

## Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie II

### Reduktion von Carbonyl-Verbindungen durch komplexe Hydride

Von Dr. HELMUT HÖRMANN

Aus dem Max-Planck-Institut für Eiweiß- und Lederforschung, Regensburg

Das Reduktionsvermögen der komplexen Metallhydride nimmt mit zunehmendem Salzcharakter der Verbindungen ab. Andererseits ist die Reduzierbarkeit der Carbonyl-Verbindungen konstitutionsbedingt. Das ermöglicht sehr selektive Reduktionen, die an Beispielen erläutert werden.

Seit Entdeckung des Lithium-aluminiumhydrids durch *Finholt, Bond* und *Schlesinger*<sup>1)</sup> hat die Bedeutung der Metallhydride als Reduktionsmittel in der organischen Chemie immer stärker zugenommen. Der besondere Fortschritt, den diese Verbindungen brachten, lag in der Möglichkeit, Gruppierungen einer sauberen Reduktion zugänglich zu machen, die nach den alten Methoden nur unter sehr derben Bedingungen erfaßt werden konnten. Es seien vor allem die Carboxyl-Funktion und ihre Derivate, wie Ester, Halogenide, Anhydride, Amide, ja sogar das Carboxylat-Ion erwähnt.

Bisher waren vor allem Metallhydride mit möglichst hohem Reduktionsvermögen erwünscht. Nur selten wurde ein schwächeres Reduktionsmittel angestrebt, um eine bestimmte Stoffklasse spezifisch zu erfassen. Gerade in neueren Arbeiten tritt aber immer mehr das Bedürfnis hervor, auch zwischen den einzelnen oben erwähnten Carbonyl-Verbindungen unterscheiden zu können, bestimmte Gruppen selektiv zu reduzieren und andere vollkommen intakt zu lassen.

$\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$ <sup>2)</sup>,  $\text{NaBH}_4$  und  $\text{KBH}_4$ <sup>3)</sup> sind bereits besser eingeführt und käuflich zu erwerben. Daneben sind auch noch  $\text{Mg}(\text{AlH}_4)_2$ <sup>4)</sup>,  $\text{NaAlH}_4$ <sup>5)</sup>,  $\text{AlH}_3$ <sup>6)</sup>,  $\text{Al}(\text{BH}_4)_3$ <sup>7)</sup>,  $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ <sup>8,9)</sup> und  $\text{NaHB}(\text{OCH}_3)_3$ <sup>10)</sup> näher in ihrer Reduktionswirkung auf organische Carbonyl-Verbindungen untersucht worden<sup>11)</sup>.

<sup>1)</sup> A. E. Finholt, A. C. Bond jr. u. H. I. Schlesinger, J. Amer. chem. Soc. 69, 1199 [1947].

<sup>2)</sup> H. I. Schlesinger u. H. C. Brown, ebenda 62, 3429 [1940]; G. Wittig u. P. Hornberger, Z. Naturforsch. 6b, 225 [1951].

<sup>3)</sup> H. I. Schlesinger, H. C. Brown u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 75, 186 [1953]; H. I. Schlesinger, H. C. Brown, H. R. Hoekstra u. L. R. Rapp, ebenda 75, 199 [1953].

<sup>4)</sup> E. Wiberg u. R. Bauer, Z. Naturforsch. 5b, 397 [1950]; 7b, 131 [1952].

<sup>5)</sup> A. E. Finholt, E. C. Jacobson, A. E. Ogard u. P. Thompson, J. Amer. chem. Soc. 77, 4163 [1955].

<sup>6)</sup> E. Wiberg u. A. Jahn, Z. Naturforsch. 7b, 581 [1952].

<sup>7)</sup> J. Kollonitsch u. O. Fuchs, Nature [London] 176, 1081 [1955]; s. a. H. I. Schlesinger, R. T. Sanderson u. A. B. Burg, J. Amer. chem. Soc. 62, 3421 [1940].

<sup>8)</sup> J. Kollonitsch, O. Fuchs u. V. Gabor, Nature [London] 175, 346 [1955].

<sup>9)</sup> J. Kollonitsch, O. Fuchs u. V. Gabor, Nature [London] 173, 125 [1954].

<sup>10)</sup> H. C. Brown u. E. I. Mead, J. Amer. chem. Soc. 75, 6263 [1953].

