 2x COON), 158.07 (q, 2x Ar), 134.26 (C<sub>H</sub>=CH-COON), 133.07 (ArH), 116.56 (2x CH=C<sub>H</sub>-COON) (103.65 (q, 2x Ar).

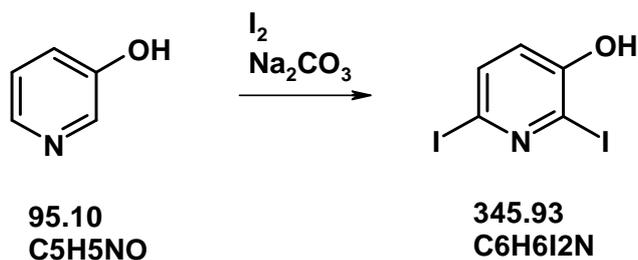
**3,5-Dinitro-pyridine-2,6-diamine (10)**

2,6-Diaminopyridine (10.0 g, 91.6 mmol) was dissolved, cooled in an ice bath at 10 °C in sulfuric acid 96 % (25 mL) and stirred for 15 min. Oleum (50 mL) was added slowly to the solid, after the addition the temperature had been kept at 25 °C for 30 min, the mixture was a clear dark brown solution. Then the mixture was cooled to 0-5 °C, fuming nitric acid 100 % (8.8 mL, 210.9 mmol, 2.3 eq) was very slowly added drop wise. After finishing the addition, the mixture was stirred for 1 ½ h and warmed slowly up to room temperature. The solution was poured over ice (1.5 L), the yellow precipitate was filtered and washed with water neutral. The beige wet solid was stirred in MeOH (40 mL) over night, filtered and dried under vacuum afforded **10** (14.4g yellow solid, 78.9 %).

Mp. 356-302 °C

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.97 (s, 1H, ArH), 8.30 (d, 4H, 2x NH $_2$ ).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 154.68 (q, 2x Ar), 135.49 (ArH), 120.11 (q, 2x Ar).

**2,6-Diiodo-pyridin-3-ol (11)**

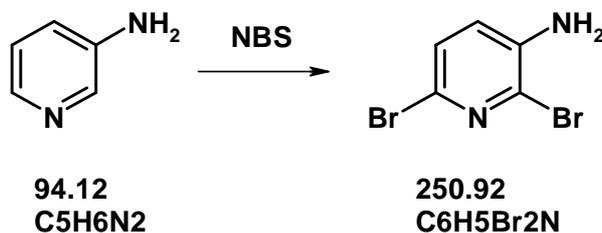
3-Hydroxypyridine (9.5 g, 100 mmol) and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44.6 g, 0.42 mol) were dissolved in warm water (250 mL), iodine (50.8 g, 200 mmol, 2 eq) was added in portion, the iodine colour had disappeared after 2h. Then hydrochloric acid (6 N) was added until pH 2 and a solid precipitated. The solid was filtered, washed with water (2x 150 mL), recrystallized from aq. EtOH (60 %), dried under vacuum afforded **11** (30.1 g slightly yellow crystals, 87.1 %).

Mp: 200-203 °C

HR-MS: m/z 347.8362 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>NOI<sub>2</sub>] 347.8377

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.08 (s, 1H, OH), 7.54 (d, J= 8.3 Hz, 1H, ArH), 6.88 (d, J= 8.3 Hz, 1H, ArH).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 154.53 (q, Ar), 134.22 (ArH), 123.60 (ArH), 110.05 (q, Ar), 102.66 (q, Ar).

**2,6-Dibromo-3-methyl-pyridine (12)**

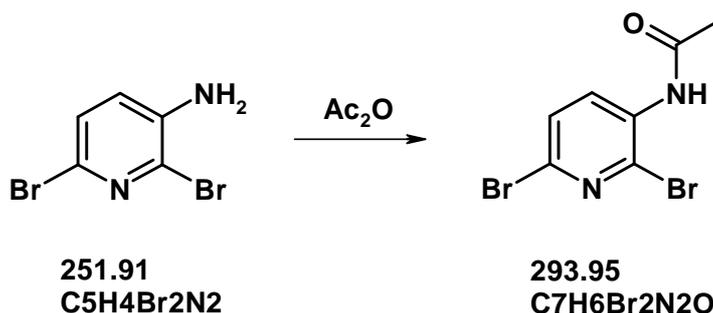
2,6-Dibromo-3-methyl-pyridine (10 g, 106.2 mmol) was dissolved in DMSO (170 mL) and water (10 mL), at 5 °C N-bromosuccinimide (37.8 g, 212.5 mmol, 2 eq) was added in portions and warmed up to room temperature. After 3 h the reaction was completed showed by TLC (MtBE). Ice water (400 mL) was added, the formed solid was filtrated, washed with water (3x 200 mL), recrystallized from aq. EtOH (60 %), dried under vacuum afforded **12** ( 24.4 g, reddish crystals; 91.5 %).

Mp: 155-156 °C

HR-MS: m/z 250.8803 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] 250.8814

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.30 (d, J= 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.05 (d, J= 8.3 Hz, 1H, ArH), 5.72 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 143.23 (q, Ar), 127.59 (ArH), 125.11 (q, Ar), 124.61 (ArH), 122.60 (q, Ar).

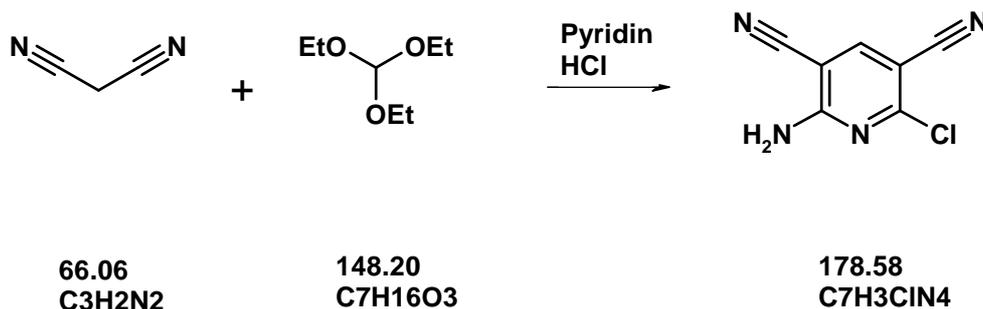
**N-(2,6-Dibromo-pyridin-3-yl)-acetamide (13)**

2,6-Dibromo-3-methyl-pyridine (4.6 g, 1.8 mmol) was dissolved in acetic acid (10 mL) and acetic anhydride (2.6 mL, 2.7 mmol, 1.5eq), heated to 110 °C for 3 h. The clear solution was poured over ice (100 mL), the reddish precipitate was filtered washed with water (2x 50 mL) and dried under vacuum afforded **13** (4.9 g, reddish crystals; 91.3 %).

Mp: 145-148 °C

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.69 (s, 1H, NH), 8.0 (d, J= 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.67 (d, J= 8.2 Hz, 1H, ArH), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 169.02 (q, COONH), 136.93 (ArH), 135.19 (q), 134.07 (q), 127.52 (ArH).

**2-Amino-6-chloro-pyridine-3,5-dicarbonitrile (14)**

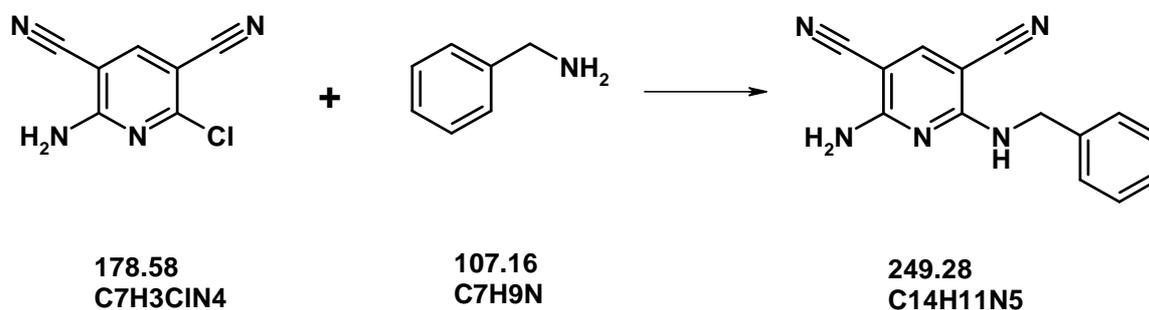
Malononitrile (10 g, 151 mmol, 2 eq) and triethylortho formate (11.22 g, 75.7 mmol, 1 eq) were refluxed together at 105 °C in pyridine (30 mL). After 40 min, the solvent was evaporated. To the oily residue conc. hydrochloric acid (20 mL) was added and heated up to 80 °C for 30 min. To the cold suspension water (200 mL) was added, the solid was filtrated and washed with water (4x 30 mL). The wet solid was recrystalized from hot DMF/H<sub>2</sub>O (1:1, 200 mL), washed with water (4x 100 mL), dried under vacuum afforded **14** (10.2 g grey solid; 75.4 %)

Mp: 316-318.5 °C

HR-MS: m/z 176.9978 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>] 176.9973

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.51 (s, 1H, ArH), 8.33 (s, br, 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 161.57 (q, Ar), 155.23 (q, Ar), 149.57 (ArH), 115.65 (q, CN), 115.05 (q, CN), 95.58 (q, ArCN), 89.63 (q, ArCN).

**2-Amino-6-benzylamino-pyridine-3,5-dicarbonitrile (15)**

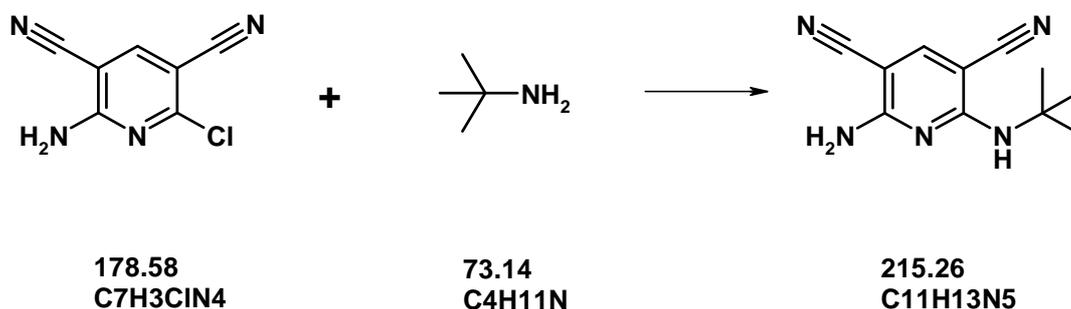
2-Amino-6-chloro-pyridine-3,5-dicarbonitrile (0.7 g, 3.9 mmol), benzylamin (1.5 mL, 13.8 mmol, 3 eq), copper(I) iodide (2 mg) and isopropyl alcohol (7 mL) were mixed in a screw tube. The reaction was heated to 80 °C for 1 h, for a moment the solid was dissolved and precipitated immediately as silky white solid, with a fast complete conversion, monitored by TLC (PE/EE 2:1). Then the solid was filtrated, washed with isopropyl alcohol (3x 7 mL) dried under vacuum afforded **15** (0.7 g white solid; 71.6 %)

Mp: 260.5-262 °C

HR-MS: m/z 250.1081 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>] 250.1087

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.00 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.24 (m, 7H, NH, 6x ArH), 4.50 (d, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 161.11 (q, Ar), 159.14 (q, Ar), 148.06 (ArH<sub>Pyr</sub>), 139.87 (q, Ar<sub>Ph</sub>), 128.60 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 128.13 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 127.18 (ArH<sub>Ph</sub>), 117.32 (q, CN), 117.19 (q, CN), 79.83 (q, ArCN), 78.57 (q, ArCN), 44.02 (CH<sub>2</sub>).

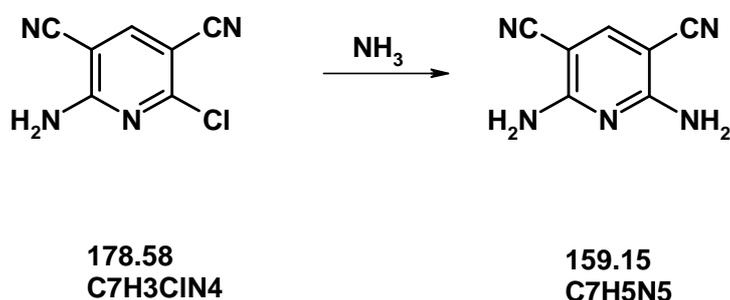
**2-Amino-6-tert-butylamino-pyridine-3,5-dicarbonitrile (16)**

2-Amino-6-chloro-pyridine-3,5-dicarbonitrile (0.7 g, 3.9 mmol), *tert*-butylamine (1.5 mL, 14.3 mmol, 3.6 eq), copper(I) iodide (2 mg) and isopropyl alcohol (7 mL) were mixed in a screw tube. The reaction was heated to 80 °C for 1 h, for a moment the solid was dissolved and precipitated immediately as silky white solid, with a fast complete conversion, monitored by TLC (PE/EE 2:1). Then the solid was filtrated, washed with isopropyl alcohol (3x 7 mL) dried under vacuum afforded **16** (0.58 g white solid; 68.7 %)

Mp: 154-155 °C

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.02 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.31 (s, 1H, NH), 5.98 (s, 1H, ArH), 1.37 (s, 6H, 2x  $\text{CH}_3$ ), 1.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 160.49 (q, Ar), 158.89 (q, Ar), 148.06 (ArH), 117.39 (q, 2x CN), 80.87 (q, ArCN), 78.12 (q, ArCN), 52.92 (q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.95 (2x CH $_3$ ), 27.56 (CH $_3$ ).

