

Ambidente Reaktivität von Methylhydrazinen**

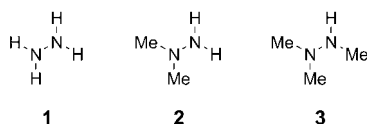
Tobias A. Nigst, Johannes Ammer und Herbert Mayr*

Professor Günter Szeimies zum 75. Geburtstag gewidmet

Hydrazine sind eine wichtige Klasse von Verbindungen, die beträchtliche technische und kommerzielle Bedeutung haben.^[1] Weiterhin wurden zahlreiche biologische Aktivitäten von Hydrazinderivaten gefunden, die sie zu wirksamen Arzneimitteln, Peptidmimetika und Pestiziden machen.^[1,2]

Abgesehen von ihrer präparativen Bedeutung sind Hydrazine auch von einem mechanistischen Gesichtspunkt her interessant, da sie zwei benachbarte nucleophile Stickstoff-Zentren aufweisen. Unsymmetrisch substituierte Hydrazine sind daher ambidente Nucleophile, und die Faktoren, welche die Regioselektivitäten ihrer Reaktionen bestimmen, wurden intensiv untersucht.^[1] Üblicherweise erfolgen sowohl Protonierungen als auch Alkylierungen der Alkyl-substituierten Hydrazine am höher substituierten Stickstoff-Atom. Aus 1,1-Dialkylhydrazinen wurden so quartäre Ammoniumsalze gebildet.^[1,3] Kinetische Untersuchungen konzentrierten sich auf den Grundkörper N_2H_4 ,^[4] und über die nucleophilen Reaktivitäten substituierte Hydrazine ist nur wenig bekannt,^[5] obwohl dies für die Vorhersage der Regioselektivität zahlreicher Heterocyclen-Synthesen von Bedeutung ist.

Zur Aufklärung der Faktoren, die für die relativen Reaktivitäten der unterschiedlichen Positionen in unsymmetrischen Hydrazinen verantwortlich sind, haben wir die Reaktionen der Hydrazine **1–3** (Schema 1) mit den Chinonmethi-

Schema 1. Strukturen der Hydrazine **1–3**.

den **4a,b** und den Benzhydrylium-Ionen **4c–l** (Tabelle 1) untersucht. Die Elektrophile **4** dienen als Referenz-Verbindungen für die Erstellung umfassender Nucleophilie-Skalen auf der Grundlage von Gleichung (1), die Nucleophile durch

$$\lg k_2(20^\circ\text{C}) = s_N(N + E) \quad (1)$$

zwei Parameter (Nucleophilie N und Sensitivitäts-Parame-

Tabelle 1: In dieser Untersuchung verwendete Referenzelektrophile **4**.

Referenzelektrophil		$E^{[a]}$
	4a	–15.83
	4b	–12.18
	4c	–10.04
	4d	–9.45
	4e	–8.76
	4f	–8.22
	4g	–7.69
	4h	–7.02
	4i	–5.53
	4j	–3.85
	4k	–1.36
	4l	0.00

[a] Elektrophilie-Parameter E aus Lit. [6b,c].

ter s_N) und Elektrophile durch einen Parameter (Elektrophilie E) charakterisiert.^[6]

Die Geschwindigkeitskonstanten der Reaktionen von **1–3** mit den Referenzelektrophilen **4b–h** wurden, wie früher beschrieben, spektrophotometrisch in Acetonitril bei 20°C mithilfe konventioneller und Stopped-Flow-Methoden bestimmt.^[6] Für die schnellen Reaktionen ($k_2 > 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) wurden die Benzhydrylium-Ionen **4g–k** durch Laserblitz-photolyse (7-ns-Puls, 266 nm) von substituierten Benzhydrylphosphonium-Tetrafluoroboraten in Gegenwart der Hydrazine erzeugt.^[7] In allen Fällen wurden die Hydrazine **1–3** in großem Überschuss (> 8 Äquivalente) gegenüber den Elektrophilen verwendet, um Bedingungen erster Ordnung sicherzustellen.

