

Phenyldiazene – abgefangen in Cycloadditionsreaktionen**

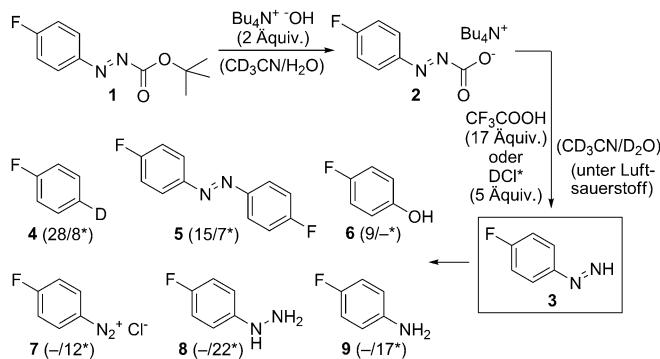
Stefanie K. Fehler, Gerald Pratsch und Markus R. Heinrich*

Abstract: Die Reaktivität von Phenyldiazenen wurde zum Ende der 1960er Jahre intensiv untersucht, doch ist bisher kaum etwas über ihr Verhalten unter sauren Bedingungen bekannt. Ausgehend von der Bildung von Phenyldiazenen aus Phenylazocarboxylaten beschreiben wir nun, wie Phenyldiazene gezielt in ionischen oder radikalischen Reaktionen umgesetzt werden können. Cycloadditionsreaktionen mit Furanen, die zu Pyridaziniumsalzen führen, sind die ersten Beispiele für den direkten Abfang von Phenyldiazenen unter Erhaltung der N=N-Einheit.

Das intermediäre Auftreten von Aryldiazenen (Aryldiimide, $\text{ArN}=\text{NH}$) wurde erstmals 1895 von Widman^[1a] auf Basis von Untersuchungen zur säureinduzierten Zersetzung von Kaliumarylazocarboxylaten ($\text{ArN}=\text{NCOOK}$) zu den entsprechenden Arenen (ArH) vorgeschlagen. Etwa ein Jahrzehnt später formulierte Chattaway^[1b] Phenyldiazene, um die Bildung von Benzol und Stickstoff bei der Oxidation von Phenylhydrazin zu erklären. Allgemein können die präparativen Zugänge zu Diazenen, die ab der Mitte der 1960er Jahre deutlich erweitert wurden,^[2] in vier Untergruppen von Fragmentierungs-, Eliminierungs-, Oxidations- und Reduktionsreaktionen eingeteilt werden.^[3] Zur gleichen Zeit gelang Kosower und Huang^[4] die Beobachtung von Phenyldiazenen in photometrischen Messungen, wobei sie zudem herausfanden, dass diese Intermediate in verdünnten Lösungen wie auch bei Abwesenheit von Sauerstoff deutlich länger haltbar sind. Zudem konnte gezeigt werden, dass Phenyldiazene unter sauren Bedingungen weniger stabil sind als unter neutralen, jedoch blieb der Reaktionsverlauf in Gegenwart von Säuren wie Perchlorsäure „obskur“.^[4e] Stark basische Bedingungen führen andererseits zu einer Zersetzung der Aryldiazene über Aryldiazetyl- ($\text{ArN}=\text{N}^-$)^[5] und Arylanionen,^[6] die als Quellen für Arine genutzt werden können.^[7] Reaktionen von Diazenen, die unter Erhaltung der N=N-Einheit verlaufen, gelangen bisher nur mit Alkylderivaten in basenvermittelten Additionen an Aldehyde.^[8] Alternativ dazu können Diazene durch die Bildung von Metallkomplexen stabilisiert werden.^[9] Derartige Komplexe haben auf dem Gebiet der Biochemie beachtliche Bedeutung erlangt^[10] und

werden als Modellintermediate für die chemische Fixierung von Stickstoff untersucht.^[11]

Unser Interesse am „obskuren“ Verhalten der Phenyldiazene^[12,13] unter sauren Bedingungen wurde durch zwei Versuche geweckt, in denen das aus dem Azoester **1** bequem erhältliche Phenylazocarbonsäuresalz **2**^[12c] auf einmal mit salz- oder trifluoresigsäuren Lösungen versetzt wurde, um nach Decarboxylierung das Phenyldiazin **3** als reaktive Zwischenstufe zu erhalten (Schema 1).^[4d] Die Betrachtung der resultierenden Produktgemische mit $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie ließ dabei starke Unterschiede im Reaktionsverlauf erkennen.



Schema 1. Verhalten von Phenyldiazinen in Gegenwart von Trifluoresigsäure oder Salzsäure.

