

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie^{*)} IV

Anwendung von komplexen Borhydriden und von Diboran in der organischen Chemie

Von Dr. ERHARD SCHENKER

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium Sandoz, Basel

Die sehr selektiven Reduktionen mit komplexen Borhydriden haben in letzter Zeit große Bedeutung erlangt. Ähnlichkeiten und Unterschiede im Reduktionsvermögen dieser Verbindungen und anderer komplexer Metallhydride, beispielsweise des Lithium-aluminiumhydrids, werden aufgezeigt.

- | | | |
|--|---------------------------|--|
| 1. Einleitung | | |
| 2. Herstellung, Gehaltsbestimmung und Eigenschaften der komplexen Borhydride | | |
| Natrium-trimethoxyborhydrid | Erdalkaliborhydride | |
| Natriumborhydrid | Zinkborhydrid | |
| Kaliumborhydrid | Aluminiumborhydrid | |
| Lithiumborhydrid | Diboran | |
| 3. Arbeitsmethodik | | |
| Lösungsmittel | | |
| Zugabemethode | | |
| Verschiedene Einflüsse | | |
| bei Reduktionen mit komplexen Borhydriden | | |
| Vernichtung von überschüssigen Borhydriden und Diboran | | |
| Aufarbeitung | | |
| 4. Reduktion organischer Verbindungen | | |
| Aldehyde | Stereochemische Einflüsse | |
| Ketone | bei Carbonyl-Reduktionen | |
| Diketone und Chinone | Ketosäuren | |
| Steroide und Terpene | Ketoester | |
| Aminoketone | Carbonsäureester | |
| Halogenketone | Enolester | |
| | | Carbonsäuren |
| | | Säureanhydride |
| | | Säurechloride |
| | | Säureamide |
| | | (inclusive cyclische Amide) |
| | | Reduktion stickstoffhaltiger Verbindungen |
| | | (Nitrile; Nitro-Verbindungen; Quartäre Ammoniumsalze; |
| | | Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung) |
| | | Reduktion schwefelhaltiger Verbindungen |
| | | Reduktionsvermögen wenig verwendeter komplexer Borhydride |
| | | 5. Verschiedene Reaktionen der komplexen Borhydride |
| | | Reaktionen mit Säuren |
| | | Dehalogenierungsreaktionen |
| | | Reduktion der C—C-Doppelbindung |
| | | Darstellung von markierten organischen Verbindungen mit markierten komplexen Borhydriden |
| | | Verschiedene Reaktionen |
| | | 6. Cis-Hydroxylierung organischer Verbindungen mittels Diboran |
| | | 7. Mechanismus der Carbonyl-Reduktion mit komplexen Borhydriden |
| | | 8. Arbeitsvorschriften |

1. Einleitung

In den letzten Jahren haben neben dem Lithiumaluminiumhydrid¹⁾ verschiedene komplexe Borhydride als neue Reduktionsmittel in der präparativen und quantitativ-analytischen organischen Chemie Eingang gefunden. Diese zur Gruppe der Reduktionsmittel mit naszierendem Wasserstoff gehörenden Reagentien haben das methodische Rüstzeug des Organikers in verschiedener Hinsicht bereichert. In der ausgezeichneten Abhandlung von Gaylord²⁾ ist die Literatur nur bis etwa 1953 berücksichtigt. Neuere Übersichtsarbeiten existieren nur in beschränktem Rahmen³⁾, so daß wir die Aufgabe übernommen haben, aus

einer Zusammenstellung der uns zugänglichen Literatur eine Auswahl der fundamentalen und der neueren Arbeiten auf diesem Gebiet zu treffen. Damit sollen die Anwendungsmöglichkeiten dieser Reduktionsmittel und die Unterschiede gegenüber Lithiumaluminiumhydrid und der Reduktionsmethode von Meerwein-Ponndorf-Verley⁴⁾ dargestellt werden.

Das Reduktionsvermögen komplexer Borhydride ist am schwächsten bei den Alkaliborhydriden, Verbindungen mit echt *ionischem* Charakter, und am stärksten beim Aluminiumborhydrid, das eine typisch *kovalente* Struktur besitzt. Die Erdalkali-Borhydride liegen sowohl in bezug auf ihr Reduktionsvermögen als auch auf ihre Struktur dazwischen. Mit zunehmendem Salzcharakter dieser Borhydride nimmt auch die Symmetrie des komplexen Anions zu. Das Reduktionsvermögen steigt aber, wenn die Symmetrie des

^{*)} Die vorangehenden Aufsätze dieser Reihe sind überarbeitet und ergänzt in zwei Bänden im Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr., erschienen.

¹⁾ V. M. Mičović u. M. Lj. Mihailović: Lithium Aluminum Hydride. In Organic Chemistry, Serbian Acad. Sci. Monographs 237, Sect. Nat. Sci. and Math. No. 9, 1 (1955), Beograd 1955.

²⁾ N. G. Gaylord: Reduction with Complex Metal Hydrides, Interscience Publ. Inc., New York 1956.

³⁾ H. Hörmann, Angew. Chem. 68, 601 [1956].

⁴⁾ A. L. Wilds: Reduction with Aluminum Alkoxides, Organic Reactions Bd. 2, S. 178, J. Wiley & Sons, New York 1944.

Funktionelle Gruppen	Reaktionsprodukte	LiAlH ₄	NaBH ₄	KBH ₄	Na(OCH ₃) ₃ BH	LiBH ₄	NaBH ₄ + MeX ₂ Me = Mg, Ca, Ba X = Br, J	NaBH ₄ + AlCl ₃	B ₂ H ₆	Li[AlH(t-OC ₄ H ₉) ₃]
RCHO	RCH ₂ OH	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCOR'	RCHOHR'	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCOCl	RCH ₂ OH	+	+	+	+	+		+	—	—
RCOOH	RCH ₂ OH	+	—	—	+	+	+	+	+	
RCOONa	RCH ₂ OH	+	—	—	—	—		—		
RCOOR'	RCH ₂ OH	+	(—)	(—)	+	+	+	+	—	—
RCN	RCH ₂ NH ₂	+	—	—	+	—		+	+	—
RCONR ₂ '	RCH ₂ NR ₂ '	+	—	—		—		+		
	[CH-CH] ₂ B	—	—	—	—	—		+	+	—
	CH-COH	(+)	—	—		+		+	+	
	CH-CH	(+)	—	—	—	—			+	—
	C=C	(+)							+	
	CH-NH-	+	+	+		+		+		

Erfolgreiche Reduktionsversuche sind mit +, negative Resultate mit —, gelegentliche Erfolge mit (+), (—) bezeichnet
Tabelle 1. Selektive Reduktionen mit komplexen Borhydriden und Diboran

anionischen Bestandteils abnimmt. Dies ist der Grund dafür, daß das Natrium-trimethoxyborhydrid ein stärkeres Reduktionsmittel ist als das symmetrische Natriumborhydrid.

Reduktionen mit komplexen Borhydriden gleichen in vielen Beziehungen denen mit Lithiumaluminiumhydrid^{5,6}. Die große Stabilität des Natrium- und Kaliumborhydrids erlaubt hingegen ihre Anwendung bei Gegenwart von Wasser; diese Reagentien zeichnen sich aus durch ein Minimum an Nebenreaktionen.

Natrium-trimethoxyborhydrid wird in ätherischen Lösungen, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, verwendet⁷. Lithiumborhydrid löst sich in Tetrahydrofuran besser als in Äther; beide Lösungsmittel können jedoch verwendet werden⁸. Wie wir später sehen werden, besitzt Lithiumborhydrid ein bedeutend stärkeres Reduktionsvermögen als Natriumborhydrid. Es unterscheidet sich also grundlegend vom Lithiumaluminiumhydrid, das dem Natriumaluminiumhydrid gleichwertig ist⁹.

Die Erdalkaliborhydride^{10–12} werden vorteilhaft in hydroxylfreien Lösungsmitteln, das Aluminiumborhydrid^{13,14} ausschließlich in Tetrahydrofuran und Diäthylenglykoldimethyläther (Diglyme) verwendet.

Die funktionellen Gruppen, welche mit komplexen Borhydriden reduziert werden können, sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Dabei ist festzustellen, daß sämtliche vier Wasserstoffatome für die Reduktionen zur Verfügung stehen. Gewisse Reduktionen sind allgemein zu beobachten, andere mit gewissen Einschränkungen, wieder andere besitzen ganz speziellen Charakter.

⁵) A. E. Finholt, A. C. Bond jr. u. H. I. Schlesinger, J. Amer. chem. Soc. 69, 1199 [1947].

⁶) W. G. Brown: Reductions by Lithium Aluminum Hydride, Organic Reactions, Bd. 6, S. 469, J. Wiley & Sons, New York 1951.

⁷) H. C. Brown u. E. J. Mead, J. Amer. chem. Soc. 75, 6263 [1953].

⁸) R. F. Nystrom, S. W. Chaikin u. W. G. Brown, ebenda 71, 3245 [1949].

⁹) A. E. Finholt, E. C. Jacobson, A. E. Ogard u. P. Thompson, ebenda 77, 4163 [1955]; M. Ferles, Chem. Listy 52, 2184 [1958].

¹⁰) E. Wiberg u. R. Bauer, Z. Naturforsch. 7b, 58 [1952].

¹¹) J. Kollonitsch, O. Fuchs u. V. Gábor, Nature [London] 173, 125 [1954].

¹²) J. Kollonitsch, O. Fuchs u. V. Gábor, ebenda 175, 346 [1955].

¹³) J. Kollonitsch u. O. Fuchs, ebenda 176, 1081 [1955].

¹⁴) H. C. Brown u. B. C. Subba Rao, J. Amer. chem. Soc. 78, 2582 [1956].

2. Herstellung, Gehaltsbestimmung und Eigenschaften der komplexen Borhydride

Die Alkaliborhydride nebst dem Natrium-trimethoxyborhydrid sind heute Handelsprodukte, ihre Darstellung ist für den Organiker von untergeordneter Bedeutung. Hier soll deshalb nur kurz auf die Herstellung eingegangen werden, da speziell die älteren Darstellungsmethoden bereits zusammengestellt worden sind^{2,15,16}.

Natrium-trimethoxyborhydrid

Das Natrium-trimethoxyborhydrid, Na[BH(OCH₃)₃], kann u. a. aus Natriumhydrid und überschüssigem Methylborat hergestellt werden¹⁷. Neuere technische Synthesen gehen von den gleichen oder ähnlichen Ausgangsprodukten aus^{18,19}.

Die Hydrolyse von 1 Mol Na[BH(OCH₃)₃] in warmem oder in angesäuertem kaltem Wasser ergibt 1 Mol Wasserstoff. Das Hydrolysat kann dann nach standardisierten Analysemethoden untersucht werden¹⁷. Eine quantitative Bestimmung der Methoxylgruppe basiert auf deren Oxydation zu Ameisensäure mit eingestelltem Cer(IV)-nitrat²⁰.

Na[BH(OCH₃)₃] ist gegen Luft relativ stabil und zersetzt sich in kaltem Wasser nur sehr langsam. Darum kann Wasser bei Reduktionen mit Natrium-trimethoxyborhydrid als Lösungsmittel verwendet werden. Methanol hingegen kommt nicht in Frage, da es mit dem Reduktionsmittel rasch reagiert.

Die gebräuchlichsten Lösungsmittel und die ungefähren Löslichkeiten sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Das Reduktionsmittel

Lösungsmittel	T [°C]	Löslichkeit [g/100 g Lösungsmittel]
Pyridin	24/75	0,4/3,0
Morpholin	24/75	0,3/2,3
Dioxan	25/75	1,6/4,5
Isopropylamin . .	25	9,0
Äthylendiamin . .	25/75	0,2/0,2
flüss. Ammoniak	—33	5,6

Tabelle 2. Löslichkeiten von Natrium-trimethoxyborhydrid

¹⁵) F. G. A. Stone, Quart. Rev. (Chem. Soc., London) 9, 174 [1955].

¹⁶) E. Wiberg, Angew. Chem. 65, 19 [1953].

¹⁷) H. C. Brown, H. I. Schlesinger, I. Sheft u. D. M. Ritter, J. Amer. chem. Soc. 75, 192 [1953].

¹⁸) FP. 1139473 (Callery Chemical Co.).

¹⁹) W. Henle, DBP. 1025854 (Degussa); C. A. 54, 9764 [1960].

²⁰) A. P. Alexander, P. G. Bourne u. D. S. Littlehale, Analytic. Chem. 27, 105 [1955].

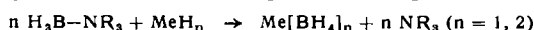
ist praktisch unlöslich in einfachen Äthern wie Diäthyläther oder Di-(n-butyl)-äther, mäßig jedoch in Dioxan und sehr gut in Tetrahydrofuran.

Natriumborhydrid

Eine große Zahl von Darstellungsmethoden für Natriumborhydrid, NaBH_4 , sind in letzter Zeit bekannt geworden. Natrium-trimethoxyborhydrid reagiert mit Diboran zu NaBH_4 ^{21, 22}). Auch Natriumhydrid und Boratester^{23, 24}), in den richtigen Mengenverhältnissen bei 225 bis 275 °C zur Reaktion gebracht, ergeben NaBH_4 in guter Ausbeute:



Das NaBH_4 wird durch Auflösen in Isopropylamin, in welchem es sich im Gegensatz zum Nebenprodukt gut löst, isoliert. Eine interessante Darstellungsmethode von NaBH_4 , die auch für das Lithium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumborhydrid geeignet ist, wurde kürzlich bekannt²⁵): N-Trialkylborazane²⁶) werden mit dem entsprechenden Metallhydrid in inerten Lösungsmitteln umgesetzt.

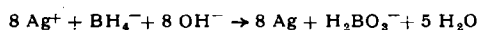


Diese Reaktion ergibt sehr reines Material. Das Metallhydrid kann auch durch entsprechende Alkoholate oder Metallalkyl-Verbindungen ersetzt werden.

Das käufliche Produkt enthält 90 bis 95 % NaBH_4 und ist für die meisten präparativen Zwecke genügend rein. Falls ein reineres Produkt erwünscht ist, kristallisiert man es vorteilhaft aus Wasser²⁷), Isopropylamin^{28, 29}) oder Diglyme³⁰) um.

Für die quantitative Bestimmung kann man NaBH_4 durch Säuren zersetzen und den entwickelten Wasserstoff bestimmen^{28, 31, 32}). Unter Normalbedingungen entstehen aus 1 g reinstem NaBH_4 2,37 l H_2 . Falls keine anderen basischen Komponenten vorhanden sind, kann das Borhydrid-Ion auch direkt titriert werden²⁸).

Weiter läßt sich NaBH_4 in carbonat-gepufferter Lösung mit Hypochlorit titrieren³³). Da bei den obigen Bestimmungen Fehler entstehen können, haben Brown und Boyd³⁴) ein in alkalischem Milieu arbeitendes Verfahren entwickelt. Es beruht auf der Reaktion



Der Überschuß an Silber-Ionen wird nach der Reaktion nach bekannten Methoden zurücktitriert. Die weiteren^{35, 36}), zum Teil potentiometrischen Bestimmungsmethoden²⁷), sind nicht sehr genau. Bei allen diesen Bestimmungsmethoden kann das NaBH_4 von anderen komplexen Borhydriden nicht unterschieden werden.

Das feste NaBH_4 ist gegenüber trockener Luft bis 300 °C beständig. Es löst sich in kaltem Wasser ohne merkliche Wasserstoffentwicklung und kann deshalb daraus umkristallisiert werden. Das pH von wässrigen Natriumborhydrid-Lösungen ist für eine 0,01 m Lösung $\text{pH} = 9,56 \pm 0,02$, für eine 0,1 m Lösung $\text{pH} = 10,48 \pm 0,02$ ²⁷). Bei erhöhter Temperatur tritt merkliche Hydrolyse ein, die aber durch Zusatz von Basen unterdrückt werden kann²⁷). Mit Methanol reagiert NaBH_4 recht heftig^{37, 38}). Bei 60 °C werden mit Methanol rasch vier Mol Wasserstoff entwickelt. Die Reaktion

mit Äthanol ist wesentlich langsamer, und mit Isopropyl- oder tert.-Butylalkohol wird in 24 h kaum Wasserstoff entwickelt³⁹).

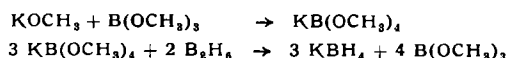
Die Löslichkeiten von NaBH_4 in 100 g Lösungsmittel sind in Tabelle 3 zusammengestellt^{37, 38}.

Lösungsmittel	T [°C]	Löslichkeit [g/100 g Lösungsmittel]
Wasser	20	55
Alkohol	20	4
Isopropanol	25/60	0,37/0,88
tert. Butylalkohol	25/60	0,11/0,18
flüss. Ammoniak	25	104
Methylamin	-20	27,6
Äthylamin	17	20,9
n-Propylamin ...	28	9,7
Isopropylamin ..	28	6,0
n-Butylamin ...	28	4,9
Äthylendiamin ..	75	22
Cyclohexylamin .	28	1,8
Anilin	75	0,6
Pyridin	25/75	3,1/3,4
Morpholin	25/75	1,4/2,5
Diglyme	25/40/60	4,7/10,9/2,65
Acetonitril	28	0,9

Tabelle 3. Löslichkeit von Natriumborhydrid

Kaliumborhydrid

Die Reaktion von Kaliumhydrid mit Diboran macht Schwierigkeiten³⁹). Außerdem sind die Kosten für das Hydrid hoch, weshalb man einen wirtschaftlicheren Weg beschritten hat^{37, 40, 41}):



KBH_4 läßt sich, ebenso wie verschiedene andere komplexe Borhydride, auch aus NaBH_4 und Kaliumhydroxyd^{42, 43}), Kaliumacetat oder Kaliummethylat⁴⁴) in guter Ausbeute bereiten. Eine praktische Labormethode zur Darstellung kleiner Mengen KBH_4 ⁴⁵) benützt die Hydrolyse von Magnesiumborid mit Kaliumhydroxyd.

Wird eine wässrige Kaliumborhydrid-Lösung auf 100 °C erhitzt, so entwickelt sich quantitativ Wasserstoff, der bestimmt werden kann³⁷). Die Reaktionslösung wird dann mit Standardmethoden analysiert.

Die Titration mit Hypochlorit wurde auch beim KBH_4 angewendet³³).

Das feste Kaliumborhydrid ist weniger hygroskopisch als NaBH_4 . Es löst sich in Wasser sehr leicht, die Lösungen können ebenfalls mit Alkali stabilisiert werden⁴⁶). Es ist ferner in niederen Alkoholen und in Tetrahydrofuran löslich. In aliphatischen Äthern, auch in Diglyme, und in Kohlenwasserstoffen löst es sich kaum.

Lithiumborhydrid

Lithiumborhydrid, LiBH_4 , kann aus Lithiumhydrid und Methylborat in schlechter Ausbeute erhalten werden²⁴). Besser läßt man Lithiumhydrid mit Diboran in Diäthyläther⁴⁷), oder mit Bortrifluorid-ätherat reagieren⁴⁸⁻⁵⁰). Im

²¹) H. I. Schlesinger u. H. C. Brown, AP 2461661; C.A. 43, 4684 [1949].

²²) J. G. Burr, H. E. Heller u. W. Brown, Nucleonics 7, 54 [1950].

²³) H. I. Schlesinger u. H. C. Brown, AP 2534533; C.A. 45, 4007 [1951].

²⁴) H. I. Schlesinger, H. C. Brown u. A. E. Finholt, J. Amer. chem. Soc. 75, 205 [1953].

²⁵) R. Köster, Angew. Chem. 69, 94 [1957].

²⁶) R. Köster, ebenda 69, 94 [1957].

²⁷) E. H. Jensen: A Study on Sodium Borohydride, Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, Copenhagen 1954.

²⁸) W. D. Davis, L. S. Mason u. G. Stegeman, J. Amer. chem. Soc. 71, 2775 [1949].

²⁹) W. H. Stockmayer, D. W. Rice u. C. C. Stephenson, ebenda 77, 1980 [1955].

³⁰) St. R. Gunn u. Le Roy G. Green, ebenda 77, 6197 [1955].

³¹) S. W. Chaikin u. W. G. Brown, ebenda 71, 122 [1949].

³²) H. I. Schlesinger, H. C. Brown, A. E. Finholt, J. R. Gilbreath, H. R. Hoekstra u. E. K. Hyde, ebenda 75, 215 [1953].

³³) S. W. Chaikin, Analytic. Chem. 25, 831 [1953].

³⁴) H. C. Brown u. A. C. Boyd, ebenda 27, 156 [1955].

³⁵) M. B. Mathews, J. biol. Chemistry 176, 229 [1948].

³⁶) D. A. Lytle, E. H. Jensen u. W. A. Struck, Analytic. Chem. 24, 1843 [1952].

³⁷) H. I. Schlesinger, H. C. Brown, H. R. Hoekstra u. L. R. Rapp, J. Amer. chem. Soc. 75, 199 [1953].

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

³⁹) J. Goubeau, U. Jacobshagen u. M. Rahtz, Z. anorg. allg. Chem. 263, 63 [1950].

⁴⁰) H. I. Schlesinger u. H. C. Brown, AP 2461663; C.A. 43, 4684 [1949].

⁴¹) W. S. Fedor, M. D. Banus u. D. P. Ingalls, Ind. Engng. Chem. 49, 1664 [1957].

⁴²) EP 717451 (Rhône-Poulenc); C. A. 49, 3488 [1955].

⁴³) EP 730263 (Rhône-Poulenc); C. A. 49, 13609 [1955].

⁴⁴) R. W. Bragdon u. M. D. Banus, AP 2741540 (Metal Hydrides Inc.); Chem. Zbl. 1957, 13155.

⁴⁵) A. J. King, F. A. Kanda, V. A. Russel u. W. Katz, J. Amer. chem. Soc. 78, 4176 [1956].

⁴⁶) J. B. Brown u. M. Svensson, ebenda 79, 4241 [1957].

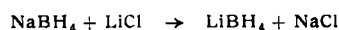
⁴⁷) H. I. Schlesinger u. H. C. Brown, AP 2545633; C.A. 45, 6811 [1951].

⁴⁸) G. Wittig u. P. Hornberger, Z. Naturforsch. 6b, 225 [1951].

⁴⁹) E. Wiberg u. O. Klejnot, DBP 950062 (Metallgesellschaft A.G.); Chem. Zbl. 1957, 5093.

⁵⁰) V. Stein, J. Müller u. R. Joppen, DBP 950846 (Metallgesellschaft A.G.); Chem. Zbl. 1957, 5679.

letzteren Fall werden einheitliche Ätherate gebildet, die von Wiberg, Nöth und Uson⁵¹⁾ untersucht worden sind. Als Laboratoriumsmethode empfiehlt sich die Umsetzung von NaBH₄ mit Lithiumsalzen^{11, 52, 53)}:



Diese Methode zur Darstellung von Reduktionslösungen, die LiBH₄ enthalten, ist in der Praxis vielfach verwendet worden. Daß dabei tatsächlich LiBH₄ gebildet wird, geht daraus hervor, daß 85 bis 90% der berechneten Natriumchlorid-Menge abfiltriert werden können¹¹⁾. Paul und Joseph⁵⁴⁾ haben KBH₄ anstelle von NaBH₄ verwendet und erhielten in Dioxan als Lösungsmittel den Dioxan-Komplex von LiBH₄.

Zur Bestimmung des Gehaltes an LiBH₄ benützt man die Reaktion mit Methanol oder Säuren. Den nicht flüchtigen Rückstand analysiert man nach bekannten Methoden^{55, 56, 56)}.

Lithiumborhydrid muß unter Ausschluß von Feuchtigkeit aufbewahrt werden. In kaltem Wasser ist die Zersetzungsgeschwindigkeit noch relativ gering^{55, 57)}, in angesäuertem Lösung zersetzt es sich jedoch sehr rasch⁵⁸⁾. In Äthanol ist LiBH₄ genügend beständig, um solche Lösungen bei Temperaturen um 0 °C noch für Reduktionsversuche verwenden zu können.

Äther, wie Tetrahydrofuran, und gewisse Amine, wie Isopropylamin, sind brauchbare Lösungsmittel für Reduktionen mit LiBH₄. Die Löslichkeiten^{57, 59)} sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Lösungsmittel	T [°C]	Löslichkeit [g/100 g Lösungsmittel]
Diäthyläther ...	19	2,5
Tetrahydrofuran	25	28
Isopropylamin ..	25	3 bis 4

Tabelle 4. Löslichkeiten von Lithiumborhydrid

LiBH₄ bildet in Diäthyläther⁵¹⁾, Trimethylamin⁶⁰⁾ und Dioxan⁵⁴⁾ Komplex-Verbindungen. Der Dioxan-Komplex ist leicht löslich in Tetrahydrofuran (165 g/l bei 20 °C), schlecht in Dioxan (3 g/l bei 20 °C) und praktisch unlöslich in Diäthyläther. Er ist nur schlecht löslich in Wasser, zersetzt sich jedoch langsamer als LiBH₄.

Erdalkaliborhydride

Magnesiumborhydrid, Mg(BH₄)₂^{10, 61, 62)}, u. a. hergestellt aus Magnesiumdiäthyl und Diboran in ätherischen Lösungen, ist eine relativ instabile Verbindung und wurde deshalb für Reduktionen selten gebraucht^{11, 63)}.

