

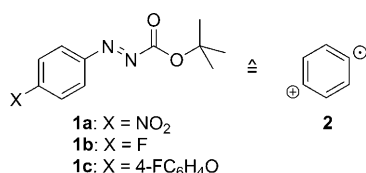
## Syntheseäquivalente

4-Substituierte Phenylazocarbonsäure-*tert*-butylester –  
Syntheseäquivalente für das *para*-Phenylradikalkation\*\*

Sarah B. Höfling, Amelie L. Bartuschat und Markus R. Heinrich\*

Professor Samir Z. Zard zum 55. Geburtstag gewidmet

Flexibel einsetzbare, difunktionelle Synthesebausteine sind von großem Wert für die Herstellung einzelner Zielverbindungen bis hin zum modularen Aufbau strukturell diverser Substanzbibliotheken.<sup>[1]</sup> Im Zuge unserer Arbeiten zu Arylradikalen<sup>[2,3]</sup> interessierten wir uns für Derivate des Benzols, bei denen der Benzolkern gezielt sowohl durch eine nucleophile Substitution<sup>[4–7]</sup> als auch durch eine Radikalreaktion veränderbar sein sollte. Die Ergebnisse der ersten Untersuchungen, in denen wir in 4-Position substituierte Phenylazocarbonsäure-*tert*-butylester (**1a–c**) als Syntheseäquivalente im Sinne eines *para*-Phenylradikalkations (**2**) eingesetzt haben, möchten wir hier vorstellen.



Die Herstellung der Azocarbonsäureester **1a** und **1b** gelang in zwei Schritten aus 4-Nitro- bzw. 4-Fluorphenylhydrazin, wobei zunächst mit Pyrokohlensäure-*tert*-butylester umgesetzt und dann mit Braunstein oxidiert wurde.<sup>[8,9]</sup> Für die selektive nucleophile aromatische Substitution von **1a–c** oder analogen Estern gibt es in der Literatur unseres Wissens bisher keine Beispiele. Von entscheidender Bedeutung ist, dass unter den Reaktionsbedingungen der Angriff des Nucleophils weder an der N=N-Bindung<sup>[10]</sup> noch an der Carboxyleinheit des Arylazocarbonsäureesters erfolgt.<sup>[11–13]</sup> In einer Studie haben wir deshalb zunächst die Reaktivität verschiedener Nucleophile gegenüber der Nitroverbindung **1a** untersucht.<sup>[14,15]</sup> Dabei stellte sich heraus, dass besonders Phenolate für die selektive Substitution der Nitrogruppe geeignet sind. Unter erstaunlich milden Bedingungen wurden Diphe-

nylether als Reaktionsprodukte erhalten (Tabelle 1). Vergleichbar leicht verlaufen nucleophile Substitutionen aliphatischer Amine am Sanger-Reagens<sup>[16]</sup> oder an aktivierten Fukuyama-Schutzgruppen.<sup>[17,18]</sup>

**Tabelle 1:** Synthese von 4-Phenylazocarbonsäure-*tert*-butylester(PACE)-Phenylethern aus **1a** und Phenolaten.

Nr.	Phenol	PACE-Ether	Ausb. [%]
1	4-Fluorphenol ( <b>3</b> )		74 <sup>[a]</sup>
2	L-Tyrosin-methylester ( <b>4</b> )		61 <sup>[b]</sup>
3	Diethylstilb-ester ( <b>6</b> )		45 <sup>[a]</sup>
4	Morphin ( <b>8</b> )		81 <sup>[b]</sup>
5	Östradiol ( <b>10</b> )		quant. <sup>[a]</sup>
6	<b>12</b> <sup>[c]</sup>		70 <sup>[a]</sup>
7	<b>14</b> <sup>[c]</sup>		quant. <sup>[a]</sup>
8	<b>16</b> <sup>[c]</sup>		66 <sup>[b]</sup>

Reaktionsbedingungen: [a] Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.0 Äquiv.), DMF, RT. [b] K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.0 Äquiv.), [18]Krone-6 (5.0 Äquiv.), DMF, RT. [c] Bei den Verbindungen **12**, **14** und **16** handelt es sich um die entsprechenden Tyrosinderivate.