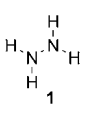
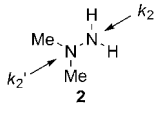
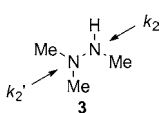
Monoexponentielle Abfälle der Absorptionen der Elektrophile wurden bei allen Reaktionen mit dem unsubstituierten Hydrazin (**1**) beobachtet, und die Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung k_{obs} wurden mithilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate durch Anpassung einer Exponentialfunktion $A = A_0 e^{-k_{\text{obs}} t} + C$ an die Absorption bestimmt; ein typisches Beispiel ist in Abbildung S1 der Hintergrundinformationen gezeigt. Auftragungen von k_{obs} gegen die Hydrazin-Konzentrationen waren linear, und die in Ta-

[*] Dipl.-Chem. T. A. Nigst, Dipl.-Ing. J. Ammer, Prof. Dr. H. Mayr
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)
E-Mail: Herbert.mayr@cup.uni-muenchen.de
Homepage: <http://www.cup.lmu.de/oc/mayr>

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 749) und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201107315> zu finden.

Tabelle 2: Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung k_2 und k_2' für die Reaktionen der Referenzelektrophile **4** mit den primären, sekundären und tertiären Amin-Funktionen der Hydrazine **1–3** in Acetonitril bei 20 °C.

Hydrazin	Elektrophil ^[a]	k_2 [M ⁻¹ s ⁻¹]	k_2' [M ⁻¹ s ⁻¹]
	4b	$2.23 \times 10^{12[b]}$	
	4c	$3.41 \times 10^{13[c]}$	
	4d	$8.74 \times 10^{13[b]}$	
	4e	$2.04 \times 10^{14[b]}$	
	4e	$2.14 \times 10^{14[c]}$	
	4g	$1.58 \times 10^{15[b]}$	
	4h	$2.95 \times 10^{15[c]}$	
	4i	$1.22 \times 10^{16[c]}$	
	4j	$9.90 \times 10^{16[c]}$	
	4j		3.78×10^6
	4b	5.69×10^{-1}	
	4c	1.18×10^1	
	4e	1.27×10^2	
	4g	1.44×10^3	8.06×10^6
	4h	2.46×10^3	3.46×10^7
	4j		2.04×10^8
	4e	6.15×10^2	
	4f	1.26×10^3	
	4g	3.74×10^3	
	4h	1.17×10^4	
	4i		3.00×10^6
	4j		1.81×10^7
	4k		4.58×10^8

[a] Gegenion der Benzhydryl-Kationen: BF_4^- . [b] Bestimmt mit einer 1:2-Mischung von $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

[c] Bestimmt mit $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

belle 2 aufgelisteten Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung k_2 ergaben sich als Steigungen dieser Auftragungen [Gl. (2)]. Theoretisch entspricht k_0 der Summe aller Neben-

$$k_{\text{obs}} = k_2[\mathbf{1}] + k_0 \quad (2)$$

reaktionen erster Ordnung der Benzhydrylium-Ionen und der Rückreaktion. Da der entsprechende Wert gegenüber $k_2[\mathbf{1}]$ sehr klein ist, wird k_0 durch Ungenauigkeiten in k_{obs} dominiert und wird daher in der Folge nicht diskutiert.

Die Situation ist komplizierter bei 1,1-Dimethylhydrazin (**2**) und Trimethylhydrazin (**3**), die tertiäre Amino-Gruppen enthalten. Bei diesen Systemen haben wir unterschiedliches kinetisches Verhalten beobachtet, abhängig von der Konzentration der Hydrazine und der Natur des Elektrophils. Bei den Reaktionen von **2** mit **4g** und **4h** konnten wir sogar zwei separate exponentielle Abfälle auf unterschiedlichen Zeitskalen beobachten, wenn unterschiedliche Konzentrationen von **2** eingesetzt wurden. Abbildung 1 a zeigt den Abfall der Absorption von **4g**, das durch Laserblitzphotolyse des Phosphoniumsalzes **4g-PBu₃** in Acetonitril bei 20 °C in Gegenwart von **2** (8.43×10^{-2} M) erzeugt wurde. Ein monoexponentieller Abfall der Absorption des Carbokations führte innerhalb von 15 μs zu ungefähr 80 % Umsatz, während die verbleibende Absorption innerhalb von ca. 100 ms verschwand. Mit steigenden Hydrazin-Konzentrationen erhöhte sich der durch die schnelle Reaktion bedingte Umsatz, bis wir fast ausschließlich