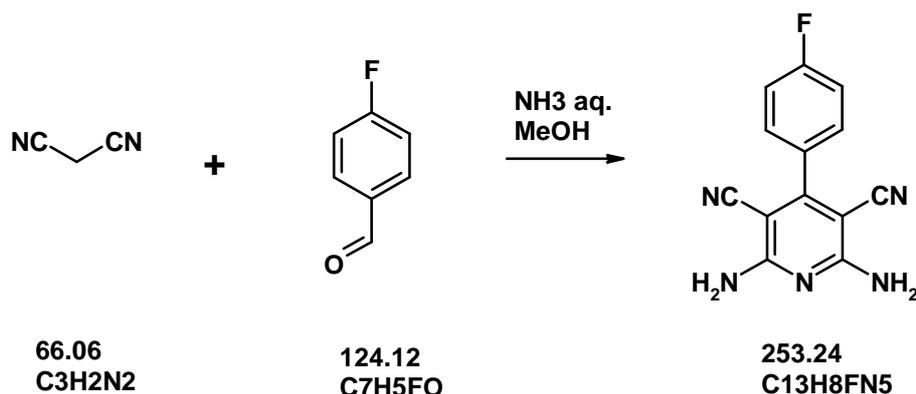
**2,6-Diamino-pyridine-3,5-dicarbonitrile (17)**

2-Amino-6-chloro-pyridine-3,5-dicarbonitrile (5.0 g, 28.0 mmol), conc. ammonia (10 mL), copper(I) iodide (5 mg) and MeOH (5 mL) were mixed in a MW-vial. The reaction was heated to 130 °C for 1 ½ h, the solid was filtrated, washed with water (4x 15 mL) and Et<sub>2</sub>O (2x 10 mL) dried under vacuum afforded **17** (4.3 g white solid; 96.5 %)

Mp: > 230 °C

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.01 (s, 1H, ArH), 7.19 (s, 4H, 2x NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 160.71 (q, 2x Ar), 148.14 (ArH), 116.80 (q, 2x Ar), 78.71 (2x CH<sub>3</sub>).

**2,6-Diamino-4-(4-fluoro-phenyl)-pyridine-3,5-dicarbonitrile (18)**

4-Fluorobenzaldehyde (1 g, 8.1 mmol) and malononitrile (1.06 g, 16.1 mmol, 2 eq) were dissolved in MeOH (25 mL), conc. ammonia (5 mL) was added and stirred at room temperature. After 48 h a precipitate was formed, water (15 mL) was added to the reaction. The solid was filtrated, washed with water (4x 10 mL) and dried under vacuum afforded **18** (0.42 g yellow solid; 20.6 %).

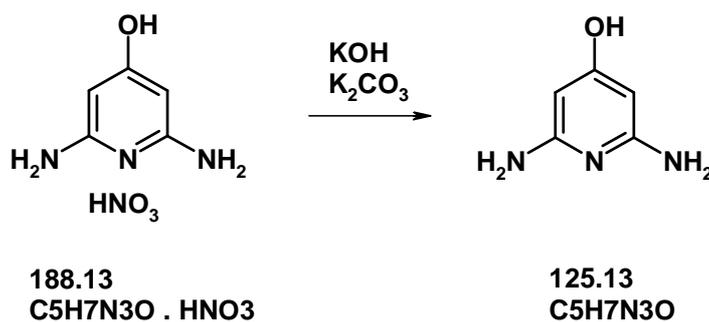
Mp: 285-287 °C

HR-MS: m/z 254.0841 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>F] 254.0836

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.58-7.51 (m, 2H, 2x ArH), 7.41-7.22 (m, 6H, 2x ArH, 2x NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 165.27 (q), 160.91 (q), 160.36 (q), 131.43 (q, Ar<sub>Ph</sub>), 130.85 (2x Ar<sub>Ph</sub>), 130.68 (2x Ar<sub>Ph</sub>), 116.37 (q, 2x CN), 115.80 (2x Ar<sub>Ph</sub>), 115.36 (q, 2x Ar<sub>Ph</sub>), 79.84 (q, 2x Ar<sub>Pyrid</sub>).



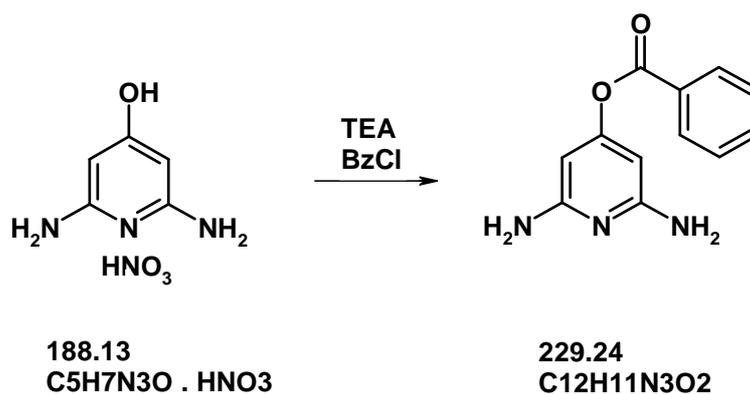
**4-Hydroxy-2,6-diamino-pyridin-4-ol (20)**

To a suspension from 2,6-diamino-pyridin-4-ol hydnronitrate (8.5 g, 45.2 mmol) in MeOH (40 mL), KOH (2.5 g, 40.7 mmol, 0.9 eq) was added and stirred for 3 h. Potassiumcarbonate (1.2 g, 9.0 mmol, 0.2 eq) was added and stirred for 16 h at room temperature. Ethyl acetate (30 mL) was added, the solid was filtrated over basic aluminium oxide, washed with EE and evaporated under reduced pressure afforded **20** (5.4 brown solid; 95.5 %).

Mp: 147-147.5 °C

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5.75 (br, 5H, OH, 2x NH<sub>2</sub>), 5.16 (s, 2H, 2x ArH).

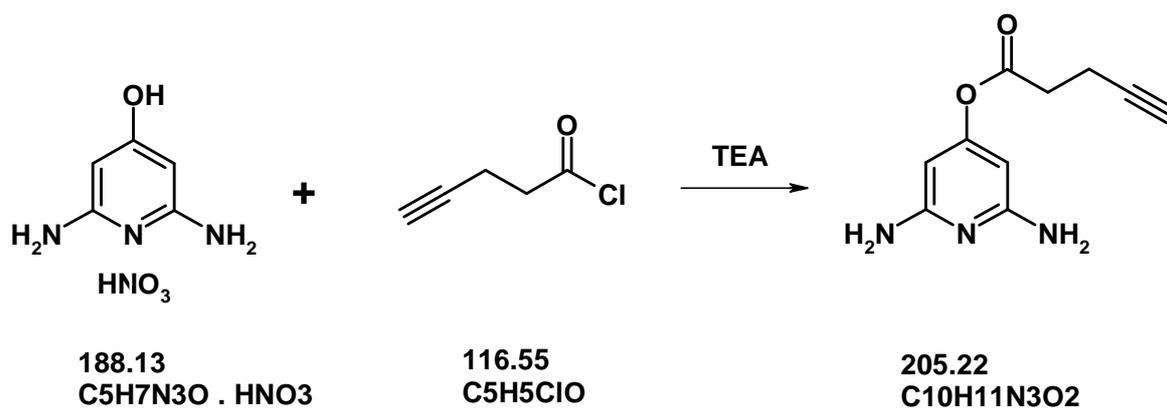
<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 168.58 (q, Ar), 157.97(q, 2x Ar) , 84.30 (2x ArH).

**Benzoic acid 2,6-diamino-pyridin-4-yl ester (21)**

2,6-Diamino-pyridin-4-ol hydronitrate (1 g, 5.3 mmol) was dissolved in DMF (15 mL), and Et<sub>3</sub>N (10 mL) and stirred at rt. for 3 h. Benzoylchloride (0.74 g, 5.3 mmol, 0.99 eq) was added, stirred at rt. for 2 h. Et<sub>3</sub>N was removed under reduced pressure, the residue was mixed with EE (40 mL), washed with brine (5x 50 mL), the organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>. The solution was filtrated over a small silica bed, concentrated under reduced pressure and dried afforded **21** (0.5 g, brown oil; 41.5%).

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.82 (s, 1H, ArH), 7.50-7.47 (m, 1H, ArH), 7.38-7.32 (m, 3H, 3x ArH), 5.4 (s, 3H, 2x NH<sub>2</sub>), 5.30 (pd, 2H, ArH<sub>Pyr</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 163.72 (q, COO), 160.11 (q, 2x Ar<sub>Pyr</sub>), 159.89 (q, Ar<sub>Pyr</sub>), 134.01 (q, Ar<sub>Ph</sub>), 129.68 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 129.00 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 88.24 (2x ArH<sub>Pyr</sub>).

Pent-4-ynoic acid 2,6-diamino-pyridin-4-yl ester (**22**)

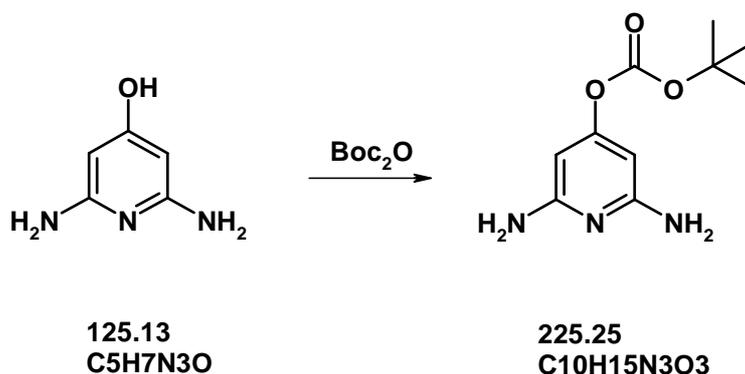
4-Pentynoic acid (1 g, 8.58 mmol, 1 eq) was stirred at 60 °C in thionyl chloride (3 mL) and evaporated carefully to dryness.

2,6-Diamino-pyridin-4-ol hydronitrate (1.6 g, 8.58 mmol) was dissolved in DMF (15 mL), and Et<sub>3</sub>N (15 mL) and stirred at rt. for 3 h. 4-Pentynoic chloride solution in DMF (5 mL) was added at rt. and stirred for 4 h. Et<sub>3</sub>N was removed under reduced pressure, the residue was mixed with EE (40 mL), washed with brine (5x 50 mL) and the organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>. The solution was filtrated over a small silica bed, concentrated under reduced pressure, dried afforded **22** (0.48 g, brown oil; 27.5 %).

HR-MS: m/z 206.0929 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>] 206.0924

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.61 (s, 2H, 2x ArH), 4.34 (s, 4H, 2x NH<sub>2</sub>), 2.81 (s, 1H, C=CH), 2.70-2.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.56-2.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.24 (C=O), 160.61 (q, Ar), 158.88 (q, 2x Ar), 90.65 (2x ArH), 81.9 (C=CH), 69.51 (C=CH), 33.53 (CH<sub>2</sub>), 14.33 (CH<sub>2</sub>).

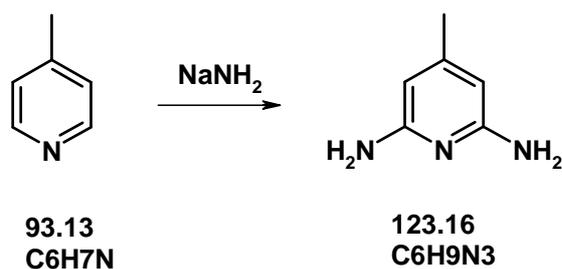
**tert-Butyl (2,6-diaminopyridine-4-yl) carbonate (23)**

4-Hydroxy-2,6-diamino-pyridin-4-ol (1.5 g, 12.0 mmol) was dissolved in a mixture of MeOH/THF (1:1, 20 mL) and di-*tert*-butyl dicarbonate (5.3 g, 24 mmol, 2 eq) was added at room temperature. The reaction mixture was heated to 50 °C for 3 h and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (50 mL), washed with water and brine. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated afforded **23** (2.3 g reddish solid; 85.2 %).