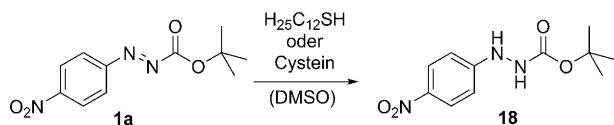
Die in Tabelle 1 zusammengefassten Reaktionen konnten leicht mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt werden, da farbige Produkte entstehen. Bei Raumtemperatur ist die Bildung der Diphenylether üblicherweise innerhalb weniger

[\*] S. B. Höfling, A. L. Bartuschat, Prof. Dr. M. R. Heinrich  
Professur für Pharmazeutische Chemie  
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
Schuhstraße 19, 91052 Erlangen (Deutschland)  
Fax: (+49) 9131-852-2585  
E-Mail: Markus.Heinrich@medchem.uni-erlangen.de  
Homepage: <http://www.medchem.uni-erlangen.de/heinrichlab/>

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und der FAU Erlangen-Nürnberg für die großzügige Unterstützung unserer Forschungsarbeiten.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201004508> zu finden.

Stunden abgeschlossen. Die Umsetzung von Morphin (**8**) zum Diphenylether **9** gelang erst nach einem Wechsel der Standardbedingungen ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  in DMF) zu Kaliumcarbonat in Gegenwart von [18]Krone-6. In mehreren Kontrollversuchen wurde deutlich, dass primäre oder sekundäre Amine die Phenylethersynthese nicht stören (Nr. 2). Beispielsweise blieb die Azoverbindung **1a** in Gegenwart von *n*-Butylamin über mehr als 24 Stunden stabil. Mit Thiolen erfolgte dagegen eine schnelle Reduktion von **1a** zum Hydrazin **18** (Schema 1).<sup>[19]</sup>



**Schema 1.** Selektive Reduktion der Nitroverbindung **1a**. Die Fluorverbindung **1b** reagiert nicht.

Der besondere Einfluss der Nitrogruppe zeigte sich daran, dass aus einem 1:1-Gemisch von **1a** und **1b** in Gegenwart von Dodecanthiol oder Cystein nur **18** gebildet wurde, während die Fluorverbindung **1b** unverändert blieb. Thiole bieten sich im Rahmen der Diphenylethersynthese somit zur selektiven Abtrennung eines Überschusses an Reagens **1a** an.

Anders als die Nitroverbindung **1a** konnte der fluoriierte Phenylazocarbonylsäureester **1b** durch aliphatische Amine wie Morphin (**19**) und Desipramin (**21**) substituiert werden. (Tabelle 2, Nr. 1 und 2). Im Vergleich zu bekannten Reagentien<sup>[16]</sup> wird wiederum deutlich, dass die in **1** enthaltene Azocarbonylgruppe stark aktivierend hinsichtlich nucleophiler Substitutionen wirken kann.<sup>[20]</sup>

**Tabelle 2:** Nucleophile Substitution von **1b** und **1c** mit aliphatischen und aromatischen Aminen.

Nr.	Reaktanten	Produkt	Ausb. [%]
1	<b>1b</b> + Morpholin ( <b>19</b> )		90 <sup>[a]</sup>
2	<b>1b</b> + Desipramin ( <b>21</b> )		92 <sup>[a]</sup>
3	<b>1b</b> + <i>p</i> -Anisidin ( <b>23</b> )		0 <sup>[a]</sup>
4	<b>1c</b> + <i>p</i> -Anisidin ( <b>23</b> )		74 <sup>[b]</sup>
5	<b>1c</b> + <i>p</i> -Chloranilin ( <b>25</b> )		53 <sup>[c]</sup>

Reaktionsbedingungen: [a]  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, RT. [b]  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 80 °C. [c]  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , RT.