<sup>11)</sup> Eine große Anzahl weiterer Hydride hat E. Wiberg in einem zusammenfassenden Artikel, diese Ztschr. 65, 16 [1953], beschrieben. Über ihr Reduktionsvermögen gegenüber Carbonyl-Verbindungen ist jedoch noch nichts bekannt.

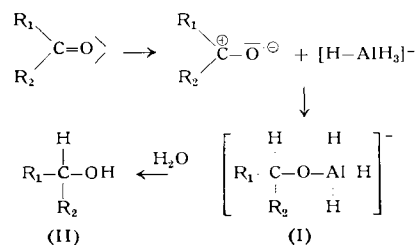
#### Theoretische Deutung:

In diesen Reihen nimmt, wie später in Tabelle 1 noch besser zum Ausdruck kommt, das Reduktionsvermögen der einzelnen Vertreter von links nach rechts ab. Dabei mag als Richtlinie für die Reduktionswirkung der Satz gelten: Je salzartiger die Struktur des Hydrides, umso geringer ist seine Reduktionswirkung.

Mit zunehmendem Salzcharakter steigt die Symmetrie des für die Reduktion vorwiegend bestimmenden komplexen Hydrid-Anions, womit seine Reaktionsfähigkeit abnimmt. Dagegen wird es umso reaktionsfreudiger, je stärker es durch kovalente Bindungsanteile zum kationischen Partner polarisiert wird oder je asymmetrischer es wird. So sind z. B. die Verbindungen des leichter polarisierbaren  $\text{AlH}_4$ -Anions stärkere Reduktionsmittel als die wesentlich heteropolare aufgebauten Borhydride. Das Natriumsalz des unsymmetrischen Trimethoxyborhydrides reduziert stärker als das des symmetrischen  $\text{BH}_4$ -Ions.

Dem unterschiedlichen Reduktionsvermögen der Hydride steht auf der anderen Seite eine verschiedene Reduzierbarkeit der Carbonyl-Verbindungen gegenüber. Dies wird bei Betrachtung des Reaktionsschemas am Beispiel der Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid klar.

Das komplexe Hydrid-Anion gibt an die aufgerichtete Form der Carbonyl-Gruppe ein Wasserstoff-Anion ab, welches sich an das positiviert Kohlenstoffatom anlagert, während das Zentralatom, in unserem Beispiel das Aluminium, an den negativen Sauerstoff wandert<sup>6,12)</sup>. Diese Reaktion ist am  $\text{AlH}_4$ -Anion viermal möglich. Der Komplex I wird dann durch Wasser zersetzt, wobei sich der Alkohol II und Aluminiumhydroxyd bilden.



<sup>12)</sup> L. W. Trevory u. W. G. Brown, J. Amer. chem. Soc. 71, 1675 [1949]; G. W. Kenner u. M. A. Murray, J. chem. Soc. [London] 1950, 406.

Diese Reaktionsweise ist analog der Reaktion metallorganischer Verbindungen (z. B. Grignard-Verbindungen) mit Carbonyl-Gruppen, wobei an Stelle des Wasserstoff-Anions ein Carbeniat-Ion übertragen wird.

Die Anlagerung des Wasserstoff-Anions kann nun erschwert werden, wenn man die positive Überschußladung des Carbonyl-Kohlenstoffs schwächt. Man kann dies durch basische Substituenten erreichen, die in der Lage sind, Elektronen an die Carbonyl-Gruppe abzugeben und so eine mesomere Grenzform V ausbilden. Das ist mit zunehmender Wirksamkeit bei Estern, freien Carbonsäuren, Amiden und dem Carboxylat-Ion der Fall. Das ergibt eine Reihe von Carbonyl-Verbindungen absteigender Reduzierbarkeit, wie sie in der ersten Spalte von Tabelle 1 aufgeführt ist. Nitrile können dabei etwa den freien Carbonsäuren an die Seite gestellt werden.

nimmt dieser Effekt ab. Gleichzeitig macht sich infolge der größeren Negativität der Substituenten ein induktiver Effekt bemerkbar, der dem mesomeren entgegen wirkt. Die Resonanzenergie der Carboxyl-Gruppe beträgt aber immerhin 28 kcal<sup>24)</sup> und die der Ester-Gruppe 24 kcal<sup>24)</sup>, was zum größten Teil auf Struktur V zurückzuführen ist.