Verschiedene Verfahren sind zur Darstellung der übrigen Erdalkaliborhydride, Me(BH₄)₂, bekannt geworden^{64–69)}. Für den Organiker ist wiederum die Umsetzung von NaBH₄ oder LiBH₄ mit Erdalkalisalzen^{11, 70)} am brauchbarsten. Bei

diesen Verfahren werden die Erdalkaliborhydride oft als Tetrahydrofuran-Komplexe isoliert. Diese sind dann unlöslich in Äther, Benzol und Dioxan. In Alkalien sind Erdalkaliborhydride löslich und stabil, in Wasser zersetzen sie sich langsam. Verdünnte Säuren zersetzen die Erdalkaliborhydride spontan.

Die Lösungen der Erdalkaliborhydride reagieren praktisch neutral; ihr Gebrauch empfiehlt sich daher für die Reduktion alkaliempfindlicher Substanzen. Als Lösungsmittel eignet sich Tetrahydrofuran, doch ist auch Äthanol bei Temperaturen von –20 °C schon verwendet worden.

Zinkborhydrid

Zinkborhydrid, Zn(BH₄)₂^{71, 72)} wurde aus LiBH₄ und Zinkchlorid in Äther hergestellt. Obwohl seine Lösung nahezu neutral ist, und für alkaliempfindliche Substanzen sehr geeignet wäre, wurde es bisher nur in einem Fall angewendet⁷³⁾.

Aluminiumborhydrid

Aluminiumborhydrid, Al(BH₄)₃, wird technisch aus Aluminiumtrimethyl und überschüssigem Diboran bei Temperaturen bis zu 80 °C hergestellt^{74, 75)}.

Al(BH₄)₃ ist wegen seines kovalenten Charakters eine sehr instabile Verbindung. Deshalb verwendet man in der organischen Chemie meist seinen Dioxan- oder Tetrahydrofuran-Komplex. Brown und Mitarb.^{52, 76)} haben eine weitere Darstellungsmethode in der Umsetzung von festem LiBH₄ mit festem Aluminiumchlorid gefunden. Das flüchtige Al(BH₄)₃ konnte leicht aus dem Gemisch herausdestilliert werden.

Später wurde gefunden^{14, 77)}, daß eine Kombination von Natriumborhydrid und Aluminiumchlorid in Diglyme ein Reduktionsmittel mit sehr großem Reaktionsvermögen ergibt. Da aus solchen Lösungen kein Natriumchlorid ausfällt, nahm man an, daß das Al(BH₄)₃ nur in unbedeutenden Mengen entstanden sei. Auf Grund der heutigen Erkenntnisse darf man wohl annehmen, daß vorwiegend Diboran entsteht⁷⁸⁾. Diese Lösungen in Diglyme sind relativ beständig und können ohne merklichen Verlust umgegossen werden. Auch Tetrahydrofuran ist zur Herstellung solcher Reduktionslösungen geeignet. Diäthyläther und Dioxan sind jedoch unbrauchbar¹⁴⁾.

Diboran

Diboran, B₂H₆, wird in neuerer Zeit fast ausschließlich in der Lösung, in der die Reduktion oder Hydroborierung durchgeführt wird, entwickelt. In Diglyme kann NaBH₄ mit wasserfreiem Chlorwasserstoff, Benzylchlorid, Borhalogeniden^{78, 79)} oder Aluminiumchlorid umgesetzt werden. Auch Natriumhydrid und Bortrifluorid-ätherat sind geeignet. Kaliumborhydrid löst sich in diesem Lösungsmittel nicht; setzt man der Lösung aber Lithiumchlorid zu, so entsteht das lösliche Lithiumborhydrid, das analog dem NaBH₄⁸⁰⁾ umgesetzt werden kann. Auch eignet sich eine Kombination von LiAlH₄ mit Bortrichlorid-ätherat in Äther⁵⁾. Schließlich können auch die Aminoborane in Gegenwart von Lewis-Säuren zur Darstellung von Diboran verwendet werden⁸¹⁾. Eine neue Darstellungsmethode be-

⁵¹⁾ E. Wiberg, H. Nöth u. R. Uson, Z. Naturforsch. 11b, 490 [1956].

⁵²⁾ H. I. Schlesinger, H. C. Brown u. E. K. Hyde, J. Amer. chem. Soc. 75, 209 [1953].

⁵³⁾ G. L. Cunningham, J. M. Bryant u. E. M. Gause, AP. 2829946.

⁵⁴⁾ R. Paul u. N. Joseph, Bull. Soc. chim. France 1953, 758.

⁵⁵⁾ H. I. Schlesinger u. H. C. Brown, J. Amer. chem. Soc. 62, 3429 [1940].

⁵⁶⁾ J. R. Elliott, E. M. Boldebuck u. G. F. Roedel, ebenda 74, 5047 [1952].

⁵⁷⁾ V. J. Mikheeva u. E. M. Fedneva, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 101, 99 [1955]; C.A. 49, 10109 [1955].

⁵⁸⁾ M. Kilpatrick u. C. D. McKinney jr., J. Amer. chem. Soc. 72, 5474 [1950].

⁵⁹⁾ J. R. Elliott, W. L. Roth, G. F. Roedel u. E. M. Boldebuck, ebenda 74, 5211 [1952].

⁶⁰⁾ E. Wiberg u. A. Jahn, Z. Naturforsch. 11b, 489 [1956].

⁶¹⁾ E. Wiberg u. R. Bauer, ebenda 5b, 397 [1950].

⁶²⁾ J. A. Connor, W. E. Reid u. G. B. Wood, J. electrochem. Soc. 104, 38 [1957]; C.A. 51, 4848 [1959].

⁶³⁾ G. J. Park u. R. Fuchs, J. org. Chemistry 21, 1513 [1956].

⁶⁴⁾ E. Wiberg, H. Nöth u. R. Hartwimmer, Z. Naturforsch. 10b, 292 [1955].

⁶⁵⁾ E. Wiberg u. R. Hartwimmer, ebenda 10b, 294 [1955].

⁶⁶⁾ E. Wiberg u. R. Hartwimmer, ebenda 10b, 295 [1955].

⁶⁷⁾ N. G. Fisher, AP 2729540 (Du Pont); C.A. 50, 6758 [1956].

⁶⁸⁾ E. Wiberg u. R. Hartwimmer, DBP 945625 (Metallgesellschaft A.G.); Chem. Zbl. 1957, 1514.

⁶⁹⁾ G. Ziegler, FP 1180077 (Studiengesellschaft Kohle mbH).

⁷⁰⁾ G. L. Cunningham, J. M. Bryant u. E. M. Gause, AP 2784053; C.A. 51, 9107 [1957].

⁷¹⁾ G. D. Barbaras, C. Dillard, A. E. Finholt, Th. Wartik, K. E. Wiltz u. H. I. Schlesinger, J. Amer. chem. Soc. 73, 4585 [1951].

⁷²⁾ E. Wiberg u. W. Henle, Z. Naturforsch. 7b, 579 [1952].

⁷³⁾ W. J. Gensler u. F. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 77, 3674 [1955].

⁷⁴⁾ H. I. Schlesinger, R. Th. Sanderson u. A. B. Burg, ebenda 61, 536 [1939].

⁷⁵⁾ H. I. Schlesinger, R. Th. Sanderson u. A. B. Burg, ebenda 62, 3421 [1940].

⁷⁶⁾ H. I. Schlesinger u. H. C. Brown, AP 2599203; C.A. 46, 11601 [1952].

⁷⁷⁾ H. C. Brown u. B. C. Subba Rao, J. Amer. chem. Soc. 77, 3164 [1955].

⁷⁸⁾ H. C. Brown u. B. C. Subba Rao, ebenda 78, 5694 [1956].

⁷⁹⁾ H. C. Brown u. B. C. Subba Rao, J. org. Chemistry 22, 1135 [1957].

⁸⁰⁾ H. C. Brown u. G. Zweifel, J. Amer. chem. Soc. 81, 5832 [1959].

⁸¹⁾ H. C. Brown u. G. Zweifel, ebenda 81, 4106 [1959].

nützt den Umsatz von Monosilan mit Bortrichlorid⁸²). Die vorwiegend technischen Prozesse zur Darstellung von Diboran benützen verschiedene Ausgangsprodukte⁸³⁻⁹¹).

3. Arbeitsmethodik

Lösungsmittel

Obwohl sehr viele Reduktionen mit NaBH_4 in Methanol ausgeführt worden sind, muß betont werden, daß die Stabilität von NaBH_4 in diesem Lösungsmittel speziell bei höherer Temperatur (60 °C) sehr gering ist⁸⁸). Der Gebrauch von Äthanol und Isopropanol scheint uns, trotz der schlechteren Löslichkeiten, deshalb wirtschaftlicher zu sein. Wasser ist ein gutes Lösungsmittel für NaBH_4 , seine Verwendung ist bei wasserlöslichen Verbindungen sehr zu empfehlen. NaBH_4 ist unlöslich in Diäthyläther, da das Natrium-Ion, im Gegensatz zum Lithium-Ion, nur geringe Tendenz zur Solvatation zeigt. Die Verhältnisse liegen jedoch günstig bei Tetrahydrofuran, Dioxan und Diglyme. Pyridin und wäßriges Pyridin wurden gelegentlich, Acetonitril, Methylenchlorid, Chloroform, tert.-Butylalkohol und Glycerin selten gebraucht. Das für Reduktionen noch wenig verwendete Dimethylformamid ist ein äußerst brauchbares Lösungsmittel für NaBH_4 ⁹²). Für NaBH_4 und $\text{Al}(\text{BH}_4)_3$ wurde auch Tetrahydropyran als Lösungsmittel empfohlen⁹³). Oft werden die zu reduzierende Substanz und das komplexe Borhydrid in verschiedenen Lösungsmitteln gelöst. Die hauptsächlichsten Lösungsmittel für die übrigen komplexen Borhydride wurden schon angegeben.

Reduktionen mit komplexen Borhydriden werden in der Regel ohne Ausschluß von Feuchtigkeit oder Luftsauerstoff ausgeführt. Da die käuflichen Produkte als feinkristallines Material geliefert werden, ist es gewöhnlich im Gegensatz zum LiAlH_4 nicht nötig, Stammlösungen herzustellen. Man legt diese Reagenzien meist vor; sie lösen sich dann unter Rühren oder Schütteln. Die beim LiAlH_4 oft gebrauchte Methode der inversen Zugabe unter Verwendung einer Extraktionshülle wurde bei den komplexen Borhydriden noch nicht angewendet. Gelegentlich werden auch die festen Reduktionsmittel portionsweise in die Reaktionslösung eingetragen. Lithium- und Erdalkaliborhydride werden i. allg. aus Natriumborhydrid und geeigneten Salzen in Lösung hergestellt. Diese Reduktionslösungen lassen sich ohne Isolierung der gebildeten komplexen Borhydride direkt für die Reduktionen verwenden.

Die Stabilität von NaBH_4 ⁹⁴) und KBH_4 ⁹⁵) in Lösung kann durch Zusatz von Alkali wie Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat oder verdünnter Natronlauge erheblich gesteigert werden. Bei der Reduktion von Streptomycin-sulfat wurde zur Einstellung des pH Triäthylamin zugegeben⁹⁴).

Zugabemethode

In vielen Fällen hat die Reihenfolge der Zugabe (Zugabe des Ausgangsproduktes zur Reduktionslösung oder umgekehrt) keinen Einfluß auf den Reaktionsverlauf und die Ausbeute^{31, 95, 96}). Da in der Literatur eine gewisse Begriffs-

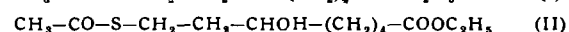
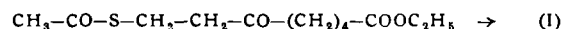
verwirrung festzustellen ist^{97, 98}), welche Methode als die normale und welche als die inverse zu bezeichnen ist, soll darauf hingewiesen werden, daß die meisten Autoren in Analogie zur *Grignard*-Reaktion und zu den Reduktionen mit LiAlH_4 die Zugabe der zu reduzierenden Substanz zur Reduktionslösung als normale Zugabemethode bezeichnen. Reduziert man alkali-empfindliche Substanzen (z. B. Aldehyde) mit Natrium- oder Kaliumborhydrid, so sollte die normale Zugabemethode angewendet werden, weil dabei nur wenig Ausgangsmaterial dem Einfluß der alkalischen Lösung unterliegt.

Bei der Reduktion von Cholestenon-enolacetat mit NaBH_4 ⁹⁹) wurde der Einfluß der Zugabemethode auf die Ausbeute unter sonst gleichbleibenden Bedingungen untersucht. Die inverse Zugabe war vorteilhafter: sie ergab Cholesterin in einer Ausbeute von 75 %, die normale Methode lieferte nur 58 % Ausbeute. *Reid* und *Siegel*⁹⁷) haben gezeigt, daß nur ein undefiniertes Reaktionsprodukt bei der Zugabe des Reduktionsmittels zum Natriumsalz der Brenztraubensäure erhalten wurde, während die normale Zugabe Milchsäure ergab.

Sehr oft werden Ausgangsprodukt und komplexes Borhydrid zusammen in dem für die Reduktion verwendeten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelöst oder aufgeschlämmt. In einem Fall wurde auch in einem Zweiphasensystem reduziert¹⁰⁰).

Verschiedene Einflüsse bei Reduktionen mit komplexen Borhydriden

Die Menge des verwendeten Alkaliborhydrids verändert das pH der Reaktionslösung²⁷), und mit steigendem pH des Reaktionsmilieus können gewisse Nebenreaktionen auftreten. Desacetylierungen wurden meist bei Verwendung eines Überschusses an NaBH_4 beobachtet^{101, 102}). Wird beispielsweise der Ester I mit 0,6 Mol NaBH_4 reduziert, so erhält man ohne Abspaltung der Acetylgruppe die Verbindung II, während bei Anwendung von 1 Mol NaBH_4 die desacetylierte Verbindung erhalten wird¹⁰³).



Bei einzelnen Reduktionen waren mehrere Versuche notwendig, um die richtigen Mengenverhältnisse herauszufinden¹⁰⁴⁻¹⁰⁷).

Der Einfluß des pH auf den Reaktionsverlauf bei Reduktionen mit komplexen Borhydriden ist Gegenstand verschiedener Arbeiten^{95, 108, 109}). Der Reaktionsverlauf bei der Reduktion von Zuckersäurelaktonen^{110, 111}), welche je nach dem pH der Lösung Aldosen oder Polyalkohole ergeben kann, ist außerdem noch von der Zugabemethode abhängig.

Neben Puffern^{112, 113}) wurden auch Kohlendioxyd^{112, 114}) und Ionenaustauscher¹¹²) zur Einstellung des pH der Re-

⁸²) R. Schaeffer u. L. Ross, ebenda 81, 3486 [1959].

⁸³) N. M. Joseph, DBP 1068 680 (Rhône-Poulenc).

⁸⁴) W. H. Shechter u. R. H. Shakley, AP 2888 326 (Callery Chem. Comp.).

⁸⁵) R. M. Adams, AP 2888 327 (Callery Chem. Comp.).

⁸⁶) R. Köster u. K. Ziegler, Angew. Chem. 69, 94 [1957].

⁸⁷) H. I. Schlesinger u. H. C. Brown, AP 2543 511; C.A. 45, 9817 [1951].

⁸⁸) H. I. Schlesinger, H. C. Brown, J. R. Gilbreath u. J. J. Katz, J. Amer. chem. Soc. 75, 195 [1953].

⁸⁹) H. C. Brown u. P. A. Tierney, ebenda 80, 1552 [1958].

⁹⁰) P. Hagenmüller u. R. de Pape, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 249, 114 [1959].

⁹¹) V. I. Mikheeva, E. M. Fedneva u. V. I. Alpatova, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 131, 318 [1960].

⁹²) D. Taub, R. D. Hoffmann u. N. L. Wendler, J. Amer. chem. Soc. 81, 3291 [1959].

⁹³) S. Hillers u. G. Sokolovs, Latvijas PSR Zinātna Akad. Vēstis 1959, 89; C.A. 54, 241 [1960].

⁹⁴) M. A. Kaplan, O. B. Fardig u. J. R. Hooper, J. Amer. chem. Soc. 76, 5161 [1954].

⁹⁵) L. Berlinguet, Canad. J. Chem. 33, 1119 [1955].

⁹⁶) J. B. Umland u. B. W. Williams, J. org. Chemistry 21, 1302 [1956].

⁹⁷) E. B. Reid u. J. R. Siegel, J. chem. Soc. [London] 1954, 520.

⁹⁸) Z. Horii, Japan J. pharm. Chem. 27, 426 [1955]; C.A. 49, 14672 [1955].

⁹⁹) W. G. Dauben u. J. F. Eastham, J. Amer. chem. Soc. 73, 4463 [1951].

¹⁰⁰) P. W. Feit, Chem. Ber. 93, 116 [1960].

¹⁰¹) R. A. Micheli u. Ch. K. Bradsher, J. Amer. chem. Soc. 77, 4788 [1955].

¹⁰²) R. Hayatsu, Pharm. Bull. 5, 452 [1957].

¹⁰³) I. Nakano u. M. Sano, J. pharm. Soc. Japan 75, 1296 [1955]; C.A. 50, 8601 [1956].

¹⁰⁴) L. Crombie u. A. G. Jacklin, Chem. and Ind. 1954, 1197; J. chem. Soc. [London] 1955, 1740.

¹⁰⁵) W. Cocker u. T. B. H. McMurphy, J. chem. Soc. [London] 1956, 4549.

¹⁰⁶) R. Bognár u. M. Rákosi, Chem. and Ind. 1956, 188; Acta chim. Acad. Sci. hung. 14, 369 [1958].

¹⁰⁷) I. A. Pearl, J. org. Chemistry 22, 1229 [1957].

¹⁰⁸) J. C. Pew, J. Amer. chem. Soc. 77, 2831 [1955].

¹⁰⁹) Patent Holdings Ltd., EP 759 596; C.A. 51, 9721 [1957].

¹¹⁰) M. L. Wolf from u. H. B. Wood, J. Amer. chem. Soc. 73, 2933 [1951].

¹¹¹) M. L. Wolf from u. K. Anno, ebenda 74, 5583 [1952].

¹¹²) H. L. Frush u. H. S. Isbell, ebenda 78, 2844 [1956].

¹¹³) E. A. Davidson u. K. Meyer, ebenda 77, 4796 [1955].

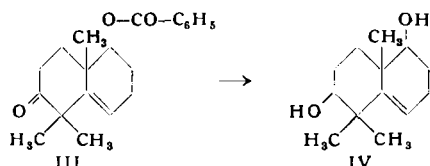
¹¹⁴) R. Trave, Gazz. chim. ital. 85, 908 [1955].

aktionslösungen verwendet. Gewisse Reduktionen mit komplexen Borhydriden wurden auch in schwach saurem Milieu ausgeführt^{115–117}).

Das Lösungsmittel hat auf den Reaktionsverlauf oft einen wesentlichen Einfluß. Reduziert man beispielsweise Zuckersäurelaktone zu Polyalkoholen¹¹⁰) statt in Wasser in 95-proz. Methanol, so ist die Ausbeute bedeutend schlechter. In abs. Methanol ist die Reaktion äußerst langsam oder bleibt überhaupt aus.

Beim Versuch der Reduktion von 3-Trifluormethyl-3-hydroxybutanon-(2) mit NaBH₄ in Wasser konnte das entsprechende Diol nur in einer Ausbeute von 16 % erhalten werden. Bei Reduktion unter wasserfreien Bedingungen erhöht sich die Ausbeute auf 55 %¹¹⁸). Bei der Reduktion cyclischer Ketone ist der Einfluß des Lösungsmittels aus mehreren Arbeiten ersichtlich^{119–124}). Pyridin, das für Lithiumaluminiumhydrid nicht als Lösungsmittel verwendet werden kann, wurde gelegentlich bei Reduktionen mit NaBH₄ gebraucht. Dabei bildet sich vermutlich das milder wirkende Pyridin-boran¹²⁵). Bei der Reduktion von gewissen 3,11,20-Ketosteroiden mit NaBH₄ in Pyridin gelingt es, selektiv die 3-Ketogruppe zu reduzieren^{126,127}), während in Alkohol auch die 20-Ketogruppe mitreduziert wird¹²⁷).

Der Einfluß der Reaktionstemperatur^{95, 128, 129}) zeigt sich u. a. bei der Reduktion von 3-Acetylindol mit LiBH₄ in Tetrahydrofuran¹³⁰). Bei Zimmertemperatur erhält man 3-(1'-Hydroxyäthyl)-indol, während bei der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels 3-Äthylindol als Reaktionsprodukt isoliert wird. Der Benzoesäureester III wird bei der Reduktion in siedendem Methanol in die Verbindung IV übergeführt, während bei Zimmertemperatur diese Nebenreaktion ausbleibt¹³¹).



Der Einfluß der Reaktionsdauer ist nur von untergeordneter Bedeutung, falls das Reaktionsprodukt bei längerem Verweilen in der Reaktionslösung keine Nebenreaktionen einzugehen vermag. Bei der Reduktion eines α -Brom-ketosteroids mußte deshalb eine bestimmte Reaktionszeit eingehalten werden¹³²), weil sonst teilweise Enthalogenierung eintritt.

Vernichtung von überschüssigen Borhydriden und Diboran

Reduktionen mit komplexen Borhydriden werden meist mit überschüssigem Reduktionsmittel ausgeführt. Nach beendeter Reaktion kann der Überschuß durch Zugabe von

Aceton¹³³) verbraucht werden. Die komplexen Borhydride sind leichter zu handhaben¹³⁴) als LiAlH₄. Gewisse Vorsichtsmaßnahmen bei der Zersetzung überschüssigen Borhydrids sind trotzdem angezeigt. Zusatz von konzentrierten Säuren kann eine heftige Reaktion und Bildung explosiver Borane bewirken. Deshalb gibt man meist wenig Ameisensäure, Essigsäure oder verd. Mineralsäure zu, welche das überschüssige Reduktionsmittel zerstören und die Addukt-Komplexe hydrolysieren. Die Verwendung von Essigsäure speziell nach der Reduktion aliphatischer Aldehyde und Ketone ist nicht empfehlenswert¹³⁵), da sich mit den Reaktionsprodukten leicht Borsäureester bilden. Eine elegante Methode zur Vernichtung des Überschusses an Reduktionsmittel besteht in der Zugabe von Natriumdihydrogenphosphat¹³⁶).

Diboran wird zur Vernichtung vorteilhaft in Aceton eingeleitet.

Aufarbeitung

Falls keine Bor-Komplexe während der Reaktion gebildet werden (was nicht mit Sicherheit vorausgesagt werden kann), wird das Lösungsmittel nach Zersetzung des überschüssigen Reduktionsmittels unter kontinuierlichem Zusatz von Wasser abdestilliert. Nach unserer Erfahrung ist ein Zusatz von Methanol in jedem Fall äußerst günstig¹³⁷), und es erübrigt sich dabei sogar das Zersetzen des überschüssigen Reduktionsmittels. Nach dem Abdestillieren des organischen Lösungsmittels wird das erhaltene Produkt in einem Lösungsmittel aufgenommen, dieses mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt. Im Gegensatz zu den Reduktionen mit LiAlH₄ treten bei den Reduktionen mit Natrium- und Kaliumborhydrid keine Verluste durch Einschluß von Reaktionsprodukt in anorganischen Niederschlägen auf.

Ist die Bildung von Bor-Komplexen möglich, so empfiehlt es sich, einen der nachfolgenden Wege zur Isolierung der Reaktionsprodukte anzuwenden. Wie von Wartik und Pearson¹³⁸) gezeigt wurde, reagiert Kohlendioxyd mit NaBH₄ unter Bildung von Formiat-borhydrid, welches leicht in Ameisensäuremethylester zerfällt, der mit dem Lösungsmittel abdestilliert werden kann. Der Gebrauch von Kohlendioxyd bei der Isolierung empfiehlt sich speziell nach der Reduktion von Zuckern zur Einstellung des p_H der Reaktionslösung¹³⁹).

Chaikin und Brown³¹) reduzierten als erste Glucose mit NaBH₄ und stellten mit anderen Autoren¹⁴⁰) fest, daß Borsäure-Verbindungen mit dem Reduktionsprodukt gebildet werden. Sie behandelten diese Borverbindungen mit methanolischer Salzsäure, wobei flüchtiges Methylborat^{141, 142}) entstand. Diese Methode wurde z. B. auch für die Isolierung von Dihydroerythromycin¹⁴³) und Mandelsäure⁹⁷) verwendet. Zuckeralkohole werden gelegentlich auch durch Acetylierung der rohen Reaktionsprodukte isoliert^{113, 140}).

Andere Methoden zur Spaltung dieser Bor-Verbindungen bestehen in der Behandlung des Reaktionsproduktes mit

¹¹⁵) H. Shechter, D. E. Ley u. L. Zeldin, J. Amer. chem. Soc. 74, 3664 [1952].

¹¹⁶) D. J. Cram u. M. J. Hatch, ebenda 75, 38 [1953].

¹¹⁷) J. C. Sheehan u. C. W. Beck, ebenda 77, 4875 [1955].

¹¹⁸) P. Tarrant u. R. E. Taylor, J. org. Chemistry 24, 1888 [1959].