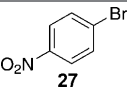
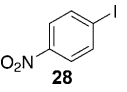
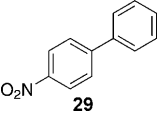
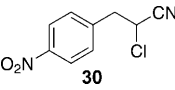
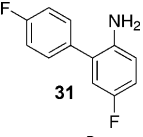
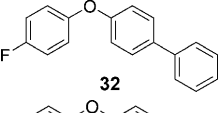
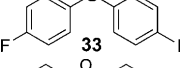
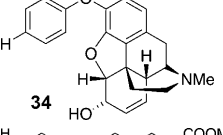
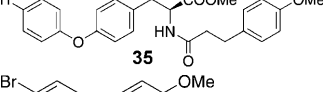
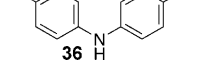
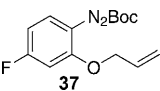
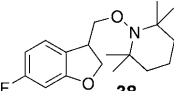
Das aromatische Amin *para*-Anisidin (**23**) konnte unter den Reaktionsbedingungen von **19** und **21** jedoch schon nicht mehr mit **1b** umgesetzt werden (Nr. 3). Die Herstellung des gewünschten Diarylamins **24** gelang stattdessen ausgehend vom Diphenylether **1c** (Tabelle 1, Nr. 1), wobei **23** als Trifluoracetat eingesetzt wurde.<sup>[21]</sup> Sogar das Salz des *para*-Chloranilins (**25**) reagierte mit **1c**.

In der Folge untersuchten wir die Erzeugung von Arylradikalen aus den zuvor hergestellten Azocarbonylsäureestern. In diesem Zusammenhang existieren bisher nur wenige Berichte zu Arylazoketonen,<sup>[11a,12]</sup> Arylazosuccinaten<sup>[11c]</sup> und Arylazocarbonylsäuren,<sup>[22]</sup> wobei diese Verbindungen aufgrund ihrer – im Vergleich zu **1a–c** deutlich geringeren – Stabilität für eine vorherige nucleophile Substitution nicht geeignet wären.<sup>[23]</sup> Die Ergebnisse unserer Versuche sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Trifluoressigsäure erwies sich ab 60 °C als verlässliches Reagens zur Abspaltung der *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Gruppe, wobei aus den eingesetzten Azoverbindungen wahrscheinlich zunächst Aryldiazene ( $\text{Ar-N=NH}$ ) entstanden. Diese Annahme wird durch den deutlich erkennbaren Einfluss von Luftsauerstoff auf den Reaktionsverlauf gestützt. Wie von Kosower<sup>[24]</sup> für Phenylidiazene ( $\text{Ph-N=NH}$ ) berichtet, zersetzen sich derartige Verbindungen in Gegenwart von Sauerstoff sehr schnell ( $k_2 \approx 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ). Obwohl für Radikalreaktionen nicht unbedingt zu erwarten,<sup>[25]</sup> beobachteten wir in Vergleichsexperimenten stets einen günstigeren Reaktionsverlauf, wenn die Umsetzung in Gegenwart von Luftsauerstoff statt unter Argon durchgeführt wurde. Wir nehmen deshalb an, dass aus den Aryldiazenen über einen H-Atom-Transfer zu Sauerstoff schnell Aryldiazonylradikale ( $\text{Ar-N=N}^\bullet$ ) gebildet wurden, die dann unter Stickstoffabspaltung in Arylradikale übergingen. Unter Argon waren die Aryldiazene in der Reaktionslösung dagegen etwas länger beständig und konnten folglich Nebenreaktionen eingehen.<sup>[26]</sup> Diese Beobachtungen sind auch in Einklang mit mechanistischen Studien zur Zersetzung von Alkyldiazonen ( $\text{Alkyl-N=NH}$ ) in Gegenwart von Sauerstoff oder dem Tetramethylpiperidin-1-oxylradikal (TEMPO).<sup>[27]</sup>

In den von uns durchgeführten Reaktionen wurden die Arylradikale zur Synthese bromierter,<sup>[28a]</sup> iodierter<sup>[28b,c]</sup> oder arylierter Verbindungen<sup>[28a]</sup> eingesetzt (Nr. 1–3, 6, 7 und 10), wobei besonders die halogenierten Produkte für weitere Funktionalisierungen gut geeignet sind.<sup>[29]</sup> Zudem konnte mit Acrylnitril, Kupfer(II)-chlorid und Mangan(IV)-oxid eine Meerwein-Arylierung durchgeführt werden (Nr. 4).<sup>[2c,30]</sup> Unter stark basischen Bedingungen<sup>[31]</sup> und in Gegenwart von Wasserstoffperoxid<sup>[32]</sup> gelang am Beispiel von 4-Fluoranilin die schwierige radikalische Arylierung eines nichtprotonierten Anilinderivats (Nr. 5).<sup>[3a,33]</sup> Durch Behandeln mit Trifluoressigsäure und Ethanol erhielten wir aus dem Azoester **9** das bisher unbekannte phenylierte Morphin **34**, ohne die Apomorphin-Umlagerung als Nebenreaktion zu beobachten (Nr. 8).<sup>[34]</sup> Unter ähnlichen Bedingungen verlief die Reduktion des Tyrosinderivats **15** (Nr. 9). Die für Radikale typische 5-*exo*-Cyclisierung, nach der aus dem Allylether **37** in Gegenwart von TEMPO das Dihydrobenzofuran **38** erhalten wurde, kann als zusätzlicher Beweis für den vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus dienen (Nr. 11).<sup>[35,36]</sup>