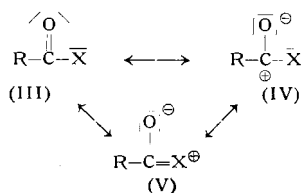
Schwieriger ist es, die Säurechloride in dieses Schema einzuordnen. Nach Molrefraktionsmessungen<sup>25)</sup> und Infrarotabsorption<sup>26)</sup> überwiegt in diesem Fall der induktive Effekt, d. h. Positivierung des Carbonyl-Kohlenstoffs, gegenüber dem mesomeren. Es war jedoch fraglich, ob dieser Effekt, dem eine gewisse Resonanzenergie gegenübersteht, ausreicht, um die Carbonyl-Gruppe reaktiver als in Aldehyden oder Ketonen zu machen. Der Befund von Brown und Mead<sup>10)</sup>, daß Natriumtrimethoxyborhydrid bei -80 °C noch vollständig mit Benzoylchlorid unter beträchtlicher Bildung von Benzylalkohol reagiert, während Aldehyde kaum mehr angegriffen werden, scheint diese Frage zu bejahen. In Tabelle 1 sind die Säurehalogenide daher vor den Aldehyden angeordnet.

	LiAlH <sub>4</sub> Mg(AlH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> <sup>14)</sup> NaAlH <sub>4</sub>	AlH <sub>3</sub>	Al(BH <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	Ca(BH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Sr(BH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Ba(BH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	LiBH <sub>4</sub>	NaHB(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	KBH <sub>4</sub> NaBH <sub>4</sub>
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{Cl} \end{array}$	+ <sup>13)</sup>	+ <sup>6)</sup>	+	+	+	+ <sup>10)</sup>	+ <sup>21)</sup>
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	+ <sup>13)</sup>	+ <sup>6)</sup>	+ <sup>7)</sup>	+ <sup>8)</sup>	+ <sup>18)</sup>	+ <sup>10)</sup>	+ <sup>21)</sup>
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{OCH}_3 \end{array}$	+ <sup>5)</sup>	+ <sup>6)</sup>	+ <sup>7)</sup>	+ <sup>8)</sup>	+ <sup>18)</sup>	± <sup>10)</sup>	- <sup>21)</sup>
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \end{array}, \quad \text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$	+ <sup>13)</sup>	+ <sup>6)</sup>	+ <sup>7)</sup>	± <sup>7, 9)</sup>	- <sup>*</sup>	-	- <sup>*</sup>
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{NR}_2 \end{array}$	+ <sup>16)</sup>	± <sup>17)</sup>	?	-	- <sup>19)</sup>	-	-
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}^- \end{array}$	+ <sup>15)</sup>	?	-	-	-	-	- <sup>21)</sup>

\* ) Carbonsäuren werden in geringem Maße angegriffen, Nitril-Gruppen bleiben erhalten. (LiBH<sub>4</sub><sup>18, 19, 20</sup>, NaBH<sub>4</sub><sup>21)</sup>).

Tabelle 1  
Übersicht über die Reduktion verschiedener Carbonyl-Verbindungen mit komplexen Hydriden

Der Anteil der mesomeren Grenzstruktur V ist beim Carboxylat-Ion<sup>22)</sup> und bei Säureamiden<sup>23)</sup> genau untersucht und beträgt in beiden Fällen etwa 50 %. Bei Carbonsäuren und ihren Estern



<sup>13)</sup> R. F. Nystrom u. W. G. Brown, J. Amer. chem. Soc. 69, 1197 [1947].

<sup>14)</sup> E. Wiberg u. R. Bauer, Z. Naturforsch. 7b, 131 [1952].

<sup>15)</sup> R. F. Nystrom u. W. G. Brown, J. Amer. chem. Soc. 69, 2548 [1947].

<sup>16)</sup> R. F. Nystrom u. W. G. Brown, ebenda 70, 3738 [1948]; A. Uffer u. E. Schlittler, Helv. chim. Acta 37, 1397 [1954].

<sup>17)</sup> J. L. Bailey, Biochem. J. 60, 170 [1955].

<sup>18)</sup> R. F. Nystrom, S. W. Chaikin u. W. G. Brown, J. Amer. chem. Soc. 71, 3245 [1949].

<sup>19)</sup> W. Graßmann, H. Hörmann u. H. Endres, Chem. Ber. 88, 102 [1955].

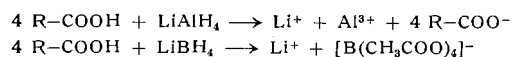
<sup>20)</sup> N. L. Wendler u. R. P. Greber, J. Amer. chem. Soc. 72, 5793 [1950]; N. L. Wendler, Huang-Minlon u. M. Tischler, ebenda 73, 3818 [1951].