¹¹⁹) E. Elisberg, H. Vanderhaeghe u. T. H. Gallagher, J. Amer. chem. Soc. 74, 2814 [1952].

¹²⁰) O. Mancera, H. J. Ringold, C. Djerassi, G. Rosenkranz u. F. Sondheimer, ebenda 75, 1286 [1953].

¹²¹) A. H. Beckett, N. J. Harper, A. D. J. Balon u. T. H. E. Watts, Chem. and Ind. 1957, 663; Tetrahedron 6, 319 [1959].

¹²²) K. D. Hardy u. R. J. Wicker, J. Amer. chem. Soc. 80, 640 [1958].

¹²³) J. N. Nazarov u. J. A. Gurvich, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1959, 293; C.A. 53, 22083 [1959].

¹²⁴) E. S. Rothman u. M. E. Wall, Abstr. 137th Meeting Amer. chem. Soc. 1960, 18-N.

¹²⁵) M. D. Taylor, L. R. Grant u. C. A. Sands, J. Amer. chem. Soc. 77, 1506 [1955].

¹²⁶) A. Ercoli u. P. de Ruggieri, Gazz. chim. ital. 85, 1304 [1955].

¹²⁷) O. Mancera, A. Zaffaroni, B. A. Rubln, F. Sondheimer, G. Rosenkranz u. C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 74, 3711 [1952].

¹²⁸) T. R. Govindachari u. K. Nagarajan, J. chem. Soc. [London] 1954, 3785.

¹²⁹) J. Weinstock, R. G. Pearson u. F. G. Bordwell, J. Amer. chem. Soc. 78, 3468 [1956].

¹³⁰) D. E. Ames, R. E. Bowman, D. D. Evans u. W. A. Jones, J. chem. Soc. [London] 1956, 1984.

¹³¹) F. Sondheimer u. D. Elad, J. Amer. chem. Soc. 80, 1967 [1958].

¹³²) D. Taub, R. D. Hoffsommer u. N. L. Wendler, ebenda 79, 452 [1957].

¹³³) D. J. Cram u. M. J. Hatch, J. Amer. chem. Soc. 75, 33 [1953].

¹³⁴) M. D. Banus, Chem. Engng. News 32, 2424 [1954].

¹³⁵) H. C. Brown, E. J. Mead u. Ch. J. Shoaf, J. Amer. chem. Soc. 78, 3613 [1956].

¹³⁶) G. E. Arth, G. I. Poos, R. M. Lukes, F. M. Robinson, W. F. Johns, M. Feurer u. L. H. Sarett, ebenda 76, 1715 [1954].

¹³⁷) R. C. Elderfield u. E. Schenker, unveröffentl.

¹³⁸) Th. Wartik u. R. K. Pearson, J. Amer. chem. Soc. 77, 1075 [1956].

¹³⁹) F. Smith u. J. W. Van Cleve, ebenda 77, 3091 [1955].

¹⁴⁰) M. Abdel-Akher, J. K. Hamilton u. F. Smith, ebenda 73, 4691 [1951].

¹⁴¹) H. I. Schlesinger, H. C. Brown, D. L. Mayfield u. J. R. Gilbreath, ebenda 75, 213 [1953].

¹⁴²) L. P. Zill, J. X. Khym u. G. M. Cheniae, ebenda 75, 1339 [1953].

¹⁴³) M. V. Sigal jr., P. F. Wiley, K. Gerzon, E. H. Flynn, U. C. Quarck u. O. Weaver, ebenda 78, 388 [1956].

Wasser bei erhöhter Temperatur während kürzerer Zeit¹⁴⁴), der Reaktion mit n-Butanol¹⁴⁵) und der Hydrolyse mit konz. Ammoniak¹⁴⁶). Der Zusatz von wässrigen Lösungen von Natrium¹⁴⁷) und Kaliumfluorid¹⁴⁸) hat sich für die Zerstörung sehr stabiler Bor-Komplexe als äußerst geeignet erwiesen. Empfindliche Verbindungen, wie z. B. herzkaktive Glykoside und Aglykone^{149–152}) und gewisse Steroide¹⁵³) werden aus den borhaltigen Komplexen mit Mannit in sehr verdünnter Schwefelsäure freigesetzt. Für die Isolierung der Reduktionsprodukte von Zuckern empfiehlt sich die Anwendung von Ionenaustauschharzen. Die wässrigen Reaktionslösungen läßt man nacheinander durch eine Kolonne von Kationenaustauschern wie IR-120^{111, 154–157}) oder IR-100-H^{100, 140}) und dann durch einen Anionenaustauscher wie Amberlit IR-4-B^{110, 155–157}), IRA-400¹⁴⁰) oder Duolite^{158, 159}) strömen. Ionenaustauscher IR-120 hat aber in einem Fall¹⁶⁰) zu einer unerwünschten Hydrolyse des Reduktionsproduktes geführt.

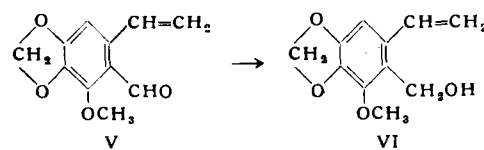
4. Reduktion organischer Verbindungen

Aldehyde

Die grundlegenden Arbeiten über Reduktionen von aliphatischen und aromatischen Aldehyden mittels Natriumborhydrid stammen von *Chalkin* und *Brown*³¹). Diese Reduktionen verlaufen äußerst schnell¹⁶¹). Nach einer Reaktionszeit von 2 min waren sämtliche untersuchten Aldehyde vollständig reduziert²⁷). Methoden zur Unterscheidung von Aldehyden und Ketonen konnten auf Grund des großen Geschwindigkeitsunterschiedes bei der Reduktion dieser Verbindungsklassen entwickelt werden^{162, 163}). Bei der Reduktion von 17- α -Hydroxy-3,11-dioxo-17-formylandrosten-(4) gelang es dank des unterschiedlichen Reaktionsvermögens der Aldehyd- und der Ketogruppen, selektiv die erstere zu reduzieren¹⁶⁴).

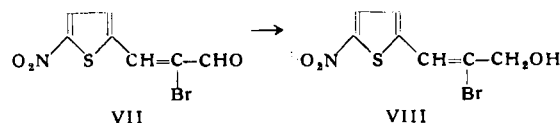
Da das p_H von wässrigen Natriumborhydrid-Lösungen bei ca. 9 bis 10 liegt und die meisten Aldehyde unter basischen Bedingungen unerwünschte Nebenreaktionen ergeben, empfiehlt es sich, die zu reduzierende Substanz zur Borhydridlösung zuzugeben (normale Addition)⁹⁷). Um die Bildung von Acetalen zu verhindern, verwendet man als Lösungsmittel keine Alkohole, sondern mit Vorteil Tetrahydrofuran, Dioxan, Diglyme oder Pyridin, denen gewisse Mengen Wasser zugesetzt werden können. Die Doppelbindung ungesättigter Aldehyde wird in der Regel nicht an-

gegriffen^{165, 166}). So konnte im Cotarnon (V) die Aldehydgruppe mit NaBH_4 selektiv reduziert werden, und der Alkohol VI wurde in einer Ausbeute von 74% erhalten¹⁶⁷).

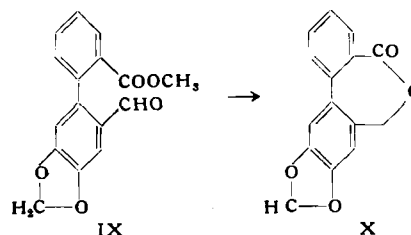


Da Natriumborhydrid in der Regel carbonyl-spezifisch ist, können Aldehydgruppen in Verbindungen, die noch andere funktionelle Gruppen besitzen, selektiv reduziert werden. Die Nitro¹¹⁵), Ester¹⁶⁸), Tosylester¹⁶⁹), Epoxy¹⁷⁰), Säure^{171, 172}), Laktone^{173, 174}), Lactam¹⁷⁵) und Amidgruppen reagieren nur in Ausnahmefällen mit diesem Reduktionsmittel.

Ein Musterbeispiel einer solchen selektiven Reduktion ist die Reduktion des Bromacroleins (VII), das ohne Angriff der Nitrogruppe, des Bromatoms und der Doppelbindung zum Alkohol VIII reduziert wird¹⁷⁶).



Bei Verbindungen, die nach der Reduktion in alkalischem Milieu laktonisieren können, werden häufig die entsprechenden Laktone als Reaktionsprodukte isoliert. So haben *Ikeda*, *Taylor* und *Uyeyo*¹⁷⁷) bei der Reduktion von IX direkt das Laktone X isoliert.



Seitdem *Hunger* und *Reichstein*¹⁴⁹) zum erstenmal gezeigt haben, daß sich die Aldehydgruppe verschiedener herzwirksamer Glykoside und Aglykone selektiv reduzieren läßt, wurden weitere analoge Verbindungen mit einem Butenolid- oder Cumalinring mit NaBH_4 reduziert^{151, 173, 174, 178–188}).

¹⁴⁴) E. P. Oliveto, R. Rausser, L. Weber, E. Shapiro, D. Gould u. E. B. Hershberg, ebenda 78, 1736 [1956].

¹⁴⁵) W. Grassmann, H. Hörmann u. H. Endres, Chem. Ber. 88, 102 [1955].

¹⁴⁶) L. J. Reed u. Ching-I. Niu, J. Amer. chem. Soc. 77, 416 [1955].

¹⁴⁷) C. A. Buehler, J. W. Addeburg u. D. M. Glenn, J. org. Chemistry 20, 1350 [1955].

¹⁴⁸) M. S. Newman u. W. B. Lutz, J. Amer. chem. Soc. 78, 2469 [1956].

¹⁴⁹) A. Hunger u. T. Reichstein, Chem. Ber. 85, 635 [1952].

¹⁵⁰) R. Richter, O. Schindler u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 37, 76 [1954].

¹⁵¹) A. Hunger u. T. Reichstein, ebenda 35, 1073 [1952].

¹⁵²) R. Tschesche, M. E. Rühnen u. G. Snatzke, Chem. Ber. 88, 686 [1955].

¹⁵³) J. Schmidlin u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 36, 1241 [1953].

¹⁵⁴) J. K. Hamilton u. F. Smith, J. Amer. chem. Soc. 76, 3543 [1954].

¹⁵⁵) R. U. Lemieux u. H. F. Bauer, Canad. J. Chem. 31, 814 [1953].

¹⁵⁶) R. J. Woods u. A. C. Nelsh, ebenda 32, 404 [1954].

¹⁵⁷) J. K. N. Jones u. W. W. Reid, ebenda 33, 1682 [1955].

¹⁵⁸) M. L. Wolfson u. K. Anno, J. Amer. chem. Soc. 75, 1038 [1953].

¹⁵⁹) H. Noll, H. Bloch, J. Asselineau u. E. Lederer, Biochim. biophys. Acta 20, 299 [1956].

¹⁶⁰) A. K. Mitra u. A. S. Perlin, Canad. J. Chem. 37, 2047 [1959].

¹⁶¹) H. C. Brown, O. H. Wheeler u. K. Ichikawa, Tetrahedron 1, 214 [1957].

¹⁶²) J. P. Critchley, J. Friend u. T. Swain, Chem. and Ind. 1958, 596.

¹⁶³) D. C. C. Smith, Nature [London] 176, 927 [1955].

¹⁶⁴) N. V. Organon, Holl. P. 89348; Chem. Zbl. 1959, 11352.

¹⁶⁵) J. Edelson, Ch. G. Skinner, J. M. Ravel u. W. Shive, J. Amer. chem. Soc. 81, 5150 [1959].

¹⁶⁶) F. Puisieux, R. Goutarel, M.-M. Janot u. A. Le Hir, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 249, 1369 [1959].

¹⁶⁷) J. Blair u. G. T. Newbold, J. chem. Soc. [London] 1954, 1836.

¹⁶⁸) A. L. Morrison u. R. F. Long, ebenda 1958, 211.

¹⁶⁹) W. J. Dale u. H. E. Hennis, J. Amer. chem. Soc. 78, 2543 [1956].

¹⁷⁰) E. C. Kornfeld, E. J. Fornfeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. G. Jones u. R. B. Woodward, ebenda 78, 3087 [1956].

¹⁷¹) J. J. Brown u. G. T. Newbold, J. chem. Soc. [London] 1953, 3648.

¹⁷²) E. Stutz u. H. Deuel, Helv. chim. Acta 39, 2126 [1956].

¹⁷³) V. T. Chernobal u. D. G. Kolesnikov, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 127, 586 [1959]; C.A. 53, 20696 [1959].

¹⁷⁴) T. Golab, C. H. Trabert, H. Jäger u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 42, 2418 [1959].

¹⁷⁵) H. H. Fall u. H. G. Peterling, J. Amer. chem. Soc. 78, 377 [1956].

¹⁷⁶) G. Carrara, R. Ettore, F. Fava, G. Rolland, E. Testa u. A. Vecchi, ebenda 76, 4391 [1954].

¹⁷⁷) T. Ikeda, W. I. Taylor u. S. Uyeyo, Chem. and Ind. 1955, 1088.

¹⁷⁸) F. Dolder, Ch. Tamm u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 38, 1364 [1955].

¹⁷⁹) W. Schmid, H. P. Uehlinger, Ch. Tamm u. T. Reichstein, ebenda 42, 72 [1959].

¹⁸⁰) B. Fechtig, O. Schindler u. T. Reichstein, ebenda 42, 1448 [1959].

¹⁸¹) R. Tschesche u. G. Lipp, Liebigs Ann. Chem. 615, 210 [1958].

¹⁸²) C. H. Hassall u. K. Reyle, J. chem. Soc. [London] 1959, 85.

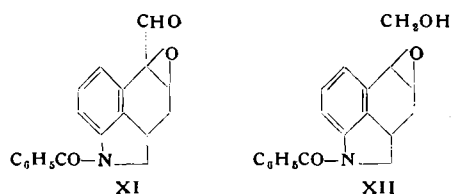
¹⁸³) A. Katz, Helv. chim. Acta 36, 1417 [1953].

¹⁸⁴) A. Katz, ebenda 37, 451 [1954].

¹⁸⁵) A. Katz, ebenda 40, 831 [1957].

¹⁸⁶) T. R. Watson u. S. E. Wright, Australian J. Chem. 9, 497 [1956].

Auf dem Steroidgebiet konnte eine Reihe von Aldehyden zu den entsprechenden Hydroxy-Verbindungen^{187, 188)} reduziert werden. Kornfeld und Mitarbb.¹⁷⁰⁾ haben in ihrer Totalsynthese der Lysergsäure verschiedene Aldehydreduktionen mit Natriumborhydrid ausgeführt. So konnte die Verbindung XI ohne Angriff der Epoxydgruppe zum Alkohol XII reduziert werden.



Da das Natriumborhydrid in Wasser und Methanol sehr gut löslich ist, hat es in der Zuckerchemie ausgedehnte Anwendung gefunden. Diejenigen Zucker, welche in der Aldehydform vorliegen, reagieren sehr schnell. Die Desoxyzucker sind in der Regel reaktionsfreudiger als die normalen Analogen¹⁸⁹⁾. Die glykosidischen Bindungen werden im Verlauf solcher Reduktionen nicht gespalten. Das Reduktionsprodukt von Glucose⁹¹⁾ konnte wegen der Bildung borhaltiger Verbindungen nicht isoliert werden. Bei der Reduktion von 2,3,5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannose entstand eine definierte borhaltige Verbindung, das Hemimethborat des entsprechenden Mannitols¹⁹⁰⁾.

Da solche Komplexe bei der Reduktion von Zuckerderivaten stets zu erwarten sind, empfiehlt es sich bei der Aufarbeitung die speziell für Zucker entwickelten Methoden anzuwenden^{111, 140, 188)}. Neben der Reduktion verschiedener Aldosen¹⁹¹⁻¹⁹⁷⁾, der Phosphorsäureester von Aldosen¹⁹⁸⁻²⁰¹⁾, verschiedener Desoxyzucker²⁰²⁻²⁰⁵⁾ und Aminozucker²⁰⁶⁻²⁰⁸⁾ wurde eine Serie von Polysacchariden²⁰⁹⁻²¹⁸⁾ reduziert.

¹⁸⁷⁾ N. L. McNiven, Chem. and Ind. 1957, 1296.

¹⁸⁸⁾ R. E. Harman, N. G. Brink, E. A. Ham u. L. H. Barrett, AP 2847412 (Merck and Co., Inc.); C. A. 53, 1414 [1959]; AP 2847425.

¹⁸⁹⁾ J. B. Lee, Chem. and Ind. 1959, 1455.

¹⁹⁰⁾ L. A. Boggs, Abstr. 136th Meeting Amer. chem. Soc. 1959, 6-D.

¹⁹¹⁾ P. Andrews, L. Hough u. J. K. N. Jones, J. Amer. chem. Soc. 77, 125 [1955].

¹⁹²⁾ H. Zinner u. C. G. Dässler, Chem. Ber. 93, 1597 [1960].

¹⁹³⁾ D. L. MacDonald, H. O. L. Fischer u. C. E. Ballou, J. Amer. chem. Soc. 78, 3720 [1956].

¹⁹⁴⁾ L. Vargha, L. Toldy u. E. Kasztreiner, Acta chim. Acad. Sci. hung. 19, 295 [1959].

¹⁹⁵⁾ P. A. J. Gorin, J. org. Chemistry 24, 49 [1959].

¹⁹⁶⁾ R. D. Guthrie u. J. Honeyman, J. chem. Soc. [London] 1959, 853.

¹⁹⁷⁾ C. E. Ballou, J. Amer. chem. Soc. 82, 2585 [1960].

¹⁹⁸⁾ C. E. Ballou, H. O. L. Fischer u. D. L. MacDonald, ebenda 77, 5967 [1955].

¹⁹⁹⁾ J. G. Muffatt u. H. G. Khorana, ebenda 78, 883 [1956].

²⁰⁰⁾ J. Baddiley, J. G. Buchanan u. B. Carss, J. chem. Soc. [London] 1957, 4058.

²⁰¹⁾ J. N. Baxter, A. S. Perlman u. F. J. Simpson, Canad. J. Biochem. Physiol. 37, 199 [1959]; Chem. Zbl. 1959, 13799.

²⁰²⁾ C. Fouquey, J. Polonsky, E. Lederer, O. Westphal u. O. Lüderitz, Nature [London] 182, 944 [1958].

²⁰³⁾ S. David u. P. Jaymond, Bull. Soc. chim. France 1959, 157.

²⁰⁴⁾ O. Westphal u. St. Stirm, Liebigs Ann. Chem. 620, 8 [1959].

²⁰⁵⁾ Cl. Fouquey, J. Polonsky u. E. Lederer, Bull. Soc. chim. France 1959, 803.

²⁰⁶⁾ S. A. Barker, A. B. Foster, M. Stacey u. J. M. Webber, J. chem. Soc. [London] 1958, 2218.

²⁰⁷⁾ L. Hough, J. K. N. Jones u. D. L. Mitchell, Canad. J. Chem. 37, 725 [1959].

²⁰⁸⁾ K. L. Rinehart jr., A. D. Argoudelis, T. P. Culbertson, W. S. Chilton u. K. Streigler, J. Amer. chem. Soc. 82, 2970 [1960].

²⁰⁹⁾ S. A. Barker, E. J. Bourne, G. C. Hewitt u. M. Stacey, J. chem. Soc. [London] 1955, 3737.

²¹⁰⁾ St. Peat, W. J. Whelan u. J. G. Roberts, ebenda 1956, 2258.

²¹¹⁾ A. Linker, K. Meyer u. Ph. Hoffman, J. biol. Chemistry 219, 13 [1956].

²¹²⁾ L. Hough, J. K. N. Jones u. E. L. Richards, Chem. and Ind. 1953, 1064.

²¹³⁾ W. J. Whelan u. K. Morgan, ebenda 1955, 1449.

²¹⁴⁾ E. Dryselius, B. Lindberg u. O. Theander, Acta chem. scand. 11, 663 [1957].

²¹⁵⁾ R. Schaffer u. H. S. Isbell, J. Amer. chem. Soc. 81, 2178 [1959].

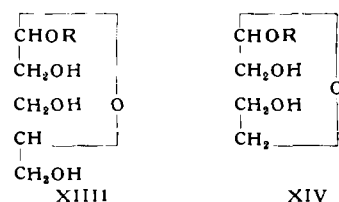
²¹⁶⁾ P. A. J. Gorin u. J. F. T. Spencer, Canad. J. Chem. 37, 499 [1959].

²¹⁷⁾ T. J. Painter, ebenda 38, 112 [1960].

²¹⁸⁾ J. K. N. Jones u. P. E. Reid, ebenda 38, 944 [1960].

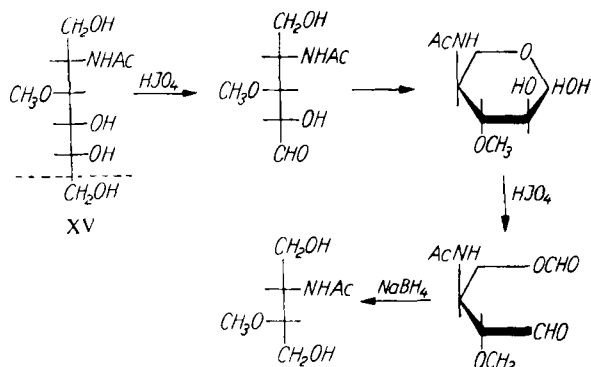
Eine Übersicht²¹⁹⁾ behandelt die Methoden zur Bestimmung der Carbonylgruppen in Cellulose. Die Reduktion von Streptomycin-Salzen wurde von verschiedenen Forschern beschrieben^{84, 220, 221)}.

Zahlreiche Arbeiten, die wir nur auszugsweise angeben, befassen sich mit der Reduktion von Dialdehyden, welche durch vorangegangene Oxydation von Zuckern mit Natriumperjodat²²²⁻²²⁷⁾ oder Bleitetraacetat²²⁸⁻²³¹⁾ entstanden sind. Eine neue Methode zur Strukturaufklärung von Glykosiden wurde mittels dieser Reaktionsfolge von Abdel-Akher und Mitarbb.²³²⁾ entwickelt. Die durch Perjodat-Oxydation entstandenen Dialdehyde von Hexopyranosiden und Pentofuranosiden ergeben bei der nachfolgenden Reduktion den gleichen Alkohol XIII, da die Oxydation von Pyranosiden mit Perjodat zur Eliminierung eines C-Atoms führt. Pentapyranoside liefern deshalb Alkohole vom Typus XIV.



Die Arbeiten von Viscontini und Mitarbb.²³³⁻²³⁵⁾ haben zu einer Mikrobestimmung der Ringstruktur des Zuckerteils von Nucleosiden geführt.

Ein eleganter Abbau²²⁷⁾ hat die Größe des Ausgangsmaterials XV durch zweimalige Oxydation mit Perjodat wie folgt bewiesen:



Uronsäuren wurden als Natrium- oder Calciumsalze selektiv an der Aldehydgruppe reduziert, wobei das Reaktionsprodukt direkt laktonisierte^{111, 230)}. Die direkte Bildung von Laktonen wird, wie wir bei der Reduktion von Ketosäuren und Ketoestern noch sehen werden, im Verlauf von Reduktionen mit komplexen Borhydriden sehr

²¹⁹⁾ H. Stübchen-Kircher, Österr. Chem.-Ztg. 61, 132 [1960].

²²⁰⁾ S. M. Mamiofe, Z. T. Sinitsyna u. A. S. Khokhlöv, Med. Prom. SSSR 11, 16 [1957]; C.A. 52, 10500 [1958].

²²¹⁾ Z. Synowiedzki, Poin. P. 41 620 (Instytut Antybiotyki); C.A. 54, 2200 [1960].

²²²⁾ R. U. Lemieux u. J. P. Barrette, Canad. J. Chem. 37, 1964 [1959].

²²³⁾ M. Viscontini u. S. Huwyler, Helv. chim. Acta 43, 782 [1960].

²²⁴⁾ T. Francis u. A. S. Perlman, Canad. J. Chem. 37, 1229 [1959].

²²⁵⁾ L. Fabbri u. A. Franchi, Ann. Chimica (Roma) 49, 894 [1959].

²²⁶⁾ J. K. Hamilton, G. W. Huffman u. F. Smith, J. Amer. chem. Soc. 81, 2176 [1959].

²²⁷⁾ A. B. Foster, D. Horton, N. Salim, M. Stacey u. J. M. Webber, J. chem. Soc. [London] 1960, 2587.

²²⁸⁾ C. E. Ballou u. H. O. L. Fischer, J. Amer. chem. Soc. 75, 3673 [1953].

²²⁹⁾ A. S. Perlman u. C. Brice, Canad. J. Chem. 34, 541 [1956].

²³⁰⁾ P. A. J. Gorin u. A. S. Perlman, ebenda 34, 693 [1956].

²³¹⁾ A. J. Charlson, P. A. J. Gorin u. A. S. Perlman, ebenda 35, 365 [1957].

²³²⁾ M. Abdel-Akher, J. E. Cadotte, R. Montgomery, F. Smith, J. W. Van Cleve u. B. A. Lewis, Nature [London] 171, 474 [1953].

²³³⁾ M. Viscontini, D. Hoch u. P. Karrer, Helv. chim. Acta 38, 642 [1955].