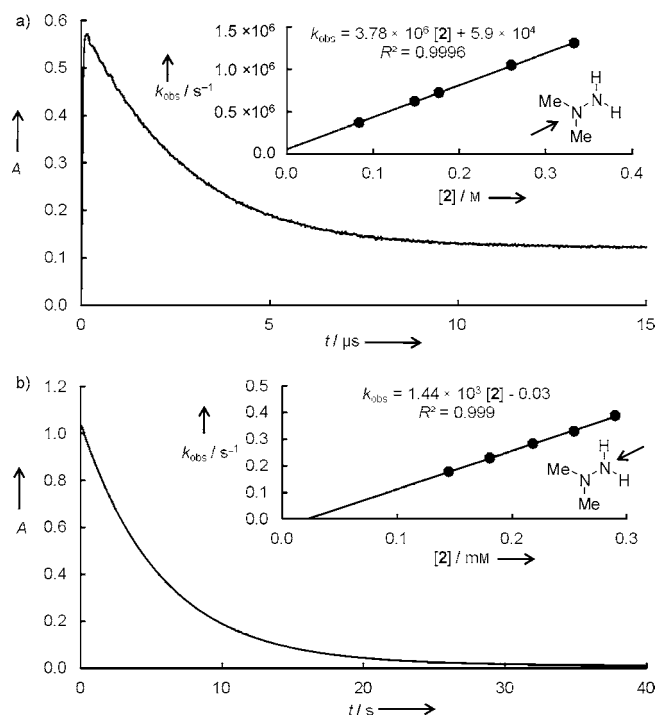


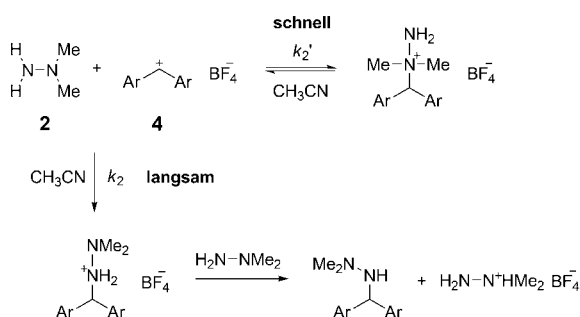
Abbildung 1. a) Schneller exponentieller Abfall der Absorption bei 611 nm während der Reaktion von **4g** (erzeugt aus $[\mathbf{4g-PBu}_3] = 1.47 \times 10^{-5}$ M) mit 1,1-Dimethylhydrazin ($[2] = 8.43 \times 10^{-2}$ M; $k_{\text{obs}} = 3.71 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$). b) Langsamer exponentieller Abfall der Absorption bei 611 nm während der Reaktion von **4g** ($[\mathbf{4g}] = 1.80 \times 10^{-5}$ M) mit 1,1-Dimethylhydrazin ($[2] = 1.45 \times 10^{-4}$ M; $k_{\text{obs}} = 1.78 \times 10^{-1} \text{ s}^{-1}$). Einschübe: Auftragungen von k_{obs} gegen $[2]$ ergeben die Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung $k_2' = 3.78 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ und $k_2 = 1.44 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

den schnellen Abfall beobachteten. Aus dem linearen Anstieg von k_{obs} mit der Konzentration von **2** erhielten wir die Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung $k_2' = 3.78 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Tabelle 2).

Bei niedrigeren Konzentrationen des Hydrazins stieg der Anteil des langsameren Abfalls an, bis bei $[2] < 3 \times 10^{-4}$ M der anfängliche schnelle Abfall fast gänzlich fehlte und ein monoexponentieller Abfall auf einer längeren Zeitskala beobachtet wurde. Abbildung 1 b zeigt die mithilfe der Stopped-Flow-Methode bestimmte Abnahme von **4g** in Gegenwart von 1.45×10^{-4} M **2**. Wieder wurde ein monoexponentielles Verschwinden des Carbokations beobachtet, und wir erhielten eine lineare Korrelation von k_{obs} mit der Hydrazin-Konzentration, aus deren Steigung eine zweite, wesentlich kleinere Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung von $k_2 = 1.44 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ hervorging (Tabelle 2).