<sup>21)</sup> S. W. Chaikin u. W. G. Brown, ebenda 71, 122 [1949].

<sup>22)</sup> L. Pauling: The Nature of the Chemical Bond, Cornell Univ. Press. 1948, S. 202.

<sup>23)</sup> R. B. Corey u. J. Donohue, J. Amer. chem. Soc. 72, 2899 [1950]; L. Pauling, R. Corey u. H. R. Branson, Proc. Nat. Acad. Sci. 37, 205 [1951], dort weitere Literatur.

Bei der Reduktion von Carbonsäuren ist weiterhin zu berücksichtigen, daß ihr Proton primär mit einem Teil der Hydride unter Wasserstoffentwicklung reagiert. Ist die entstehende Verbindung



nun heteropolar gebaut, wie dies bei den Aluminiumsalzen weitgehend der Fall ist, so steht die negative Überschußladung des Carboxylat-Ions zur Ausbildung der Grenzstruktur V zur Verfügung. Die Reduzierbarkeit entspricht dann der anderer Carboxyl-Anionen. Bilden sich dagegen Borsäureacyl-Verbindungen mit praktisch kovalenter Bindung der beiden Partner, so steht zur Ausbildung der Grenzform V nur ein wenig größerer Ladungsprozentsatz als bei Estern zur Verfügung, weshalb hier die Einordnung zwischen Estern und Amiden gerechtfertigt erscheint. Wegen der größeren Selektivität der Borhydride ist der letztere Fall bedeutungsvoller.

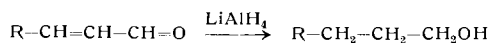
Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, vermag Lithium-aluminiumhydrid als besonders starkes Reduktionsmittel sämtliche aufgeführten Carbonyl-Verbindungen zu reduzieren. So werden Aldehyde, Ketone, Säurehalogenide, Anhydride, Ester und Carbonsäuren zu Alkoholen, Nitrile und Säureamide zu Aminen reduziert, letztere allerdings in beson-

<sup>24)</sup> L. Pauling, vgl. Fußn. 22, S. 138.

<sup>25)</sup> C. K. Ingold: Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Bell, London 1954, S. 129.

<sup>26)</sup> L. J. Bellamy, J. chem. Soc. [London] 1955, 4221.

deren Fällen auch zu Alkoholen. Kohlenstoff-Doppel- und -Dreifachbindungen reagieren erst oberhalb 100 °C<sup>27)</sup>, es sei denn, daß sie polarisiert sind, wie z. B. die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen<sup>28)</sup>.

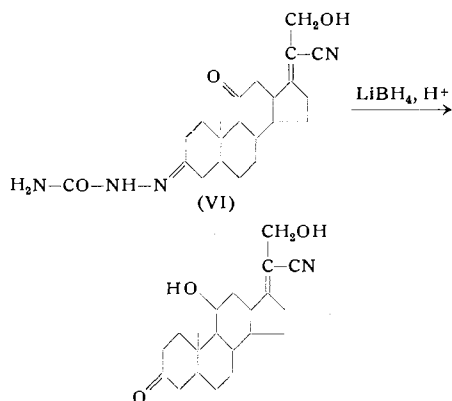


Ein ähnlich starkes Reduktionsvermögen besitzen auch Natrium-aluminiumhydrid<sup>5)</sup> und Magnesium-aluminiumhydrid<sup>4)</sup>, die auch als billigere Ersatzstoffe für Lithium-aluminiumhydrid empfohlen worden sind. Das Reduktionsvermögen von Aluminiumhydrid selbst ist etwas geringer, denn es reduziert Säureamide nicht mehr vollständig<sup>17)</sup>.

Schwächere Hydrierwirkung als Lithium-aluminiumhydrid besitzt das analoge Lithium-borhydrid. Es ist nicht mehr in der Lage, Amid-Bindungen zu reduzieren<sup>19)</sup>. Auch C—N-Doppel- und -Dreifachbindungen werden, zumindest bei Zimmertemperatur, nicht angegriffen<sup>20, 29)</sup>. Eine Ausnahme bilden nur die Oxime, die in primäre Amine übergehen.