²³⁴⁾ M. Viscontini, D. Hoch, M. Marti u. P. Karrer, ebenda 38, 646 [1955].

²³⁵⁾ M. Viscontini, O. Leutenegger u. P. Karrer, ebenda 38, 909 [1955].

oft beobachtet. Bei der Reduktion der D-Arabo-penturon-säure²³⁰) wurde papierchromatographisch auch die Bildung einer geringen Menge Arabitol festgestellt.

Kaliumborhydrid wird zur Reduktion von Aldehyden seltener als NaBH₄ verwendet. Sein Reduktionsvermögen entspricht demjenigen von Natriumborhydrid²³⁰). U.a. ist die Reduktion von Chloralhydrat und von m-Nitrobenzaldehyd zu den entsprechenden Alkoholen ohne Angriff der Halogen- bzw. Nitrogruppe bekannt geworden. Im Vergleich zu den analogen Reduktionen mit NaBH₄ war die Ausbeute bei der Reduktion des Chloralhydrats schlechter und beim p-Nitrobenzaldehyd besser als beim NaBH₄²³⁷). Eine Reihe von Aldosen wurde mit KBH₄ von Bragg und Hough²³⁸) reduziert. Bei der Reduktion von β-Hydroxy-β-methyl-glutaraldehydsäure mit KBH₄ in Wasser wurde D,L-Mevalonsäure in guter Ausbeute erhalten, wobei die Säuregruppe nicht angegriffen wurde²³⁹).

Natrium-trimethoxyborhydrid reduziert sowohl aliphatische als auch aromatische Aldehyde⁷). Bemerkenswert ist die Reduktion des Zimtaldehyds zu Zimtalkohol, da NaBH₄ unter den Reaktionsbedingungen auch die Doppelbindung dieser Substanz reduziert.

Lithiumborhydrid kann für die Reduktion von aliphatischen und aromatischen Aldehyden ebenfalls verwendet werden⁸). Es ist jedoch weniger selektiv als NaBH₄, denn LiBH₄ vermag auch Estergruppen und gewisse tertiäre Amide zu reduzieren.

Bei der Reduktion von verschiedenen substituierten 3-Indolaldehyden mit LiBH₄ wurde einzig die Aldehydgruppe reduziert, die O-Acetyl-, N-Acetyl- und Benzoylgruppe jedoch intakt gelassen²³⁹).

Die Verwendung der Erdalkaliborhydride^{11,12,240,241}) und des Aluminiumborhydrids^{13,14}) für Aldehyd-Reduktionen ist höchstens von theoretischem Interesse, weil diese Borhydride nicht das carbonyl-spezifische Reduktionsvermögen aufweisen wie Natrium- bzw. Kaliumborhydrid.

Ketone

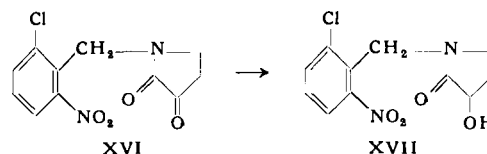
Zahlreiche aliphatische^{37,242-244}), alicyclische^{96,245-249}) aromatische^{250,251}) und heterocyclische Ketone²⁵²⁻²⁵⁵) wurden mit Natriumborhydrid zu den entsprechenden sekundären Alkoholen reduziert. Die meisten Ketone werden im Unterschied zu den Aldehyden relativ langsam reduziert^{27,163}). Eine Ausnahme bilden diejenigen Ketone, die in α-Stellung zur Carbonylgruppe eine stark elektro-negative Gruppe besitzen.

Der Einfluß der Konfiguration auf die Reaktivität der Ketogruppe wurde u. a. von Lutz und Weiss²⁵⁶) gezeigt. Die leichtere Reduzierbarkeit des trans-Chalcons gegenüber dem cis-Isomeren wird auf die größere sterische Hinderung im letzteren zurückgeführt.

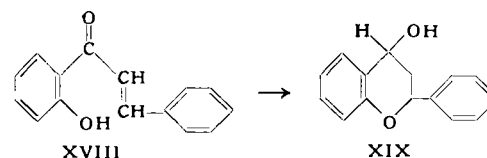
- ²³⁵) H. Eggerer, F. Lynen, E. Rauenbusch u. I. Kessel, *Liebigs Ann. Chem.* 608, 71 [1957].
²³⁷) M. D. Banus, R. W. Bragdon u. A. A. Hinckley, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 3848 [1954].
²³⁸) P. D. Bragg u. L. Hough, *J. chem. Soc. [London]* 1957, 4347.
²³⁹) D. E. Ames, R. E. Bowman, D. D. Evans u. W. A. Jones, ebenda 1956, 1984.
²⁴⁰) Chinoïn Gyógyszer R.T., EP 795131.
²⁴¹) G. Hesse u. H. Jäger, *Chem. Ber.* 92, 2022 [1959].
²⁴²) R. E. Bowman u. C. S. Franklin, *J. chem. Soc. [London]* 1957, 1583.
²⁴³) J. R. Geigy AG., EP 781438; C.A. 52, 10208 [1958].
²⁴⁴) I. Hagedorn, U. Eholzer u. A. Lüttringhaus, *Chem. Ber.* 93, 1584 [1960].
²⁴⁵) D. Elad u. D. Ginsburg, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 3691 [1956].
²⁴⁶) Ch. Sannière, C. Neuville u. J. J. Panouse, *Bull. Soc. chim. France* 1958, 635.
²⁴⁷) J. N. Chatterjea, *J. Indian chem. Soc.* 35, 37 [1958].
²⁴⁸) A. C. Cope, M. Brown u. H. H. Lee, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 2855 [1958].
²⁴⁹) D. D. Phillips u. T. B. Hill, ebenda 80, 3663 [1958].
²⁵⁰) R. B. Moffett, B. D. Tiffany, B. D. Aspergren u. R. V. Heizelman, ebenda 79, 1687 [1957].
²⁵¹) O. Dann u. G. Benedick, *Z. Naturforsch.* 12b, 791 [1957].
²⁵²) B. Witkop, *J. chem. Soc. [London] Spec. Publ. No. 3*, 60 [1955].
²⁵³) Merck & Comp. Inc., EP 803401; C.A. 53, 7203 [1959].
²⁵⁴) G. Omodt u. O. Givold, *J. Amer. pharm. Assoc.* 49, 153 [1960].
²⁵⁵) M. M. Janot, R. Goutarel u. A. Le Hir, FP 1199433 (Lab. Gobey).
²⁵⁶) R. E. Lutz u. J. O. Weiss, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 1813 [1955].

Die Verwendung von NaBH₄ anstelle von LiAlH₄ für Keton-Reduktionen ist angezeigt, wenn gleichzeitig weitere funktionelle Gruppen wie die Amido-²⁵⁷⁻²⁵⁹), die Carboxyl-, die Epoxy-^{170,260}), die Ester-, die Lacton-^{261,262}), die Mercapto-^{263,264}), die Nitro-²⁶⁵⁻²⁶⁸) und die Nitrilgruppe²⁶⁹) sowie gewisse Doppelbindungen²⁷⁰⁻²⁷²) im Molekül vorhanden sind. Die Lactongruppe, mit Ausnahme der Zuckersäurelactone^{110,111}) ist gegen NaBH₄, nicht aber gegen LiAlH₄ beständig. Die Beispiele der Ketonreduktion herzwirksamer Glykoside und Aglykone²⁷³⁻²⁸¹) sowie gewisser Krötengifte¹⁸⁵) dienen als experimentelle Bestätigung.

Ein Keton-Beispiel, das den Unterschied der Reaktionsfähigkeit von NaBH₄ und LiAlH₄ sehr deutlich zeigt, ist das Pyrrolidin-Derivat XVI. Mit Alkaliborhydrid wird selektiv nur die Ketogruppe reduziert²⁸²). Die Verbindung XVII kann nur mit komplexen Borhydriden erhalten werden.



Bei der Reduktion von 2'-Hydroxychalcon (XVIII) mit NaBH₄ erhält man im Gegensatz zur Reduktion mit LiAlH₄ einen gleichzeitigen Ringschluß zum Pyranring, und man isoliert als Reaktionsprodukt das Flavan XIX²⁸³).



Verschiedene α-Phenylhydrazoketone konnten mit NaBH₄ ohne Angriff der Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung zu den entsprechenden Alkoholen reduziert werden. In manchen Fällen waren aber diese Alkohole instabil, so daß gleichzeitig eine reduktive Cyclisierung eintrat²⁴²). Bei der Reduktion von Dihydrolumisan-tonin, einem Belichtungsprodukt von Santonin, wurde im Verlauf der Reduktion einer Wasserabspaltung beim Reaktionsprodukt beobachtet²⁸⁴), die auf die zu große Spannung im Molekül zurückgeführt wird.

- ²⁵⁷) F. V. Brutcher jr. u. W. D. Vanderwerff, *J. org. Chemistry* 23, 146 [1958].
²⁵⁸) G. Erhardt, I. Hennig, E. Lindner u. H. Ott, DBP 1064049 (Farbwerke Hoechst); *Chem. Zbl.* 1960, 6589.
²⁵⁹) G. Erhardt, I. Hennig, E. Lindner u. H. Ott, DBP 1065406 (Farbwerke Hoechst).
²⁶⁰) D. H. R. Barton u. M. Mousseron-Canet, *J. chem. Soc. [London]* 1960, 271.
²⁶¹) W. G. Dauben, P. D. Hance u. W. K. Hayes, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 4609 [1955].
²⁶²) R. Fuchs u. C. A. VanderWerf, ebenda 76, 1631 [1954].
²⁶³) C. G. Overberger u. A. Lebovits, ebenda 77, 3675 [1955].
²⁶⁴) C. G. Overberger u. A. Lebovits, ebenda 78, 4792 [1956].
²⁶⁵) J. Blair u. G. T. Newbold, *Chem. and Ind.* 1955, 93; *J. chem. Soc. [London]* 1955, 2871.
²⁶⁶) H. Mouren u. P. Chovin, FP 1167651 (Rhône-Poulenc); *Chem. Zbl.* 1960, 2621.
²⁶⁷) H. Mouren u. P. Chovin, FP 1197663 (Rhône-Poulenc).
²⁶⁸) R. Hodges u. R. A. Raphael, *J. chem. Soc. [London]* 1960, 50.
²⁶⁹) A. Nickon u. L. F. Fieser, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 5566 [1952].
²⁷⁰) R. H. Eastman u. St. K. Freeman, ebenda 77, 6642 [1955].
²⁷¹) J. N. Nazarov u. J. A. Gurvič, *J. allg. Chem. (russ.)* 29, 467 [1959].
²⁷²) H. G. Leemann u. S. Fabbri, *Helv. chim. Acta* 42, 2696 [1959].
²⁷³) H. P. Sigg, Ch. Tamm u. T. Reichstein, ebenda 36, 985 [1953].
²⁷⁴) O. Schindler, ebenda 38, 538 [1955].
²⁷⁵) H. P. Sigg, Ch. Tamm u. T. Reichstein, ebenda 38, 166 [1955].
²⁷⁶) M. Okada u. A. Yamada, *Pharm. Bull.* 4, 420 [1956].
²⁷⁷) A. Gubler u. Ch. Tamm, *Helv. chim. Acta* 41, 297 [1958].
²⁷⁸) Ch. Tamm u. A. Gubler, ebenda 41, 1762 [1958].
²⁷⁹) Ch. Tamm u. A. Gubler, ebenda 42, 239 [1959].
²⁸⁰) R. Tschesche u. G. Grimmer, *Chem. Ber.* 93, 1477 [1960].
²⁸¹) A. Yamada, *Chem. pharm. Bull. (Japan)* 8, 18 [1960].
²⁸²) Ph. L. Southwick u. S. E. Cremer, *J. org. Chemistry* 24, 753 [1959].
²⁸³) R. Bognár u. M. Rákosi, *Acta chim. Acad. Sci. hung.* 13, 217 [1957] (C.A. 52, 11831 [1957]); *Magyar Kémiai Folyóirat* 64, 111 [1958].
²⁸⁴) W. Cocker, K. Crowley, J. T. Edward, T. B. H. McMurry u. E. R. Stuart, *J. chem. Soc. [London]* 1957, 3416.

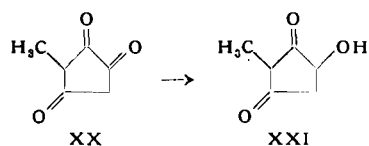
Gewöhnlich wurden die Ketone in Methanol oder Äthanol und in wäßrigen Alkoholen reduziert. Dabei ist in Methanol schon Ketalbildung beobachtet worden²⁸⁵). In Äther schwerlösliche Ketone werden deshalb vorteilhaft mit NaBH₄ in höheren Alkoholen reduziert.

Ketosen werden mit den Alkaliborhydriden langsamer reduziert als Aldosen, wie u. a. *Bragg* und *Hough*²⁸⁸) zeigen konnten, indem sie die Reduktionsgeschwindigkeit von Dihydroxyaceton mit derjenigen von D-Glycerinaldehyd und die von D-Fructose mit derjenigen von D-Glucose bzw. D-Mannose verglichen. Dieser Unterschied hängt mit der zunehmenden sterischen Hinderung der Carbonylgruppe in Ketosen durch die Nachbarsubstituenten zusammen^{140, 286}). Die langsame Reduktion der 3-O- α -D-Glucopyranosyl-D-fructose, verglichen mit der von D-Fructose, dient als experimenteller Beweis dieser Annahme. Maltulose (4-O- α -Glucopyranosyl-D-fructose) konnte darum auch während 9 h überhaupt nicht mehr reduziert werden²¹⁰).

Eine Abbaumethode von Ketosen, bei der die Abbauprodukte zur Identifizierung mit NaBH₄ reduziert werden, entwickelten *MacDonald* und *Fischer*²⁸⁷). Bei der Nacharbeitung der Reduktion von Seyllo-mesoinose²⁸⁸) mit NaBH₄ konnte *Weissbach*²⁸⁹) eine wohldefinierte Borverbindung isolieren, womit nochmals auf die Gefahr der Entstehung von borhaltigen Verbindungen bei der Reduktion von Zuckern hingewiesen sei.

Vereinzelte wurden auch Thioketone mit NaBH₄ zu den Thiolen reduziert²⁹⁰).

Kaliumborhydrid wurde verschiedentlich^{237, 291–298}) für die selektive Ketonreduktion verwendet. Bei der Reduktion von Benzalacetophenon und von Dibenzalacetophenon war allerdings ein molares Verhältnis von 2:1 notwendig²⁹⁹). Bei der Reduktion von 2-Methyl-1.2.4-cyclopentantrion (XX) wurde nur die eine, nämlich die sterisch günstigste Ketogruppe reduziert, und es entstand XXI²⁹⁹).



Natrium-trimethoxyborhydrid wurde speziell zur Reduktion von cyclischen Ketonen verwendet³⁰⁰). Es wirkt stereospezifischer als NaBH₄. Bei der Reduktion von 4-Methyl-cyclohexanon und 2-Methyl-cyclohexanon wurden die trans-Isomeren in Ausbeuten von 88 bzw. 99% erhalten³⁰¹). Mit NaBH₄ in Methanol waren die Ausbeuten 75 bzw. 69%.

In letzter Zeit wurde durch Arbeiten auf dem Steroidgebiet bekannt, daß das Lithium-tri-tert.-butoxy-aluminiumhydrid³⁰²) sich durch enorme Stereospezifität aus-

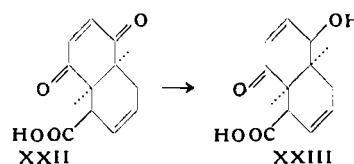
zeichnet³⁰³). Mit diesem Reagens kann die größte Ausbeute an einem Stereoisomeren erhalten werden.

Auch LiBH₄ wurde gelegentlich zur Reduktion von Ketonen verwendet^{130, 304}). Anstelle von festem Lithiumborhydrid wurde verschiedentlich auch die Kombination von Natrium- oder Kaliumborhydrid und geeigneten Lithiumsalzen gebraucht^{305, 306}).

Calciumborhydrid, das dank seines größeren Reduktionsvermögens speziell zur Reduktion von Estergruppen in Gegenwart von Nitrogruppen verwendet wird, wurde von *Földi*³⁰⁷) zur Reduktion von γ -Acetylpyridin verwendet (vgl. Kap. 8).

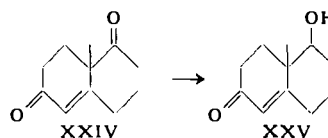
Diketone und Chinone

Aliphatische, alicyclische und aromatische Diketone werden mit der doppelten Menge komplexer Borhydride in der Regel zu den entsprechenden Diolen reduziert^{107, 308–313}). So ergibt beispielsweise 2,5-Hexandiol in guter Ausbeute³¹). Die Reduktion von Benzil mit NaBH₄ führt zum Gemisch der zwei stereoisomeren Diolen, die chromatographisch getrennt werden können³¹⁴). *Woodward* und Mitarbeiter³¹⁵) haben bei der Totalsynthese des Reserpins das Addukt aus Benzochinon und Vinylacrylsäure (XXII) selektiv an der sterisch weniger gehinderten Ketogruppe reduzieren und als Reaktionsprodukt XXIII isolieren können.



Analoge selektive Reduktionen konnten in der Folge auch von anderen Autoren^{316–320}) erzielt werden.

Die langsame Reduktion von Δ^4 -3-Ketosteroiden³²¹) findet Analoga^{316, 322}) z. B. bei der selektiven Reduktion von XXIV mit NaBH₄ zu XXV.



²⁸⁵) H. Irie, Y. Tsuda u. S. Uyeo, ebenda 1959, 1446.

²⁸⁶) O. Theander, Acta chem. scand. 12, 1883 [1958].

²⁸⁷) D. L. MacDonald u. H. O. L. Fischer, J. Amer. chem. Soc. 77, 4348 [1955].

²⁸⁸) D. Reymond, Helv. chim. Acta 40, 492 [1957].

²⁸⁹) A. Weissbach, J. org. Chemistry 23, 329 [1958].

²⁹⁰) R. M. Dodson u. P. B. Sollman, AP 2753361 (Searle & Co.); C. A. 51, 2079 [1957]. AP 2763669; C. A. 51, 5134 [1957].

²⁹¹) M. Vaillant, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 234, 534 [1952].

²⁹²) G. Rio, Ann. Chimie 9, 182 [1954].

²⁹³) H. H. Szmant u. D. A. Irwin, J. Amer. chem. Soc. 78, 4386 [1956].

²⁹⁴) G. R. Ames u. W. Davey, J. chem. Soc. [London] 1957, 3480.

²⁹⁵) A. Le Hir u. E. W. Warnhoff, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 246, 1564 [1958].

²⁹⁶) K. Zeile u. A. Heusner, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 292, 238 [1959].

²⁹⁷) M. Julia, S. Julia u. C. Jeanmart, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 250, 4003 [1960].

²⁹⁸) R. Huys u. Y. Simon, Bull. Soc. roy. Sci. Liège 25, 89 [1956]; C. A. 50, 16664 [1956].

²⁹⁹) J. J. Panouse u. Ch. Sannié, Bull. Soc. chim. France 1955, 1036.

³⁰⁰) P. F. Wiley, K. Gerson, E. H. Flynn, M. V. Sigal jr. u. U. C. Quarck, J. Amer. chem. Soc. 77, 3676 [1955].

³⁰¹) W. G. Dauben, G. J. Fonken u. D. S. Noyce, ebenda 78, 2579 [1956].

³⁰²) H. C. Brown u. R. F. McFarlin, ebenda 78, 252 [1956].

³⁰³) A. A. Youssef, M. E. Baum u. H. M. Walborsky, ebenda 81, 4709 [1959].

³⁰⁴) F. Weygand, H. J. Bestmann, H. Ziemann, u. E. Klieger, Chem. Ber. 91, 1043 [1958].

³⁰⁵) P. Pastour u. E. Maréchal, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 243, 166 [1956].

³⁰⁶) D. G. Manly, A. Richardson jr., A. M. Stock, C. H. Tilford u. E. D. Amstutz, J. org. Chemistry 23, 373 [1958].

³⁰⁷) Z. Földi, Acta chim. Acad. Sci. hung. 19, 205 [1959].

³⁰⁸) H. Moureu, P. Chovin, R. Sabourin u. M. Ducros, Bull. Soc. chim. France 1956, 301.

³⁰⁹) N. K. Chaudhuri u. P. C. Mukharji, J. Indian chem. Soc. 33, 81 [1956].

³¹⁰) J. Hagedorn u. H. Tönjes, Pharmazie 12, 567 [1957].

³¹¹) D. G. Brooke u. J. C. Smith, J. chem. Soc. [London] 1957, 2732.

³¹²) J. Gierer u. B. Alfredsson, Chem. Ber. 90, 1240 [1957].

³¹³) A. A. P. G. Archer u. J. Harley-Mason, Proc. chem. Soc. [London] 1958, 285.

³¹⁴) L. F. Fieser, J. chem. Educat. 31, 291 [1954].

³¹⁵) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey u. R. W. Kierstead, J. Amer. chem. Soc. 78, 2023 [1956]; Tetrahedron 2, 1 [1958].

³¹⁶) J. D. Cocker u. T. G. Halsall, Chem. and Ind. 1956, 1275; J. chem. Soc. [London] 1957, 3441.

³¹⁷) K. W. Bentley u. A. F. Thomas, J. chem. Soc. [London] 1956, 1863.

³¹⁸) W. I. Taylor, AP 2877225 (Ciba).

³¹⁹) AP 2901483 (Ciba).

³²⁰) J. Warnant u. J. Prost-Marechal, DBP 1075112 (Lab. Franç. de Chim.).

³²¹) W. W. Zorbach, J. Amer. chem. Soc. 75, 6344 [1953].

³²²) J. N. Nazarov u. J. A. Gurvich, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1958, 371; C. A. 52, 12814 [1958].

Versuche zur Reduktion von 7,9-Diketo-perinaphthalin³²³) mit NaBH₄ oder LiAlH₄ und von trans-Dibenzoylstilben³²⁴) mit NaBH₄ mißlingen, was mit der starken sterischen Hinderung der Ketogruppen in diesen Molekülen in Verbindung gebracht wird.

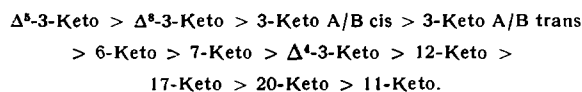
Die erste Chinon-Reduktion mit NaBH₄ wurde von Chaikin und Brown³¹) beschrieben. Bei der Reduktion von Anthrachinon gelang es jedoch nicht, ein borfreies Reaktionsprodukt zu isolieren. Bothner-By³²⁵) konnte das markierte Durohydrochinon, das durch Reduktion von markiertem Durochinon dargestellt wurde, isolieren. Er benutzte zur Zersetzung der Borkomplexe methanolische Salzsäure. In der Folge wurden weitere Chinone mit NaBH₄ oder NaBH(OCH₃)₃ in verschiedenen Lösungsmitteln erfolgreich reduziert^{326–329}).

9,10-Anthrachinon ließ sich bei Zimmertemperatur mit NaBH₄ in reinem Diglyme nicht reduzieren³³⁰). Mit peroxydhaltigem Diglyme erfolgte die Reduktion jedoch spontan. Man nimmt an, daß das Peroxyd das Lösungsmittel in Aldehyd zu spalten vermag, welcher Alkoxyborhydride bildet. Diese sind dann das eigentliche Reduktionsmittel. Eine Nachbearbeitung³³¹) ergab, daß Anthrachinon auch in reinem Diglyme bei Zimmertemperatur Anthrahydrochinon liefert. Nach unserer Ansicht sind solche Widersprüche auf die unterschiedliche Qualität des verwendeten NaBH₄ zurückzuführen. Gewisse Chargen von käuflichem NaBH₄ enthalten bis zu 5 % Natrium-trimethoxyborhydrid. Dieses besitzt bekanntlich ein stärkeres Reduktionsvermögen als reines NaBH₄.

Ein Gemisch von NaBH₄ und Bortrifluorid in Diglyme ist im Gegensatz zu separat hergestelltem Diboran imstande, Anthrachinon-Derivate zu den entsprechenden Anthracen-Derivaten zu reduzieren³³¹). So gibt beispielsweise Anthrachinon-2-carbonsäure das Anthracen-2-carbinol.

Steroide und Terpene

Die sterische Selektivität der Reduktion mit komplexen Borhydriden kommt am besten bei den Steroiden zum Ausdruck^{332–337}). In den meisten Fällen wird vorwiegend ein Epimeres gebildet. Beim Vergleich der relativen Geschwindigkeit bei der Reduktion verschiedener Ketosteroide hat Mateos³³⁸) folgende Reihenfolge aufgestellt:



Die Reduktion des 1-Keto-ätiensäure-methylesters ergab die 1 α -Hydroxyverbindung in guter Ausbeute³³⁹). Diese Stereospezifität ist insofern erstaunlich, als die 1-Ketogruppe bei Steroiden sehr gehindert ist.

2-Ketosteroide ergeben bei der Reduktion Gemische, bei denen der Anteil der 2 β -Hydroxyverbindung meist überwiegt^{334, 340, 341}).