Analoge Beobachtungen wurden bei der Reaktion von **2** mit **4h** gemacht, wobei wir Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung $k_2' = 8.06 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bei hohen Konzentrationen von **2** und $k_2 = 2.46 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bei niedrigen Konzentrationen erhielten (Tabelle 2).

Dieses Verhalten kann durch den Mechanismus in Schema 2 erklärt werden: Die schnelle und reversible Reaktion entspricht dem Angriff am tertiären Stickstoff-Atom, während die langsamere Reaktion, die durch Deprotonierung mit einem zweiten Hydrazin-Molekül irreversibel wird, dem



Schema 2. Ambidente Reaktivität des 1,1-Dimethylhydrazins (**2**) in Reaktionen mit **4**.

Angriff an der NH_2 -Gruppe von **2** entspricht. Bei niedrigen Konzentrationen von 1,1-Dimethylhydrazin (**2**) liegt das Gleichgewicht für die schnelle Reaktion, die zum Produkt kinetischer Kontrolle führt, fast vollständig auf der Seite der Ausgangsmaterialien, und es wird ausschließlich der langsame Prozess beobachtet (d.h. Reaktion an der NH_2 -Gruppe).

Bei den Reaktionen von **2** mit anderen Referenzelektrophilen überwiegt immer eine der beiden Angriffs-Arten, sodass wir jeweils nur eine der beiden Geschwindigkeitskonstanten bestimmen konnten: Bei den schwachen Elektrophilen **4b–e** liegt das Gleichgewicht der schnellen Reaktion auf der Seite der Reaktanten, und wir beobachteten nur den langsamen Abfall. Bei den stärkeren Elektrophilen **4i,j** beobachteten wir ausschließlich die schnelle Reaktion, da die Bildung der quartären Hydrazinium-Ionen selbst bei niedrigen Hydrazin-Konzentrationen fast quantitativ verläuft. (Tabelle 2).^[8]

Abbildung 2 zeigt, dass alle mit den drei verschiedenen Methoden gemessenen Geschwindigkeitskonstanten für die Stammverbindung Hydrazin (**1**) linear mit den Elektrophilie-Parametern E korrelieren, wie es von Gleichung (1) verlangt wird, während für 1,1-Dimethylhydrazin (**2**) zwei Korrelationslinien gefunden werden, die den beiden Angriffsstellen zugeordnet werden. Man erkennt, dass die Methyl-Substitu-

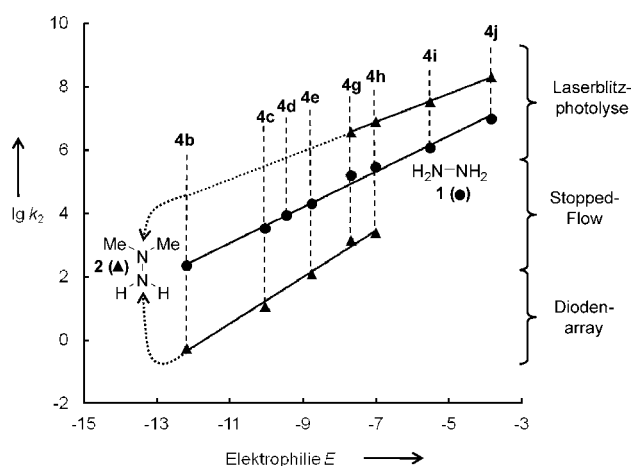


Abbildung 2. Auftragungen der Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung $\lg k_2$ und $\lg k_2'$ für die Reaktionen von Hydrazin (**1**) und 1,1-Dimethylhydrazin (**2**) mit Benzhydrylium-Ionen und Chinonmethiden gegen die E -Parameter von **4** (CH_3CN bei 20°C).

enten die Nucleophilie des substituierten Stickstoff-Atoms um mehr als eine Größenordnung erhöhen und die Reaktivität der benachbarten Position um mehr als zwei Größenordnungen vermindern.