Mp: 144-146 °C

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5.58 (s, 4H, 2x NH<sub>2</sub>), 5.41 (s, 2H, 2x ArH), 1.45 (s, 9H, 3x CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 159.98 (q, 2x Ar), 159.67 (q, Ar), 150.26 (q, CO), 87.48 (2x ArH), 82.89 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.13 (3x CH<sub>3</sub>).

**4-Methyl-pyridine-2,6-diamine (24-1)**

4-Methylpyridine (15 g, 161.1 mmol) and mineral oil (220 mL) were mixed in an 500 mL flat bottom three neck flask fitted with thermometer and aircondensor. Under argon atmosphere, sodium amide (27.0 g, 483.3 mmol, 3 eq) was added and stirred over night at room temperature. The homogeneous suspension was heated within 40 min to 130 °C for 15 min and the hydrogen release started. The temperature was raised stepwise within 30 min to 160 °C, the slightly brown colour changed to dark brown and the mixture formed a foam-solid. Within 30 min the mixture was heated to 200 °C, the stirrer stopped sometimes and release of hydrogen started, the colour change to black. With full heating power the mixture was heated within 25 min to 230 °C, the reaction was controlled by oxyhydrogentest for the hydrogen release. After 4 ½ h at 230 °C the hydrogen release was finished. By TLC (EE/MeOH/AcOH 10:1:0.1) monitoring the reaction showed a complete conversion, and the reaction was cooled to RT.

The suspension was filtered, washed with petroleum ether (4x 100 mL) and Et<sub>2</sub>O (2x 100 mL). Silica gel (100 g) and EtOH 96 % (130 mL) were carefully added to the black solid in a bottom flask and evaporated after 20 min to dryness. Then the solid was added to the top of a suction strainer with conditioned silica gel (300 g; EE), equated with a gradient from EE to EE/iPA (8:1) and the product fraction was evaporated. The brown residue was crystallized with MtBE/DIPE afforded **24** (13.1 g grey crystals; 66.0 %).

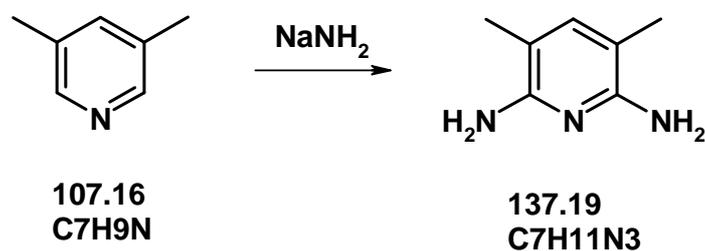
Mp: 100-102 °C

HR-MS: m/z 124.0878 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>] 124.0869

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5.46 (s, 2H, 2x ArH), 5.21 (s, 4H, 2x NH<sub>2</sub>), 1.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 158.70 (q, 2x Ar), 148.05 (q, Ar), 96.17 (2x ArH), 20.66 (CH<sub>3</sub>).



**3,5-Dimethylpyridine-2,6-diamine (25)**

3,5-Lutidine (10 g, 93.3 mmol) and mineral oil (220 mL) were mixed in an 500 mL flat bottom three neck flask fitted with thermometer and aircondensor. Under argon atmosphere, sodium amide (11.0 g, 282.0 mmol, 3 eq) was added and stirred over night at room temperature. The homogeneous suspension was heated within 30 min to 120 °C for 15 min the colour changed to dark brown, the temperature was raised stepwise within 30 min to 150 °C, the slightly brown colour changed to black and the mixture built hydrogen. Within 30 min the mixture was heated to 200 °C, the stirrer stopped sometimes, the color change to black. With full heating power the mixture was heated within 25 min to 230 °C, the reaction was controlled by oxyhydrogentest for the hydrogen release and built a lot of solid-foam. After 3 h at 230 °C the hydrogen release was finished, the reaction showed a complete conversion by TLC (EE/MeOH 1:10) monitoring and the reaction was cooled to RT.

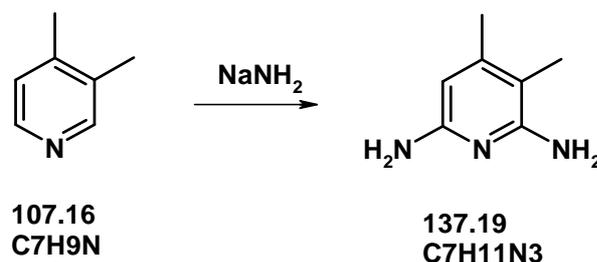
The suspension was filtered, washed with petroleum ether (4x 100 mL) and Et<sub>2</sub>O (2x 100 mL). Silica gel (100 g) and EtOH 96 % (130 mL) were carefully added to the black solid in a bottom flask and after 20 min evaporated to dryness. Then the solid was added to the top of a suction strainer with conditioned silica gel (300 g; EE), eluated with a gradient from EE to EE/iPA (9:1) and the product fraction was evaporated. The brown residue was crystallized with MtBE afforded **25** (9.5 g grey crystals; 74.2 %).

Mp: 168.5-170 °C

HR-MS: m/z 166.1349 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>] 166.1339

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.74 (s, 1H, ArH), 4.91 (s, 4H, 2x NH<sub>2</sub>), 1.86 (s, 6H, 2x CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 154.53 (q, 2x Ar), 139.90 (ArH), 102.74 (q, 2x Ar), 15.83 (2x CH<sub>3</sub>).

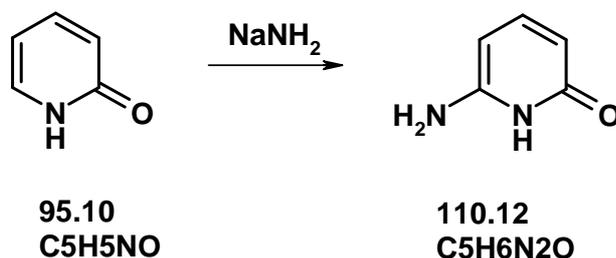
**3,4-Dimethyl-pyridine-2,6-diamine (26)**

3,4-Lutidine (10 g, 93.3 mmol) and mineral oil (220 mL) were mixed in an 500 mL flat bottom three neck flask fitted with thermometer and aircondensor. Under argon atmosphere sodium amide (11.0 g, 282.0 mmol, 3 eq) was added and stirred over night at room temperature. The homogeneous suspension was heated within 30 min to 120 °C for 15 min the colour changed to dark brown, the temperature was raised stepwise within 30 min to 150 °C, the slightly brown colour changed to black and the mixture built hydrogen. Within 30 min the mixture was heated to 200 °C, the stirrer stopped sometimes, the colour change to black. With full heating power the mixture was heated within 25 min to 230 °C, the reaction was controlled by oxyhydrogentest for the hydrogen release and built a lot of solid-foam. After 3 h at 230 °C the hydrogen release was finished, the reaction showed a complete conversion by TLC (EE/MeOH 1:10) monitoring, the reaction was cooled to RT. The suspension was filtered, washed with petroleum ether (4x 100 mL) and Et<sub>2</sub>O (2x 100 mL), silica gel (100 g) and EtOH 96 % (130 mL) were carefully added to the black solid in a bottom flask and after 20 min evaporated to dryness. Then the solid was added to the top of a suction strainer with conditioned silica gel (300 g; EE), eluated with a gradient from EE to EE/iPA (9:1) and the product fraction was evaporated. The brown residue was crystallized with MtBE afforded **26** (9.8 g grey crystals; 76.6 %).

Mp: 158-160 °C

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5.56 (s, 1H, ArH), 5.05 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.00 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 156.39 (q, Ar), 156.03 (q, Ar), 146.06 (q, Ar), 100.99 (ArH), 98.02 (ArH), 19.59 (CH<sub>3</sub>), 11.46 (CH<sub>3</sub>).

**6-aminopyridin-2(1H)-one (27-1)**

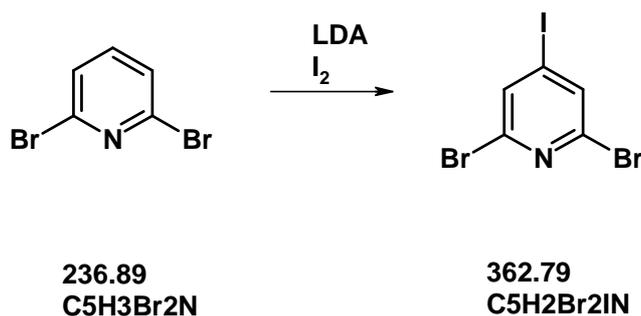
Pyridin-2(1H)-one (10 g, 105.2 mmol) was suspended in mineral oil (200 mL) in an 500 mL flat bottom three neck flask fitted with thermometer and aircondensor. Under argon atmosphere, sodium amide (12.3 g, 315.46 mmol, 4 eq) was added and stirred over night at room temperature. The homogeneous suspension was heated within 25 min to 70 °C for 15 min; at 50 °C ammonia was released; the temperature was raised stepwise within 20 min to 140 °C, the color changed to grey. Within 30 min the mixture was heated to 200 °C, the stirrer stopped sometimes and the hydrogen release started, the colour change to black-grey and foam was refined. The reaction was monitored by oxyhydrogentest for the hydrogen release. After 2 h at 210 °C the hydrogen release was finished, the reaction showed a complete conversion by TLC (MeOH/AcOH 1:0.1) monitoring, the reaction was cooled to RT. The suspension was filtered, washed with petroleum ether (4x 100 mL) and Et<sub>2</sub>O (2x 100 mL). Hydrochloric acid 37 % was carefully added to the solid in an Erlenmeyer flask until pH 7.5 the colour changed to red and a precipitate was formed. The solid was filtrated and washed two times with the mother liquor. Then the crystals are dissolved in MeOH/H<sub>2</sub>O (1:5; 200 mL), stirred with activated charcoal, filtrated and concentrated under reduced pressure, the beige crystals are filtrated, washed with cold water (50 mL) and dried under vacuum afforded **27** (9.6 g beige crystals; 82.9 %).

Mp: 210-212 °C

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.60 (br, s, 1H, NH), 7.11 (t, 1H, ArH), 5.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.38 (d, 1H, ArH), 5.28 (d, 1H, ArH).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 162.40 (q, CO), 152.56 (q, Ar), 142.71 (ArH), 101.51 (ArH), 86.69 (ArH).



**2,6-Dibromo-4-iodo-pyridine (28)**

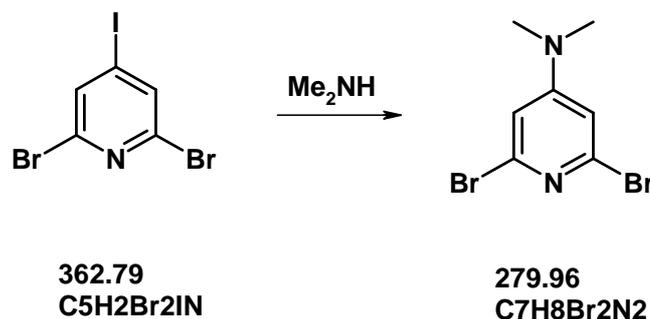
Diisopropylamine (2.6 mL, 7.4 mmol, 1.03 eq) and THF<sub>abs.</sub> (25 mL) were cooled down to -78 °C under argon atmosphere, n-BuLi 2.5 M (7 mL, 17.4 mmol, 1.03) was added and stirred for 30 min. 2,6-Dibromopyridine (4 g, 16.9 mmol) was dissolved in THF<sub>abs.</sub> (25 mL) and added over 15 min and stirred after ending for 3 h. Iodine (5.2 g, 20.3 mmol) was added and stirred over night to room temperature. Ethyl acetate (150 mL) was added to the mixture, washed with sodium metabisulphite solution 5 % and brine, the organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated to dryness.

The solid brown residue was diggerated with ethyl acetate (30 mL), filtrated, washed with ethylacetate (3x 10 mL) and dried under vacuum afforded **28** (3.7 g colourless crystals; 60.4 %).

Mp: 181-181.5 °C

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.14 (s, 2H, 2x ArH).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 140.65 (q, 2x Ar), 135.76 (2x ArH), 111.54 (2x ArH).

**(2,6-Dibromo-pyridin-4-yl)-dimethylamine (29)**

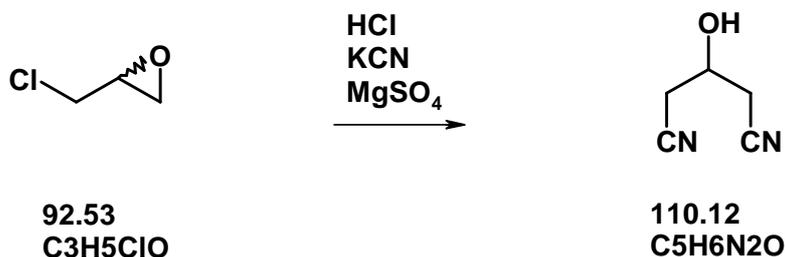
2,6-Dibromo-4-iodo-pyridine (1 g, 2.76 mmol) was dissolved in DMF (3 mL) and cooled to 5 °C with a water bath. Dimethylamine-solution<sub>aq.</sub> 40 % (4 mL) was added, the reaction was monitored by TLC (MtBE), after 5 h the conversion was complete. Brine (30 mL) was added, the formed precipitated was filtrated, washed with water (3x 25 mL) and purified by crystallisation afforded **29** (0.6 g fawn crystals; 77.6 %).