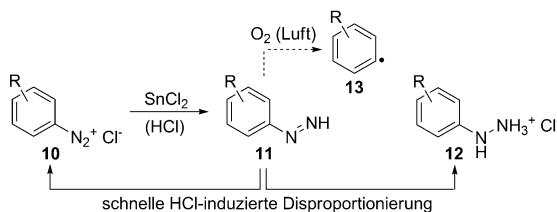
Dabei lenkt Trifluoresigsäure die Folgereaktionen des Diazens **3** in radikalische Reaktionswege, was an dem Deuterium-Abstraktionsprodukt 4-Deuterofluorbenzol (**4**) und der Entstehung von Azobenzol **5** (über eine Addition des Arylradiakals an **2** oder **3**) und 4-Fluorphenol (**6**) deutlich wird.^[14,15] Salzsäure führt im Unterschied dazu hauptsächlich zum Diazoniumsalz **7** und Hydrazin **8**, wobei letzteres höchstwahrscheinlich über eine Redoxdisproportionierung des Diazens **3** gebildet wird.^[16] Unter den stark sauren Bedingungen kann das Hydrazin **8** sogar weiter bis zum Anilin **9** reduziert werden.^[17]

Betrachtet man die beobachtete Disproportionierung des Diazens **3** unter stark sauren Bedingungen genauer, liefert diese Reaktion eine gute Erklärung für den Erfolg reduktiver Umwandlungen von Aryldiazoniumsalzen **10** in Hydraziniumsalze **12** (Schema 2).^[18] Derartige Reaktionen verlaufen höchstwahrscheinlich ebenfalls über Diazene **11**, wobei gute Ausbeuten durch langsame Zugabe von salzaurem Zinn(II)-chlorid zu **10** erzielt werden können, und dies obwohl die Umsetzungen häufig unter Luftsauerstoff durchgeführt werden.^[19] Nimmt man nun eine schnelle säureinduzierte

[*] M. Sc. S. K. Fehler, Dr. G. Pratsch, Prof. Dr. M. R. Heinrich
Department Chemie und Pharmazie
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Schuhstraße 19, 91052 Erlangen (Deutschland)
E-Mail: Markus.Heinrich@fau.de
Homepage: <http://www.medchem.uni-erlangen.de/heinrichlab/>

[**] Wir danken der DFG für die Förderung innerhalb der Projekte HE5413/2-2, 5413/3-1 und GRK1910/B3 sowie Laura Hofmann für experimentelle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201406175> zu finden.

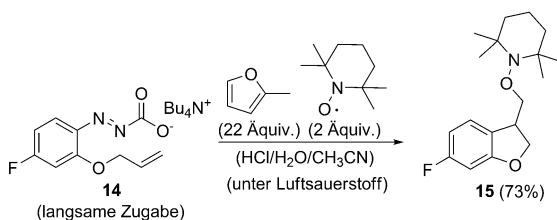


Schema 2. Zinn(II)-vermittelte Reduktion von Diazoniumsalzen in Salzsäure.

Disproportionierung des Diazens **11** zu **10** und **12** an, so wird die Bildung von **12** in hohen Ausbeuten verständlich, da das Diazin **11** nicht mehr durch Sauerstoff zum Radikal **13** zerstellt werden kann. Erstaunlicherweise scheint dieses mechanistische Detail Zinn(II)-vermittelter Reduktionen von Diazoniumsalzen bisher nicht beschrieben worden zu sein.

Bei der weiteren Untersuchung der Reaktivität von Phenyliazinen konzentrierten wir uns zunächst auf die selektive Generierung von Arylradikalen.^[12c] Zu diesem Zweck wurde das in Schema 1 vorgestellte Experiment in Salzsäure derart abgewandelt, dass das Azocarbonsäuresalz langsam zur sauren Reaktionsmischung zugegeben wurde, die nun zusätzlich einen Radikalabfänger enthielt. Falls das Azobenzol **5** und die Produkte **7–9** wirklich aus einer bimolekularen Reaktion zweier Phenyliazene **3** oder der eines Arylradikals und eines Diazens hervorgegangen wären, sollten diese Verbindungen nun in deutlich geringeren Ausbeuten gebildet werden.

Wie in mehreren Versuchen gezeigt werden konnte, führen diese veränderten Bedingungen tatsächlich mit hoher Selektivität zu Sandmeyer- und Meerwein-Reaktionsprodukten (siehe Hintergrundinformationen). Ein ausgewähltes Experiment aus dieser Serie mit dem Azocarboxylat **14**, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) und 2-Methylfuran wurde dabei mit dem Ziel konzipiert, einen ersten Eindruck von der Lebensdauer des intermedial gebildeten Diazens zu gewinnen (Schema 3). Da keine Nebenreaktionen mit 2-Methylfuran zu beobachten waren (wie in der Folge gezeigt werden wird) und nur das Dihydrobenzofuran **15**^[20,21] als Produkt gefunden wurde, scheint das aus **14** hervorgehende Diazin schnell durch Sauerstoff oder TEMPO in ein entsprechendes Arylradikal umgewandelt zu werden.^[22]



Schema 3. Selektive Generierung von Arylradikalen durch langsame Zugabe des Azocarboxylats **14** unter Luftsauerstoff.