Ein analoges Verhalten wurde bei den Reaktionen von Trimethylhydrazin (**3**) gefunden (Tabelle 2). Wir fanden zwar keine Systeme, bei denen die beiden konkurrierenden Reaktionen getrennt voneinander beobachtet werden konnten, allerdings zeigt Abbildung S2 in den Hintergrundinformationen eindeutig zwei Korrelationslinien, die obere für die Reaktion am tertiären Stickstoff-Atom und die untere für die Reaktion an der NHMe -Gruppe. Wiederum erhöht Methyl-Substitution die Nucleophilie des substituierten Zentrums, während sie die des benachbarten Stickstoff-Atoms verringert: Die NHMe -Gruppe von **3** ist ungefähr 4-mal nucleophiler als die NH_2 -Gruppe von **2** (Reaktionen mit **4e–h**; Tabelle 2), während das tertiäre Stickstoff-Atom von **3** 11-mal weniger nucleophil ist als das entsprechende Stickstoff-Atom von **2** (Reaktionen mit **4i,j**; Tabelle 2).

Diese Aussage lässt sich auch den Nucleophilie-Parametern N und s_N in Tabelle 3 entnehmen, die aus den Korrelationen in Abbildung 2 und in Abbildung S2 (Hintergrundin-

Tabelle 3: N - und s_N -Parameter von **1–3** in CH_3CN .

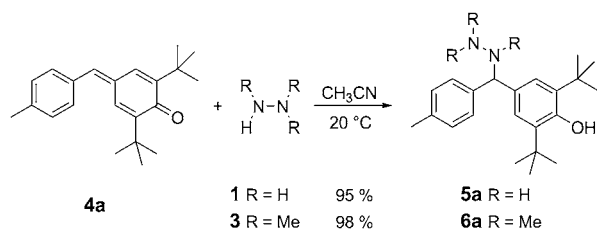
Hydrazin	N	s_N	N	s_N
1	16.45 ^[a]	0.56 ^[a]		
2	11.72	0.73		22.41 0.45
3	12.43	0.75		17.75 0.53

[a] Nucleophilie-Parameter in Methanol/Acetonitril (91:9 v/v): $N = 13.47$; $s_N = 0.70$.^[10]

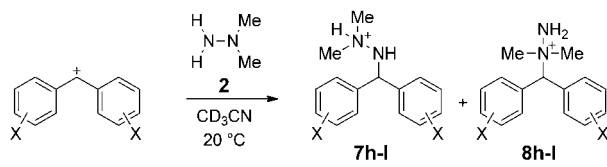
formationen) abgeleitet wurden. Die unterschiedlichen Werte von s_N für die beiden Angriffsstellen in **2** und **3** implizieren jedoch, dass die Regioselektivität mit steigender Reaktivität der Elektrophile abnimmt.

Der aus den kinetischen Experimenten abgeleitete Reaktionsmechanismus (Schema 2) ist im Einklang mit den NMR-spektroskopischen Strukturuntersuchungen.^[9] Schema 3 zeigt, dass das Chinonmethid **4a** ausschließlich am NHMe -Zentrum von **3** zum 1:1-Addukt **6a** reagiert, entsprechend der Reaktionsweise der Stammverbindung **1** (\rightarrow **5a**).

Gleichermaßen zeigte die NMR-Analyse des aus **4h** und **2** erhaltenen Produktes die ausschließliche Bildung von **7h**, das durch elektrophilen Angriff an der NH_2 -Gruppe von **2** entsteht (Schema 4).^[11] Im Unterschied zur Interpretation der kinetischen Daten zeigte die NMR-spektroskopische Analyse des aus **4j** und **2** erhaltenen Produktes ebenfalls den ausschließlichen Angriff an der NH_2 -Gruppe von **2** (\rightarrow **7j**).^[12] Wir nahmen deshalb an, dass sich der anfänglichen Bildung des quartären Hydrazinium-Ions **8j**, die aus der Korrelation in



Schema 3. Produkte der Reaktionen der Hydrazine **1** und **3** mit **4a** in Acetonitril bei 20 °C.