Mp: 141-144 °C

HR-MS: m/z 361.7677 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>] 361.7671

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.79 (s, 2H, 2x ArH), 2.96 (s, 6H, 2x CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 156.84 (q, 2x Ar), 139.98 (q, Ar), 108.74 (2x ArH), 39.12 (2x CH<sub>3</sub>).

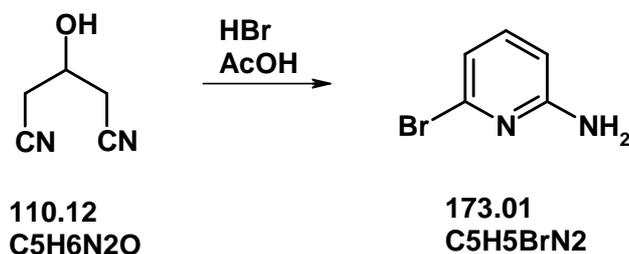
**3-Hydroxy-pentanedinitrile (30)**

Potassium cyanide ( 85.0 g, 1307 mmol, 2.2 eq) and magnesium sulfate heptahydrate (30.0 g, 119 mmol, 0.2 eq) were mixed with water (200 mL) and cooled in an ice bath. Hydrochloric acid 6 N was carefully added until pH 8, epichlorohydrin (55 g, 594 mmol, 1 eq) was added dropwise over 20 min, after finishing the mixture was stirred over night and the colour changed from yellow to brown. Then the reaction was extracted with ethyl acetate (5x 300 mL) and the organic phase was evaporated. The residue was dissolved in dichloromethane, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated afforded **30** (46 g orange liquid).

The product is pure enough for the next step.

<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ: 7.05-6.94 (m, 1H, CH), 5.54-5.31 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O) δ: 119.85 (q, 2x CN), 66.25 (CH), 27.45 (2x CH<sub>2</sub>).

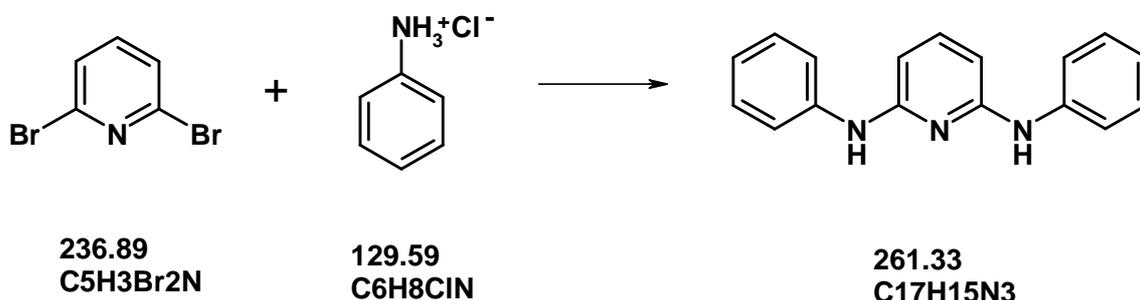
**6-Bromo-pyridin-2-ylamine (31)**

To 3-hydroxyglutaronitrile (46 g) stored in a round bottom flask, HBr in acetic acid 33 % (276 mL) was carefully added in four portions and a precipitate was formed after 30 min. The solid was filtrated after 2 h, dissolved in water, sodium hydroxide 6 N was added until pH 8. Then the solid was filtrated, washed with water until neutral, dried under vacuum afforded **31** (32.44 g pale yellow crystals; 31.5 % over two steps).

Mp: 88.5-89 °C

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.24 (t, J= 7.5 Hz, 1H, ArH), 6.69 (d, J= 7.3 Hz, 1H, ArH), 6.38 (d, J= 8.2 Hz, 1H, ArH), 4.15 (br, 1H, NH).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 160.09 (q, Ar), 139.75 (q, Ar), 139.28 (q, Ar), 113.99 (ArH), 106.61 (ArH).

**N,N'-Diphenyl-pyridine-2,6-diamine (10a)**

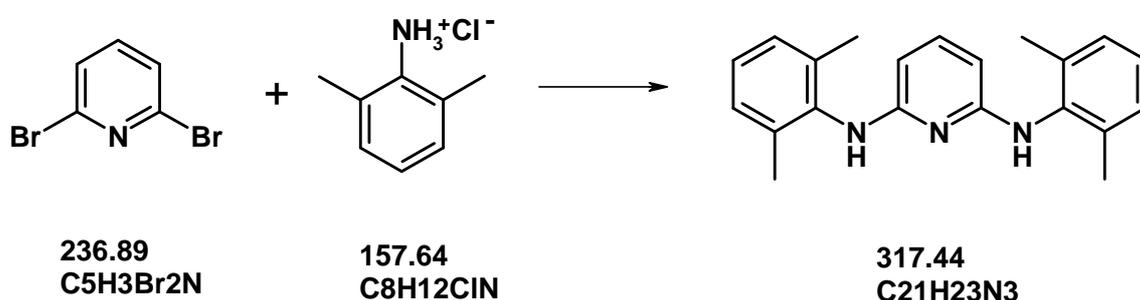
2,6-Dibromopyridine (12.5 g, 52.8 mmol) and anilinium hydrochloride (23.5 g, 189.9 mmol, 3.6 eq) were heated in a sand bath with a strong magnetic stirrer to ~ 210 °C. After 2 ½ h the TLC (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) showed a complete conversion, the mixture was cooled down, ethyl acetate (200 mL) and sodium hydroxide solution 2 N until pH 8 were added to the solid, washed with water and brine, dries over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduced pressure. n-Pentane was added to the residue, the product precipitated, was filtered, washed with n-pentane and dried under reduced pressure afforded **10a** (8.5 g fawn crystals; 61.6 %).

Mp: 102-103 °C

HR-MS: m/z [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>x</sub>H<sub>x</sub>N<sub>x</sub>O<sub>x</sub>]

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.78 (s, 2H, 2x NH), 7.59 (d, 4H, ArH<sub>Ph</sub>), 7.36 (t, 1H, ArH<sub>Pyr</sub>), 7.22 (t, 4H, ArH<sub>Ph</sub>), 6.87 (t, 2H, ArH<sub>Ph</sub>), 6.22 (d, 2H, 2x ArH<sub>Pyr</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 154.44(q, 2x Ar<sub>Pyr</sub>), 141.70 (q, 2x Ar<sub>Ph</sub>), 138.38 (ArH<sub>Pyr</sub>), 128.39 (4x ArH<sub>Ph</sub>), 120.15 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 118.55 (4x ArH<sub>Ph</sub>), 99.67 (2x ArH<sub>Pyr</sub>).

**N,N'-Bis-(2,6-dimethyl-phenyl)-pyridine-2,6-diamine (11a)**

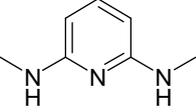
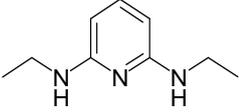
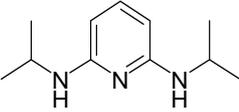
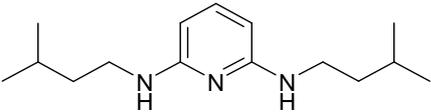
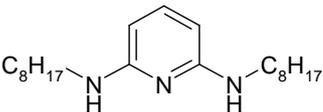
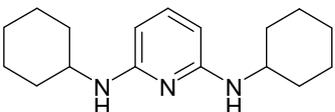
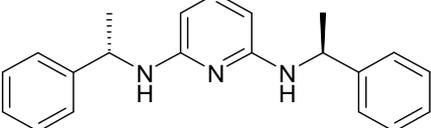
2,6-Dibromopyridine (4.17 g, 17.6 mmol) and 2,6-dimethylanilinium hydrochloride (10.0 g, 63.4 mmol, 3.6 eq) were heated in a sand bath with a strong magnetic stirrer to ~ 210 °C.

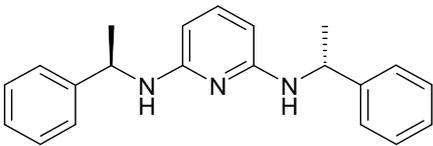
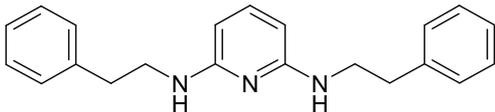
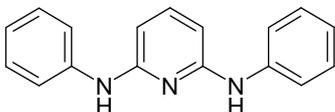
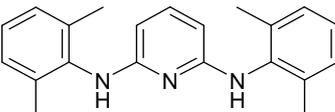
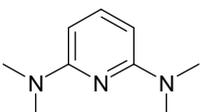
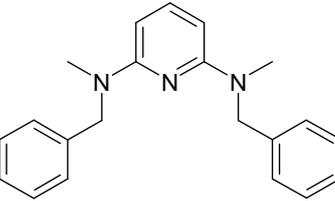
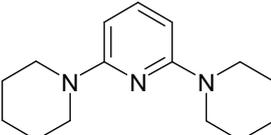
After 2 ½ h the TLC (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) showed a complete conversion, the mixture was cooled down, ethyl acetate (200 mL) and sodium hydroxide solution 2 N until pH 8 were added to the solid, washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduced pressure. n-Pentane was added to residue, the product precipitated, filtered, washed with n-pentane and dried under reduced pressure afforded **11a** (3.3 g beige crystals; 59.0 %).

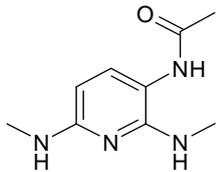
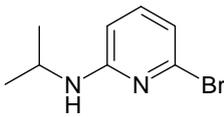
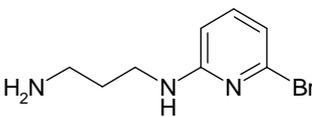
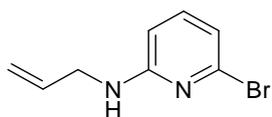
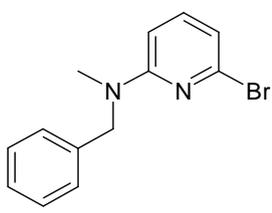
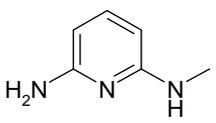
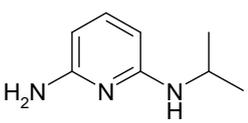
Mp: 183-185 °C

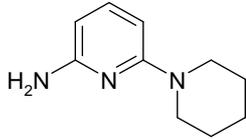
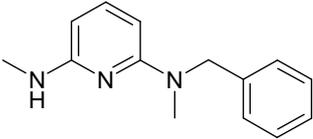
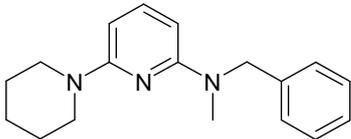
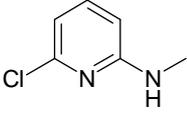
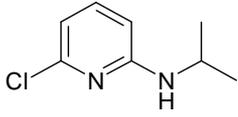
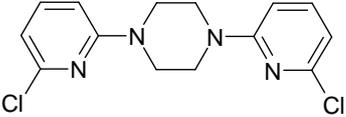
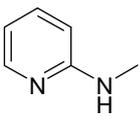
<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.44 (s, 2H, 2x NH), 7.08-7.03 (m, 7H, 5x ArH<sub>Ph</sub>, ArH<sub>Pyr</sub>), 5.35 (d, J= 7.9 Hz, 2H, 2x ArH<sub>Pyr</sub>), 2.15 (s, 12H, 4x CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 156.98 (q, 2x Ar<sub>Pyr</sub>), 138.52 (ArH<sub>Pyr</sub>), 137.86 (q, 2x Ar<sub>Ph</sub>), 135.99 (q, 4x Ar<sub>Ph</sub>), 127.88 (4x ArH<sub>Ph</sub>), 125.41 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 94.31 (2x ArH<sub>Pyr</sub>), 18.25 (4x CH<sub>3</sub>).