**Tabelle 3:** Produkte der Radikalreaktionen von 4-substituierten Phenylazocarbonsäure-*tert*-butylestern.

Nr.	PACE-Verbindung	Produkt	Ausb. [%]
1	<b>1a</b>		57 <sup>[a]</sup>
2	<b>1a</b>		89 <sup>[b]</sup>
3	<b>1a</b>		64 <sup>[c,h]</sup>
4	<b>1a</b>		58 <sup>[d,h]</sup>
5	<b>1b</b>		40 <sup>[e]</sup>
6	<b>1c</b>		59 <sup>[c]</sup>
7	<b>1c</b>		67 <sup>[b]</sup>
8	<b>9</b>		73 <sup>[f]</sup>
9	<b>15</b>		57 <sup>[f]</sup>
10	<b>24</b>		42 <sup>[a]</sup>
11	<b>24</b>		53 <sup>[g]</sup>
			

Reaktionsbedingungen: [a] CF<sub>3</sub>COOH, BrCCl<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 80°C. [b] CF<sub>3</sub>COOH, I<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 80°C. [c] CF<sub>3</sub>COOH, Benzol, 80°C. [d] CF<sub>3</sub>COOH, H<sub>2</sub>C=CHCN, CuCl<sub>2</sub>, MnO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 65°C. [e] 4-Fluoranilin, NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>NCOCH<sub>3</sub>, RT. [f] CF<sub>3</sub>COOH, CH<sub>3</sub>CN, EtOH, H<sub>2</sub>O, 90°C. [g] CF<sub>3</sub>COOH, TEMPO, CH<sub>3</sub>CN, 65°C. [h] Reaktion im 2-mmol-Maßstab.

Zusammenfassend haben wir mit 4-substituierten Phenylazocarbonsäure-*tert*-butylestern eine Gruppe von Reagentien vorgestellt, deren Vertreter **1a–c** als vielseitige Synthesebausteine einsetzbar sind. Nach der milden und selektiven nucleophilen Substitution mit Phenolaten, aliphatischen und aromatischen Aminen sind im zweiten Reaktionsschritt unterschiedliche Substituenten mithilfe einer Radikalreaktion einföhrbar. Die *tert*-Butyloxycarbonylazogruppe wurde dabei erstmals als stark aktivierender, aber weitgehend inerte Substituent in nucleophilen aromatischen Substitutionsreaktionen eingesetzt. Zugleich ermöglicht die Carbonyl-

azogruppe die metallfreie Erzeugung von Arylradikalen. Über weitere Anwendungen der Phenylazocarbonsäureester in der Biochemie und der kombinatorischen Synthese werden wir demnächst berichten.

### Experimentelles

Zur Synthese der Diphenylether (Tabelle 1) wurde das Phenolderivat (1.2 Äquiv.) in DMF (0.1M) unter Argon vorgelegt, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.0 Äquiv.) wurde zugegeben, und nach einer Stunde Röhren bei Raumtemperatur wurde **1a** (1.0 Äquiv.) hinzugefügt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde unter Eiskühlung mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Für die Radikalreaktionen (Tabelle 3) wurden die 4-substituierten Phenylazocarbonsäure-*tert*-butylester mit ihren Reaktionspartnern (30 Äquiv.) in Acetonitril (0.03M) gelöst und unter Röhren an der Luft auf 80°C erhitzt. Anschließend wurde die benötigte Menge Trifluoressigsäure (siehe einzelne Produkte in den Hintergrundinformationen) zugesetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionslösung gegebenenfalls mit gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung auf pH ≈ 9 eingestellt und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Eingegangen am 22. Juli 2010,  
veränderte Fassung am 3. September 2010  
Online veröffentlicht am 9. November 2010