4h X = 4-NMe ₂	4 min	quant.	—
4j X = 4-NMe(CH ₂ CF ₃)	4 min	quant.	—
4k	4 min	< 5 %	> 95 %
	400 min ^[a]	> 97 %	< 3 %
4l X = 4-OMe	4 min	5 %	95 %
	440 min ^[a]	23 %	77 %

Schema 4. Reaktionen des 1,1-Dimethylhydrazins (**2**) mit **4h–l** in CD₃CN. [a] Die Bildung von **7k** und **7l** ist von teilweiser Zersetzung begleitet.

Abbildung 2 abgeleitet wurde, eine Reionisierung und die letztliche Bildung des thermodynamisch bevorzugten Produktes **7j** anschließen. Um diese Hypothese zu untermauern, haben wir auch die Reaktionen der elektrophileren Benzhydrylium-Ionen **4k** und **4l** mit **2** untersucht. Nach kurzen Reaktionszeiten beobachteten wir die überwiegende Bildung der quartären Hydrasinium-Ionen **8k** und **8l**, die anschließend zu **7k** beziehungsweise **7l** umlagerten (Schema 4).

Wir haben somit gezeigt, dass das tertiäre Stickstoff-Atom von 1,1-Dimethylhydrazin (**2**) ungefähr 3000-mal (!) reaktiver ist als die NH₂-Gruppe und dass Methyl-Gruppen allgemein das substituierte Stickstoff-Atom aktivieren und das benachbarte deaktivieren. In Übereinstimmung mit diesen Schlussfolgerungen lieferte das unsymmetrische Hydrazin **2** in irreversibel verlaufenden Alkylierungen nach dem S_N2-Mechanismus quartäre Hydrasinium-Salze.^[13] In reversiblen Reaktionen, z.B. Acylierungen, wird jedoch das thermodynamisch bevorzugte Produkt gebildet, das durch Angriff an der NH₂-Gruppe und nachfolgende Deprotonierung entsteht.^[14] Wie für viele andere ambidente Nucleophile gezeigt, hängt die beobachtete Regioselektivität nicht von der Härte des Reaktionspartners ab, wogegen die Reversibilität des elektrophilen Angriffs eine entscheidende Rolle spielt.^[15]

Experimentelles

Die Kinetik der Reaktionen von Benzhydrylium-Ionen mit den Hydrazinen **1–3** wurden mit UV/Vis-Spektroskopie verfolgt. Für langsame Reaktionen ($\tau_{1/2} > 10$ s) wurden die Spektren mit einem Diodearray-Spektrophotometer erfasst. Stopped-Flow-Spektrophotometer-Systeme wurden für die Untersuchung von schnelleren Reaktionen ($10\text{ ms} < \tau_{1/2} < 10$ s) verwendet. Reaktionen mit $\tau_{1/2} < 10$ ms wurden mit laserblitzphotolytischer Erzeugung von **4g–j** aus Phosphonium-Ionen in Gegenwart eines Hydrazin-Überschusses untersucht. Die Probelösungen wurden mit 7-ns-Pulsen eines frequenzvervierten Nd:YAG-Lasers (266 nm, 40–60 mJ/Puls) bestrahlt. Für Details zu den kinetischen Experimenten, Synthesen und Produktcharakterisierung siehe Hintergrundinformationen.

Eingegangen am 17. Oktober 2011

Online veröffentlicht am 23. Dezember 2011

Stichwörter: Ambidente Nucleophile · Hydrazine · Reaktionskinetik · Korrelationsanalyse · Lineare-Freie-Enthalpie-Beziehungen