Nr	Struktur	Yield	t [h]	T [°C]
1a		93	2	180
2a		90	2	180
3a		63	5	180
4a		75	4	200
5a		73	4	200
6a		61	5	200
7a		85	4	210

Nr	Struktur	Yield	t [h]	T [°C]
8a		84	4	210
9a		88	3	210
10a		65	6	225
11a		20	6	225
12a		76	4	180
13a		56	4	170
14a		78	4	190

Nr	Struktur	Yield	t [h]	T [°C]
15a	 <chem>CN(C)c1cc(NC(=O)C)nc1N(C)C</chem>	75	4	165
16a	 <chem>CC(C)Nc1cc(Br)nc1</chem>	83	3	160
17a	 <chem>NCCCNc1cc(Br)nc1N</chem>	21	3	180
18a	 <chem>C=CCNc1cc(Br)nc1</chem>	82	3	160
19a	 <chem>CN(C)Cc1cc(Br)nc1N</chem>	92	30	140
20a	 <chem>CNc1cc(N)nc1</chem>	83	5	160
21a	 <chem>CC(C)Nc1cc(N)nc1</chem>	67	8	150

Nr	Struktur	Yield	t [h]	T [°C]
22a		95	5	150
23a		83	5	160
24a		96	5	150
25a		94	2	180
26a		82	4	180
27a		78	4	180
28a		89	1.5	175

**N,N'-Dimethyl-pyridine-2,6-diamine (1a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), aq. methylamine solution 40 % (2 mL),  
Cul (10 mg);

Workup by filtration of the produkt; beige crystals

Mp: 60-63 °C

HR-MS: m/z 138.1036 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>] 138.1026

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.02 (t, J= 7.9 Hz, 1H, ArH), 5.78 (br, J= 3.4 Hz, 2H, 2x NH), 5.52  
(d, J= 7.9 Hz, 2H, 2x ArH), 2.64 (d, J= 4.9 Hz, 6H, 2x CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 159.09 (q, 2x Ar), 138.05 (ArH), 93.80 (2x ArH), 28.52 (2x CH<sub>3</sub>).

**N,N'-Diethyl-pyridine-2,6-diamine (2a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), aq. ethylamine solution 70 % (2 mL),  
Cul (10 mg);

Workup by evaporation and column chromatography (or kugelrohr distillation);  
yellow oil

HR-MS: m/z 166.1351 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>] 166.1339

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.97 (t, J= 8.0 Hz, 1H, ArH), 5.73 (t, J= 4.8 Hz, 2H, 2x NH), 5.51  
(d, J= 7.7 Hz, 2H, 2x ArH), 3.12 (qi, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 1.06 (t, J= 7.1 Hz, 6H, 2x CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 158.54 (q, 2x Ar), 137.97 (ArH), 94.24 (2x ArH), 35.92 (2x CH<sub>2</sub>),  
15.43 (2x CH<sub>3</sub>).

**N,N'-Diisopropyl-pyridine-2,6-diamine (3a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), isopropylamine (2 mL, 25.3 mmol, 6 eq),  
water (1 mL), Cul (10 mg);

Workup by evaporation and column chromatography (or kugelrohr distillation);  
yellow oil

$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.19 (t,  $J$ = 8.0 Hz 1H, ArH), 5.64 (d,  $J$ = 7.9 Hz, 2H, 2x ArH), 4.09 (s, br, 2H, 2x NH), 3.73 (m, 2H, 2x CH), 1.16 (d,  $J$ = 6.5 Hz, 12H, 4x  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 157.62 (2x q), 138.94 (ArH), 94.35 (2x ArH), 43.00 (2x CH), 23.10 (4x  $\text{CH}_3$ ).

#### **N,N'-Bis-(3-methyl-butyl)-pyridine-2,6-diamine (4a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), isoamylamine (2.9 mL, 25.3 mmol, 6 eq), water (1 mL), CuI (10 mg);

Workup by evaporation and column chromatography (or kugelrohr distillation); yellow oil

$^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 6.97 (t,  $J$ = 7.8 Hz, 1H, ArH), 5.77 (t,  $J$ = 5.5 Hz, 2H, 2x NH), 5.56 (d,  $J$ = 7.9 Hz, 2H, 2x ArH), 3.16 (q, 4H, 2x  $\text{CH}_2$ ), 1.63 (m, 2H, CH), 1.38 (q, 4H, 2x  $\text{CH}_2$ ), 0.87 (d,  $J$ = 6.6 Hz, 12H, 4x  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 158.11 (q, 2x Ar), 137.31 (ArH), 93.71 (2x ArH), 38.91 (2x  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 38.45 (2x  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 25.35 (2x  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 22.47 (4x  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).

#### **N,N'-Dioctyl-pyridine-2,6-diamine (5a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), n-octylamine (3.5 mL, 21.1 mmol, 5 eq), water (1 mL), CuI (10 mg);

Workup by evaporation and column chromatography; yellow oil

$^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 6.95 (t,  $J$ = 7.9 Hz, 1H, ArH), 5.80 (t,  $J$ = 5.2 Hz, 2H, 2x NH), 5.52 (d,  $J$ = 7.7 Hz, 2H, 2x ArH), 3.12 (q, 4H, 2x  $\text{CH}_2$ ), 1.45 (qi, 4H, 2x  $\text{CH}_2$ ), 1.24 (m, 20H, 10x  $\text{CH}_2$ ), 0.85 (t,  $J$ = 6.3 Hz, 6H, 2x  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 158.07 (q, 2x Ar), 137.27 (ArH), 93.68 (2x ArH), 40.75 (2x  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 31.29 (2x  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 29.44 (2x  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 28.94 (2x  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 28.79 (2x  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 26.73 (2x  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 22.09 (2x  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 13.85 (2x  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).

**N,N'-Dicyclohexyl-pyridine-2,6-diamine (6a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), cyclohexylamine (2.9 mL, 25.3 mmol, 6 eq), water (1 mL), Cul (10 mg);

Workup by evaporation and column chromatography; yellow oil

HR-MS: m/z 274.2274 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>] 274.2278

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.20 (t, J= 8.1 Hz, 1H, ArH), 5.66 (d, J= 8.0 Hz, 2H, 2x ArH), 4.16 (d, J= 8.2 Hz, 2H, 2x NH), 3.42 (qi, 2H, 2x CH), 2.05 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 1.76 (m, 6H, 3x CH<sub>2</sub>), 1.24 (m, 10H, 5x CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ: 157.68 (q, 2x Ar), 139.07 (ArH), 94.25 (2x ArH), 50.43 (2x CH), 33.63 (4x CH), 26.00 (2x CH<sub>2</sub>), 25.12 (4x CH<sub>2</sub>).

**N,N'-Bis-((S)-1-phenyl-ethyl)-pyridine-2,6-diamine (7a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), (S)-(-)-1-phenylethylamine (2.3 mL, 17.7 mmol, 4.2 eq), water (0.1 mL), Cul (10 mg);

Workup by column chromatography; colourless oil

HR-MS: m/z 318.1956 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>] 318.1965

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.38-7.12 (m, 10H, 10x ArH<sub>Ph</sub>), 6.92 (t, J= 7.3 Hz, 1H, ArH<sub>Pyr</sub>), 6.33 (d, J= 7.9 Hz, 2H, 2x NH), 5.56 (d, J= 7.9 Hz, 2H, 2x ArH<sub>Pyr</sub>), 4.87 (qi, 2H, 2x CH), 1.27 (d, J= 6.8 Hz, 6H, 2x CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 156.98 (2x ArH<sub>Pyr</sub>), 146.86 (q, 2x ArH<sub>Ph</sub>), 137.31 (4x ArH<sub>Pyr</sub>), 127.97 (4x ArH<sub>Ph</sub>), 126.01 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 125.96 (4x ArH<sub>Ph</sub>), 94.78 (2x ArH<sub>Pyr</sub>), 49.57 (2x CH), 23.56 (2x CH<sub>3</sub>).

**N,N'-Bis-((R)-1-phenyl-ethyl)-pyridine-2,6-diamine (8a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), (R)-(+)-1-phenylethylamine (2.3 mL, 17.7 mmol, 4.2 eq), water (0.1 mL), Cul (10 mg);

Workup by column chromatography; colourless oil

HR-MS: m/z 318.1956 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>] 318.1965

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.38-7.13 (m, 10H, 10x ArH<sub>Ph</sub>), 6.91 (t, J= 7.3 Hz, 1H, ArH<sub>Pyr</sub>), 6.33 (d, J= 7.9 Hz, 2H, 2x NH), 5.57 (d, J= 7.9 Hz, 2H, 2x ArH<sub>Pyr</sub>), 4.83 (qi, 2H, 2x CH), 1.27 (d, J= 6.8 Hz, 6H, 2x CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 156.98 (2x ArH<sub>Pyr</sub>), 146.86 (q, 2x ArH<sub>Ph</sub>), 137.33 (4x ArH<sub>Pyr</sub>), 127.97 (4x ArH<sub>Ph</sub>), 126.02 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 125.96 (4x ArH<sub>Ph</sub>), 94.79 (2x ArH<sub>Pyr</sub>), 49.58 (2x CH), 23.57 (2x CH<sub>3</sub>).

### **N,N'-Diphenethyl-pyridine-2,6-diamine (9a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), 2-phenylethylamine (2.3 mL, 17.7 mmol, 4.2 eq), water (0.1 mL), CuI (10 mg);

Workup column chromatography; white solid

Mp: 90-91 °C

HR-MS: m/z 318.1957 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>] 318.1965

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.22 (m, 10H, ArH), 7.03 (t, J= 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.06 (t, J= 5.0 Hz, 2H, 2x NH), 5.62 (d, J= 7.8 Hz, 2H, 2x ArH), 3.38 (q, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 2.82 (t, J= 7.3 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 157.90 (q, 2x Ar<sub>Pyr</sub>), 140.13 (q, 2x Ar<sub>Ph</sub>), 137.56 (ArH<sub>Pyr</sub>), 128.58 (4x ArH<sub>Ph</sub>), 128.20 (4x ArH<sub>Ph</sub>), 125.81 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 94.25 (2x ArH<sub>Pyr</sub>), 42.81 (2x CH<sub>2</sub>), 35.69 (2x CH<sub>2</sub>).

### **N,N'-Diphenyl-pyridine-2,6-diamine (10a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), aniline (1.6 mL, 17.7 mmol, 4.2 eq), water (1 mL), CuI (10 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg);

Workup by evaporation and column chromatography (or kugelrohr distillation); fawn crystals

Mp: 102-103 °C

$^1\text{H}$  (MeOD- $d_3$ )  $\delta$ : 7.53 (m, 4H, 4x ArH), 7.36-7.18 (m, 5H, ArH), 6.90 (t, 1H, ArH), 6.20 (d, 2H, 2x ArH).

$^{13}\text{C}$  (MeOD- $d_3$ )  $\delta$ : 156.51 (q, 2x Ar<sub>Pyr</sub>), 143.15 (q, 2x Ar<sub>Ph</sub>), 139.76 (ArH<sub>Pyr</sub>), 129.63 (4x ArH), 121.90 (2x ArH), 120.40 (4x ArH).

### **N,N'-Bis-(2,6-dimethyl-phenyl)-pyridine-2,6-diamine (11a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), 2,6-dimethylaniline (2.1 g, 17.7 mmol, 4.2 eq), water (1 mL), CuI (10 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg);  
Workup by evaporation and column chromatography (or kugelrohr distillation); fawn crystals

Mp: 183-185 °C

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.44 (s, 2H, 2x NH), 7.08-7.03 (m, 7H, 5x ArH<sub>Ph</sub>, ArH<sub>Pyr</sub>), 5.35 (d, J= 7.9 Hz, 2H, 2x ArH<sub>Pyr</sub>), 2.15 (s, 12H, 4x CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 156.98 (q, 2x Ar<sub>Pyr</sub>), 138.52 (ArH<sub>Pyr</sub>), 137.86 (q, 2x Ar<sub>Ph</sub>), 135.99 (q, 4x Ar<sub>Ph</sub>), 127.88 (4x ArH<sub>Ph</sub>), 125.41 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 94.31 (2x ArH<sub>Pyr</sub>), 18.25 (4x CH<sub>3</sub>).

### **N,N,N',N'-Tetramethyl-pyridine-2,6-diamine (12a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), aq. dimethylamine solution 40 % (2 mL),  
CuI (10 mg);

Workup by evaporation and column chromatography; colourless crystals

Mp: 32-33 °C

HR-MS: m/z 138.1035 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>] 138.1026

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.23 (t, J= 8.0 Hz, 1H, ArH), 5.83 (d, J= 8.2 Hz, 2H, 2x ArH),  
2.94 (s, 12H; 4x CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 157.88 (q, 2x Ar), 138.38 (ArH), 92.87 (2x ArH), 37.33 (4x CH<sub>3</sub>).

**N,N'-Dibenzyl-N,N'-dimethyl-pyridine-2,6-diamine (13a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), N,N-benzylmethylamine (2.1 g, 17.7 mmol, 4.2 eq), water (0.1 mL), Cul (10 mg);

Workup by column chromatography; yellow oil

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.30-7.11 (m, 11H, 10x ArH<sub>Ph</sub>, ArH<sub>Pyr</sub>), 5.80 (d, J= 8.0 Hz, 2H, 2x ArH<sub>Pyr</sub>), 4.66 (s, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 2.88 (s, 6H, 2x CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 157.55 (q, 2x Ar<sub>Pyr</sub>), 139.99 (q, 2x Ar<sub>Ph</sub>), 128.66 (4x ArH<sub>Ph</sub>), 127.50 (4x, ArH<sub>Ph</sub>), 126.93 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 93.37 (2x ArH<sub>Pyr</sub>), 52.57 (2x CH<sub>2</sub>), 36.22 (2x CH<sub>3</sub>).