Als größere Aufgabe blieb nun die selektive Umsetzung von Aryliazinen in Reaktionen, die nicht über Radikale verlaufen. Zu diesem Zweck lenkten wir unsere Aufmerksamkeit auf Hetero-Diels-Alder-Cycloadditionen,^[23] die bisher fast ausschließlich für Azodicarbonsäureester mit einer vergleichsweise elektronenarmen N=N-Einheit beschrieben worden waren.^[24,25] Um die Lebensdauer der Phenyliazine zu verlängern, wurde der Kontakt der Reaktionsmischung mit Luftsauerstoff dadurch eingeschränkt, dass die folgenden Umsetzungen im NMR-Rohr durchgeführt wurden. Da Trifluoressigsäure zuverlässig Diazene aus Azocarboxylaten generieren kann, aber nicht zur Disproportionierung führt, wurde diese Säure verwendet (Schema 1). Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Synthese der Pyridaziniumsalze **16–29** durch Cycloaddition von Phenyliazinen an Furane: Substratbreite.^[a,b]

(1)	(2)	(3)	(4)
 16: R ¹ = 4-F (10%) 17: R ¹ = 4-NO ₂ (39%)	 18: R ¹ = 4-F (76%, 63%*)	 22: R ¹ = 4-F (quant) 23: R ¹ = 3,4,5-F ₃ (quant)	 28: R ⁴ = H (64%)
	 19: R ¹ = 2-Allyloxy, 4-F (93%, 82%*)	 24: R ¹ = 4-Br (quant)	 29: R ⁴ = Cl (54%)
	 20: R ¹ = 4-OMe (44%)	 25: R ¹ = 2-Allyloxy, 4-F (quant)	
	 21: R ¹ = 4-NO ₂ (72%)	 26: R ¹ = 4-OMe (quant)	
		 27: R ¹ = 4-NO ₂ (99%)	

[a] Die Reaktionsbedingungen sind in den Hintergrundinformationen beschrieben.

[b] Ausbeuten wurden mit Terephthalsäuredimethylester als internem Standard bestimmt. Reaktionsprodukte wurden mithilfe von HPLC analysiert und isoliert.

In den Experimenten mit unsubstituiertem Furan wurden nur mittlere bis niedrige Ausbeuten der Pyridaziniumsalze **16** und **17** erhalten (Gruppe 1),^[26] wobei sich bereits eine starke Bevorzugung elektronenziehender Substituenten am aromatischen Kern der Azocarboxylate andeutete. Mit erheblich besseren Ausbeuten und zugleich vollständig regioselektiv verliefen die Reaktionen zu den Pyridaziniumsalzen **18–21** mit 2-Methylfuran als Dienkomponente (Gruppe 2). Vergleichsversuche innerhalb dieser Gruppe zeigten, dass die Cycloadditionen unter Bildung von **18** oder **19** auch mit Salzsäure durchgeführt werden können, jedoch tritt die erwartete Disproportionierung als Nebenreaktion auf. Dies wurde an der Bildung kleiner Mengen an Phenylhydrazinen deutlich (Schema 1). Alle Versuche, Trifluoressigsäure durch Essigsäure zu ersetzen, blieben erfolglos, da die Decarboxylierung des Azocarboxylats dann nur langsam verläuft und eine Oxidation des neu gebildeten Diazens durch verbliebene Azocarboxylat die Reaktion vollständig in Richtung der Radikalprodukte lenkt.

Tabelle 2: Synthese von Pyridaziniumsalzen: präparative Versuche.

Nr.	Pyridazinium-trifluoracetat ^[a]	Ausb. ^[b]
1	18: R ¹ = F, R ² = CH ₃ , R ³ = H	96
2	21: R ¹ = NO ₂ , R ² = CH ₃ , R ³ = H	74
3	22: R ¹ = F, R ² = R ³ = CH ₃	95
4	27: R ¹ = NO ₂ , R ² = R ³ = CH ₃	95

[a] Reaktionsbedingungen sind unter *Experimentelles* beschrieben.

[b] Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung bestimmt.