3-Ketosteroide mit trans-Verknüpfung der Ringe A und B (allo- oder 5 α -Reihe, Cholestan-Typus) ergeben vorwiegend 3 β -Hydroxyverbindungen^{342–350}). 3-Ketosteroide mit cis-Verknüpfung der Ringe A und B (normale oder 5 α -Reihe, Koprostan-Typus) ergeben im Gegensatz dazu vorwiegend 3 α -Hydroxyverbindungen^{119, 342, 343, 351–358}).

Obwohl die 3-Ketogruppe zu den sterisch wenig gehinderten Ketogruppen der Steroidmolekel gezählt werden muß, reagiert diese weniger rasch als die Ketogruppe des Benzophenons³⁵⁹). Infolgedessen gelang es, die Aldehydgruppe des 3-Keto-bisnor-4-cholesten-22-aldehyds selektiv zu reduzieren.

Die Δ^5 -ungesättigten 3-Ketoverbindungen werden vorwiegend zu den 3 β -Alkoholen reduziert^{335, 342, 344, 360, 361}). Wenn die Doppelbindung aber zur 3-Ketogruppe konjugiert ist, wie im Δ^4 -Cholestenon, werden Gemische der beiden 3-Isomeren erhalten^{362–366}), in gewissen Fällen werden jedoch vorwiegend 3 β -Hydroxyverbindungen erhalten^{321, 342, 367–370}), wobei das verwendete Lösungsmittel auf den Reaktionsverlauf einen wesentlichen Einfluß ausübt³⁷⁰).

Die Reduktion von 5-Brom-5 α -cholestanon-(4) mit NaBH₄ ergab vorwiegend die 5 α -Brom-4 α -hydroxy-Verbindung³⁷¹). 6-Ketosteroide der 5 α -Reihe ergeben hauptsächlich den 6 β -Alkohol^{372–378}). Die Reduktion von

³²³) M. Goldman, J. Amer. chem. Soc. 76, 4032 [1954].

³²⁴) R. E. Lutz, C. R. Bauer, R. G. Lutz u. J. S. Gillespie, J. org. Chemistry 20, 218 [1955].

³²⁵) A. A. Bothner-By, J. Amer. chem. Soc. 75, 728 [1953].

³²⁶) B. Lindberg u. J. Paju, Svensk kem. Tidskr. 65, 9 [1953].

³²⁷) K. Nakanishi, H. Kakisawa u. Y. Hirata, J. Amer. chem. Soc. 77, 3169 [1955].

³²⁸) A. Etienne u. Y. Lepage, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 240, 1233 [1955].

³²⁹) E. J. Moriconi, F. T. Wallenberger u. W. F. O'Connor, J. org. Chemistry 24, 86 [1959].

³³⁰) G. S. Panson u. C. E. Weill, ebenda 22, 120 [1957].

³³¹) D. S. Bapat, B. C. Subba Rao, M. K. Unni u. K. Venkataraman, Tetrahedron Letters 1960, No 5, 15.

³³²) S. Bernstein, R. H. Lenhard u. J. H. Williams, J. org. Chemistry 18, 1166 [1953].

³³³) J. K. Norymberski u. G. F. Woods, J. chem. Soc. [London] 1955, 3426.

³³⁴) W. G. Dauben, E. J. Blanz jr., J. Jiu u. R. A. Micheli, J. Amer. chem. Soc. 78, 3752 [1956].

³³⁵) O. H. Wheeler u. J. L. Mateos, Chem. and Ind. 1957, 395; Canad. J. Chem. 36, 1049 [1958].

³³⁶) O. H. Wheeler u. J. L. Mateos, Canad. J. Chem. 36, 1431 [1958].

³³⁷) A. Hajós u. O. Fuchs, Acta chim. Acad. Sci. hung. 21, 137 [1959].

³³⁸) J. L. Mateos, J. org. Chemistry 24, 2034 [1959].

³³⁹) W. Schlegel u. Ch. Tamm, Helv. chim. Acta 40, 160 [1957].

³⁴⁰) J. C. Sheehan u. W. F. Erman, J. Amer. chem. Soc. 79, 6050 [1957].

³⁴¹) J. Fishman, Chem. and Ind. 1958, 1556.

³⁴²) W. G. Dauben, R. A. Micheli u. J. F. Eastham, J. Amer. chem. Soc. 74, 3852 [1952].

³⁴³) A. H. Soloway, A. S. Deutsch u. T. F. Gallagher, ebenda 75, 2356 [1953].

³⁴⁴) H. J. Ringold u. G. Rosenkranz, J. org. Chemistry 22, 602 [1957].

³⁴⁵) A. Bowers, H. J. Ringold u. R. I. Dorfman, J. Amer. chem. Soc. 79, 4556 [1957].

³⁴⁶) Th. Rull u. G. Ourisson, Bull. Soc. chim. France 1958, 1573.

³⁴⁷) C. S. Barnes, Australian J. Chem. 11, 546 [1958].

³⁴⁸) J. F. Eastham, G. B. Miles u. Ch. A. Krauth, J. Amer. chem. Soc. 81, 3114 [1959].

³⁴⁹) F. Mukawa, Proc. Imp. Acad. [Tokyo] 35, 388 [1959]; C.A. 54, 9991 [1960].

³⁵⁰) M. E. Heer, AP 2861087 (Upjohn Comp.); C.A. 53, 7252 [1959].

³⁵¹) C. W. Shoppee, R. J. Bridgwater, D. N. Jones u. G. H. R. Summers, J. chem. Soc. [London] 1956, 2492.

³⁵²) N. N. Suvorov, Z. A. Yaroslavtseva, L. V. Sokolova, L. M. Morozovskaya, Zh. D. Ovchinnikova, V. S. Murasheva, F. Ya. Leibel'man u. M. A. Vorob'ev, Med. Prom. SSSR 12, No. 2, 7 [1958]; C.A. 53, 15125 [1959].

³⁵³) G. S. Fonken, J. org. Chemistry 23, 1075 [1958].

³⁵⁴) H. Hirschmann u. M. A. Daus, ebenda 24, 1114 [1959].

³⁵⁵) N. N. Suvorov u. J. E. A. Jaroslavieva, J. allg. Chem. (russ.) 29, 2889 [1959].

³⁵⁶) D. J. Collins, J. chem. Soc. [London] 1959, 3919.

³⁵⁷) J. A. Hogg, A. H. Nathan, D. A. Lytle u. A. R. Hanze, AP 2701808; C.A. 50, 5787 [1956].

³⁵⁸) A. H. Nathan u. J. A. Hogg, AP 2751397; C.A. 51, 1316 [1957].

³⁵⁹) E. H. Jensen u. W. A. Struck, Analytic Chem. 27, 271 [1955].

³⁶⁰) A. Bowers u. H. J. Ringold, J. Amer. chem. Soc. 81, 424 [1959].

³⁶¹) N. W. Atwater, ebenda 82, 2847 [1960].

³⁶²) C. Djerassi, H. Bendas u. A. Segaloff, J. org. Chemistry 21, 1056 [1956].

³⁶³) S. Bernstein, St. M. Stolar u. M. Heller, ebenda 22, 472 [1957].

³⁶⁴) B. Ellis, D. Patel u. V. Petrow, J. chem. Soc. [London] 1958, 800.

³⁶⁵) A. Bowers, M. B. Sánchez u. H. J. Ringold, J. Amer. chem. Soc. 81, 3702 [1959].

³⁶⁶) M. Uchibayashi, Chem. pharm. Bull. Japan 8, 122 [1960].

³⁶⁷) B. Camerino u. C. G. Alberti, Gazz. chim. ital. 85, 51 [1955].

³⁶⁸) C. Djerassi, A. J. Manson u. H. Bendas, Tetrahedron 1, 22 [1957].

³⁶⁹) E. A. Brown, R. D. Muir u. J. A. Cella, J. org. Chemistry 25, 96 [1960].

³⁷⁰) B. Pelc, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 25, 309 [1960].

³⁷¹) C. W. Shoppee, M. E. H. Howden, R. W. Killick u. G. H. R. Summers, J. chem. Soc. [London] 1959, 630.

³⁷²) J. H. Pierce, H. C. Richards, C. W. Shoppee, R. J. Stephenson u. G. H. R. Summers, ebenda 1955, 694.

³⁷³) P. Ziegler, Canad. J. Chem. 34, 1528 [1956].

³⁷⁴) E. J. Corey u. G. A. Gregoriou, J. Amer. chem. Soc. 81, 3127 [1959].

³⁷⁵) S. J. Angyal u. R. J. Young, ebenda 81, 5251 [1959].

³⁷⁶) D. N. Jones u. G. H. R. Summers, J. chem. Soc. [London] 1959, 2594.

³⁷⁷) G. F. Marrian u. A. Sneddon, Biochem. J. 74, 430 [1960].

³⁷⁸) F. Sondheimer u. G. Rosenkranz, AP 2759930 (Syntex S.A.); C.A. 51, 2896 [1957].

11₃₃₂₋₃₇₉₋₃₉₁), 16₃₉₂₋₃₉₅) und 17-Ketosteroiden^{333, 396-412}) liefert vorwiegend eine β -ständige Hydroxylgruppe. Auch die 20-Ketosteroide werden, im Gegensatz zur Reduktion dieser Körperklasse mit LiAlH_4 in die 20 β -Hydroxyverbindungen übergeführt^{333, 413-430}).

Die 11 β -Hydroxylgruppe (axial) wird als weniger stabil als die 11 α -Hydroxylgruppe (äquatorial) betrachtet. Darum sollte man annehmen, daß die Reduktion der 11-Keto-

gruppe vorzugsweise 11 α -Hydroxyverbindungen ergeben würde. Auf Grund der experimentellen Ergebnisse bei der Reduktion mit LiAlH_4 und mit den komplexen Borhydriden kann jedoch geschlossen werden, daß die sterischen Effekte über die energetischen dominieren und der Angriff des Hydrids von der Rückseite des Moleküls erfolgt. Der Angriff von der Vorderseite mag in gewissen Fällen möglich sein, was dann in der Bildung von 11 α -Epimeren zum Ausdruck kommt.

7-Ketosteroide werden vorzugsweise zu den entsprechenden 7 α -Hydroxyverbindungen reduziert^{334, 431-436}). Bei der Reduktion von 12-Ketosteroiden⁴³⁷⁻⁴³⁹) mit komplexen Borhydriden scheinen sich beide Epimeren zu bilden.

Nach Brown und Mitarbb.^{440, 441}) ist das Lithium-tert.-butoxy-aluminiumhydrid ein äußerst selektiv wirkendes Reduktionsmittel. Auf Ketosteroide angewendet^{336, 442-445}), wurden äußerst günstige Resultate erhalten (vgl. Tab. 5).

Reduzierte Verbindung	% Äquatoriales Epimeres	
	mit NaBH_4	mit $\text{Li}[\text{AlH}(\text{tert.-OC}_4\text{H}_9)_3]$
Cholestanon-(3) . . .	85	98,5
Koprostanon-(3) . . .	87	96,5
Cholesten-(5)-on-(3)	83	100
Cholesten-(4)-on-(3)	95	100

Tabelle 5. Stereospezifität der Reduktion von Ketosteroiden mit NaBH_4 und mit $\text{Li}[\text{AlH}(\text{tert.-OC}_4\text{H}_9)_3]$ ³³⁶)

Die Ketone von Terpenen zeigten das gleiche unterschiedliche Reaktionsvermögen wie diejenigen der Steroide⁴⁴⁶⁻⁴⁶¹).

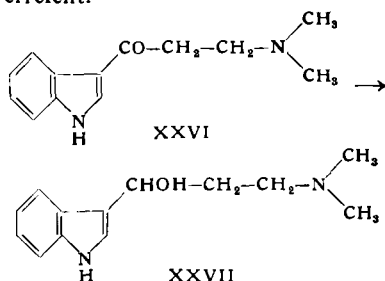
- ³⁷⁹) E. P. Oliveto, T. Clayton u. E. B. Hershberg, J. Amer. chem. Soc. 75, 486 [1953].
- ³⁸⁰) J. Elks, G. H. Philipps u. W. F. Wall, J. chem. Soc. [London] 1958, 4001.
- ³⁸¹) S. G. Brooks, R. M. Evans, G. F. H. Green, J. S. Hunt, A. G. Long, B. Mooney u. L. J. Wyman, ebenda 1958, 4614.
- ³⁸²) S. Bernstein, J. J. Brown, L. I. Feldman u. N. E. Rigler, J. Amer. chem. Soc. 81, 4956 [1959].
- ³⁸³) S. Karady u. M. Sletzing, Chem. and Ind. 1959, 1159.
- ³⁸⁴) S. Bernstein u. R. Littell, J. org. Chemistry 24, 429 [1959].
- ³⁸⁵) R. E. Beyler, A. E. Oberster, F. Hoffman u. L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. 82, 170 [1960].
- ³⁸⁶) J. H. Fried, G. E. Arth u. L. H. Sarett, ebenda 82, 1684 [1960].
- ³⁸⁷) S. Bernstein u. R. Littell, AP 2846454 (Amer. Cyanamid Comp.).
- ³⁸⁸) B. J. Magerlein u. G. B. Spere, AP 2883402 (Upjohn Comp.); C.A. 53, 16213 [1959].
- ³⁸⁹) T. Reichstein, AP 2904545 (Ciba); C.A. 54, 5752 [1960].
- ³⁹⁰) E. P. Oliveto, D. H. Gould u. T. Clayton, AP 2927108 (Schering Corp.); C.A. 54, 12206 [1960].
- ³⁹¹) Upjohn Comp., EP 771152; Chem. Zbl. 1959, 897.
- ³⁹²) H. Hirschmann u. F. B. Hirschmann, J. Amer. chem. Soc. 78, 3755 [1956].
- ³⁹³) J. Scheer, M. J. Thompson u. E. Mosettig, ebenda 78, 4733 [1956].
- ³⁹⁴) M. N. Huffman, M. H. Lott u. A. Tillotson, J. biol. Chemistry 222, 447 [1956].
- ³⁹⁵) J. Fajkoš u. J. Joska, Chem. and Ind. 1960, 872.
- ³⁹⁶) A. F. St. André, H. B. MacPhillamy, J. A. Nelson, A. C. Shabica u. C. R. Scholz, J. Amer. chem. Soc. 74, 5506 [1952].
- ³⁹⁷) T. N. Jacobsen u. E. V. Jensen, Chem. and Ind. 1957, 172.
- ³⁹⁸) A. L. Nußbaum, G. Brabazon, E. P. Oliveto u. E. B. Hershberg, J. org. Chemistry 22, 977 [1957].
- ³⁹⁹) W. R. Nes, J. A. Steele u. E. Mosettig, J. Amer. chem. Soc. 80, 5233 [1958].
- ⁴⁰⁰) W. F. Johns, ebenda 80, 6456 [1958].
- ⁴⁰¹) V. J. O'Donnell u. W. H. Peralman, Biochem. J. 69, 38 P [1958].
- ⁴⁰²) M. J. Temple Robinson, J. chem. Soc. [London] 1958, 2311.
- ⁴⁰³) W. Klyne u. S. Palmer, ebenda 1958, 4545.
- ⁴⁰⁴) J. Fajkoš u. F. Šorm, Chem. Listy 52, 505 [1958]; Coll. czechoslov. chem. Commun. 24, 766 [1959].
- ⁴⁰⁵) R. P. Barnes, J. H. Graham u. M. D. Taylor, J. org. Chemistry 23, 1561 [1958].
- ⁴⁰⁶) A. W. Burgstahler u. E. Mosettig, J. Amer. chem. Soc. 81, 3697 [1959].
- ⁴⁰⁷) A. Bowers, E. Denot, M. B. Sánchez, L. M. Sánchez-Hidalgo u. H. J. Ringold, ebenda 81, 5233 [1959].
- ⁴⁰⁸) J. McKenna, J. K. Norymberski u. R. B. Stubbs, J. chem. Soc. [London] 1959, 2502.
- ⁴⁰⁹) A. Marquet, H. B. Kagan, M. Dvolaitzky, J. Lematre u. J. Jacques, Bull. Soc. chim. France 1960, 539.
- ⁴¹⁰) N. V. Organon, Holl. P. 91628; Chem. Zbl. 1960, 5581.
- ⁴¹¹) H. J. Ringold, F. Sondheimer u. G. Rosenkranz, AP 2888470 (Syntex S.A.).
- ⁴¹²) J. C. Babcock, AP 2927109 (Upjohn Comp.); C.A. 54, 12204 [1960].
- ⁴¹³) E. P. Oliveto u. E. B. Hershberg, J. Amer. chem. Soc. 75, 488 [1953].
- ⁴¹⁴) S. A. Szpilfogel, P. A. Van Hemert u. M. S. De Winter, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 75, 1227 [1956].
- ⁴¹⁵) D. K. Fukushima u. E. D. Meyer, J. org. Chemistry 23, 174 [1958].
- ⁴¹⁶) N. L. Wendler, R. P. Graber u. G. G. Hazen, Tetrahedron 3, 144 [1958].
- ⁴¹⁷) B. Ellis, V. Petrow u. D. Wedlake, J. chem. Soc. [London] 1958, 3748.
- ⁴¹⁸) B. Camerino u. R. Sciaky, Gazz. chim. ital. 89' 654 [1959].
- ⁴¹⁹) A. L. Nussbaum, T. L. Popper, E. P. Oliveto, S. Friedman u. I. Wender, J. Amer. chem. Soc. 81, 1228 [1959].
- ⁴²⁰) A. Bowers u. H. J. Ringold, ebenda 81, 3710 [1959].
- ⁴²¹) K. Tsuda, N. Ikekawa u. S. Nozoe, Chem. pharmac. Bull.; Japan) 7, 519 [1959].
- ⁴²²) S. Wada, J. pharmac. Soc. Japan 79, 1424 [1959].
- ⁴²³) M.-M. Janot, A. Cavé u. R. Goutarel, Bull. Soc. chim. France 1959, 896.
- ⁴²⁴) A. Bowers, L. Cuéllar-Ibañez u. H. J. Ringold, Tetrahedron 7, 138 [1959].
- ⁴²⁵) L. L. Smith, J. J. Garbarini, J. J. Goodman, M. Marx u. H. Mendelsohn, J. Amer. chem. Soc. 82, 1437 [1960].
- ⁴²⁶) F. W. Bollinger u. N. L. Wendler, Chem. and Ind. 1960, 441.
- ⁴²⁷) M. Uchibayashi, Chem. pharmac. Bull. (Japan) 8, 112 [1960].
- ⁴²⁸) M. Uchibayashi, ebenda 8, 117 [1960].
- ⁴²⁹) D. N. Kirk, V. Petrow, M. Stansfield u. D. M. Williamson, J. chem. Soc. [London] 1960, 2385.
- ⁴³⁰) N. V. Organon, DBP 1031791; Chem. Zbl. 1959, 5238.
- ⁴³¹) E. H. Mosbach, W. Meyer u. F. E. Kendall, J. Amer. chem. Soc. 76, 5799 [1954].
- ⁴³²) K. Fujiwara, Proc. Japan Acad. 31, 378 [1955]; C.A. 50, 11357 [1956].
- ⁴³³) H. B. Kagan, C. R. heb. Séances Acad. Sci. 244, 1373 [1957].
- ⁴³⁴) S. L. Hsia, J. T. Matschner, T. A. Mahowald, W. H. Elliott, E. A. Doisy jr., S. A. Thayer u. E. A. Doisy, J. biol. Chemistry 226, 667 [1957].
- ⁴³⁵) W. Bergmann u. M. B. Meyers, Liebigs Ann. Chem. 620, 46 [1959].
- ⁴³⁶) B. Samuelsson, Arkiv för Kemi 15, 425 [1960].
- ⁴³⁷) S. Pataki, K. Meyer u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 36, 1295 [1953].
- ⁴³⁸) J. W. Cornforth, J. M. Osbond u. G. H. Philipps, J. chem. Soc. [London] 1954, 907.
- ⁴³⁹) D. N. Kirk u. V. Petrov, ebenda 1959, 1691.
- ⁴⁴⁰) H. C. Brown u. R. F. McFarlin, J. Amer. chem. Soc. 80, 5372 [1958].
- ⁴⁴¹) H. C. Brown u. B. C. Subba Rao, ebenda 80, 5377 [1958].
- ⁴⁴²) J. Fajkoš u. F. Šorm, Chem. Listy 52, 2115 [1958]; Coll. czechoslov. chem. Commun. 24, 3115 [1959].
- ⁴⁴³) J. Fajkoš, Chem. Listy 52, 2134 [1958]; Coll. czechoslov. chem. Commun. 24, 2284 [1959].
- ⁴⁴⁴) V. Cerný u. F. Šorm, Chem. and Ind. 1959, 516.
- ⁴⁴⁵) Ch. Tamm, Helv. chim. Acta 43, 338 [1960].
- ⁴⁴⁶) C. Djerassi, E. Wilfred, L. Visco u. A. J. Lemin, J. org. Chemistry 18, 1449 [1953].
- ⁴⁴⁷) A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones u. A. J. Lemin, J. chem. Soc. [London] 1953, 2548.
- ⁴⁴⁸) T. G. Halsall, R. Hodges u. E. R. H. Jones, ebenda 1953, 3019.
- ⁴⁴⁹) T. G. Halsall, G. D. Meakins u. R. E. H. Swayne, ebenda 1953, 4139.
- ⁴⁵⁰) T. G. Halsall u. R. Hodges, ebenda 1954, 2385.
- ⁴⁵¹) J. H. Guider, T. G. Halsall, R. Hodges u. E. R. H. Jones, ebenda 1954, 3234.
- ⁴⁵²) D. H. R. Barton, J. F. McGhie, M. K. Pradhan u. S. A. Knight, ebenda 1955, 876.
- ⁴⁵³) C. Djerassi, C. R. Smith, A. E. Lippman, S. K. Figdor u. J. Herran, J. Amer. chem. Soc. 77, 4801 [1955].
- ⁴⁵⁴) C. Djerassi, E. Farkas, L. H. Liu u. G. H. Thomas, ebenda 77, 5330 [1955].
- ⁴⁵⁵) S. W. Pelletier, Chem. and Ind. 1956, 1016.
- ⁴⁵⁶) E. J. Corey u. J. J. Ursprung, J. Amer. chem. Soc. 78, 5041 [1956].
- ⁴⁵⁷) J. L. Courtney, R. M. Gascoigne u. A. Z. Szymer, J. chem. Soc. [London] 1956, 2119.
- ⁴⁵⁸) M. C. Dawson, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, G. D. Meakins u. P. C. Phillips, ebenda 1956, 3172.
- ⁴⁵⁹) D. H. R. Barton u. E. Seoane, ebenda 1956, 4150.
- ⁴⁶⁰) E. Seoane, ebenda 1956, 4158.
- ⁴⁶¹) T. G. Halsall u. G. C. Sayer, ebenda 1959, 2031.

Aminoketone

Aminoalkohole haben in letzter Zeit speziell durch die Synthese verschiedener Analoga des Chloramphenicols und zahlreicher basisch substituierter Phenothiazin-Derivate an Interesse gewonnen. Sie sind leicht durch die Reduktion der entsprechenden Aminoketone mit NaBH_4 zugänglich. Verschiedene 1-Aminopropanole sind nach dieser Methode hergestellt worden⁴⁶³⁻⁴⁶⁷), wobei NaBH_4 auch durch KBH_4 ersetzt werden kann⁴⁶⁸). Bei der Reaktion von N-Acetyl-S-acetoacetyl-thioäthanolamin zu N-Acetyl-S-crotonyl-thioäthanolamin wurde kein Angriff auf die Thioester-Gruppe beobachtet⁴¹⁷). Höhere Aminoalkohole wie z.B. 3-Dimethylaminomethyl-2-heptadecanol konnten durch Mannich-Reaktion und anschließende Reduktion mit NaBH_4 synthetisiert werden⁴⁶⁹).

Die Aminoalkohole gehören wie die Polyalkohole zu den Substanzen, die in der Reduktionslösung leicht borhaltige Verbindungen bilden können. Die häufig schlechten Ausbeuten bei der Reduktion gewisser Aminoketone mit komplexen Borhydriden dürften auf solche Nebenreaktionen zurückzuführen sein^{470, 471}).

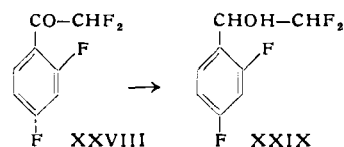
Aminoketone des Typus XXVI können nicht mit LiAlH_4 reduziert werden, weil damit nicht der entsprechende Alkohol XXVII, sondern das 3-(γ -Dimethylaminopropyl)-indol als Reaktionsprodukt erhalten wird⁴⁷²). Der gewünschte Reaktionsverlauf wird aber leicht mit Natriumborhydrid erreicht.



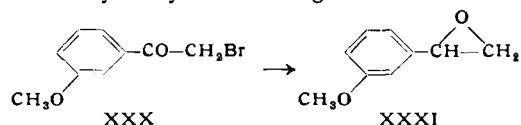
Halogenketone

Die halogenhaltigen Ketone und die entsprechenden sekundären Alkohole haben in letzter Zeit sowohl in der präparativen organischen^{482, 473-481}) als auch in der Steroid-Chemie^{404, 442, 482, 483}) große Bedeutung erlangt. Der Reaktionsverlauf bei der Reduktion solcher Ketone mit kom-

plexen Borhydriden ist (mit gewissen Ausnahmen) so, daß die entsprechenden halogenhaltigen sekundären Alkohole in guter Ausbeute erhalten werden. Beispielsweise hat Nad⁴⁸⁴) das Keton XXVIII mit NaBH_4 zum entsprechenden Alkohol XXIX reduziert.