**2,6-Di-piperidin-1-yl-pyridine (14a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), piperidine (2 mL, 20.3 mmol, 4.8 eq), water (0.1 mL), Cul (10 mg);

Workup by evaporation and column chromatography; colourless oil

HR-MS: m/z 246.1958 [M+ H]<sup>+</sup>, pred. [C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>] 246.1965

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.22 (t, J= 8.2 Hz, 1H, ArH), 5.95 (d, J= 8.2 Hz, 2H, 2x ArH), 3.40 (s, 8H; 4x CH<sub>2</sub>), 1.52 (s, 12H; 6x CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 157.80 (q, 2x Ar), 138.71 (ArH), 94.72 (2x ArH), 45.52 (4x CH<sub>2</sub>), 25.02 (4x CH<sub>2</sub>), 24.43 (2x CH<sub>2</sub>).

**N-(2,6-Bis-methylamino-pyridin-3-yl)-acetamide (15a)**

N-(2,6-Dibromo-pyridin-3-yl)-acetamide (0.5 g, 1.7 mmol), aq. methylamine solution 40 % (1 mL), Cul (10 mg);

Workup by filtration of the produkt; pink solid

Mp:

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.52 (d, J= 8.2 Hz, 1H, ArH), 6.41 (br, 1H, NH), 6.28 (d, J= 8.2 Hz, 1H, ArH), 3.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 156.22, 147.38, 127.09, 125.07, 103.26, 82.122, 28.20, 27.63, 13.53.

### **(6-Bromo-pyridin-2-yl)-isopropyl-amine (16a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), isopropylamine (0.76 mL, 9.3 mmol, 2.2 eq), water (1 mL), CuI (10 mg);

Workup by evaporation column chromatography; yellow oil

HR-MS:  $m/z$  215.0187  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , pred.  $[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Br}]$  215.0178

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.22 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, ArH), 6.64 (s, br, 1H, NH), 6.58 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, ArH), 6.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 3.86 (sep, 1H, CH), 1.12 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H, 2x  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 158.36 (q, 2x Ar), 139.45 (q, Ar), 139 (ArH), 139.15 (2x ArH), 113.26 (ArH), 106.66 (ArH), 41.80 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 22.26 (2x  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).

### **$N,N'$ -(6-Bromo-pyridin-2-yl)-propane-1,3-diamine (17a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), 1,3-diaminopropane (1.5 g, 20.3 mmol, 4.8 eq), water (1 mL), CuI (10 mg);

Workup by extraction, evaporation and column chromatography; colourless oil

$^1\text{H}$  ( $\text{CH}_3\text{CN-}d_3$ )  $\delta$ : 7.03 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, ArH), 5.85 (s, br, 1H, NH), 5.42 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, ArH), 5.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 3.85 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.26-3.21 (m, 4H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.98-1.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  ( $\text{CH}_3\text{CN-}d_3$ )  $\delta$ : 162.93 (q, Ar), 152.10 (q, Ar), 141.25 (ArH), 100.90 (ArH), 87.50 (ArH), 40.11 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 39.39 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 21.29 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ).

**Allyl-(6-bromo-pyridin-2-yl)-amine (18a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), allylamine (2 mL, 26.7 mmol, 6.3 eq), water (0.1 mL), Cul (10 mg);

Workup by evaporation and crystallisation; beige crystals

Mp: < 30 °C

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.27 (t,  $J$ = 7.45 Hz, 1H, ArH), 7.10 (t, br, 1H, NH), 6.62 (d,  $J$ = 7.2 Hz, 1H, ArH), 6.42 (d,  $J$ = 7.8 Hz, 1H, ArH), 5.97-5.78 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.23-5.03 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.85-3.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 158.89 (q, Ar), 139.44 (q, Ar), 139.39 (ArH), 135.44 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 115.20 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 43.00 ( $\text{CH}_2$ ).

**Benzyl-(6-bromo-pyridin-2-yl)-methyl-amine (19a)**

2,6-Dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol), NN-benzylmethylamine (1.1 g, 9.3 mmol, 2,2 eq), water (0.1 mL), Cul (10 mg);

Workup by crystallisation; beige crystals

Mp: 62.5-63.5 °C

HR-MS:  $m/z$  277.0330  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , pred.  $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Br}]$  277.0335

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.27 (m, 6H, 6x ArH), 6.74 (d,  $J$ = 7.4 Hz, 1H, ArH), 6.61 (d,  $J$ = 8.5 Hz, 1H, ArH), 4.71 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 158.40 (q,  $\text{Ar}_{\text{Pyr}}$ ), 140.12 ( $\text{ArH}_{\text{Pyr}}$ ), 139.23 (q,  $\text{Ar}_{\text{Pyr}}$ ), 138.06 (q,  $\text{Ar}_{\text{Ph}}$ ), 128.47 (2x  $\text{ArH}_{\text{Ph}}$ ), 126.97 (2x  $\text{ArH}_{\text{Ph}}$ ), 126.91 ( $\text{ArH}_{\text{Ph}}$ ), 114.17 ( $\text{ArH}_{\text{Pyr}}$ ), 104.53 ( $\text{ArH}_{\text{Pyr}}$ ), 52.57 ( $\text{CH}_2$ ), 36.04 ( $\text{CH}_2$ ).

**N-Methyl-pyridine-2,6-diamine (20a)**

6-Bromo-pyridin-2-ylamine (1 g, 4.22 mmol), aq. methylamine solution 40 % (2 mL), CuI (10 mg);

Workup by crystallisation; colourless crystals

Mp: 92-93 °C

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.02 (t,  $J$ = 7.7 Hz, 1H, ArH), 5.79 (pd, 1H), 5.57 (t,  $J$ = 8.4 2H), 5.33 (s, 2H), 2.65 (d,  $J$ = 4.8 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 158.94 (q, Ar), 158.60 (q, Ar), 137.85 (ArH), 94.64 (ArH), 93.84 (ArH), 28.14 ( $\text{CH}_3$ ).

**N-Isopropyl-pyridine-2,6-diamine (21a)**

6-Bromo-pyridin-2-ylamine (0.5 g, 2.9 mmol), isopropylamine (1 mL, 11.7 mmol, 4 eq), water (1 mL), CuI (10 mg);

Workup by evaporation and crystallisation; yellow oil

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.98 (t,  $J$ = 7.7 Hz, 1H, ArH), 5.58-5.54 (m, 3H, 2x ArH, NH), 5.27 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.83 (se, 1H, CH), 1.07 (d,  $J$ = 6.3 Hz, 6H, 2x  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 158.58 (q, Ar), 157.61 (q, Ar), 137.79 (ArH), 94.91 (ArH), 94.26 (ArH), 41.29 ( $\text{CH}$ ), 22.83 (2x  $\text{CH}_3$ ).

**N-(piperidin-1-yl)-pyridine-2,6-diamine (22a)**

6-Bromo-pyridin-2-ylamine (0.5 g, 2.9 mmol), isopropylamine (2 mL, 20.2 mmol, 7 eq), water (0.1 mL), CuI (10 mg);

Workup by evaporation and column chromatography; colourless oil

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.11 (t,  $J$ = 7.9 Hz, 1H, ArH), 5.84 (d,  $J$ = 8.2 Hz, 1H, ArH), 5.70 (d,  $J$ = 7.9 Hz, 1H, ArH), 5.42 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.39-3.34 (m, 4H, 2x  $\text{CH}_2$ ), 1.51 (s, 6H, 3x  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 158.37 (q, Ar), 158.22 (q, Ar), 138.43 (ArH), 95.99 (ArH), 93.90 (ArH), 45.44 (2x  $\text{CH}_2$ ), 25.04 (2x  $\text{CH}_2$ ), 24.40 ( $\text{CH}_2$ ).

**N-Benzyl-N,N'-dimethyl-pyridine-2,6-diamine (23a)**

Benzyl-(6-bromo-pyridin-2-yl)-methyl-amine (0.5 g, 1.8 mmol), aq. methylamine solution 40 % (1 mL), CuI (10 mg);

Workup by evaporation and column chromatography; yellow oil

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.28-7.10 (m, 6H, 5x ArH<sub>Ph</sub>, ArH<sub>Pyr</sub>), 5.99 (q, 1H, NH), 5.70 (pt, J= 7.4 Hz, 2H, ArH<sub>Pyr</sub>), 4.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.69 (d, J= 4.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 158.30 (q, Ar<sub>Pyr</sub>), 157.51 (q, ArH<sub>Pyr</sub>), 139.66 (q, Ar<sub>Ph</sub>), 138.14 (Ar<sub>Pyr</sub>), 128.19 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 127.11 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 126.45 (ArH<sub>Ph</sub>), 94.48 (ArH<sub>Pyr</sub>), 91.98 (ArH<sub>Pyr</sub>), 51.88(CH<sub>2</sub>), 35.63 (CH<sub>3</sub>), 27.87 (CH<sub>3</sub>).

**Benzyl-methyl-(6-piperidin-1-yl-pyridin-2-yl)-amine (24a)**

Benzyl-(6-bromo-pyridin-2-yl)-methyl-amine (0.5 g, 1.8 mmol), piperidine (1 mL), water (0.1 mL) CuI (10 mg);

Workup by evaporation and column chromatography; yellow oil

Mp: 48-50 °C

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.31-7.18 (m, 6H, 5x ArH<sub>Ph</sub>, ArH<sub>Pyr</sub>), 5.97 (d, J= 7.3 Hz, 2H, ArH<sub>Pyr</sub>), 5.83 (d, J= 7.3 Hz, 2H, ArH<sub>Pyr</sub>), 4.70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.42-3.39 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 2.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.50 (ps, 6H, 3x CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 158.30 (q, Ar<sub>Pyr</sub>), 157.51 (q, ArH<sub>Pyr</sub>), 139.66 (q, Ar<sub>Ph</sub>), 138.14 (Ar<sub>Pyr</sub>), 128.19 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 127.11 (2x ArH<sub>Ph</sub>), 126.45 (ArH<sub>Ph</sub>), 94.48 (ArH<sub>Pyr</sub>), 91.98 (ArH<sub>Pyr</sub>), 51.88(CH<sub>2</sub>), 35.63 (CH<sub>3</sub>), 27.87 (CH<sub>3</sub>).

**(6-Chloro-pyridin-2-yl)-methyl-amine (25a)**

2,6-Dichloropyridine (1 g, 6.8 mmol), aq. methylamine solution 40 % (2 mL), CuI (10 mg);

Workup by filtration of the product; white crystals

Mp: 59-60 °C

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.36 (dt,  $J$ = 7.4 Hz, 1H, ArH), 6.88 (pd, 1H, NH), 6.48 (d,  $J$ = 7.4, 1H, ArH), 6.38 (d,  $J$ = 8.2 Hz, 1H, ArH), 2.72 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 159.64 (q, Ar), 148.48 (q, Ar), 139.29 (ArH), 109.62 (ArH), 105.88(ArH), 27.77 ( $\text{CH}_3$ ).

### **(6-Chloro-pyridin-2-yl)-isopropyl-amine (26a)**

2,6-Dichloropyridine (1 g, 6.8 mmol), isopropylamine (2.3 mL, 28.6 mmol, 4.2 eq), water (1 mL), CuI (10 mg);

Workup by evaporation column chromatography; yellow oil

HR-MS:  $m/z$  171.0680 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , pred. [ $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Cl}_2$ ] 171.0684

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.36 (t,  $J$ = 7.8 Hz, 1H, ArH), 6.70 (s, br, 1H, NH), 6.38 (d,  $J$ = 7.2 Hz, 1H, ArH), 6.33 (d,  $J$ = 8.0 Hz, 1H, ArH), 3.86 (sep, 1H, CH), 1.10 (d,  $J$ = 4.9 Hz, 6H, 2x  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 159.64 (q, Ar), 148.48 (q, Ar), 139.29 (ArH), 109.62 (ArH), 105.88 (ArH), 27.77 ( $\text{CH}_3$ ).

### **1,4-Bis-(6-chloro-pyridin-2-yl)-piperazine (27a)**

2,6-Dichloropyridine (1 g, 6.8 mmol), piperazine (2.5 g, 28.6 mmol, 4.2 eq), water (1 mL), CuI (10 mg);

Workup by crystallisation; colourless crystals

Mp: 139-140 °C

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.57 (t,  $J$ = 7.8 Hz, 2H, 2x ArH), 6.82 (d,  $J$ = 8.5 Hz, 2H, 2x ArH), 6.68 (d,  $J$ = 7.3 Hz, 2H, 2x ArH), 3.60 (s, 8H, 4x  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 158.58(q, 2x Ar), 148.08 (q, 2x Ar), 140.59 (2x ArH), 111.64 (2x ArH), 105.42 (2x ArH), 43.77 ( $\text{CH}_2$ ).