Noch höhere Ausbeuten als mit 2-Methylfuran ließen sich mit 2,5-Dimethylfuran (Gruppe 3, **22–27**) erzielen, wobei keine Abhängigkeit von der Ringsubstitution mehr zu beobachten war. Die Einführung einer Phenylgruppe in 2-Position des Furans wird ebenfalls toleriert, und die vollständige Regioselektivität bleibt erhalten, jedoch bei deutlich geminderten Ausbeuten (Gruppe 4; **28** und **29**). Dies ist in Einklang mit der Annahme, dass die Furane als elektronenreiche Diene fungieren. Die präparative Anwendbarkeit wurde in vier Reaktionen im 1-mmol-Maßstab gezeigt (Tabelle 2).

Um die Regioselektivität der Cycloaddition und die Struktur der Pyridaziniumsalze eindeutig zu bestätigen, wurde **21**, das zuvor ausgehend vom Phenylazocarboxylat **30** und 2-Methylfuran (**31**) hergestellt worden war (Tabelle 1 und Schema 4, rechts), mit einer weiteren Probe von **21** verglichen. Letztere wurde nach einer Vorschrift von Westphal und Himmelspach (Schema 4, links) erhalten,^[27] deren Synthese von 4-Nitrophenylhydrazin (**32**) und Furfurylalkohol (**33**) ausgeht.^[28,29] Bemerkenswert ist, dass die Oxidationsstufen der Reaktantenpaare **31/34** und **32/36** dabei komplementär sind.

Der vorgeschlagene Cycloadditionsmechanismus über das Intermediat **35** mit bicyclischer Gruppierung wurde zunächst durch die Beobachtung gestützt, dass das Pyridaziniumsalz **21** unter den Bedingungen von Westphal (Abbildung 1, oben) zusammen mit seinem Regioisomer **21'** gebildet wird.^[27a] Dies schließt auch einen Reaktionsweg aus, auf dem das Diazen **34** zunächst das 2-Methylfuran (**31**) zum Ketoaldehyd **36** oxidiert, der anschließend mit dem ebenfalls gebildeten Hydrazin **32** die bekannte Kondensationsreaktion ein geht (Schema 4, links).

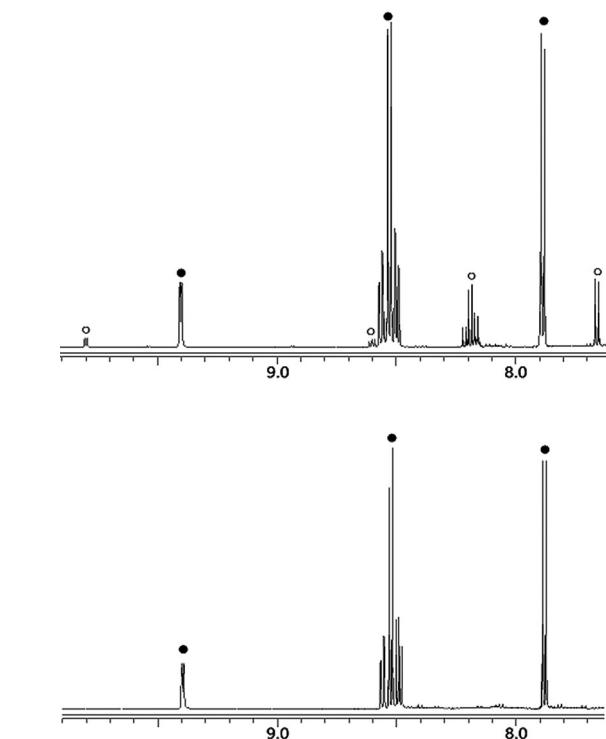
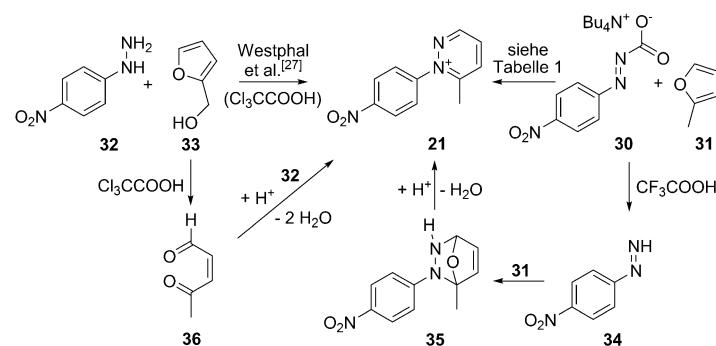


Abbildung 1. ¹H-NMR-Spektren von **21** (●), hergestellt nach Westphal und Himmelspach^[27a] (oben, mit Regioisomer **21'**, ○), und aus der Cycloaddition (unten).

dung 1, oben) zusammen mit seinem Regioisomer **21'** gebildet wird.^[27a] Dies schließt auch einen Reaktionsweg aus, auf dem das Diazen **34** zunächst das 2-Methylfuran (**31**) zum Ketoaldehyd **36** oxidiert, der anschließend mit dem ebenfalls gebildeten Hydrazin **32** die bekannte Kondensationsreaktion ein geht (Schema 4, links).