#### Beispiele:

**Schutz von Carbonyl-Gruppen:** Die Tatsache, daß C—N-Doppelbindungen der Reduktion mit Lithium-borhydrid sehr schwer zugänglich sind, läßt sich zum Schutz bestimmter Keto-Gruppen neben anderen, die reduziert werden sollen, ausnützen. So haben *Wendler* und Mitarbeiter<sup>20)</sup> 20-Cyano-17-pregnen-21-ol-3,11-dion spezifisch an der Keto-Gruppe in Stellung 11 mit Lithium-borhydrid reduziert, nachdem sie die zweite Keto-Gruppe in Stellung 3 in das Semicarbazon (VI) übergeführt hatten, dessen C—N-Doppelbindung der Reduktion widerstand. Auch die Nitril-Gruppe in Stellung 20 blieb unangegriffen.



Um Carbonyl-Gruppen gegen den Angriff von Hydriden zu schützen, kann man sie auch acetalsieren. Acetale werden auch von Lithium-aluminiumhydrid nicht reduziert<sup>29a)</sup>. Orthoester dagegen gehen in Acetale über<sup>29b)</sup>.

**Schutz von Amino-Gruppen:** Bei der Reduktion verschiedener Carbonyl-Verbindungen neben freien Amino-Gruppen ist es oft notwendig, die Amino-Gruppen zu schützen, um störende Nebenreaktionen auszuschalten. Dies kann durch Acetylieren nur dann geschehen, wenn man Lithium-borhydrid oder ein anderes mildes Reduktionsmittel verwendet, welches Amid-Bindungen nicht angreift. Als Beispiel sei die Reduktion von Glutaminsäuredimethylester zu Glutamindiol genannt, die ohne Schutz der Amino-Gruppe in bedeutender Nebenreaktion unter

Cyclisierung zu Prolinol führt<sup>30)</sup>. Acetyliert man dagegen die Amino-Gruppe und reduziert anschließend die Ester-Gruppe selektiv mit Lithium-borhydrid, so kann man nach Verseifen des Acetyl-Restes Glutamindiol in sehr guter Ausbeute erhalten<sup>19)</sup>. Auch bei der Reduktion von Serin- und Threonin-estern hat sich ein Schutz der Amino-Gruppen bewährt<sup>19)</sup>.

**Reduktion von Peptiden:** Die Carboxyl-Gruppe von Peptiden kann man bestimmen, indem man sie reaktiv in eine primäre Hydroxyl-Gruppe verwandelt und nach Hydrolyse die Endgruppe als Aminoalkohol identifiziert. Damit das reduzierte Peptid jedoch noch hydrolysiert werden kann, müssen seine Peptid-Bindungen bei der Reduktion unberührt bleiben, was nur mit Lithium-borhydrid, nicht aber mit Lithium-aluminiumhydrid gelingt<sup>31)</sup>. Durch letzteres werden sie teilweise zu sekundären Aminen reduziert, die nicht mehr aufhydrolysiert werden können<sup>17, 32)</sup>.

Mehrere Autoren haben auch Reduktionen von Estern<sup>18, 33)</sup> oder Anhydriden<sup>34)</sup> neben Nitro-Gruppen mit Lithium-borhydrid beschrieben. Nitro-Gruppen sind jedoch gegenüber Lithium-borhydrid nicht in allen Fällen resistent<sup>18)</sup>, weshalb bei diesen Reduktionen Vorsicht angezeigt ist.

Ein etwas stärkeres Reduktionsvermögen als Lithium-borhydrid besitzen die von *Kollonitsch* und Mitarbeitern<sup>8, 9)</sup> untersuchten Erdalkali-borhydride. Noch stärker wirkt Aluminium-borhydrid, mit dem Nitrile bereits vollständig zu Aminen reduziert werden können, während dies mit Calcium-borhydrid nur unvollständig gelingt<sup>7)</sup>.

Im Gegensatz dazu wirken Kalium- und Natrium-borhydrid wesentlich schwächer. Mit ihnen kann man nur mehr Aldehyde und Ketone zu Alkoholen reduzieren<sup>21)</sup>. Als Beispiele selektiver Reduktionen sind die Hydrierung von Brenztraubensäure zu Milchsäure<sup>35)</sup> und von 5-Ketogluconsäure zu Gluconsäure und ihrem Diastereoisomeren Idonsäure<sup>36)</sup> bekannt. Wesentlich bedeutender dürfte jedoch die Reduktion von Keto-Gruppen unter Erhaltung von aliphatischem Halogen und von Nitro-Gruppen sein, wie sie im Falle von  $\omega$ -Bromacetophenon und m-Nitrobenzaldehyd mit guter Ausbeute beschrieben ist<sup>21, 37)</sup>. Kalium- und Natrium-borhydrid gewinnen weiterhin dadurch an Beachtung, als sie bei Gegenwart von Lithiumhalogeniden im Reaktionsmedium leicht Lithium-borhydrid bilden und dann zur Reduktion von Estern verwendbar sind<sup>33, 38)</sup>.