**Stichwörter:** Arene · Aromatische Substitutionen · Nucleophile Substitutionen · Radikalreaktionen · Synthesemethoden

- [1] Neueste Arbeiten zu difunktionellen Reagentien: a) A. B. Smith III, R. Tong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1260–1263; b) V. G. Nenajdenko, A. V. Gulevich, N. V. Sokolova, A. V. Mironov, E. S. Balenkova, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1445–1449.
- [2] Übersichten: a) S. E. Vaillard, B. Schulte, A. Studer in *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 475–511; b) C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765–792; c) M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 820–833.
- [3] Neuere eigene Arbeiten: a) A. Wetzel, V. Ehrhardt, M. R. Heinrich, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9270–9273; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9130–9133; b) A. Wetzel, G. Pratsch, R. Kolb, M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2547–2556.
- [4] Übersichten zu S<sub>N</sub>Ar: a) M. R. Crampton, *Org. React. Mech.* **2008** (Vol. Date **2005**), S. 155–165; b) F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement*, VCH, New York, **1991**; c) A. J. Zolte-wicz, *Top. Curr. Chem.* **1975**, *59*, 33–64.
- [5] Neuere Arbeiten zu S<sub>N</sub>Ar: a) I. Fernández, G. Frenking, E. Uggerud, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2971–2980; b) M. Jacobsson, J. Oxgaard, C.-O. Abrahamsson, P.-O. Norrby, W. A. Goddard III, U. Ellervik, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3954–3960; c) P. L. DeRoy, S. Surprenant, M. Bertrand-Laperle, C. Yoakim, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2741–2743; d) A. Kondoh, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2357–2360; e) C.-E. Yeom, H. W. Kim, S. Y. Lee, B. M. Kim, *Synlett* **2007**, 146–150.