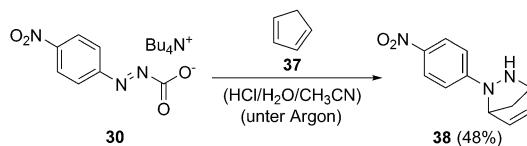
Dass Phenyl diazen tatsächlich als Intermediate in unseren Reaktionen auftreten, konnte durch UV-Spektren bestätigt werden, die unmittelbar nach der Zugabe der Trifluoressigäure zum Phenylazocarboxylat aufgenommen wurden. Die dabei erhaltenen Spektren von 4-Nitrophenyl diazenen (**34**) und 4-Bromphenyl diazen stimmen vollständig mit den von Kosower veröffentlichten überein (siehe Hintergrundinformationen).^[5b] Dies galt auch für die UV-Spektren der Lösungen von **34** und 4-Bromphenyl diazen nach Behandlung mit Luftsauerstoff, der zur sofortigen Zersetzung der Diazene führte.

Unter Berücksichtigung dieser äußerst hohen Reaktivität von Phenyl diazenen gegenüber Sauerstoff muss es sich bei der Cycloaddition an Furane ebenfalls um einen sehr schnellen Prozess handeln. Dies wird an der Abwesenheit jeglicher, mit dem Dihydrobenzofuran **15** vergleichbarer, radikalischer Cyclisierungsprodukte (Schema 3) bei den Reaktionen zu den Pyridaziniumsalzen **19** und **25** deutlich (Tabelle 1), obwohl die Reaktionsmischungen dabei nicht entgast waren. Die bei den Cycloadditionen angewendeten Bedingungen ermöglichen sogar den Abfang eines Phenyl diazen, das als Intermediat einer Zinn(II)-vermittelten Reduktion von 4-Fluorphenyl diazoniumchlorid unter Luftsauerstoff (vgl. Schema 2) auftrat.^[30]



Schema 4. Synthese von Pyridaziniumsalzen durch Kondensation (links) und nach dem vorgeschlagenen Cycloadditionsmechanismus (rechts).

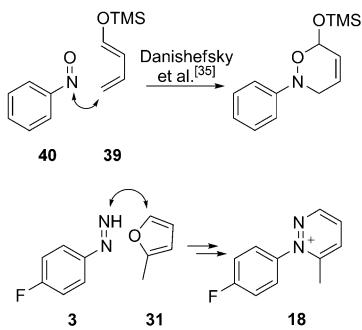
Um den vorgeschlagenen Mechanismus weiter zu untermauern, wurden Experimente zum Ausschluss dreier möglicher reaktiver Intermediate durchgeführt (siehe Hintergrundinformationen). Unter zu denen der Cycloaddition vergleichbaren Bedingungen (Tabelle 1) gingen der Azocarbonäure-*tert*-butylester **1** und 2-Methylfuran (**31**) keinerlei Reaktion ein. Dies schließt auch eine Beteiligung der entsprechenden freien Säure vor der Decarboxylierung aus, da die Reaktivität des Esters **1** und der Säure an der N-N-Doppelbindung als vergleichbar angenommen werden können. 4-Fluorphenyldiazoniumtetrafluoroborat ergab bei der Reaktion mit 2-Methylfuran (**31**) nur geringe Ausbeuten eines Dihydropyridazinons und eines Pyrrolons^[31] und kommt deswegen auch nicht als zentrales Intermediat infrage. Der vorgeschlagene Cycloadditions weg konnte zudem durch ein Experiment mit Cyclopentadien (**37**) und dem Azocarbonäuresalz **30** bestätigt werden, aus dem das instabile Diazabicyclohepten **38** hervorging (Schema 5).^[32]



Schema 5. Erweiterung auf Cyclopentadien.