**Methyl-pyridin-2-yl-amine (28a)**

2-Bromopyridin (1 g, 6.3 mmol) aq. methylamine solution (2 mL);  
Workup by evaporation and column chromatography (or kugelrohr distillation);  
yellow oil

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.96 (d,  $J$ = 5.2 Hz 1H, ArH), 7.32 (m, 1H, ArH), 6.42 (m, 3H, 3x ArH), 2.75 (d,  $J$ = 4.9 Hz 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 159.46 (q, Ar), 147.54 (ArH), 136.37 (ArH), 111.19 (ArH), 107.47 (ArH), 27.86 (C $\text{H}_3$ ).

## 5 Diskussion

Im Rahmen des Projektes konnten die einzelnen Aufgabenstellungen wie geplant umgesetzt werden. Für weitere spezielle Amine muss in Abstimmung mit den einzelnen Komplexen und dessen Anwendungen eine weitere Optimierung erfolgen. Als Hauptkern der Arbeit entwickelten sich die Synthesen der N-substituierten Amine und die Optimierung der Tschitschibabin-Reaktion. Aufgrund des großen Ausmaßes wurde auf die Ausführung anderer Strategien verzichtet. In den folgenden Punkten werden die unterschiedlichen Themengebiete diskutiert.

### 5.1 Immobilisierungs Precursor

Für die Untersuchung der Immobilisierungsreaktionen und Synthese der Komplexe wurde die Verbindung **22** hergestellt. Die relativ labile Esterbindung eignet sich voraussichtlich nicht für eine ausreichend stabile Phasenimmobilisierung, ermöglicht jedoch erste Erfahrungen als Modellsubstanz. Die zukünftigen Arbeiten werden sich mit der Herstellung eines geeigneten 4-Azido-DAP und der Herstellung einer geeigneten Amidverbindung befassen. Um eine optimale Phasenimmobilisierung zu gewährleisten, müssen die Liganden auf ihre Reaktivität hin untersucht werden. Weitere Versuche werden demnächst an der 3-Position über die jeweilige OH- oder NH<sub>2</sub>-Gruppe stattfinden, da diese Verbindungen einfacher herzustellen sind.

Für die Phasenmodifizierung wurden die entsprechenden Oberflächenstrukturen bereits auf Alkin-Siloxanbasis hergestellt, welcher mittels "Click-Reaktion" die Bindung zum Liganden herstellt.

Die Wahl der Liganden- als auch der Oberflächenmodifizierung muss für eine optimale Anwendung und die einzelnen Synthesesequenzen abgestimmt werden. Bei Azidliganden besteht eine mögliche Reaktion zwischen Azid und Phosphin. Alkine würden beim Einsatz von harten Basen (z.B. nBuLi) deprotoniert werden und somit zu ungewünschten Reaktionen führen.

## 5.2 Chirale und sterische Liganden

Durch die unterschiedlichen Ring- und N-Substituenten konnte eine Vielzahl von sterischen Liganden hergestellt werden. Einzelne Versuche mit den Liganden zeigen derzeit einen Einfluss auf die P-N-Bindung der Komplexe. Basierend auf den durchgeführten Reaktionen besteht kaum eine Einschränkung in den Substituenten.

Mit den Verbindungen **7a** und **8a** wurden die chiralen Amine abgedeckt, weitere Verbindungen können vermutlich ebenfalls aus anderen Aminen hergestellt werden. Jedoch wurden diese aufgrund der hohen Kosten nicht für Demonstrationszwecke hergestellt. Beide Enantiomere des  $\alpha$ -Phenylethylamin sind aufgrund der geringen Kosten und chemischen Beschaffenheit ideal für die Ligandensynthese. Alle anderen Amine werden vorwiegend aus Aminosäuren hergestellt und enthalten weitere funktionelle Gruppen, die bei der Komplexsynthese unerwünscht sind.

## 5.3 N-Substitutionen

Die MW dient vorwiegend zur Untersuchung der Reaktion, sowie der Herstellung kleiner Mengen an Produkten. Eine wesentliche Verbesserung für die Gewinnung größerer Produktmengen und die Wahl von 2,6-Dichlorpyridin als Edukt, würde die Verwendung eines Autoklaven ermöglichen. Durch die höhere Betriebstemperatur, Druckstabilität und das vergrößerte Reaktionsvolumen, wäre eine bessere Umsetzung möglich.

Durch den Einsatz der MW-Versuche konnten die Reaktionen im Vergleich zu den einzelnen Publikationen besser kontrolliert und untersucht werden. Dies ist besonders an den kürzeren Reaktionszeiten und durch die bessere Variation der unterschiedlichen Aminen bemerkbar. Verantwortlich ist hierbei die erschwerte Betriebsweise und Probenahme bei Autoklaven.

Einfluss auf die Reaktivität nehmen, wie an den Ausbeuten und Zeiten ersichtlich ist, die sterischen Aspekte der Amine. Die Umsetzung mit Isopropylamin zu **3a** erweist sich bei dieser Methode als nachteilig, da aufgrund des geringen Siedepunktes eine Drucküberschreitung eintritt, die Reaktion jedoch aus sterischen Gründen mehr

Energie benötigen würde.  $\alpha$ -Phenylethylamine führen schneller zur Umsetzung, da eine Temperatur über 200 °C genutzt werden kann.

Für die Generierung der 2,6-Diarylaminopyridine besteht, wie in der Durchführung beschrieben, die Herstellungsmöglichkeit mittels Schmelzreaktion, ausgehend von Anilin-Hydrochloriden. Neben der MW-Reaktion besteht hier die Gelegenheit der einfachen Umsetzung bei entsprechenden Temperaturen im größeren Maßstab. Die Reaktionen bilden dabei kaum Verunreinigungen und eine Aufarbeitung ist mittels Extraktion und Kristallisation leicht durchführbar.

Neben 2,6-Dibrompyridin wurde die Reaktion mit 2,6-Dichlorpyridin durchgeführt, dabei konnte kein Unterschied zwischen den beiden Edukten beobachtet werden. Daher ist das 2,6-Dichlorpyridin aufgrund der geringen Chemikalienkosten und des geringeren Schmelzpunktes zu empfehlen.

## 5.4 Ringsubstitutionen

Für die Ringsubstitutionen ermöglichen die Halogenide den besten Zugang zu weiteren Derivatisierungen. Idealerweise werden für die Erhöhung der Reaktivität Methoxygruppen eingeführt, welche vermutlich über die einzelnen Halogenide hergestellt werden können. Weiters ermöglichen die 2,6-Halogenide die Umsetzung zu den entsprechenden 2,6-Diaminen.

Die höhere Reaktivität der Iodide bietet größere Vorteile gegenüber den Bromiden, jedoch wird die Aufarbeitung durch elementares Iod erschwert.

## 5.5 Tschitschibabin Reaktion

Basierend auf den vorhandenen Publikationen konnte die seit 1914 bekannte Tschitschibabin-Reaktion ausführlich untersucht werden. Hierbei konnten die beschriebenen Reaktionszeiten auf wenige Stunden gesenkt werden. Die

Handhabung, Reaktionsdurchführung sowie die Aufarbeitung konnten ebenfalls zu einer verwendbaren Labormethode optimiert werden. Einen großen Vorteil ermöglicht die Kontrolle der Reaktion. Einerseits durch die Überprüfung der entstehenden Gase und andererseits durch laufende TLC-Kontrollen. Die Reaktionen können bei vollständigem Umsatz abgebrochen werden, ohne die Produkte länger als nötig bei hohen Temperaturen zu belasten. Dies führt vorwiegend zur Bildung von Polymeren und anderen Nebenreaktionen.

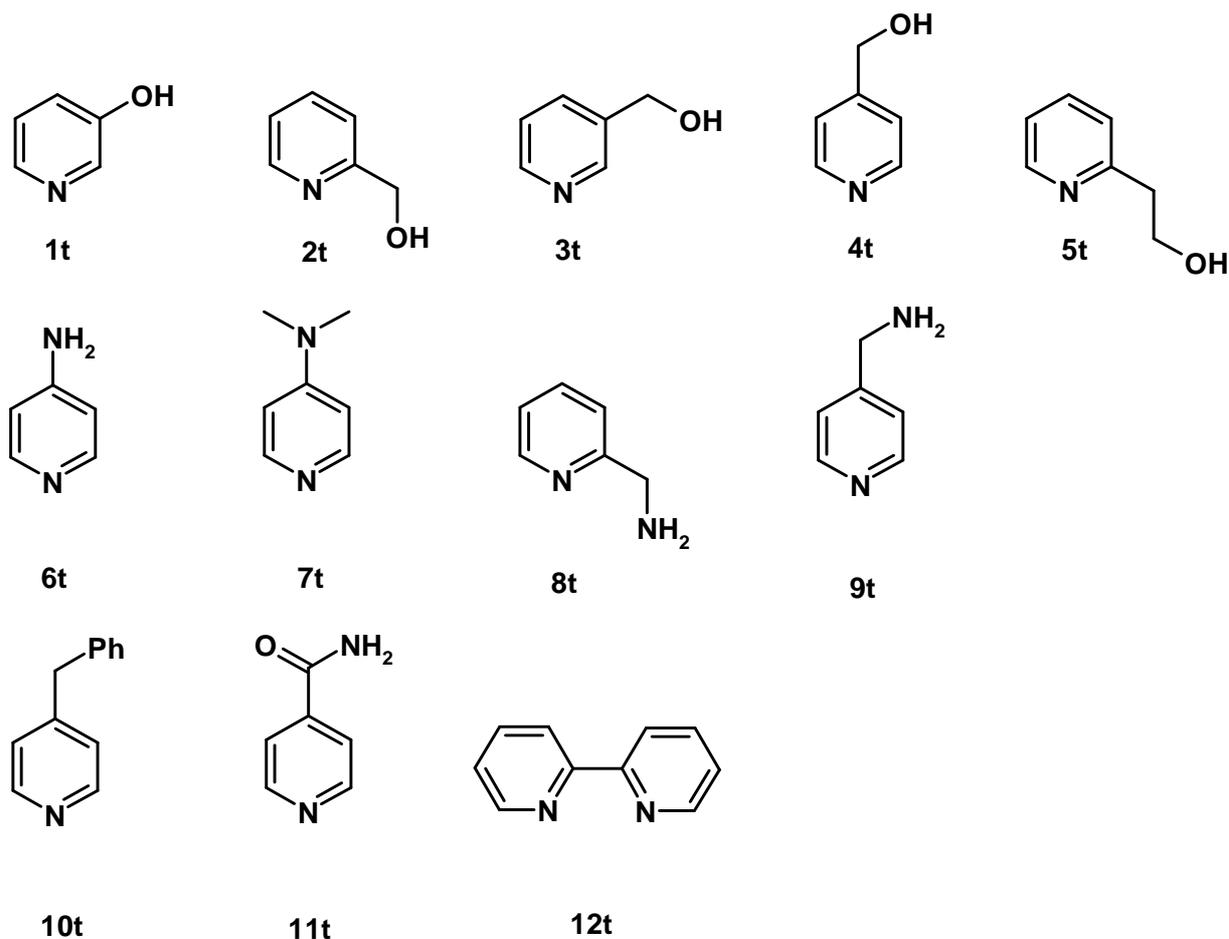


Abbildung 18: Tschitschibabin Verbindungen

Erfolglos wurden die Reaktionen mit den in Abbildung 18 dargestellten Verbindungen durchgeführt.

Die Verbindungen **2t**, **3t**, **4t**, **5t**, **6t**, **8t** und **9t** zeigten anfänglich ab ca. 110 °C eine starke Wasserstoffentwicklung, sowie über die Reaktionszeit hinweg einen vollständigen Umsatz. Bei der Aufarbeitung konnten jedoch Abbauprodukte sowie

polymere Abbauprodukte isoliert werden. Aufgrund der TLC- und NMR-Kontrolle kann die Hypothese aufgestellt werden, dass eine Monoaminierung möglich wäre und erst bei höheren Temperaturen vermehrte Nebenreaktionen eintreten. Isonicotinamid **11t** führte ausschließlich zur Bildung von 2,6-Diaminopyridin, da bei den vorhandenen Temperaturen eine vollständige Decarboxylierung eintrat.

**6t** und **7t** zeigten Andeutungen von Monoaminen im NMR-Spektrum, genauere Untersuchungen wurden aufgrund des Reaktionsgemisches nicht durchgeführt.

Speziell Verbindung **10t** zeigte ab 130 °C eine sehr starke Gasentwicklung, wobei es sich hier nicht um Wasserstoff sondern um CO<sub>2</sub> handelt, weiters wurden nach beendeter Reaktion starke Verkockungen festgestellt.

Verbindung **12t** zeigt ebenfalls Andeutungen einer Aminierung im NMR, es können jedoch mit Hilfe der HRMS keine eindeutigen Produkte zugeordnet werden.