- [6] Neueste Anwendung der  $S_NAr$  in der Naturstoffsynthese: J. Garfinkle, F. S. Kimball, J. D. Trzupsek, S. Takizawa, H. Shimamura, M. Tomishima, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16036–16038.
- [7] Anwendung der  $S_NAr$  in der Radiochemie: a) T. L. Ross, J. Ermert, C. Hocke, H. H. Coenen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8018–8025; b) J. Becaud, L. Mu, M. Karamkam, P. A. Schubiger, S. M. Ametamey, K. Graham, T. Stellfeld, L. Lehmann, S. Borkowski, D. Berndorff, L. Dinkelborg, A. Srinivasan, R. Smits, B. Kocsch, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 2254–2261.
- [8] a) H. B. Milne, W. Kilday, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 64–66; b) H. Blaschke, E. Brunn, R. Huisgen, W. Mack, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2841–2853; c) W. R. Bowman, J. A. Forshaw, K. P. Hall, J. P. Kitchin, A. W. Mott, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3961–3972.
- [9] Die Methylester von **1a** und **1b** erwiesen sich schon bei der Herstellung als zu instabil für Substitutionen an Arenen.
- [10] a) M. Forchiassin, A. Risaliti, C. Russo, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2921–2928; b) K. Kisseljova, O. Tsubrik, R. Sillard, S. Maeorg, U. Maeorg, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 43–45; c) O. Tsubrik, K. Kisseljova, U. Maeorg, *Synlett* **2006**, 2391–2394.
- [11] a) F. Stieber, U. Grether, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1142–1145; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1073–1077; b) D. Urankar, M. Steinbuecher, J. Kosjek, J. Kosmrlj, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2602–2613; c) M. Lang, P. Spiteller, V. Hellwig, W. Steglich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1749–1751; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1704–1705.
- [12] Frühe Arbeiten zu Stabilität und Reaktionen von  $Ph-N=N-COPh$ : a) S. G. Cohen, J. Nicholson, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3892–3893; b) S. G. Cohen, J. Nicholson, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1162–1168; c) J. Nicholson, S. G. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2247–2252.
- [13] Fragmentierung von Arylazocarbonylverbindungen unter Bildung von Dehydrobenzol: a) R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2763–2771, 2772–2778; b) R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 222–234.
- [14] Nucleophile Substitution an Nitrobenzolen: a) N. Kornblum, L. Cheng, R. C. Kerber, M. M. Kestner, B. N. Newton, H. W. Pinnick, R. G. Smith, P. A. Wade, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1560–1564; b) J. B. Baumann, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 396–398; c) J. R. Beck, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2057–2068.
- [15] Skalen zur Einordnung der Nucleophilie verschiedener Reagentien: T. B. Phan, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3954–3959; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3869–3874, zit. Lit.
- [16] a) F. Sanger, *Biochem. J.* **1945**, *39*, 507–515; b) H. N. Eisen, S. Belman, M. E. Carston, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4583–4585; D. Crich, I. Sharma, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2391–2394; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2355–2358.
- [17] T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373–6374.
- [18] Zur Abspaltung der Dinitroderivate mit Aminen: a) T. F. Walsh, R. B. Toupence, F. Ujjainwalla, J. R. Young, M. T. Goulet, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5233–5242; b) J. J. Turner, F. D. Sikkema, D. V. Filippov, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Synlett* **2001**, 1727–1730.
- [19] A. Hantzsch, O. W. Schultze, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 2073–2082.
- [20] Zur Einordnung der Nucleophilie aliphatischer und aromatischer Amine: F. Brotzel, Y. C. Chu, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3679–3688.
- [21] Beispiele für nucleophile Substitutionen, in denen eine Phenoxyeinheit als Abgangsgruppe fungiert: a) M. R. Crampton, T. A. Emokpae, C. Isanbor, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. Mondal, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1222–1230; b) M. R. Crampton, T. A. Emokpae, J. A. K. Howard, C. Isanbor, R. Mondal, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1004–1011; c) M. R. Crampton, T. A. Emokpae, C. Isanbor, *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 75–80; d) K. H. Meyer, A. Irschick, H. Schlösser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 1748–1755.
- [22] a) T. Shono, M. Kimura, Y. Ito, K. Nishida, R. Oda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1964**, *37*, 635–637; b) O. Widmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 1925–1931; c) E. M. Kosower, P. C. Huang, T. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2325–2329.
- [23] Gebräuchliche Vorstufen für Arylradikale wie Arylbromide, Aryliodide und Aryldiazoniumsalze sind für nucleophile Substitutionen aufgrund von mangelnder Aktivierung oder von Nebenreaktionen nicht geeignet. Siehe dazu auch Lit. [2a] und [2b].
- [24] Zu den Eigenschaften von Phenylidiazen ( $Ph-N=NH$ ): P. C. Huang, E. M. Kosower, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3910–3911.
- [25] In unseren bisherigen Arbeiten zu Reaktionen mit Arylradikalen ergaben sich durch die Anwesenheit von Sauerstoff meist geringfügige Nachteile. Siehe dazu auch Lit. [2b]. Ein seltenes Gegenbeispiel: D. P. Curran, A. I. Keller, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13706–13707.
- [26] Zu möglichen (Neben-)Reaktionen von Aryldiazenen siehe Lit. [12a] und [12b].
- [27] A. G. Myers, M. Movassaghi, B. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6569–6572.
- [28] a) R. Smith III, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3764–3765; b) M. C. Ford, R. A. Rust, *J. Chem. Soc.* **1958**, 1297–1298; c) T. Saeki, E.-C. Son, K. Tamao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 1654–1658.
- [29] Verschiedene Kapitel in L. Ackermann, *Modern Arylation Methods*, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [30] Durch den Zusatz von Mangan(IV)-oxid wird die Bildung des Hydrazins **18** als Nebenprodukt vermieden.
- [31] Bei der Suche nach weiteren Initiationsmöglichkeiten fanden wir, dass die Erzeugung von Radikalen aus Phenylazocarbonsäure-*tert*-butylestern alternativ auch mit verdünnter Phosphorsäure bei 0°C bis RT möglich ist.
- [32] Weitere (noch unveröffentlichte) Studien zur radikalischen Biarylsynthese haben gezeigt, dass die Rearomatisierung der Cyclohexadienylintermediate durch Wasserstoffperoxid begünstigt werden kann.
- [33] Berichte zur Arylierung nichtprotonierter Aniline: photochemisch: a) Q.-Y. Chen, Z.-T. Li, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *66*, 59–62; pyrolytisch: b) G. P. Morgan, L. P. Walls, *J. Chem. Soc.* **1930**, 1502–1509.
- [34] C. Csutorás, S. Berényi, J. L. Neumeyer, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 866–872.
- [35] M. Newcomb in *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 317–336.
- [36] V. F. Patel, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2703–2708.