In der Reihe der Borhydride läßt sich die Zunahme des Reduktionsvermögens von den Alkali-Verbindungen über das den Erdalkalien nahestehende Lithium und die Erdalkalimetalle bis zum Aluminium gut mit der Zunahme des kovalenten Charakters verfolgen. Die ersten reaktionsträgeren Glieder sind ausgesprochen salzartige Verbindungen. Natrium-borhydrid bleibt bis 400 °C fest, wo es sich allmählich zersetzt<sup>3)</sup>. Das reaktivere Lithium-borhydrid schmilzt bereits bei 279 °C<sup>2)</sup>. Im Gegensatz dazu siedet das ausgesprochen kovalent aufgebaute Aluminium-borhydrid, das die stärkste Reduktionswirkung zeigt, bereits bei 44 °C unter Normaldruck<sup>7)</sup>.

#### Reaktionsbedingungen:

Bei einer kritischen Betrachtung von Tabelle 1 ist zu berücksichtigen, daß Änderungen der Reaktionsbedingungen, etwa Temperaturerhöhung oder Kühlung das Reduktionsvermögen verschieben können. So gelingen manche Reaktionen bei höherer Temperatur noch, während

<sup>30)</sup> P. Karrer u. P. Portmann, *Helv. chim. Acta* 31, 2088 [1948].

<sup>31)</sup> W. Graßmann, H. Hörmann u. H. Endres, *Chem. Ber.* 86, 1477 [1953]; s. a. Fußn. 17).

<sup>32)</sup> P. Karrer u. B. J. R. Nicolaus, *Helv. chim. Acta* 35, 1581 [1952]; M. Jutisz, D. M. Meyer u. L. Penasse, *Bull. Soc. chim. France* 1954, 1087.

<sup>33)</sup> P. Raymond u. N. Joseph, *Bull. Soc. chim. France Mém.* (5), 79, 550 [1955].

<sup>34)</sup> K. Heyns u. K. Stange, *Z. Naturforsch.* 10b, 252 [1955].

<sup>35)</sup> E. B. Reid u. J. R. Siegel, *J. chem. Soc. [London]* 1954, 520.

<sup>36)</sup> J. K. Hamilton u. F. Smith, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 3543 [1954].

<sup>37)</sup> H. Shechter, D. E. Ley u. L. Zeldin, *ebenda* 74, 3664 [1952].

<sup>38)</sup> H. C. Brown, E. J. Mead u. B. C. Subba Rao, *ebenda* 77, 6209 [1955].

<sup>27)</sup> K. Ziegler, diese Ztschr. 64, 323, 330 [1952]; K. Ziegler, H. G. Gellert, H. Martin, K. Nagel u. J. Schneider, *Liebigs Ann. Chem.* 589, 91 [1954].

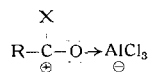
<sup>28)</sup> F. A. Hochstein u. W. G. Brown, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 3484 [1948]; A. Dornow, G. Winter u. W. Vissering, *Chem. Ber.* 87, 629 [1954].

<sup>29)</sup> S. a. Huang-Minton u. R. H. Pettebone, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 1562 [1952].

<sup>29a)</sup> L. A. Cohen u. B. Witkop, *ebenda* 77, 6595 [1955].

<sup>29b)</sup> C. J. Claus u. J. L. Morgenthau, *ebenda* 73, 5005 [1955].

in der Kälte eine größere Selektivität erreicht wird. In einigen Fällen sind auch Einflüsse des Lösungsmittels beobachtet worden<sup>38)</sup>. Weiterhin kann man die Reduzierbarkeit einer Carbonyl-Gruppe durch Beigabe von Aluminium- oder Magnesiumchlorid zum Reaktionsmedium steigern. Mit dieser Hilfe gelingt es z. B. Ester mit Natrium-borhydrid in guter Ausbeute zu Alkoholen zu reduzieren<sup>38, 39)</sup>. Die Wirkung des Katalysators beruht dabei sicherlich in einer Anlagerung an den Carbonyl-Sauerstoff, wobei die C=O-Doppelbindung aufgerichtet wird und die positive Überschußladung am Carbonyl-Kohlenstoff zunimmt.