Schließlich zeigte ein Vergleich der Cycloaddition an Phenyldiazene mit ähnlichen Reaktionen von Nitrosobenzolen^[33,34] einen interessanten Unterschied in der Regioselektivität (Schema 6). Während das Kohlenstoffatom mit dem größten HOMO-Koeffizienten im Dien **39** selektiv am Stickstoffatom von Nitrosobenzol (**40**) angreift (Schema 6, oben),^[35] bildet sich von der entsprechend reaktiveren 5-Position von 2-Methylfuran (**31**)^[36] eine neue Bindung zum terminalen Stickstoffatom des Phenyldiazens **3** (Schema 6, unten). Dass die Säuren, die zur Herstellung der Phenyldiazene aus den Phenylazocarbonäureanionen notwendig sind, einen zusätzlichen aktivierenden oder dirigierenden Effekt auf das Diazen oder das Furan ausüben, kann derzeit nicht ausgeschlossen werden.^[37,38]

Wir konnten zeigen, dass Phenyldiazene weit wertvollere Syntheseintermediate sind als bisher bekannt. Radikalreak-



Schema 6. Regioselektivität in Cycloadditionen von Nitrosobenzolen^[35] und Phenyldiazenen. TMS = Trimethylsilyl.

tionen, bei denen Diazene bisher hauptsächlich Verwendung fanden, gelingen selektiv in Gegenwart von Luftsauerstoff und durch langsame Zugabe der Azocarboxylat-Vorstufe zur sauren Reaktionsmischung. Liegt das Diazen in höheren Konzentrationen vor, können starke Säuren wie Salzsäure Redoxdisproportionierungen auslösen. Cycloadditionen an Furane sind mit Phenyldiazinen durchführbar, die entweder durch Salzsäure oder durch Trifluoressigsäure aus Azocarboxylatsalzen generiert wurden. Diese Untersuchungen liefern somit die ersten Beispiele für den Ablauf von Phenyldiazinen unter Erhaltung der N=N-Einheit, einen neuen, direkten und effizienten Zugang zu Pyridaziniumsalzen,^[27,39] wie auch eine Erklärung für die hohen Ausbeuten, die bei Zinn(II)-vermittelten Reduktionen von Diazoniumsalzen erreichbar sind. Weitere Studien zur Verwendung alternativer Diene und zu den Einflussfaktoren auf die Regioselektivität werden aktuell in unseren Laboratorien durchgeführt.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Pyridaziniumtrifluoracetaten (Tabelle 2): Unter Argon wird Tetrabutylammoniumhydroxid (1.5 M in H₂O, 2.00 mmol, 1.33 mL) zu einer Lösung des Phenylazocarbonäure-*tert*-butylesters (1.00 mmol) in CH₃CN (4–8 mL) gegeben. Diese Mischung wird mit dem betreffenden Furan (4.00 mmol) und anschließend mit Trifluoressigsäure (8.6 mmol, 0.66 mL) versetzt. Nach weiteren 10 min wird die Reaktionsmischung unter verminderter Druck eingeengt und das Rohprodukt mithilfe von Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH/CH₃COOH = 4:1:0.05). Das Pyridaziniumtrifluoracetat wird nach Eindampfen mit einem Überschuss Trifluoressigsäure und Trocknen im Vakuum erhalten.

Eingegangen am 12. Juni 2014
Online veröffentlicht am 25. August 2014

Stichwörter: Cycloadditionen · Diazene · Phenyldiazene · Pyridaziniumsalze · Radikalreaktionen

- [1] a) O. Widman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 1925–1931; b) F. D. Chattaway, *J. Chem. Soc. Trans.* **1907**, 91, 1323–1330.
- [2] Erste Berichte wurden publiziert von: 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.
- [3] E. M. Kosower, *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 193–198, zit. Lit.
- [4] a) E. M. Kosower, P. C. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4645–4646; b) P. C. Huang, E. M. Kosower, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3910–3911; c) P. C. Huang, E. M. Kosower, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2354–2362; d) P. C. Huang, E. M. Kosower, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2362–2367; e) P. C. Huang, E. M. Kosower, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2367–2376.
- [5] a) T. Tsuji, E. M. Kosower, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1992–1999; b) E. M. Kosower, P. C. Huang, T. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 2325–2329.
- [6] D. J. Cram, J. S. Bradshaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1108–1118.
- [7] a) R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 2763–2771; R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 2772–2778; b) R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 222–234; c) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 168; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 153.