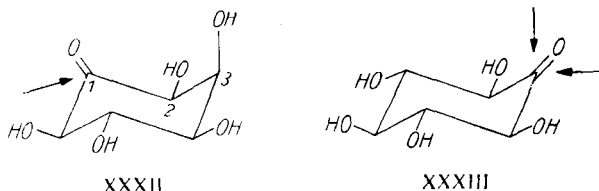
Bei der Reduktion von α -Bromketon sind neben der ausnahmsweise beobachteten Isomerisierung des Bromatoms⁴³¹) schon die teilweise^{485, 486}) oder gänzliche⁴⁸⁷) reduktive Dehalogenierung und sehr oft die direkte Bildung von Epoxyden^{170, 486, 488}) beobachtet worden. Fuchs⁴⁸⁸) konnte beispielsweise nach der Reduktion des Bromacetophenons XXX mit NaBH_4 in Dioxan/Wasser direkt das entsprechende Styroloxyd XXXI in guter Ausbeute erhalten.



Stereochemische Einflüsse bei Carbonyl-Reduktionen

Die Reduktion von cyclischen Ketonen mit komplexen Borhydriden z.B. ergibt als Reaktionsprodukte epimere Alkohole. Über den voraussichtlichen stereochemischen Verlauf derartiger Reaktionen liegen nur wenige Untersuchungen vor. Barton⁴⁸⁹) postulierte, daß Reduktionen mit Natriumborhydrid i. allg. das äquatoriale Epimere ergeben, falls die zu reduzierende Ketogruppe sterisch nicht gehindert ist. Andernfalls erhält man vorwiegend das axiale Produkt. Cram und Greene⁴⁹⁰) nehmen auf Grund ihrer Experimente an, daß die Reduktionen mittels NaBH_4 stereospezifischer seien als die mit LiAlH_4 . Dauben und Mitarbeiter^{301, 334}) und andere Autoren haben festgestellt, daß die Reduktion von cyclischen Ketonen mit Natriumborhydrid mehr instabile (axiale) Alkohole ergibt als die Reduktion mit LiAlH_4 . Sie deuten den Reaktionsverlauf so, daß dieser einerseits von den Möglichkeiten und der Bereitschaft zur Bildung eines Borhydrid-Carbonyl-Adduktes abhängt. Diese Abhängigkeit von der Stereochemie der zu reduzierenden Verbindung hat Dauben als „steric approach control“ bezeichnet. Andererseits hängt der Reaktionsverlauf mit der thermodynamischen Stabilität dieser Addukte zusammen („product development control“).

Der Einfluß der Nachbarsubstituenten auf den Reaktionsverlauf wurde u.a. von Raymond²⁸⁸) bei der Reduktion der Epi-ms-inose XXXII einerseits und der Scyllo-ms-inose XXXIII andererseits untersucht. Die Reduktion von XXXII verlief sehr stereospezifisch und ergab Epi-inositol in einer Ausbeute von 90%. Bei der Reduktion von XXXIII mit NaBH_4 in Wasser entstand ein Gemisch aus 32% Scyllitol und 45% ms-Inositol.



⁴⁸⁴) M. M. Nad, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1959, 71; C.A. 53, 14977 [1959].

⁴⁸⁵) H. O. House, J. Amer. chem. Soc. 77, 3070 [1955].

⁴⁸⁶) H. O. House, ebenda 77, 5083 [1955].

⁴⁸⁷) E. B. Reid u. J. R. Siegel, J. chem. Soc. [London] 1954, 525.

⁴⁸⁸) R. Fuchs, J. Amer. chem. Soc. 78, 5612 [1956].

⁴⁸⁹) D. H. R. Barton, J. chem. Soc. [London] 1953, 1027.

⁴⁹⁰) D. J. Cram u. F. D. Greene, J. Amer. chem. Soc. 75, 6005 [1953].

- ⁴⁶³) E. P. Oliveto, C. Gerold u. E. B. Hershberg, J. Amer. chem. Soc. 76, 6111 [1954].
- ⁴⁶⁴) E. C. Hermann u. A. Kreuchunas, ebenda 74, 5168 [1952].
- ⁴⁶⁵) Ch. F. Huebner, P. A. Diassi u. C. R. Scholz, J. org. Chemistry 18, 21 [1953].
- ⁴⁶⁶) C. G. Alberti, L. Bernardi, B. Camerino, D. Cattapan, G. Lorini u. A. Vercellone, Gazz. chim. ital. 84, 519 [1954].
- ⁴⁶⁷) C. A. Grob, C. Wagner u. P. Zoller, Helv. chim. Acta 38, 1689 [1955].
- ⁴⁶⁸) C. G. Alberti, Gazz. chim. ital. 86, 240 [1956].
- ⁴⁶⁹) R. M. Jacob u. J. G. Robert, FP 1056028 (Rhône-Poulenc); Chem. Zbl. 1956, 13785.
- ⁴⁷⁰) J. Matt u. E. P. Gunther, J. Amer. chem. Soc. 77, 3655 [1955].
- ⁴⁷¹) C. D. Lunsford, AP 2838521 (A. H. Robins Comp.); C.A. 53, 6252 [1959].
- ⁴⁷²) R. Lukeš, J. Piňha, J. Kovář u. K. Bláha, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 25, 492 [1960].
- ⁴⁷³) J. Szmuszkovicz, J. Amer. chem. Soc. 82, 1180 [1960].
- ⁴⁷⁴) E. T. McBee u. Th. M. Burton, ebenda 74, 3022 [1952].
- ⁴⁷⁵) M. Gates, ebenda 75, 4340 [1953].
- ⁴⁷⁶) A. Nickon, ebenda 77, 4094 [1955].
- ⁴⁷⁷) H. Yonemoto, J. pharmac. Soc. Japan 77, 1128 [1957]; C.A. 52, 5421 [1958].
- ⁴⁷⁸) R. Fuchs u. G. J. Park, J. org. Chemistry 22, 993 [1957].
- ⁴⁷⁹) J. H. Fellman, Nature [London] 179, 265 [1957].
- ⁴⁸⁰) F. A. Vingillo, G. J. Buess u. P. E. Newall, J. org. Chem. 23, 1139 [1958].
- ⁴⁸¹) T. V. Talalaeva, G. V. Kazennikova u. K. A. Kocheshkov, J. allg. Chem. (russ.) 29, 1593 [1959]; C.A. 54, 8678 [1960].
- ⁴⁸²) J. Fajkoš, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 20, 312 [1955].
- ⁴⁸³) J. W. Cornforth, R. H. Cornforth u. K. K. Mathew, J. chem. Soc. [London] 1959, 112.
- ⁴⁸⁴) J. Fajkoš, ebenda 1959, 3966.

Der Angriff des Borhydrid-Anions erfolgt bei der Epi-ms-inose XXXII nur von der äquatorialen Seite, da die axiale Angriffsrichtung durch die Hydroxylgruppe am C-3 gehindert ist. Der Wasserstoff am C-1 wird dann als äquatoriales Wasserstoffatom angelagert und ergibt deshalb eine axiale Hydroxylgruppe (Epi-inositol). Bei der Scyllo-ms-inose XXXIII ist die axiale Seite der Carbonylgruppe weniger sterisch gehindert, so daß das Borhydrid-Anion sich auch von dieser Seite her nähern kann; deshalb werden bei dieser Verbindung beide epimeren Alkohole als Reaktionsprodukte erhalten.

Daubens Arbeitshypothese, die mehr Gegner^{121, 122, 247, 376, 461, 492)} als Befürworter^{413, 494)} gefunden hat, stellt wohl einen Fortschritt gegenüber derjenigen von Barton dar. Nach Ansicht der Gegner ist aber der Einfluß des Lösungsmittels und des Kations, welches mit dem Borhydrid-Anion koordiniert ist, viel zu wenig berücksichtigt, so daß zur Zeit nur sehr spekulative Mutmaßungen über den Mechanismus der Reaktion gemacht werden können.

Die Reduktion von Ketonen wird durch gewisse Nachbargruppen, die die Carbonylgruppe positivieren können, sehr erleichtert. Andererseits wird die Reduktion durch Gruppen, die den gegenteiligen Effekt bewirken, erschwert. Die Geschwindigkeit der Reduktion von Salicylaldehyd mit NaBH_4 ist deshalb sehr klein²⁷⁾.

Bei Verbindungen, die leicht Resonanzsysteme bilden, speziell bei solchen mit aromatischer Struktur, erfolgt die Carbonylreduktion aus diesem Grund sehr langsam. Werden jedoch in der o-Stellung zur Carbonylgruppe Gruppen wie die Acetyl- oder Tosylgruppe in das Molekül eingeführt, so geht die Reaktion bedeutend rascher vor sich.

Ketosäuren

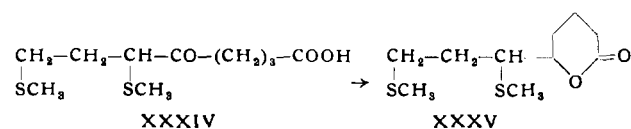
Ein wichtiges Anwendungsgebiet der Alkaliborhydride ist dank deren Selektivität die Reduktion von Ketosäuren. Da Borhydride schon durch organische Säuren zersetzt werden, muß man die entsprechenden Natrium- oder Kaliumsalze reduzieren. Oft setzt man vor der Zugabe des Reduktionsmittels den meist wässrigen Lösungen der zu reduzierenden Substanz äquivalente Mengen oder überschüssiges Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat oder verdünnte Natronlauge zu.

Mit dieser Arbeitsmethodik konnten mit Natrium- oder Kaliumborhydrid eine Reihe von Ketosäuren^{495–501)} selektiv an der Ketogruppe reduziert werden.

Griot⁵⁰²⁾ hat bei der Reduktion des Natriumsalzes der α -Keto-adipinsäure mit NaBH_4 in Wasser unter schonenden Bedingungen als Reaktionsprodukte neben der α -Hydroxyadipinsäure auch Glutarsäure papierchromatographisch nachgewiesen.

Bei der Reduktion von γ -^{503–508)} und δ -Ketosäuren^{500, 509)} bilden sich direkt die Lactone. Als Beispiel wird in Kap. 8

die Reduktion und direkte Laktonisierung der δ -Ketosäure XXXIV zum entsprechenden δ -Lakton XXXV beschrieben⁵⁰⁰⁾:



Ungesättigte Ketosäuren werden mit Natrium- oder Kaliumborhydrid in der Regel zu den ungesättigten Hydroxysäuren reduziert^{510–514)}. Die Bildung unerwünschter Bor-komplexe ist gelegentlich beschrieben worden. So gelang es Chaikin und Brown⁵¹⁾ nicht, das Reaktionsprodukt der Brenztraubensäure zu isolieren. Reid und Siegel⁹⁷⁾ konnten bei der Nacharbeitung unter Anwendung der normalen Zugabemethode und Verwendung eines Überschusses an Reduktionsmittel Milchsäure als Reaktionsprodukt erhalten.

Die Reduktion von 4-Oxo-D- und -L-prolin⁵²⁵⁾ mit NaBH_4 verlief stereospezifisch.

Da LiBH_4 durch Säuren leicht zersetzt wird⁴⁸⁾, wurde es für die Reduktion von Ketosäuren nur ausnahmsweise verwendet. β -Benzoylpropionsäure konnte in Tetrahydrofuran mit diesem Reduktionsmittel reduziert und γ -Phenylbutyrolacton als Reaktionsprodukt isoliert werden. Nach unserer Ansicht dürfte das nur wenig verwendete Lithiummonocyanoborhydrid⁵¹⁵⁾ dank seiner Resistenz gegenüber Säuren ein gutes Reduktionsmittel für die Reduktion von Ketosäuren sein.

Ketoester

Da Estergruppen üblicherweise durch Natrium- und Kaliumborhydrid intakt gelassen werden, werden diese Reduktionsmittel häufig zur Reduktion von Ketoestern angewandt. Dabei sollte streng darauf geachtet werden, daß z.B. Äthylester nicht in Methanol reduziert werden, da sonst eine Umesterung stattfinden kann^{97, 516–521)}.

Zahlreiche Ketoester^{321, 522–526)} und vereinzelt auch Keto-thiosäureester⁵²⁷⁾ konnten so zu den entsprechenden Hydroxyestern reduziert werden. Stark verzweigte Ketoester⁵²⁸⁾ werden hingegen aus sterischen Gründen nicht reduziert. Da bei der Reduktion von β -Ketoestern zu den entsprechenden Diolen mit LiAlH_4 oft unerwünschte Nebenreaktionen eintreten, haben Cope und Wood⁵²⁴⁾ einen solchen Ester vor der Reduktion mit LiAlH_4 mit NaBH_4 behandelt.

⁵¹⁰⁾ R. Delaby, P. Chabrier u. S. Danton, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 237, 66 [1953].

⁵¹¹⁾ J. Bougault u. P. Cordier, ebenda 238, 2004 [1954].

⁵¹²⁾ P. Cordier, Bull. Soc. chim. France 1956, 564.

⁵¹³⁾ P. Cordier u. W. Hathout, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 242, 2956 [1956].

⁵¹⁴⁾ G. R. Ames u. W. Davey, J. chem. Soc. [London] 1956, 3001.

⁵¹⁵⁾ G. Wittig u. P. Raff, Z. Naturforsch. 6b, 225 [1951].

⁵¹⁶⁾ N. F. Taylor u. P. W. Kent, J. chem. Soc. London 1956, 2150.

⁵¹⁷⁾ H. M. Walborsky u. M. E. Baum, J. Amer. chem. Soc. 80, 187 [1958].

⁵¹⁸⁾ M. Matsui, M. Miyano, K. Yamashita, H. Kubo u. K. Tomita, Bull. agric. chem. Soc. Japan 21, 22 [1957].

⁵¹⁹⁾ G. N. Walker, J. Amer. chem. Soc. 75, 3390 [1953].

⁵²⁰⁾ K. Yamasaki, V. Rosnati, M. Fieser u. L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 77, 3308 [1955].

⁵²¹⁾ N. F. Taylor u. P. W. Kent, J. chem. Soc. [London] 1956, 2150.

⁵²²⁾ I. Sallay, F. Dutka u. G. Fodor, Helv. chim. Acta 37, 778 [1954].

⁵²³⁾ P. A. Stadler, A. Nechvatal, A. J. Frey u. A. Eschenmoser, ebenda 40, 1373 [1957].

⁵²⁴⁾ A. C. Cope u. G. W. Wood, J. Amer. chem. Soc. 79, 3885 [1957].

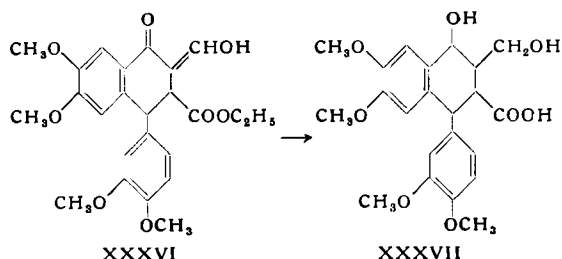
⁵²⁵⁾ F. Ramirez u. J. W. Sargent, ebenda 77, 6297 [1955].

⁵²⁶⁾ H. Corrodi, E. Hardegger u. F. Kögl, Helv. chim. Acta 40, 2454 [1957].

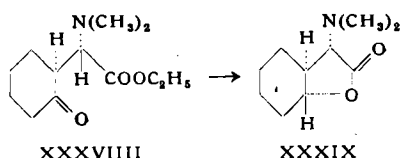
⁵²⁷⁾ M. W. Bullock, J. A. Brockman jr., E. L. Patterson, J. V. Pierce, M. H. Van Saltza, F. Sanders u. E. L. R. Stokstad, J. Amer. chem. Soc. 76, 1828 [1954].

⁵²⁸⁾ U. Eisner, J. Polonsky u. E. Lederer, Bull. Soc. chim. France 1955, 212.

Bei der Reduktion des Ketoesters XXXVI mit NaBH_4 wurde die Hydroxysäure XXXVII als Reaktionsprodukt



isoliert⁵²⁹). Als Nebenreaktion sind solche Esterverseifungen in dem alkalischen Reduktionsmilieu oft beobachtet worden. Als Folgereaktion tritt dann bei der Reduktion von γ -Ketoestern in der alkalischen Reaktionslösung neben der Verseifung der Estergruppe Lactonisierung ein^{530–532}). Ein Beispiel ist die Reaktion des Ketoesters XXXVIII mit NaBH_4 in Alkohol unter Bildung von XXXIX⁵³³.



Die bisher reduzierten ungesättigten Ketoester lieferten bei der Reduktion mit Natrium- oder Kaliumborhydrid die entsprechenden ungesättigten Hydroxyester^{534–536}.

Auf die in Spezialfällen beobachtete teilweise oder gänzliche Reduktion der Estergruppe mit NaBH_4 oder KBH_4 wird weiter unten eingegangen. Da Natrium-trimethoxyborhydrid Estergruppen, wenn auch langsam, zu reduzieren vermag⁷), wird es vorteilhafterweise nicht zur Reduktion der Ketogruppen in Ketoestern verwendet. Lithiumborhydrid kann nur bei tieferen Temperaturen für die selektive Reduktion der Ketogruppe bei Ketoestern verwendet werden; es reduziert z. B. bei der Siedetemperatur des Diäthyläthers Estergruppen zu Carbinolgruppen⁸).

Carbonsäureester

Auf Grund der bisherigen Erfahrungen mit Natrium- und Kaliumborhydrid kann man feststellen, daß beide Reduktionsmittel, von gewissen Spezialfällen abgesehen, die Carbonsäureester³¹) und Orthoester^{537, 538}) nicht reduzieren. Brown und Mitarbb.⁵³⁹) haben festgestellt, daß die Reaktion von NaBH_4 mit Estern sehr langsam verläuft. So verbrauchte eine Lösung von 35 mMol Benzoesäureäthylester und 25 mMol NaBH_4 in Diglyme während 6 h bei 75 °C nur 12% des verfügbaren aktiven Wasserstoffs. Mit Natrium-trimethoxyborhydrid in Tetrahydrofuran bei 65 °C wird die Estergruppe in der gleichen Zeit vollständig reduziert.

Desacetylierung von acetylierten Alkoholen oder Thiolen wurde im Verlauf von Reduktionen mit

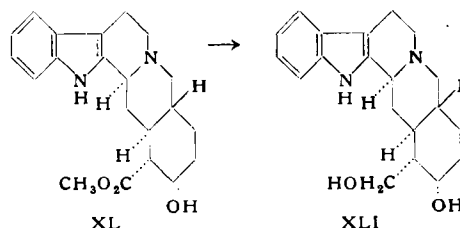
NaBH_4 ^{102, 103, 230, 540–544}), KBH_4 ¹⁴⁴) und LiBH_4 ⁵⁴⁵) beobachtet. Diese Nebenreaktion muß vermutlich aber nur als Hydrolyse im leicht alkalischen Reduktionsmilieu angesehen werden. Diese Ansicht findet ihre Unterstützung bei der Reduktion von Enolacetaten. Dort nimmt man an, daß der erste Reaktionsschritt in der Hydrolyse zum entsprechenden Keton besteht^{99, 342, 546}).

Heyman und Fieser⁵⁴⁷) haben als erste bei der Reduktion eines Ketoesters der Steroidreihe mit NaBH_4 in Alkohol einen teilweisen Angriff des Reduktionsmittels an der Estergruppe festgestellt. Zorbach³²¹) hat bei einer ähnlichen Reduktion Essigester als Lösungsmittel verwendet, um die Verbindung vor der Esterreduktion zu schützen.

Esterreduktion mit Natrium- oder Kaliumborhydrid findet nach unserer Vermutung stets bei Verbindungen statt, bei denen gewisse Nachbargruppen, z. B. Hydroxyl, zur Erleichterung der Esterreduktion beitragen. Auffallend ist der Umstand, daß Zuckersäureester^{113, 180, 182, 548, 549}) äußerst leicht mit NaBH_4 reduziert werden können, wie erstmals von Wolfrom und Anno¹¹¹) gezeigt worden ist.

Die teilweise Reduktion der Estergruppe neben der Ketofunktion bei gewissen β -Ketoestern wurde verschiedentlich^{550–554}) beobachtet.

Diole konnten nach der Reduktion von Ketoestern^{555–559}) oder bei der Einwirkung von Natrium- oder Kaliumborhydrid auf Hydroxyester^{137, 560}) in einigen Fällen als Reaktionsprodukte isoliert werden. So haben wir festgestellt¹³⁷), daß das Indolalkaloid Yohimbin (XL) mit überschüssigem NaBH_4 in Methanol oder Tetrahydrofuran in guter Ausbeute Yohimbylalkohol (XLI) ergibt:



Das verwandte Alkaloid Alstonin, als Hydrochlorid eingesetzt, wird unter den gleichen Reaktionsbedingungen einzig im Ring C zum Tetrahydroalstonin reduziert.

Die Reduktion von Acetamidomalonsäure-diäthylester⁴⁵) und der Estergruppe eines Indolyl-äthylisochinolin-Deriv-

⁵²⁹) G. N. Walker, J. Amer. chem. Soc. 75, 3393 [1953].

⁵³⁰) D. R. James u. C. W. Shoppee, J. chem. Soc. [London] 1956, 1059.

⁵³¹) R. C. Cookson u. N. S. Wariyar, ebenda 1956, 2302.

⁵³²) P. D. Gardner, G. R. Haynes u. R. L. Brandon, J. org. Chemistry 22, 1206 [1957].

⁵³³) M. M. Shemyakin, M. N. Kolosov, Yu. A. Arbuzov u. Yu. A. Berlin, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 128, 744 [1959]; C.A. 54, 8755 [1960].

⁵³⁴) J. Pudles u. E. Lederer, Biochim. biophysica Acta 11, 602 [1953].

⁵³⁵) L. S. Minckler, A. S. Hussey u. R. H. Baker, J. Amer. chem. Soc. 78, 1009 [1956].

⁵³⁶) L. Crombie u. B. P. Griffin, J. chem. Soc. [London] 1958, 4435.

⁵³⁷) R. Tschesche u. G. Snatzke, Chem. Ber. 88, 1558 [1955].

⁵³⁸) S. M. Kupchan u. W. S. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 78, 3864 [1956].

⁵³⁹) H. C. Brown, E. J. Mead u. Ch. J. Shoaf, ebenda 78, 3616 [1956].

⁵⁴⁰) I. Nakano u. M. Sano, J. pharmac. Soc. Japan 76, 943 [1956].

⁵⁴¹) I. Nakano, ebenda 76, 1207 [1956]; C.A. 51, 3494 [1957].

⁵⁴²) M. Kupchan u. C. I. Ayres, J. Amer. pharmac. Assoc. 48, 440 [1959].

⁵⁴³) S. M. Kupchan, C. I. Ayres, M. Neeman, R. H. Hensler, T. Masamune u. S. Rajagopalan, J. Amer. chem. Soc. 82, 2242 [1960].

⁵⁴⁴) F. Sondheimer, M. Velasco, E. Batres u. G. Rosenkranz, Chem. and Ind. 1954, 1482.

⁵⁴⁵) Huang-Minton u. R. H. Pettebone, J. Amer. chem. Soc. 74, 1562 [1952].

⁵⁴⁶) B. Belleau u. T. F. Gallagher, ebenda 73, 4458 [1951].

⁵⁴⁷) H. Heymann u. L. F. Fieser, ebenda 73, 5252 [1951].

⁵⁴⁸) B. Weissmann u. K. Meyer, ebenda 76, 1753 [1954].

⁵⁴⁹) V. Brocca u. A. Dausi, Gazz. chim. ital. 86, 87 [1956].

⁵⁵⁰) J. Polonsky u. E. Lederer, Bull. Soc. chim. France 1954, 504.

⁵⁵¹) J. Schmidlin, G. Anner, J. R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 40, 1034 [1957].

⁵⁵²) Ch. Daesslé u. H. Schinz, ebenda 40, 2270 [1957].

⁵⁵³) H. Oura u. T. Makino, J. pharmac. Soc. Japan 78, 141 [1958].

⁵⁵⁴) L. Re u. H. Schinz, Helv. chim. Acta 41, 1695 [1958].

⁵⁵⁵) E. M. Roberts, M. Gates u. V. Boekelheide, J. org. Chemistry 20, 1443 [1955].

⁵⁵⁶) N. J. Leonard, K. Conrow u. R. W. Fulmer, ebenda 22, 1445 [1957].

⁵⁵⁷) L. Lévai u. K. Ritvay-Emandity, Chem. Ber. 92, 2775 [1959].

⁵⁵⁸) EP 823318 (Farbenfabriken Bayer AG.); C.A. 54, 5575 [1960].

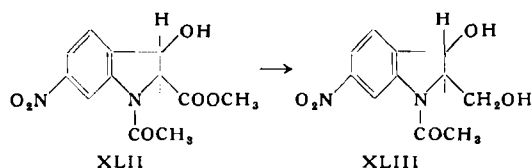
⁵⁵⁹) V. Boekelheide u. R. J. Windgassen Jr., J. Amer. chem. Soc. 81, 1456 [1959].