## 5.6 Stabilität

Alle Amine weisen eine geringe Stabilität gegenüber Sauerstoff auf. Je nach Verbindung färben sich diese mit der Zeit dunkel oder wie in Abbildung 19 gezeigt, wird die Lösung innerhalb von Minuten blau. N-Substituierte Verbindungen weisen die höchste Reaktivität innerhalb kürzester Zeit an der Luft auf. Dieser Effekt wirkt sich nicht nur auf die Lagerstabilität aus. Verbindung **20a** wurde ebenfalls mittels Tschitschibabin-Reaktion aus N-Methyl-pyridin-2-yl-amin hergestellt, es scheiterte dabei an der Produktisolierung.

Zur Analyse der Stabilität wurde mittels NMR eine Probe von Verbindung **2a** drei Monate an der Luft gelagert, dabei färbte sich das Öl von blass gelb auf schwarzgrün. Im NMR sind nur minimale Verunreinigungen, vorwiegend als Zuwachs eines neuen doppelten Signalsatzes, zu erkennen.

Bei der Aufarbeitung über Kieselgel führt die Oxidation zu Produktverlusten, da die entstandenen Verbindungen auf der Säule zurückblieben.

Mittels TLC wird ein schleifendes und stufenweises Laufverhalten der Spots beobachtet, das innerhalb von Sekunden zur Färbung führt, und dieses wiederum zu Fehlinterpretationen.

Für die anschließende Phosphorylierung sind jedoch reine Amine erforderlich, da ansonsten die Qualität der Liganden zu wünschen übrig lässt.



**Abbildung 19: Oxidationsverhalten von DAP**

## 6 Ausblicke

Als Grundbausteine für eine Festphasenimmobilisierung wird ausgehend von Verbindung **28** die 4'-Position durch Sonogashira-, Suzuki oder Heck-Reaktion oder Substitution von Azid modifiziert (Abbildung 20). In weiterer Folge wird das 2,6-Dibromo-System durch Amine substituiert.

Die Kombination der Systeme muss für die einzelnen Sequenzen bzw. für die Komplexe untersucht werden. Im Besonderen die Stabilität der Azidoverbindung im Bezug auf die MW-Reaktionen. Idealerweise wird das System über einen längeren Spacer C-C verknüpft. Dies hätte nur einen geringen Einfluss auf die elektronischen Eigenschaften der Komplexe. Der Abstand von der Oberfläche wäre hiermit ebenfalls gegeben, um Interaktionen der einzelnen Moleküle miteinander und der Oberfläche zu verhindern.

Als Alternative bietet sich die Synthese von 2,6-Dibrompyridin N-oxid an, welches in Folge an der 4'-Position nitriert werden kann um anschließend durch die unterschiedlichen Gruppen über einen Amidspacer gebunden wird.

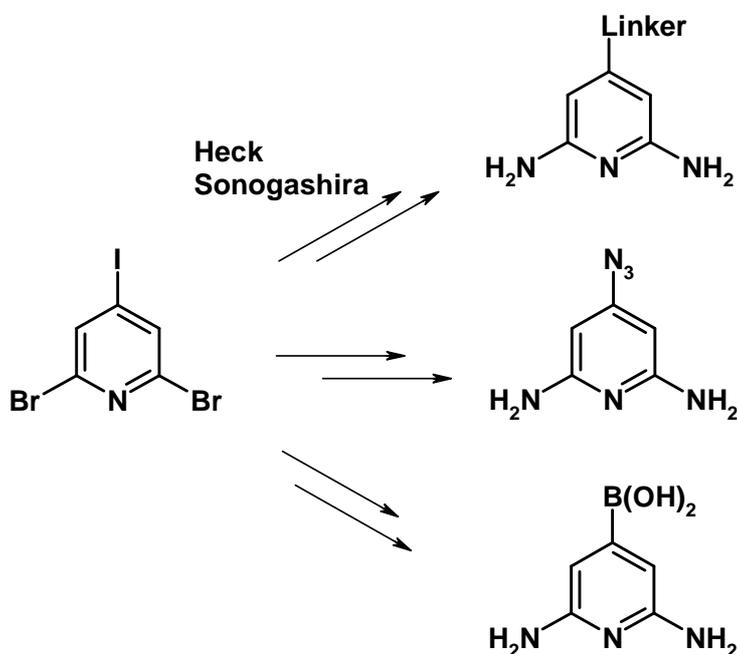


Abbildung 20: Linkersynthese I

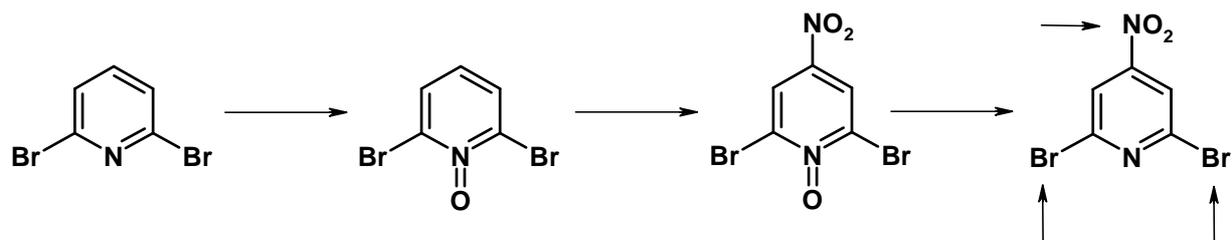


Abbildung 21: Linkersynthese II

Für eine breitgefächerte Anwendung der einzelnen Liganden müssen diese anwendungsspezifisch modifiziert werden bzw. auf anderen Ringsystemen angewandt werden. Hierbei sollten differenzierte Heteroatome wie bei Verbindung **26** hergestellt werden.

Ein weiterer wesentlicher Ansatzpunkt ist die chirale N-Modifizierung, hierbei ist der Einfluss des chiralen Zentrums auf allen möglichen katalytischen Reaktionen zu testen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Arashiba, K., Y. Miyake, and Y. Nishibayashi, *Nat Chem.* 3(2): p. 120-125.
2. Friedrich, A., et al., *Inorganic Chemistry.* 49(12): p. 5482-5494.
3. Grüger, N., H. Wadepohl, and L.H. Gade, *European Journal of Inorganic Chemistry*
4. Arienzo, R.K., J. D., *Tetrahedron*, 2002. 58: p. 711-719.
5. Markees, D.G.K., G. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1956. 78: p. 4130-4135.
6. Bojarska-Dahlig, H.N.-N., *P. Roczn. Chem. (Pol. J. Chem.)*, 1955. 29: p. 1007-1017.
7. Banerjee, *Tetrahedron Letters*, 2012. 53(17): p. 2236-2238.
8. Benito-Garagorri, D., et al., *Organometallics*, 2006. 25(8): p. 1900-1913.
9. Kazuhiko Mitsui, J.R.P., *Synthesis*, 2009(5): p. 713-714
10. Keizers, P.H.J., et al., *Journal of the American Chemical Society*, 2008. 130(44): p. 14802-14812.
11. Shuman, R.T., et al., *The Journal of Organic Chemistry*, 1990. 55(2): p. 738-741.
12. Fu, R., J.E. Bercaw, and J.A. Labinger, *Organometallics.* 30(24): p. 6751-6765.
13. Fife, W.K., *Journal of Organic Chemistry*, 1983. 48(8): p. 1375-1377.
14. Yin, J., et al., *The Journal of Organic Chemistry*, 2007. 72(12): p. 4554-4557.
15. Sammakia, T. and T.B. Hurley, *The Journal of Organic Chemistry*, 1999. 64(13): p. 4652-4664.
16. Saulnier, G.W.G.a.m.G., *Heterocycles*, 1999. 35(1): p. 151-169.
17. Koradin, C., et al., *Tetrahedron*, 2003. 59(9): p. 1571-1587.
18. Chen, T.K. and W.T. Flowers, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1980(23): p. 1139-1140.
19. Volker Koch\*, S.S., *Synthesis*, 1990. 6: p. 497-498.
20. Cameron, K.O.K.e.a., 2010.
21. Dunn, A.D., *Organic Preparations and Procedures International*, 1998. 30(6): p. 709-713.
22. Schlosser, M., C. Bobbio, and T. Rausis, *The Journal of Organic Chemistry*, 2005. 70(7): p. 2494-2502.

23. Marzi, E., A. Bigi, and M. Schlosser, *European Journal of Organic Chemistry*, 2001. 2001(7): p. 1371-1376.
24. Mongin, F., et al., *The Journal of Organic Chemistry*, 2002. 67(10): p. 3272-3276.
25. Hollins, R.A., et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1996. 33(3): p. 895-904.
26. Wang, Y., et al., 2009. p. 1652-1659.
27. Chichibabin, A.E.Z., O. A, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 1914. 46: p. 1212.
28. Graffner-Nordberg, M., et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2001. 44(15): p. 2391-2402.
29. Woiczehowski-Pop, A., et al., *Acta Crystallographica Section E*. p. o2638.
30. Piper, J.R., et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 1986. 29(6): p. 1080-1087.
31. Barbara Di Rienzo, P.M., Silvano Tortorella, Daniela De Vita, Luigi Scipione, 2010. 22: p. 3835-3838
32. Bergeron, S., et al., *Organic Process Research & Development*, 2006. 10(3): p. 661-665.
33. Hunneman, F.J.J.P.P.A.A.C.D.H., *Journal of Organic Chemistry* 1962. 27(7): p. 2473-2478.
34. Okamoto, I., et al., *Tetrahedron*. 67(44): p. 8536-8543.
35. Zhang, E.-X., et al., *The Journal of Organic Chemistry*, 2009. 74(22): p. 8595-8603.
36. Kappe, C.O., *Angewandte Chemie*, 2004. 116(46): p. 6408-6443.
37. Kappe, C.O., D. Dallinger, and S.S. Murphree, in *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*. 2009, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
38. Kappe, C.O., B. Pieber, and D. Dallinger, *Angewandte Chemie International Edition*. 52(4): p. 1088-1094.
39. O. Kappe, D.D., S. Murphree, *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*. Vol. 1. 2008: Wiley-VCH.
40. Zhang, E.-X., et al., *The Journal of Organic Chemistry*, 2009. 74(22): p. 8595-8603.
41. Wagaw, S. and S.L. Buchwald, *The Journal of Organic Chemistry*, 1996. 61(21): p. 7240-7241.
42. Averin, A.D., et al., *Tetrahedron Letters*, 2006. 47(16): p. 2691-2694.
43. Prabhu, R.N. and R. Ramesh, *Tetrahedron Letters*. 54(9): p. 1120-1124.

44. Koley, M., M. Schnürch, and M.D. Mihovilovic, *Tetrahedron*. 67(23): p. 4169-4178.
45. Rad'kov, V., et al., *Organometallics*. 32(5): p. 1517-1527.
46. Cotton, F.A., et al., *Inorganic Chemistry*, 2001. 40(12): p. 2778-2784.
47. Denhart, Derek J. et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(16), 4249-4252; 2004

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PNP-Pincer-Komplex.....	2
Abbildung 2: 4-OH-DAP Synthese über Cheladaminsäure .....	4
Abbildung 3: Liganden Phosphorylierung .....	6
Abbildung 4: 2,6-Dibrompyridin-N-Oxid .....	7
Abbildung 5: Verwendung von Pyridin-N-Oxiden.....	8
Abbildung 6: Iodierung von 4-Methoxypyridin-N-Oxid .....	8
Abbildung 7: Acyl-DAP-Reduktion .....	9
Abbildung 8: Halogenierung von 3-A-Pyridinen .....	11
Abbildung 9: Körnung der Tschitschibabinprodukte .....	13
Abbildung 10: Tschitschibabin Reaktionsapparatur.....	14
Abbildung 11: Hatzsche Pyridinsynthese über MDN .....	16
Abbildung 12: Cyanester/-amide .....	16
Abbildung 13: 3-Hydroxyglutaronitril Pathway .....	17
Abbildung 14: Reaktion von prim. Aminen in der MW .....	18
Abbildung 15: Exothermer MW-Effekt .....	19
Abbildung 16: Reaktionsverhalten bei Wasserzugabe .....	20
Abbildung 17 Dielektrizitätskonstante-Temperatur-Diagramm.....	21
Abbildung 18: Tschitschibabin Verbindungen.....	78
Abbildung 19: Oxidationsverhalten von DAP .....	80
Abbildung 20: Linkersynthese I.....	81
Abbildung 21: Linkersynthese II.....	82

## 9 Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
aq.	Wässrig
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cat.	katalytisch
d.h.	das heißt
DAP	2,6-Diaminopyridin
DIPE	Diisopropylether
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
EE	Ethylacetat
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
etc.	et cetera
h	Stunde
IPA	Isopropylalkohol
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MDN	Malonsäurenitril
MeOH	Methanol
min	Minute
MtBE	tert-Butylmethylether
MW	Mikrowelle (Mikrowellenofen)

---

PE	Petrolether
Ph	Phenyl
Pyr	Pyridin
RT	Raumtemperatur
T	Temperatur
tBu	tert-Butyl
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin layer chromatography
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
z.B.	zum Beispiel