- [8] a) S. Hünig, G. Büttner, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 465–467; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 451–453; b) T. Eicher, S. Hünig, H. Hansen, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2889–2899; c) S. Hünig, J. Cramer, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 1000–1001; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 943–944.
- [9] a) G. W. Parshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2133–2136; b) D. Petredis, A. Burke, A. L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 428–429; c) L. D. Field, H. L. Li, S. J. Dalgarno, R. D. McIntosh, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 3733–3742.
- [10] a) H. A. Itano, E. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3339–3340; b) P. C. Huang, E. M. Kosower, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **1968**, *165*, 483–489; c) B. A. Swanson, D. R. Dutton, J. M. Lunetta, C. S. Yang, P. R. Ortiz de Montellano, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 19258–19264; d) K. R. Henne, M. B. Fisher, K. R. Iyer, D. H. Lang, W. F. Trager, A. E. Rettie, *Biochemistry* **2001**, *40*, 8597–8605.
- [11] a) L. D. Field, H. L. Li, S. J. Dalgarno, P. Turner, *Chem. Commun.* **2008**, 1680–1682; b) M. G. Scheibel, S. Schneider, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4605–4607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4529–4531.
- [12] Neuere Berichte zu Reaktionen über Aryldiazene, die aus Azocarboxylaten und Azocarbonsäureestern generiert wurden: a) S. B. Höfling, A. L. Bartuschat, M. R. Heinrich, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9963–9966; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9769–9772; b) H. Jasch, S. Höfling, M. R. Heinrich, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1520–1532; c) S. K. Fehler, S. Maschauer, S. B. Höfling, A. L. Bartuschat, N. Tschammer, H. Hübner, P. Gmeiner, O. Prante, M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 370–375.
- [13] Neuere Berichte zu Reaktionen über Aryldiazene, die aus Arylhydrazinen generiert wurden: a) T. Taniguchi, H. Zaimoku, H. Ishibashi, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4307–4312; b) Z. X. Chen, G. W. Wang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2380–2383; c) H. Jasch, J. Scheumann, M. R. Heinrich, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10699–10706; d) J. Hofmann, H. Jasch, M. R. Heinrich, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2314–2320; e) S. Kindt, H. Jasch, M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6251–6255.
- [14] Übersichtartikel zu Arylradikalen: C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765–792.
- [15] Kürzlich erschienene Übersichtsartikel zu radikalischen Arylierungen: a) A. Studer, M. Bossart in *Radicals in Organic Synthesis*, 2 (Hrsg.: P. Renaud, M. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**; b) G. Pratsch, M. R. Heinrich, *Top. Curr. Chem.* Vol. 320 (Hrsg.: A. Gansäuer, M. R. Heinrich), Springer, Heidelberg, **2012**; c) S. E. Vaillard, B. Schulte, A. Studer in *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; d) M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 820–833; e) S. E. Vaillard, A. Studer in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials* (Hrsg.: C. Chatgilialoglu, A. Studer), Wiley, Hoboken, **2012**.
- [16] Die radikalische Disproportionierung von Phenylhydrazinen wird in Lit. [5b] beschrieben.
- [17] Die Beobachtung, dass die radikalischen Reaktionsprodukte **4–6** bei einer Reaktionsführung in Salzsäure nicht vollständig verschwinden, kann durch die Gegenwart von Luftsauerstoff erklärt werden, der effektiv den Zerfall von **3** in Arylradikale auslöst. Wegen der Flüchtigkeit von 4-Deuterofluorbenzol (**4**) werden keine Gesamtausbeuten von 100% erreicht.
- [18] Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Phenylhydrazinen durch Reduktion von Phenyl diazoniumsalzen mit Zinn(II)-chlorid: „Methods of Molecular Transformations“: *Science of Synthesis*, Thieme, Stuttgart, **2007**, S. 1775–1776.
- [19] A. A. El-Gendy, M. M. Said, N. Ghareb, Y. M. Mostafa, E. S. H. El-Ashry, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2008**, *341*, 294–300.
- [20] Kürzlich beschriebene Carboaminohydroxylierungen: a) C. Wetter, K. Jantos, K. Woithe, A. Studer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2899–2902; b) M. R. Heinrich, A. Wetzel, M. Kirschstein, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3833–3835; c) M. Hartmann, Y. Li, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16516–16519; d) Y. Li, A. Studer, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8345–8348; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8221–8224; e) H. Jasch, Y. Landais, M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8411–8416.
- [21] Geschwindigkeitskonstanten für die radikalische Cyclisierung: L. J. Johnston, J. Lusztyk, D. D. M. Wayner, A. N. Abeywickreyma, A. L. J. Beckwith, J. C. Scaiano, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4594–4596.
- [22] A. G. Myers, M. Movassagh, B. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6569–6572.
- [23] Übersichtsartikel zu Hetero-Diels-Alder-Reaktionen: a) K. Ishihara, A. Sakakura in *Science of Synthesis Stereoselective Synthesis* (Hrsg.: J. G. De Vries, G. A. Molander, P. A. Evans), Thieme, Stuttgart, **2011**, *3*, S. 67–123; b) T. Ooi, K. Maruoka in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III*, Vol. 3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 1237–1254; c) L. F. Tietze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1–120.
- [24] a) M. Häring, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 556–561; b) H. Clavier, J. Broggi, S. P. Nolan, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 937–943; c) W. K. Anderson, R. Dewey, B. Mulumba, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1270–1272; d) K. Alder, H. Niklas, R. Aumuller, B. Olsen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1954**, 585, 81–96.
- [25] Einzelner Bericht zur Cycloaddition von Furan an *N,N*-Dimethyl diazen: Y. A. Arbuzov, *Russ. Chem. Rev.* **1964**, *33*, 913–950.
- [26] Übersichtsartikel: A. Padwa, A. C. Flick, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2013**, *110*, 1–41.
- [27] a) K. Himmelsbach, O. Westphal, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *668*, 165–179; b) R. F. Martin, *Aust. J. Chem.* **1972**, *25*, 401–406.
- [28] Die Struktur des Pyridaziniumions **18** wurde zusätzlich durch alkalische Hydrolyse bestätigt, wobei ein ringoffenes Produkt identisch zu dem in Lit. [27b] beschriebenen erhalten wurde.
- [29] Die Regioselektivität der Reaktionen der 2-Phenylfurane zu den Pyridaziniumsalzen **28** und **29** wurde durch Massenspektrometrie bestätigt.
- [30] Das Pyridaziniumsalz **22** wurde in 8 % Ausbeute erhalten, wenn 2,5-Dimethylfuran zu einer Zinn(II)-vermittelten Reduktion (nach Lit. [19]) von 4-Fluorphenyldiazoniumchlorid gegeben wurde.
- [31] a) M. G. Bartle, S. T. Gore, R. K. Mackie, S. Mhatre, J. M. Tedder, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 401–406; b) W. W. K. R. Mederski, M. Lefort, M. Germann, D. Kux, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12757–12770.
- [32] Die Ausbeute der instabilen Verbindung **42** wurde ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Retro-Diels-Alder-Reaktionen strukturell ähnlicher Verbindungen wurden beschrieben von: a) S. G. Cohen, R. Zand, C. Steel, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2895–2900; b) C.-X. Wang, R. S. Sheridan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5673–5676.
- [33] Übersichtsartikel zu Cycloadditionen an Nitrosobenzole: a) M. F. A. Adamo, S. Bruschi in *Targets in Heterocyclic Systems*, Vol. 11 Springer, Heidelberg, **2007**, S. 396–430; b) B. S. Bodnar, M. J. Miller, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5746–5764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5630–5647; c) J. Streith, A. Defoin, *Synthesis* **1994**, 1107–1117; d) D. L. Boger, S. M. Weinreb in *Hetero Diels–Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, **1987**.
- [34] Neuere Beispiele für Cycloadditionen an Nitrosobenzole: a) L. Zhao, B. Yucel, R. P. Scheurich, D. Frank, A. de Meijere, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 273–283; b) J.-M. Chen, C.-J. Chang, Y.-J. Ke, R. S. Liu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4306–4311; c) S. Chakrabarty, I. Chatterjee, B. Wibbeling, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6074–6078; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5964–5968; d) C. K. Jana, A. Studer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6662–6664; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6542–6544; e) S. Chakrabarty, I. Chatterjee, L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem.*