⁵⁶⁰) L. Arpesella, A. La Manna u. M. Guassi, Gazz. chim. Ital. 85, 1354 [1955].

vates⁵⁸¹) stellen Sonderfälle dar, bei denen keine benachbarte Hydroxylgruppe die Reduktion erleichtert.

Das Natriumsalz des unsymmetrischen Trimethoxyborhydrids hat bekanntlich ein stärkeres Reduktionsvermögen als Natrium- bzw. Kaliumborhydrid. Als Beispiel sei die Reduktion von 2-Nitro-1-butylacetat zum entsprechenden Alkohol genannt⁵⁸²).

Lithiumborhydrid vermag beispielsweise schon in siedendem Äther Ester zu Alkoholen zu reduzieren^{95, 583–589}). Eines von zahlreichen Beispielen ist die Reduktion des Indolesters XLII zum entsprechenden Indolalkohol XLIII⁵⁸⁹). Wie aus diesem Beispiel ersichtlich, wird die Nitrogruppe von LiBH₄, im Gegensatz zum LiAlH₄, nicht



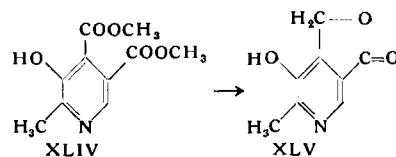
angegriffen. Eine Lithiumborhydrid enthaltende Reduktionslösung kann auch direkt aus Natrium- bzw. Kaliumborhydrid und Lithiumhalogeniden hergestellt und für Ester-Reduktionen verwendet werden^{54, 570–575}).

Spezielles Interesse hat LiBH₄ für die Bestimmung der Endgruppen von Peptiden gefunden. Diese werden verestert und dann mit LiBH₄ zu den Alkoholen reduziert. Die Meinungen darüber, wie weitgehend auch die Peptidbindung dabei angegriffen wird, gehen auseinander^{145, 576–579}). Nach der Hydrolyse der reduzierten Verbindungen werden die Endgruppen als Aminoalkohole bestimmt. Diese Methode wurde zur Endgruppenbestimmung beim Insulin^{580–582}) und zur Untersuchung der Aminosäuresequenz in Peptiden^{579, 583–588}) oder einfachen Modellsubstan-

zen^{576, 589, 590}) verwendet. Einzelne Arbeiten befassen sich auch mit dem systematischen Abbau von Peptiden^{591, 592}).

Auch die Erdalkaliborhydride und unter diesen speziell Ca(BH₄)₂ sind zur Esterreduktion fähig^{77, 307, 593}). Meist werden dafür die aus NaBH₄ und Calciumchlorid hergestellten Reduktionslösungen direkt verwendet^{240, 307, 594–596}).

Eine rasche Esterreduktion bei Zimmertemperatur erreicht man mit Kombinationen von NaBH₄ und Aluminiumchlorid⁷⁷) oder von Ca(BH₄)₂ und Aluminiumchlorid¹³). Von den Anwendungsbeispielen^{597–599}) sei speziell



die Reduktion des Pyridin-Derivats XLIV erwähnt⁵⁹⁹). Als Reaktionsprodukt wird das Lacton XLV isoliert. Bei der Reaktion des Isonicotinsäure-äthylesters mit einer Kombination aus NaBH₄ und Aluminiumchlorid erfolgte statt der Reduktion die Bildung eines Anlagerungskomplexes⁵⁹⁷).

Enolester

Die meisten Beispiele der Reduktion von Enolestern stammen aus dem Steroidgebiet^{600–606}). *Gallagher* und *Belleau*⁵⁴⁶) sowie *Dauben* und *Mitarbb.*³⁴²) haben gezeigt, daß die Enolacetate in wäßriger Lösung und in Gegenwart von NaBH₄ oder KBH₄ zuerst zu den Ketonen hydrolysiert werden. Diese werden anschließend zu Alkoholen reduziert. Wird Pyridin als Lösungsmittel verwendet, so unterbleibt die Hydrolyse, und die Enolacetate bleiben unverändert⁶⁰⁷). Dies wird als Beweis für den ersten Schritt bei der Reduktion von Enolacetaten angesehen. Im Gegensatz zu den analogen Reduktionen mit LiAlH₄ wird aber bei Verwendung von NaBH₄ kein Keton isoliert. Auch LiBH₄ ist in einem Falle zur Reduktion eines Enolacetats verwendet worden⁶⁰⁷).

Carbonsäuren

Carbonsäuren werden von den Alkaliborhydriden und von Natrium-trimethoxyborhydrid in der Regel kaum angegriffen. Nur unter äußerst drastischen Bedingungen ist gelegentlich eine teilweise Reduktion der Carboxylgruppe

⁵⁸¹) R. C. Elderfield u. B. A. Fischer, J. org. Chemistry 23, 949 [1958].

⁵⁸²) H. Shechter, D. E. Ley u. E. B. Roberson jr., J. Amer. chem. Soc. 78, 4984 [1956].

⁵⁸³) J. Rigaudy u. P. Tardieu, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 240, 1347 [1955].

⁵⁸⁴) E. E. Van Tamelen, P. E. Aldrich u. J. B. Hester jr., J. Amer. chem. Soc. 79, 4817 [1957].

⁵⁸⁵) E. Seoane, I. Ribas u. G. Fandiño, Chem. and Ind. 1957, 490.

⁵⁸⁶) N. Fisher, C. S. Franklin, E. N. Morgan u. D. I. Tivey, J. chem. Soc. [London] 1958, 1411.

⁵⁸⁷) O. Gryszkiewicz-Trochimowski, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 246, 2627 [1958].

⁵⁸⁸) E. E. Van Tamelen u. J. B. Hester jr., J. Amer. chem. Soc. 81, 3805 [1959].

⁵⁸⁹) P. Kornmann, Bull. Soc. chim. France 1958, 730.

⁵⁹⁰) R. Paul u. N. Joseph, ebenda 1952, 550.

⁵⁹¹) J. J. Panouse u. Ch. Sannié, ebenda 1956, 1272.

⁵⁹²) A. Hajós u. J. Kollonitsch, Acta chim. Acad. Sci. hung. 15, 175 [1958].

⁵⁹³) A. Le Hir, M.-M. Janot u. D. Van Stolk, Bull. Soc. chim. France 1958, 551.

⁵⁹⁴) A. F. McKay, D. L. Garmaise, R. Gaudry, H. A. Baker, G. Y. Paris, R. W. Kay, G. E. Just u. R. Schwartz, J. Amer. chem. Soc. 81, 4328 [1959].

⁵⁹⁵) J. Kollonitsch, O. Fuchs, V. Gábor u. H. Hajós, Ung. P. 142872 (Gyógyszeripari Kutató Intézet); Chem. Zbl. 1960, 3695.

⁵⁹⁶) J. C. Crawhall u. D. F. Elliott, Biochem. J. 61, 264 [1955].

⁵⁹⁷) J. C. Crawhall u. D. F. Elliott, Nature [London] 175, 299 [1955].

⁵⁹⁸) A. C. Chibnall u. M. W. Rees, Biochem. J. 68, 105 [1958].

⁵⁹⁹) V. Bruckner, K. Medzihradský, I. Kandel u. M. Kandel, Acta chim. Acad. Sci. hung. 21, 105 [1959].

⁶⁰⁰) A. C. Chibnall u. M. W. Rees, Biochem. J. 48, xlvii [1951].

⁶⁰¹) A. C. Chibnall u. M. W. Rees, ebenda 52, iii [1952].

⁶⁰²) W. Grassmann, R. Strobel, K. Hannig u. M. Deffner-Plöckl, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 305, 21 [1956].

⁶⁰³) J. L. Bailey, Biochem. J. 52, iv [1952].

⁶⁰⁴) W. Grassmann, H. Endres u. A. Steber, Z. Naturforsch. 9b, 513 [1954].

⁶⁰⁵) H. Hörmann, W. Grassmann, E. Wünsch u. H. Preller, Chem. Ber. 89, 933 [1956].

⁶⁰⁶) G. Singh, G. V. Nair, K. P. Aggarwal u. S. S. Saksena, Chem. and Ind. 1956, 739.

⁶⁰⁷) V. Bruckner u. J. Kovács, Acta chim. Acad. Sci. hung. 12, 363 [1957].

⁶⁰⁸) D. L. Swallow u. E. P. Abraham, Biochem. J. 72, 326 [1959].

⁵⁹⁸) J. L. Bailey, ebenda 60, 170 [1955].

⁵⁹⁹) D. M. Meyer u. M. Jutis, Bull. Soc. chim. France 1957, 1211.

⁶⁰⁰) J. L. Bailey, Biochem. J. 60, 173 [1955].

⁶⁰¹) W. Grassmann u. K. Kühn, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 307, 1 [1955].

⁶⁰²) M. Matsui, M. Miyano u. K. Tomita, Bull. agric. chem. Soc. Japan 20, 139 [1956]; C.A. 51, 6514 [1957].

⁶⁰³) L. V. Dvorken, R. B. Smyth u. K. Mislow, J. Amer. chem. Soc. 80, 486 [1958].

⁶⁰⁴) G. Domagk u. W. Meiser, Öst. P. 198763 (Farbenfabriken Bayer AG.), Chem. Zbl. 1960, 2621.

⁶⁰⁵) L. Lévai, Öst. P. 206886 (Egyesült Gyógyszer és Tápszergyár); C.A. 54, 5575 [1960].

⁶⁰⁶) J. A. Bigot, Th. J. De Boer u. F. L. J. Sixma, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 76, 996 [1957].

⁶⁰⁷) H. M. Wuest, J. A. Bigot, Th. J. De Boer, B. Van de Wal u. J. P. Wibaut, ebenda 78, 244 [1959].

⁶⁰⁸) A. Burger u. A. Hofstetter, J. org. Chemistry 24, 1290 [1959].

⁶⁰⁹) F. Hunziker, Helv. chim. Acta 38, 917 [1955].

⁶¹⁰) P. Kurath u. M. Capezzuto, J. Amer. chem. Soc. 78, 3527 [1956].

⁶¹¹) W. S. Johnson, E. R. Rogier, J. Szmuszkovicz, H. J. Hadler, J. Ackerman, B. K. Bhattacharyya, B. M. Bloom, L. Stalman, R. A. Clement, B. Bannister u. H. Wynberg, ebenda 78, 6289 [1956].

⁶¹²) L. Velluz, B. Goffinet, J. Warnant u. G. Amiard, Bull. Soc. chim. France 1957, 1289.

⁶¹³) M. Uskoković, R. I. Dorfman u. M. Gut, J. org. Chemistry 23, 1947 [1958].

⁶¹⁴) J. A. Zderic, A. Bowers, H. Carpio u. C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 80, 2596 [1958].

⁶¹⁵) J. Iriarte, C. Djerassi u. H. J. Ringold, ebenda 81, 436 [1959].

⁶¹⁶) H. V. Anderson, E. R. Garrett, F. H. Lincoln jr., A. H. Nathan u. J. A. Hogg, ebenda 76, 743 [1954].

beobachtet worden⁶⁰⁸). Mit LiBH₄ konnte Crotonsäure in schlechter Ausbeute zu Butanol reduziert werden⁸).

Die Kombination von NaBH₄ und Aluminiumchlorid oder Diboran ist ein sehr brauchbares Reduktionsmittel für die Reduktion von Carbonsäuren^{14, 77, 79}). Als Beispiel sei die Herstellung diverser Pyridoxin-Analoga aus den entsprechenden Pyridincarbonsäuren genannt⁶⁰⁹). Bei der Reduktion von Anthrachinoncarbonsäuren mit Diboran wurde vorzugsweise die Carboxylgruppe reduziert³³¹).

Säureanhydride

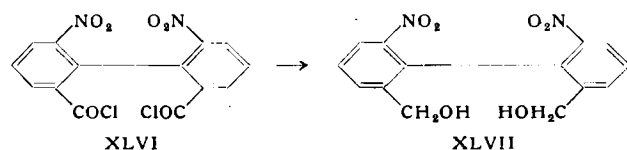
Die Reaktion von NaBH₄ mit Säureanhydriden ist unbedeutend. Einzig Chaikin und Brown³¹) haben bei längerem Erhitzen Phthalsäureanhydrid und Bernsteinsäureanhydrid mit NaBH₄ in Dioxan teilweise reduzieren können. Bei leicht erhöhter Temperatur sollen jedoch diese Verbindungen mit Na(OCH₃)₃BH reduziert werden können⁷). Heyns und Stange⁶¹⁰) haben unsymmetrische Aminosäureanhydride mit LiBH₄ zu den entsprechenden Alkoholen reduziert.

Säurechloride

Säurechloride können mit NaBH₄ oder KBH₄ in Dioxan oder einem anderen inerten Lösungsmittel mit Erfolg zu Alkoholen reduziert werden^{611–621}). Wessely und Mitarbb. haben NaBH₄ bei der Reduktion verschiedener Säurechloride von Hydantoinpeptiden verwendet^{622–626}).

Trifluoracetylchlorid konnte wohl mit LiAlH₄, nicht aber mit NaBH₄ zum entsprechenden Alkohol reduziert werden⁶²⁷). Crotonsäurechlorid lieferte bei der Reduktion sehr stabile, borhaltige Reaktionsprodukte, und Zimtsäurechlorid konnte nur unter gleichzeitiger Reduktion der Doppelbindung reduziert werden⁷).

In letzter Zeit wurde auch Natrium-trimethoxyborhydrid zur Reduktion von Säurechloriden benutzt^{628–630}). Da dieses Reduktionsmittel die Nitrogruppe nicht angreift, konnten die beiden Säurechloridgruppen der Verbindung XLVI selektiv reduziert und als Reduktionsprodukt XLVII isoliert werden⁶³¹).



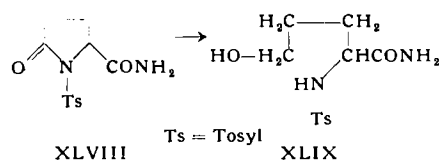
- ⁶⁰⁸) Lepetit S.p.A., EP 731397; C.A. 50, 8729 [1956].
⁶⁰⁹) R. K. Blackwood, G. B. Hess, C. E. Larrabee u. F. J. Pilgrim, J. Amer. chem. Soc. 80, 6244 [1958].
⁶¹⁰) K. Heyns u. K. Stange, Z. Naturforsch. 10b, 252 [1955].
⁶¹¹) E. Walton, A. F. Wagner, F. W. Bachelor, L. H. Peterson, F. W. Holly u. K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. 77, 5144 [1955].
⁶¹²) A. F. Wagner, E. Walton, G. E. Boxer, M. P. Pruss, F. W. Holly u. K. Folkers, ebenda 78, 5079 [1956].
⁶¹³) R. Hayatsu, J. pharmac. Soc. Japan 77, 823 [1957].
⁶¹⁴) R. Fusco u. E. Testa, Farmaco [Pavia] 12, 823 [1957]; C.A. 52, 11853 [1958].
⁶¹⁵) P. V. Laakso, Suomen Kemistilehti 31, 165 [1958].
⁶¹⁶) M. Tomita u. K. Hirai, J. pharmac. Soc. Japan 78, 798 [1958]; C.A. 52, 18375 [1958].
⁶¹⁷) W. von E. Doering u. M. J. Goldstein, Tetrahedron 5, 53 [1959].
⁶¹⁸) A. Vecchi u. G. Melone, J. org. Chemistry 24, 109 [1959].
⁶¹⁹) G. F. Endres u. J. Epstein, ebenda 24, 1497 [1959].
⁶²⁰) M. Tomita u. K. Hirai, J. pharmac. Soc. Japan 79, 723 [1959]; C.A. 53, 22041 [1959].
⁶²¹) Merck & Co., EP 817357; C.A. 54, 7740 [1960].
⁶²²) K. Schlögl, F. Wessely u. G. Korger, Mh. Chem. 83, 493 [1952].
⁶²³) F. Wessely, K. Schlögl u. G. Korger, ebenda 83, 1156 [1952].
⁶²⁴) F. Wessely, K. Schlögl u. E. Wawersich, ebenda 83, 1426 [1952].
⁶²⁵) F. Wessely, K. Schlögl u. E. Wawersich, ebenda 83, 1439 [1952].
⁶²⁶) F. Wessely, K. Schlögl u. G. Korger, Nature [London] 169, 708 [1952].
⁶²⁷) A. L. Heune, R. L. Pelley u. R. M. Alm, J. Amer. chem. Soc. 72, 3370 [1950].
⁶²⁸) W. Fuchs, Chem. Ber. 88, 1825 [1955].
⁶²⁹) R. Grewe, H. Büttner u. G. Burmeister, Angew. Chem. 69, 61 [1957].
⁶³⁰) Ch. W. Muth, J. C. Ellers u. O. F. Folmer, J. Amer. chem. Soc. 79, 6500 [1957].
⁶³¹) D. C. Iffland u. H. Siegel, ebenda 80, 1947 [1958].

Grewe und Büttner⁶³²) konnten die Reduktion eines Säurechlorids mit NaBH(OCH₃)₃ auf der Aldehydstufe abfangen, indem sie in Tetrahydrofuran bei –80 °C reduzierten. Wird die Reduktion von Carbonsäurechloriden zu Aldehyden gewünscht, so ist der Einsatz von Lithiumtri-tert.-butoxyaluminiumhydrid angezeigt^{633, 631}).

Säureamide (inclusive cyclische Amide)

Die primäre und sekundäre Amidgruppe sind gegen Natrium- und Kaliumborhydrid resistent, wie zahlreiche Reduktionsbeispiele bestätigt haben. Komplexe Borhydride vom Typus NaBH(OR)₃ liegen in bezug auf ihr Reduktionsvermögen zwischen LiAlH₄ und NaBH₄. Deshalb ist bei ihrer Verwendung in Spezialfällen die Reduktion von Amidien beobachtet worden⁶³⁵).

LiBH₄ oder eine Kombination von NaBH₄ und Lithiumchlorid vermögen in siedendem Tetrahydrofuran während 20 h sekundäre und tertiäre Amidgruppen zu reduzieren^{636–639}). Beispielsweise wird die Verbindung XLVIII mit LiBH₄ unter Ringöffnung zur Verbindung XLIX reduziert⁶⁴⁰).



In neuerer Zeit konnte gezeigt werden, daß die Kombination von NaBH₄ und Aluminiumchlorid ein wirksames Reduktionsmittel für Säureamide und Lactame darstellt^{641, 642}).

Lactone

Wolfrom und Mitarbb.^{110, 111}) haben als erste auf die Reduktionsmöglichkeit von Zuckersäurelactonen mit NaBH₄ und die Isolierung von Aldosen als Reaktionsprodukte bei inverser Zugabemethode hingewiesen. In der Folge wurden weitere Verbindungen dieses Typs analog reduziert^{112, 643–646}).

Wird das Lacton zu einem Überschuß an NaBH₄ gegeben, so erhält man die entsprechenden Polyalkohole in schlechter Ausbeute^{110, 112, 238, 645, 647}). Frush und Isbell¹¹²) nehmen als Grund an, daß das Lacton in der alkalischen Reaktionslösung teilweise in das nicht reduzierbare Natriumaldonat übergeht. Sie verwenden deshalb zur Einstellung des p_H der Reaktionslösung Puffer, Ionenaustauscher oder Kohlendioxyd. Diese Modifikation der Wolfromschen Arbeitsmethode konnte die Ausbeuten an Polyalkohol erheblich verbessern.

Die Reduktion von Zuckersäurelactonen und die weiteren gelegentlich beobachteten Reduktionen von Lactonringen

- ⁶³²) R. Grewe u. H. Büttner, Chem. Ber. 91, 2452 [1958].
⁶³³) I. A. Pearl, J. org. Chemistry 24, 736 [1959].
⁶³⁴) M. Cais u. A. Modiano, Chem. and Ind. 1960, 202.
⁶³⁵) G. Hesse u. R. Schrödel, Angew. Chem. 68, 438 [1956].
⁶³⁶) G. Wittig u. P. Hornberger, Liebigs Ann. Chem. 577, 11 [1952].
⁶³⁷) M. Bory u. M. C. Mentzer, Bull. Soc. chim. France 1953, 814.
⁶³⁸) M. Davis, J. chem. Soc. [London] 1956, 3981.
⁶³⁹) L. A. Carpino, A. A. Santilli u. R. W. Murray, J. Amer. chem. Soc. 82, 2728 [1960].
⁶⁴⁰) Z. Pravda u. J. Rudinger, Coll. Czechoslow. chem. Commun. 20, 1 [1955].
⁶⁴¹) R. P. Mull, P. Schmidt, M. R. Dapero, J. Higgins u. M. J. Weisbach, J. Amer. chem. Soc. 80, 3769 [1958].
⁶⁴²) E. R. Bissell u. M. Finger, J. org. Chemistry 24, 1256 [1959].
⁶⁴³) J. C. Sowden, J. Amer. chem. Soc. 74, 4377 [1952].
⁶⁴⁴) D. D. Phillips, ebenda 76, 3598 [1954].
⁶⁴⁵) D. L. MacDonald u. H. O. L. Fischer, ebenda 78, 5025 [1956].
⁶⁴⁶) R. U. Lemieux, C. T. Bishop u. G. E. Pelletier, Canad. J. Chem. 34, 1365 [1956].
⁶⁴⁷) A. J. Charlson u. N. K. Richtmyer, Abstr. 136th Meeting Amer. chem. Soc. 1959, 9-D.

mit Natrium- und Kaliumborhydrid^{105, 181, 445, 648, 649}) stellen Spezialfälle dar, die vermutlich durch eine Nachbargruppenbeteiligung zustande kommen.

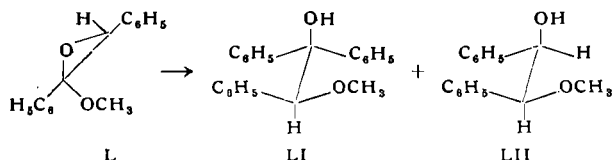
LiBH₄ wurde zur Reduktion verschiedener 2.4-Benzyliden-D-glucuron-mercaptale verwendet¹⁹²).

Epoxyde

Die wenigen Beispiele, bei denen epoxydgruppenhaltige Verbindungen mit NaBH₄ zur Reaktion gebracht worden sind, lassen keine Schlüsse zu, in welchen Fällen Epoxydringe mit diesem Reduktionsmittel reaktiv gespalten werden. In den letzten Jahren sind sowohl positive^{650–652}) als auch negative⁶⁵³) Resultate bekannt geworden.

Fuchs und Vander Werf²⁸²) haben die Art der Ringöffnung bei der Reduktion p-substituierter Styroloxyde mit LiBH₄ studiert. In späteren Arbeiten^{63, 488}), bei denen neben LiBH₄ auch eine Kombination von NaBH₄ und Magnesiumchlorid als Reduktionsmittel verwendet wurde, konnte gezeigt werden, daß elektronegative Substituenten die Bildung von primären Alkoholen fördern. Andernfalls entstehen vorwiegend die sekundären Alkohole.

Bei der Reduktion des Epoxyds L mit LiBH₄ wurde vorwiegend der Alkohol LI neben wenig LII erhalten⁶⁵⁴).

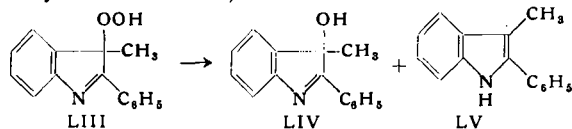


Neben LiBH₄⁶⁵⁵) wurde wiederholt eine Kombination von NaBH₄ und Aluminiumchlorid in Diglyme zur Reduktion von Epoxyden verwendet^{14, 77, 656}).

Peroxyde

Eine quantitative Bestimmungsmethode für organische Peroxyde wurde von Jensen entwickelt²⁷). Die Peroxyde können durch Bestimmung des unverbrauchten Natriumborhydrids bestimmt werden. Diese Methode erfordert keine sauerstoff-freien Bedingungen.

Witkop und Patrick⁶⁵⁷) haben die Reduktion des Indolenin-Derivates LIII mit NaBH₄ zu einem Gemisch von 2-Phenyl-3-methyl-3-hydroxyindolenin LIV und Phenylskatol LV beschrieben. Die Reduktion von Tetralylperoxyd⁶⁵⁸), die Umwandlung von Benzoxazin-hydroperoxyden in o-Benzamidophenylmethyl-carbinole⁶⁵⁹) und die Reduktion eines basischen bis-Phenyläthyl-peroxyds⁶⁶⁰) sind weitere Beispiele für die Verwendung von NaBH₄ als Reduktionsmittel. Desgleichen kann man auch mit KBH₄ Peroxyde reduzieren⁶⁶¹).



⁶⁴⁸) M. Fréretjacque, H. P. Sigg u. T. Reichstein, *Helv. chim. Acta* 39, 1900 [1956].

⁶⁴⁹) R. Tschesche u. U. Dölberg, *Chem. Ber.* 91, 2512 [1958].

⁶⁵⁰) W. J. Adams, D. K. Patel, V. Petrow u. I. A. Stuart-Webb, *J. chem. Soc. [London]* 1954, 1825.

⁶⁵¹) J. M. Ross, D. St. Tarbell, W. E. Lovett u. A. D. Cross, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 4675 [1956].

⁶⁵²) M. Bharucha, H. Jäger, K. Meyer, T. Reichstein u. O. Schindler, *Helv. chim. Acta* 42, 1395 [1959].

⁶⁵³) H. Linde u. K. Meyer, *ebenda* 42, 807 [1959].