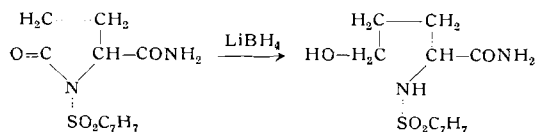


#### Einfluß der Struktur:

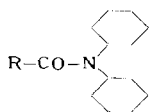
Neben diesen äußeren Einflüssen können aber auch strukturelle Eigenheiten die Reduzierbarkeit einer Carbonyl-Gruppe erheblich verändern. Dabei erleichtern solche Anordnungen die Reduktion, die die positive Ladung am Carbonyl-Kohlenstoff erhöhen, während umgekehrt eine Elektronenabgabe an die Carbonyl-Gruppe die Reaktion erschwert.

Als Beispiele der letzten Art haben wir bereits die Substitution der Carbonyl-Gruppe durch basische Reste kennengelernt und damit die verschiedene Reduktionsbereitschaft der einzelnen Säurederivate erklärt. Weiter zeigen Benzophenon<sup>6)</sup>, Benzoylchlorid<sup>21)</sup> und Benzoesäureester<sup>8)</sup> eine geringere Reduzierbarkeit als die entsprechenden aliphatischen Verbindungen, was ebenfalls mit einer Elektronenabgabe des Benzolkerns an die Carbonyl-Gruppe unter Ausbildung mesomerer Grenzformeln zu erklären ist.

Umgekehrt kann man aber die Reaktionsträgheit der verschiedenen Säurederivate stark zurückdrängen, wenn man das freie Elektronenpaar an den Heteroelementen, das zur Ausbildung der reaktionshemmenden Grenzstruktur (V) führt, durch andere Substituenten in Anspruch nimmt. Als solche kommen u. a. Acyl- oder Sulfonyl-Reste in Frage. So lassen sich z. B. Säureanhydride wesentlich glatter mit Natrium-trimethoxy-borhydrid reduzieren als Ester<sup>10)</sup>. Sogar Natrium-borhydrid greift sie schon merklich an<sup>21)</sup>. N-tosylierte Säureamide werden bereits durch Lithium-borhydrid reduziert, welches Amid-Bindungen sonst vollkommen unangegriffen läßt. Als Beispiel dazu sei auf die spezifische Reduktion der Lactam-Gruppierung von Pyrrolidon-carbonsäureamid durch Lithium-borhydrid nach Tosylierung des Lactamstickstoffes hingewiesen. Die zweite Säureamid-Gruppierung bleibt dabei erhalten. Diese Reaktion ist ein entscheidender Schritt bei der Synthese von Prolin aus Glutaminsäure<sup>40)</sup>.

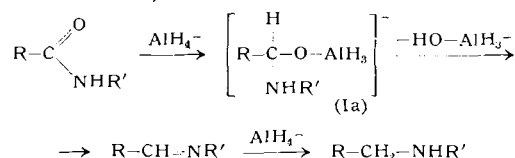


Ein ähnlicher Fall einer reaktionsbereiten Amid-Gruppe liegt dann vor, wenn der Amidstickstoff in ein Resonanzsystem eingebaut ist und sein Elektronenpaar zur Mesomerie desselben zur Verfügung stellen muß. Dies gilt z. B. für N-Acyl-Derivate von Indol und Carbazol, die bereits durch Lithium-borhydrid reduziert werden<sup>41)</sup>.

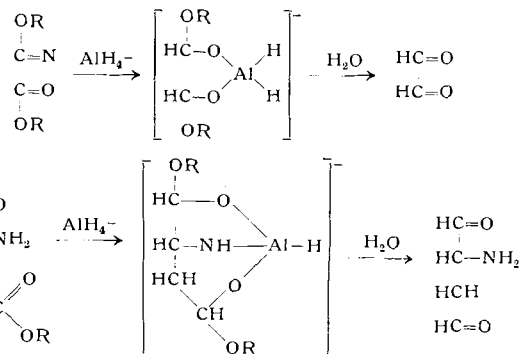


Erhöhte Reaktionsbereitschaft von Ester-Gruppen findet man manchmal auch bei Hydroxylgruppen-reichen Verbindungen, z. B. Aldonsäurelactonen, die bereits durch Natrium-borhydrid reduziert werden können<sup>42)</sup>. Eine sichere Klärung dieses Ausnahmefalles, der möglicherweise mit dem Komplexbildungsvermögen der Kohlenhydrate für Borsäure zusammenhängt, steht noch aus.