- [1] a) U. Ragnarsson, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 205–213, zit. Lit.; b) E. W. Schmidt, *Hydrazine and its Derivatives: Preparation, Properties, Applications*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **2001**.
- [2] Ausgewählte Beispiele: a) E. M. Nurminen, M. Pihlavisto, L. Lázár, U. Pentikäinen, F. Fülöp, O. T. Pentikäinen, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2143–2154; b) J. H. Ahn et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2622–2628, siehe Hintergrundinformationen; c) C. Ramesh et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14476–14477, siehe Hintergrundinformationen; d) A. Raja, J. Lebbos, P. Kirkpatrick, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2, 857–858; e) G. Campiani et al., *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 305–315, siehe Hintergrundinformationen; f) L. Ling, L. J. Urchuk, B. D. Soley, R. T. Coutts, G. B. Baker, J. J. Shan, P. K. T. Pang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2715–2717; g) E. S. Lightcap, R. S. Silverman, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 686–694; h) J. Gante, *Synthesis* **1989**, 405–413; i) T. Singh, J. F. Hoops, J. H. Biel, W. K. Hoya, R. G. Stein, D. R. Cruz, *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 532–535.
- [3] a) A. Bagno, E. Menna, E. Mezzina, G. Scorrano, D. Spinelli, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 2888–2892; b) H. H. Sisler, G. M. Omietanski, B. Rudner, *Chem. Rev.* **1957**, 57, 1021–1047; c) O. Westphal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, 74, 759–776; d) C. Harries, T. Haga, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 56–64.
- [4] Ausgewählte Beispiele: a) J. R. Leis, M. E. Peña, A. M. Rios, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 587–593; b) J. W. Bunting, J. M. Mason, C. K. M. Heo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 2291–2300; c) C. D. Ritchie, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1170–1179; d) R. N. Washburne, J. G. Miller, A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5963–5965; e) J. F. Bunnett, G. T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 4337–4339.
- [5] a) J. E. Dixon, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6592–6597; b) T. C. Bruice, A. Donzel, R. W. Huffman, A. R. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2106–2121; c) W. P. Jencks, J. Carriuolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1778–1786.
- [6] a) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66–77; b) R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 97–102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 91–95; c) H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9500–9512; d) H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 990–1010; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 938–957.
- [7] J. Ammer, M. Baidya, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, 23, 1029–1035.
- [8] Bei der Reaktion von **2** mit **4j** beobachteten wir selbst bei so niedrigen Konzentrationen wie $[2] = 1.58 \times 10^{-5}$ M nur den

schnellen Abfall ($k_2' = 2.04 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$). Die Beobachtung von $> 90\%$ Umsatz auch bei derart niedrigen Konzentrationen an **2** (lediglich ca. 6-facher Überschuss gegenüber **4j**) belegt, dass die hohen Geschwindigkeitskonstanten, die für **4g–j** bei hohen Konzentrationen von **2** gemessen wurden, die nucleophile Reaktivität von **2** wiedergeben und nicht auf Verunreinigungen im Hydrazin zurückgeführt werden können.

- [9] Die Regioselektivitäten der Reaktionen von **2** und **3** mit den Referenzelektrophilen wurden aus den ^3J -Kopplungen der Methyl-Gruppen mit der Ar_2CH -Gruppe in den HMBC-NMR-Spektren bestimmt (siehe Hintergrundinformationen).
- [10] T. B. Phan, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3954–3959; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3869–3874.
- [11] Nach Umsetzung von **4h** mit einem Überschuss von **2** wurde deprotoniertes **7h** in 66% Ausbeute isoliert (siehe Hintergrundinformationen).
- [12] Reaktion des weniger substituierten Stickstoff-Atoms wurde auch bei der Reaktion von **4j** mit **3** beobachtet (siehe Hintergrundinformationen).
- [13] a) S. A. Malin, B. M. Laskin, A. S. Malin, *Russ. J. Appl. Chem.* **2007**, *80*, 2165–2168; b) L. K. Dalton, S. Demerac, B. C. Elmes, *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 1365–1372; c) E. Renouf, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, *13*, 2169–2174; d) K.-H. König, B. Zeeh, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2052–2061; e) G. Pollak, H. Yellin, A. Carmi, *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 220–224.
- [14] a) G. Zinner, T. Krause, *Arch. Pharm.* **1977**, *310*, 704–714; b) R. Ohme, H. Preuschhof, *J. Prakt. Chem.* **1971**, *313*, 626–635; c) W. Walter, K.-J. Reubke, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2197–2207; d) R. C. Slagel, A. E. Bloomquist, *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 2625–2628; e) W. G. Finnegan, R. A. Henry, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 567–575; f) R. F. Meyer, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3451–3454.
- [15] Übersichtsartikel: H. Mayr, M. Breugst, A. R. Ofial, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6598–6634; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6470–6505.