- 2013, 125, 3041–3044; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2968–2971; f) I. Chatterjee, R. Fröhlich, A. Studer, *Angew. Chem. 2011*, 123, 11453–11456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11257–11260; g) M. Dochnahl, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2427–2429; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2391–2393.
- [35] K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 850–853.
- [36] G. Jenner, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1189–1192.
- [37] Zum Einfluss von Lewis-Säuren auf Cycloadditionen an 2-Methylfuran: a) V. V. Veselovsky, A. S. Gybin, A. V. Lozanova, A. M. Moiseenkov, W. A. Smit, R. Caple, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 175–178; b) R. Gilmour, P. Lightfoot, C. J. H. Morton, A. M. Z. Slawin, D. M. Smith, E. J. MacLean, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5547–5565; c) F. Brion, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5299–5302.
- [38] Ein Hinweis auf die Bedeutung der sauren Reaktionsbedingungen ergab sich aus einem erfolglosen Versuch, die Cycloaddition unter basischen Bedingungen durchzuführen. Weder Pyridaziniumsalze noch entsprechend ringoffene Produkte wurden gebildet, wenn das 4-Nitrophenyldiazin (**34**) aus dem Sulfonylhydrazid nach folgender Literaturstelle synthetisiert wurde: a) R. Escales, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 893–898; b) J. F. Bunnett, H. Takayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5173–5178.
- [39] Alternative präparative Zugänge zu Pyridaziniumsalzen: a) L. M. Potikha, V. A. Kovtunenko, A. V. Turov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 815–822; b) BASF Patent, DE2245248, 1974 [*Chem. Abstr.* **1974**, 80, 146186p].