Weiterhin sei noch besonders auf das Verhalten von Säureamiden bei der Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid hingewiesen. Nicht alkylierte und N-monoalkylierte Amide werden praktisch ausschließlich zu Aminen reduziert, während die C-N-Bindung nur in sehr geringem Maße gespalten wird<sup>16)</sup>. Anders bei N-disubstituierten Amiden. Hier bilden sich häufig auch Alkohole, im Falle der Reduktion von N-Dimethylbenzamid sogar ausschließlich<sup>16)</sup>. Das unterschiedliche Verhalten kann man wahrscheinlich damit erklären, daß Amide, die am Stickstoff noch einen Wasserstoff tragen, nach der Reduktion bis zur Keton-Stufe (Komplex Ia) ein Aldimin abspalten können, das dann weiter zum Amin reduziert wird. Bei N-dialkylierten Amiden dürfte ein etwas anderer Reaktionsmechanismus auftreten<sup>43)</sup>.



In einigen Fällen gelingt es auch, die Reduktion von Carbonsäure-Derivaten auf der Aldehyd-Stufe abzufangen. Dies gelingt z. B. bei dialkylierten Amiden, die während der Reduktion auf der Keton-Stufe kein Aldimin bilden können, durch Einführen resonanzfähiger Reste, die den Komplex I (S. 3, R<sub>2</sub> = NR<sub>2</sub>') auf der Keton-Stufe stabilisieren. So haben Weygand und Mitarbeiter<sup>42)</sup> N-Methylanilide von Carbonsäuren und Wittig und Hornberger<sup>41)</sup> N-Cinnamoylcarbazol nur bis zum Aldehyd reduziert. Weiter kann die CO-N-Bindung dialkylierter Amide durch Einbau in ein 5- oder 6-gliedriges Ringsystem gefestigt werden. Monoalkylierte Amide sind ungeeignet, da diese unter Aldimin-Bildung ausweichen können. Beispiele einer solchen Reduktion sind die Darstellung von ω-Methylaminobutyraldehyd und -Valeraldehyd aus N-Methylpyrrolidon bzw. -Piperidon<sup>44)</sup>. Weiterhin scheint sich die Aldehyd-Stufe auch dann zu stabilisieren, wenn das Aluminium-Atom in Komplex I chelatartig an mehrere Gruppen derselben Molekel gebunden ist. Als Beispiele seien die Reduktion von Oxalsäuredimethylester zu Glyoxal<sup>42)</sup> und von Asparaginsäure zu Aminosuccindialdehyd<sup>19)</sup> erwähnt. In beiden Fällen sind die als Zwischenprodukte zu erwartenden Aluminium-Verbindungen Chelatkomplexe. Dabei scheint sich die Aldehyd-Stufe umso mehr zu stabilisieren, je mehr Gruppen derselben Molekel das Zentralatom umgeben.



Herrn Prof. Dr. W. Graßmann möchte ich für Diskussionen zu dieser Arbeit vielmals danken.

Eingegangen am 3. April 1956 [A 733]

<sup>39)</sup> H. C. Brown u. B. C. Subba Rao, ebenda 77, 3164 [1955].

<sup>40)</sup> Z. Pravda u. J. Rudinger, Chem. listy 48, 1663 [1954]; Collect. Czechoslov. chem. Commun. 20, 1 [1955].

<sup>41)</sup> G. Wittig u. P. Hornberger, Liebigs Ann. Chem. 577, 18 [1952].

<sup>42)</sup> M. L. Wolf from u. H. B. Wood, J. Amer. chem. Soc. 73, 2933 [1951]; M. L. Wolf from u. Kimiko Anno, ebenda 74, 5583 [1952].

<sup>43)</sup> F. Weygand, G. Eberhardt, H. Linden, F. Schäfer, u. I. Eigen, diese Ztschr. 65, 525 [1953].

<sup>44)</sup> F. Gallinowsky u. R. Weiser, Experientia 6, 377 [1951]; F. Gallinowsky, A. Wagner u. R. Weiser, Mh. Chem. 82, 551 [1951].