⁶⁵⁴) C. L. Stevens u. Th. H. Coffield, *J. org. Chemistry* 23, 336 [1958].

⁶⁵⁵) S. Seales jr., K. A. Pollart u. E. F. Lutz, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 948 [1957].

⁶⁵⁶) B. Camerino u. D. Cattapan, *Farmaco [Pavia]* 13, 39 [1958].

⁶⁵⁷) B. Witkop u. J. B. Patrick, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 3855 [1952].

⁶⁵⁸) M. Matic u. D. A. Sutton, *Chem. and Ind.* 1953, 666.

⁶⁵⁹) J. B. Patrick u. B. Witkop, *J. org. Chemistry* 19, 1824 [1954].

⁶⁶⁰) D. S. Trifan u. P. D. Bartlett, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 5573 [1959].

⁶⁶¹) C. Dufraisse, A. Etienne u. J. Perronnet, *C. R. heb. Séances Acad. Sci.* 241, 142 [1955].

Ozonide

Witkop und Patrick⁶⁵⁷) verglichen die Reduktion des Ozonids von 2-Phenylskatol mit LiAlH₄ einerseits und NaBH₄ andererseits. Da Natriumborhydrid Amide nicht reduziert, blieb die Reduktion mit diesem Reduktionsmittel auf der Amidstufe stehen. In der Folge wurden auch das Ozonid des Indens⁶⁶²) und die Ozonide weiterer Verbindungen^{663–667}) analog reduziert. Eine ausgedehnte Studie über die reduktive Spaltung von Ozoniden zu den entsprechenden Alkoholen ist kürzlich erschienen⁶⁶⁸).

Reduktion stickstoffhaltiger Verbindungen

a) Nitrile

Die Nitrilgruppe wird durch Alkaliborhydride bei Zimmertemperatur nicht angegriffen, und auch Erdalkaliborhydride reduzieren Nitrile nur sehr langsam und in schlechter Ausbeute. Brown und Mead⁷) haben festgestellt, daß die CN-Gruppe bei 100 bis 140 °C von den Erdalkaliborhydriden langsam angegriffen wird. Mit der Kombination von NaBH₄ oder Ca(BH₄)₂ und Aluminiumchlorid ist es jedoch möglich, Nitrile glatt zu primären Aminen zu reduzieren^{13, 14, 77}).

b) Nitro-Verbindungen

Die Nitrogruppe wird nur bei längerem Erhitzen und bei erhöhten Temperaturen von Alkaliborhydriden und Natrium-trimethoxyborhydrid reduziert. Weill und Panson⁶⁶⁹) konnten Nitrobenzol in Diglyme unter Rückfluß während 6 h mit NaBH₄ in 55% Ausbeute zu Azoxybenzol reduzieren. Unter den gleichen Bedingungen wurde 1-Nitropropan nicht verändert.

Versuche zur Darstellung von 1.1'-Azonaphthalin aus 1-Nitronaphthalin mit LiAlH₄, Natrium-, Kalium- und Lithiumborhydrid mißlingen. Mit NaBH₄ oder KBH₄ konnte unter drastischen Bedingungen einzig eine kleine Menge Naphthalin erhalten werden⁶⁷⁰).

Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, daß auch die Erdalkaliborhydride und die Kombination von Natriumborhydrid und Aluminiumchlorid die Nitrogruppe nicht reduzieren.

c) Quartäre Ammoniumsalze

Die Reduktion quartärer Ammoniumsalze mit Natrium- und Kaliumborhydrid wurde in letzter Zeit häufig für die Strukturaufklärung von Alkaloiden und in der synthetischen organischen Chemie verwendet.

Die Reduktion eines Diphospho-pyridinnucleotids mit NaBH₄ ergab ein Dihydro-Produkt von biologischem Interesse^{35, 671}). Seither sind zahlreiche Arbeiten über die Reduktion quartärer Pyridin-Verbindungen ausgeführt worden, deren widersprechende Resultate bis vor kurzem immer wieder Anlaß zu Meinungsverschiedenheiten gegeben haben^{672–676}). Nach eingehenden Untersuchungen kam man zum Schluß, daß die Reduktion von substituierten, quartären Pyridin-Derivaten mit Natriumdithionit i. allg.

⁶⁶²) J. L. Warnell u. R. L. Shriner, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 3165 [1957].

⁶⁶³) R. Tschesche u. C. Roy, *Chem. Ber.* 89, 1288 [1956].

⁶⁶⁴) A. C. Cope, A. H. Keough, P. E. Peterson, H. E. Simmons jr. u. G. W. Wood, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 3900 [1957].

⁶⁶⁵) Y. Yura, *Ann. Reports Takamine Lab.* 9, 10 [1957]; *Chem. Zbl.* 1958, 14018.

⁶⁶⁶) H. H. Inhoffen, K. Irmscher, G. Friedrich, G. Kampe u. O. Berges, *Chem. Ber.* 92, 1772 [1959].

⁶⁶⁷) Y. Mazur, N. Danieli u. F. Sondheimer, *Abstr. 136th Meeting Amer. chem. Soc.* 1959, 85-P.

⁶⁶⁸) J. A. Sousa u. A. L. Blum, *J. org. Chemistry* 25, 108 [1960].

⁶⁶⁹) C. E. Weill u. G. S. Panson, *J. org. Chemistry* 21, 803 [1956].

⁶⁷⁰) H. J. Shine u. M. Tsai, *ebenda* 23, 1592 [1958].

⁶⁷¹) M. B. Mathews u. E. E. Conn, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 5428 [1953].

⁶⁷²) P. R. Brook, F. Blumer, H. J. V. Krishna, S. Schnell u. P. Karrer, *Helv. chim. Acta* 39, 667 [1956].

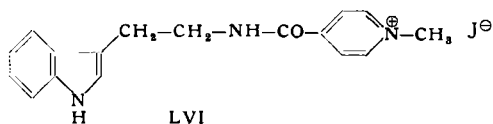
⁶⁷³) Y. Paiss u. G. Stein, *J. chem. Soc. [London]* 1958, 2905.

⁶⁷⁴) W. Traber u. P. Karrer, *Helv. chim. Acta* 41, 2066 [1958].

⁶⁷⁵) K. Schenker u. J. Druey, *ebenda* 42, 2571 [1959].

⁶⁷⁶) K. Wallenfels u. M. Gellrich, *Liebigs Ann. Chem.* 621, 198 [1959].

1.4-, die mit NaBH_4 vorwiegend 1.6-Dihydropyridine liefern⁶⁷⁷⁻⁶⁸¹). Mit NaBH_4 entstehen daneben aber bei Nicotinsäureamiden auch 1.4- und 1.2-Dihydroprodukte^{682, 683}). Vorwiegend in schwach alkalischer Lösung, wie zuerst Panouse^{684, 685}) bei Reduktionsversuchen mit KBH_4 gezeigt hat, wird ein recht beträchtlicher Teil des Pyridiniumsalzes zu Tetrahydropyridinen reduziert^{678, 686-689, 690}). Ob die Reduktion zur Tetrahydrostufe führt, hängt außerdem vom Lösungsmittel und der Art der Substituenten am Stickstoff und am Pyridinring ab. Katritzky⁶⁹¹) beschreibt einen Versuch zur Reduktion des Indol-Derivats LVI mit



nur soviel KBH_4 , daß das Dihydro-Derivat als Reaktionsprodukt erwartet werden konnte. Überraschenderweise entstand jedoch nur das Tetrahydropyridin-Derivat, das neben unverändertem Ausgangsmaterial isoliert werden konnte. Auch das Methobromid des 2-(2-Pyridyl)-3-äthylindols lieferte mit KBH_4 ausschließlich das entsprechende Tetrahydro-Derivat⁶⁹²).

Vereinzelt führte die Reduktion von quarternären Pyridinen mit NaBH_4 sogar bis zu den N-Alkyl-piperidinen^{678, 687}).

Quartäre Dihydro-isochinolin-Derivate ergeben bei der Reduktion mit komplexen Borhydriden Tetrahydro-isochinolin-Derivate^{102, 693-706}). Analog wurden zahlreiche quartäre Dihydro-Verbindungen anderer heterocyclischer Systeme mit komplexen Borhydriden zu den entsprechenden Tetrahydro-Verbindungen reduziert⁷⁰⁷⁻⁷¹⁶).

- ⁶⁷⁷) K. Wallenfels u. H. Schüly, *Angew. Chem.* 67, 517 [1955].
⁶⁷⁸) M. Ferles, *Coll. czechoslow. chem. Commun.* 23, 479 [1958].
⁶⁷⁹) K. Schenker u. J. Druey, *Helv. chim. Acta* 42, 1960 [1959].
⁶⁸⁰) K. Schenker u. J. Druey, *ebenda* 42, 1971 [1959].
⁶⁸¹) K. Wallenfels u. H. Schüly, *Liebigs Ann. Chem.* 621, 106 [1959].
⁶⁸²) G. Stein u. G. Stiasny, *Nature [London]* 176, 734 [1955].
⁶⁸³) K. Wallenfels, D. Hofmann u. H. Schüly, *Liebigs Ann. Chem.* 621, 188 [1959].
⁶⁸⁴) J. J. Panouse, *C. R. hebdom. Séances Acad. Sci.* 233, 1200 [1951].
⁶⁸⁵) J. J. Panouse, *ebenda* 233, 260 [1951].
⁶⁸⁶) R. E. Lyle, E. F. Perlowski, H. J. Troscianiec u. G. G. Lyle, *J. org. Chemistry* 20, 1761 [1955].
⁶⁸⁷) M. Ferles, *Chem. Listy* 51, 474 [1957]; *C.A.* 51, 10515 [1957].
⁶⁸⁸) M. Ferles, *Coll. czechoslow. chem. Commun.* 24, 2221 [1959].
⁶⁸⁹) R. E. Lyle, R. E. Adel u. G. G. Lyle, *J. org. Chemistry* 24, 342 [1959].
⁶⁹⁰) M. Ferles u. M. Prystaš, *Coll. czechoslow. chem. Commun.* 24, 3326 [1959].
⁶⁹¹) A. R. Katritzky, *J. chem. Soc. [London]* 1955, 2586.
⁶⁹²) Rhône-Poulenc, EP 804 786; *C.A.* 53, 16 161 [1959].
⁶⁹³) K. Wiesner, Z. Valenta, A. J. Manson u. F. W. Stonner, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 675 [1955].
⁶⁹⁴) P. R. Brook u. P. Karrer, *Helv. chim. Acta* 40, 260 [1957].
⁶⁹⁵) M. Tomita u. T. Takahashi, *J. pharmac. Soc. Japan* 77, 478 [1957]; *C.A.* 51, 14 728 [1957].
⁶⁹⁶) S. Sugawara u. K. Kohno, *Pharmac. Bull. Tokyo* 4, 477 [1956]; *C.A.* 51, 13 867 [1957].
⁶⁹⁷) T. Kikuchi, *J. pharmac. Soc. Japan* 78, 576 [1958]; *C.A.* 52, 18 492 [1958].
⁶⁹⁸) Y. Inubushi u. K. Fujitani, *J. pharmac. Soc. Japan* 78, 486 [1958]; *C.A.* 52, 17 274 [1958].
⁶⁹⁹) A. Brossi, M. Baumann, L. H. Chopard-dit-Jean, J. Würsch, F. Schneider u. O. Schnider, *Helv. chim. Acta* 42, 772 [1959].
⁷⁰⁰) M. Barash u. J. M. Osborn, *Chem. and Ind.* 1958, 490.
⁷⁰¹) M. Tomita u. J. Niimi, *J. pharmac. Soc. Japan* 78, 1229 [1958]; *C.A.* 53, 5315 [1959].
⁷⁰²) M. Tomita u. J. Niimi, *J. pharmac. Soc. Japan* 78, 1232 [1958].
⁷⁰³) T. Yamazaki, *ebenda* 79, 1014 [1959].
⁷⁰⁴) M. Tomita u. J. Niimi, *ebenda* 79, 1023 [1959].
⁷⁰⁵) M. Tomita u. J. Niimi, *ebenda* 79, 1019 [1959]; *C.A.* 54, 5725 [1960].
⁷⁰⁶) J. Niimi, *J. pharmac. Soc. Japan* 80, 123 [1960].
⁷⁰⁷) T. Kametani, Y. Nomura u. K. Morita, *ebenda* 76, 652 [1956]; *C.A.* 51, 404 [1957].
⁷⁰⁸) W. Herz u. St. Töcker, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 6353 [1955].
⁷⁰⁹) W. Awe, H. Wickmann u. R. Buerhop, *Chem. Ber.* 90, 1997 [1957].
⁷¹⁰) G. E. Bonvicino u. D. J. Hennessy, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 6325 [1957].
⁷¹¹) F. Bohlmann, W. Weise, D. Rahtz u. Ch. Arndt, *Chem. Ber.* 91, 2176 [1958].

Die Reduktion von quartären Isochinolinen führt, wie Mirza⁷¹⁷) gezeigt hat, in Gegenwart von Wasser stets zu den N-substituierten Tetrahydroisochinolin-Verbindungen⁷¹⁸⁻⁷²⁰). Ebenso verhalten sich quartäre Harmin-Derivate⁷²¹⁻⁷²⁴) und Chinoxaline⁷²⁵), während die einzige untersuchte Phenanthrolin-Verbindung nur das o-Dihydro-Derivat ergab⁷²⁶).

Natürlich vorkommende oder präparativ hergestellte Di- und Tetrahydro-Verbindungen von Indolalkaloiden werden mit NaBH_4 leicht zu den Tetrahydro-Verbindungen reduziert^{315, 727-733}).

Ein gewisses Interesse wurde in letzter Zeit den reduktiven Cyclisierungen von 2-[2-(3-Indolyl)-äthyl]-pyridin oder -isochinolin-Salzen entgegengebracht. Die Frage ist noch nicht geklärt, ob nur nach der Reduktion dieser Verbindungen mit LiAlH_4 oder auch nach der Reduktion mit den komplexen Borhydriden Cyclisierung eintritt⁷³⁴⁻⁷³⁷).

d) Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung

Versuche zur Reduktion von Oximen mit NaBH_4 schlugen fehl^{95, 98}). Bei der Darstellung von Oximen aus geminalen Chlor-Nitroso-Verbindungen⁷³⁸) wurde das entstandene Oxim durch das NaBH_4 nicht mehr angegriffen. Die Resistenz von Semicarbazonen und Hydrazonen gegenüber komplexen Borhydriden^{144, 545, 739}) wurde auf dem Steroidgebiet häufig benützt, um bei der Reduktion der 11-Keto-gruppe die leichter reduzierbaren Oxogruppen an C-3 und C-20 zu schützen.

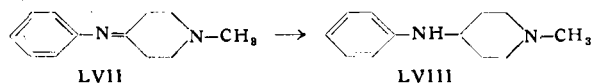
Die Nitroso-⁶⁴⁰) und die Isonitrosogruppe⁹⁶) werden bei der Reduktion mit Natrium- und Lithiumborhydrid mit gewissen Ausnahmen⁷⁴⁰) nicht angegriffen.

In der Literatur konnten wir keine Angaben über Reduktionsversuche von Isocyanaten mit komplexen Borhydriden finden.

Die Reduktion von Azomethinen (Schiffschen Basen) mit NaBH_4 zu sekundären Aminen wurde erstmals von Horii und Mitarbb.^{98, 741}), später von Billman und Diesing⁷⁴²) beschrieben. Die Ausbeuten sind bei Verwendung von NaBH_4 durchweg besser als bei Verwendung von LiAlH_4 .

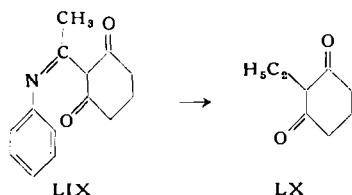
- ⁷¹²) N. A. Nelson, J. E. Ladbury u. R. S. P. Hsi, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 6633 [1958].
⁷¹³) Rhône-Poulenc, EP 796 471; *C.A.* 53, 415 [1959].
⁷¹⁴) Y. Kanaoka, *Chem. Pharmac. Bull. Japan* 7, 597 [1959].
⁷¹⁵) T. R. Govindachari, M. V. Lakshmikantham u. S. Rajadurai, *Chem. and Ind.* 1960, 664.
⁷¹⁶) G. F. Smith u. J. T. Wröbel, *J. chem. Soc. [London]* 1960, 792.
⁷¹⁷) R. Mirza, *ebenda* 1957, 4400.
⁷¹⁸) X. Lusinchi, S. Durand u. M. R. Delaby, *C. R. hebdom. Séances Acad. Sci.* 248, 426 [1959].
⁷¹⁹) G. B. Marini-Bettolo u. J. Schmutz, *Helv. chim. Acta* 42, 2146 [1959].
⁷²⁰) B. Belleau, *J. Med. Pharm. Chem.* 1, 343 [1959].
⁷²¹) A. P. Gray, E. E. Spinner u. Ch. J. Cavallito, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 2792 [1954].
⁷²²) W. M. Melamore, AP 2819997 (Pfizer); *C.A.* 52, 8208 [1958].
⁷²³) L. N. Yachontov u. M. V. Rubcov, *J. allg. Chem. (russ.)* 28, 3108 [1958].
⁷²⁴) L. N. Yachontov u. M. V. Rubcov, *ebenda* 29, 1201 [1959]; *C.A.* 54, 1578 [1960].
⁷²⁵) R. F. Smith, W. J. Rebel u. Th. N. Beach, *J. org. Chemistry* 24, 205 [1959].
⁷²⁶) W. Traher, M. Hubmann u. P. Karrer, *Helv. chim. Acta* 43, 265 [1960].
⁷²⁷) Th. Wieland u. E. Neeb, *Liebigs Ann. Chem.* 600, 161 [1956].
⁷²⁸) W. O. Godfredsen u. S. Vangedal, *Acta chem. scand.* 10, 1414 [1956].
⁷²⁹) E. Wenkert u. D. K. Roychaudhuri, *J. org. Chemistry* 21, 1315 [1956].
⁷³⁰) E. Wenkert u. D. K. Roychaudhuri, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 1613 [1958].
⁷³¹) E. Ochiai u. M. Ishikawa, *Chem. Pharmac. Bull. Japan* 7, 386 [1959].
⁷³²) C. F. Huebner u. E. Schlittler, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 250 [1957].
⁷³³) L. Bláha, J. Weichet, J. Žváček, S. Šmolík u. B. Kakáč, *Coll. Czechoslow. chem. Commun.* 25, 237 [1960].
⁷³⁴) K. T. Potts u. R. Robinson, *J. chem. Soc. [London]* 1955, 2675.
⁷³⁵) R. C. Elderfield, B. Fischer u. J. M. Lagowski, *J. org. Chemistry* 22, 1376 [1957].
⁷³⁶) J. W. Huffman, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 5193 [1958].
⁷³⁷) R. C. Elderfield: *Festschrift Arthur Stoll, Basel 1957*, S. 358.
⁷³⁸) E. Müller, H. Metzger u. D. Fries, *Chem. Ber.* 87, 1449 [1954].
⁷³⁹) N. L. Wendler, Huang-Minton u. M. Tishler, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 3818 [1951].
⁷⁴⁰) J. H. Boyer u. S. E. Ellzey jr., *ebenda* 82, 2525 [1960].
⁷⁴¹) Z. Horii, T. Sakai u. T. Inoi, *J. pharmac. Soc. Japan* 75, 1161 [1955].
⁷⁴²) J. H. Billman u. A. C. Diesing, *J. org. Chemistry* 22, 1068 [1957].

In der Folge sind weitere *Schiffsche* Basen zu sekundären Aminen reduziert worden^{743–748}). Bei der Herstellung des Heilmittels *Sandosten*® kann die *Schiffsche* Base LVII mit Natriumborhydrid in wässrigem Alkohol leicht in das sekundäre Amin LVIII übergeführt werden⁷⁴⁹).

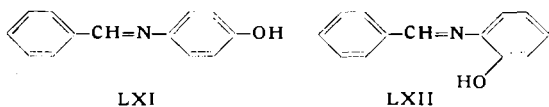


Seitdem Woodward und Mitarbb.³¹⁵) die Reduktion einer *Schiffschen* Base mit NaBH₄ bei ihrer Totalsynthese des Reserpins beschrieben haben, haben verschiedene Arbeitsgruppen den gleichen Syntheseweg, teilweise unter Ersatz des NaBH₄ durch KBH₄, für die Herstellung von Reserpin-Analogen verwendet^{750–756}).

Beim Versuch der Reduktion des Natriumenolats von LIX mit einem Äquivalent NaBH₄ in wässrigem Methanol wurde neben unverändertem Ausgangsmaterial das Cyclohexan-Derivat LX in einer Ausbeute von 77 % erhalten⁷⁵⁷).



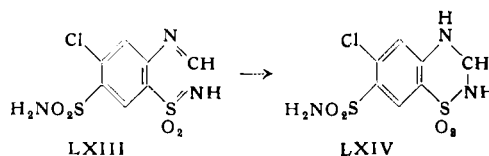
Die *Schiffschen* Basen LXI und LXII sind gegen die Reduktion mit NaBH₄ in Methanol resistent⁷⁴²); man nimmt an, daß dies auf eine Tautomerie unter Ausbildung chinoider Strukturen zurückzuführen ist.



Im Verlauf einer ausgedehnten Studie über die Reduktion von 2-N-Aralkylen-aminofluorenonen mit NaBH₄ wurde festgestellt, daß die Reduzierbarkeit der Azomethin-Gruppe sehr unterschiedlich sein kann⁷⁵⁸). Die Reduktion der Azomethin-Gruppe des N-(p-Nitrobenzyliden)-benzylamins mit einer Kombination von NaBH₄ und Aluminiumchlorid wurde von Hinman und Hamm⁷⁵⁹) beschrieben.

Zahlreiche Stickstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen in Ringsystemen konnten mit komplexen Borhydriden reduziert werden^{760–764}). Als Beispiel führen wir die Reduk-

tion des Benzothiadiazins LXIII zum Dihydrobenzothiadiazin LXIV an⁷⁶⁵).



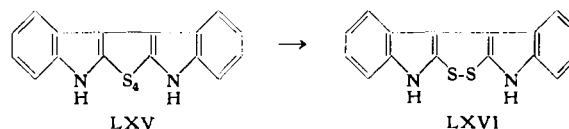
Tschesche und Heuschkel⁷⁶⁶) haben ein substituiertes Pteridin mit NaBH₄ reduziert; es gelang, das instabile Dihydropteridin zu isolieren. Sie nehmen an, daß als Primärprodukt bei der Reduktion von Pteridinen stets das Dihydroprodukt entsteht, welches jedoch während der Aufarbeitung der Reaktion wieder oxydiert wird⁷⁶⁷). Blakley⁷⁶⁸) berichtet über die Isolierung eines Tetrahydropteridins nach Reduktion eines Pteridins mit NaBH₄ in Wasser.

Hydroxamsäuren reagieren mit KBH₄ nicht. Wird der KBH₄-Lösung in Tetrahydrofuran aber Aluminiumchlorid zugesetzt, so ist der Reaktionsverlauf analog dem mit LiAlH₄; die Ausbeuten sind jedoch bedeutend schlechter⁷⁶⁹).

Reduktion schwefelhaltiger Verbindungen

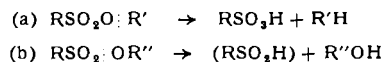
Thioäther und Mercaptale werden durch NaBH₄ in der Regel nicht angegriffen. Bei der Reduktion der Keto-Gruppe von Verbindungen des Typs R-CO-CH(SR')₂ konnte LiAlH₄ und LiBH₄ in hydroxyfreien Lösungsmitteln nicht verwendet werden, da stets auch die Kohlenstoff-Schwefel-Bindung angegriffen wurde³⁰⁴). Reduzierte man jedoch mit LiBH₄ in wässrigem Dioxan, so konnte die Carbonylgruppe selektiv reduziert werden.

Disulfide können mit einem großen Überschuß an NaBH₄ zu Thiolen reduziert werden^{612, 770, 771}). Eine Bestimmungsmethode für organische Disulfide benützt NaBH₄ in Gegenwart von Aluminiumchlorid⁷⁷²). Diselenide werden durch NaBH₄ auch gespalten⁷⁷³). Das Tetrasulfan-Derivat LXV konnte mit NaBH₄ zum Disulfid LXVI reduziert werden⁷⁷⁴).



Nach Overberger und Lebovitz²⁸⁴) lassen sich Phenylxanthogenate zu Thiophenolen reduzieren.

Auf Grund der bisherigen Erfahrungen war anzunehmen, daß O-Tosylate und O-Mesylate von NaBH₄ und LiBH₄ nicht angegriffen werden. Vom LiAlH₄ ist bekannt, daß LiAlH₄ solche Verbindungen im allgemeinen glatt reduziert, wobei zwei Spaltungsrichtungen auftreten können:



Die Sulfoester von Alkoholen werden nach (a) zu Sulfosäure und Kohlenwasserstoff, die von Phenolen nach (b) zu Sulfinsäure und Phenol gespalten.

- ⁷⁴³) H. Kano u. Y. Makisumi, J. pharmac. Soc. Japan 76, 1311 [1956]; C.A. 51, 4357 [1957].
⁷⁴⁴) Z. Horii, J. Tsuji u. T. Inoi, J. pharmac. Soc. Japan 77, 256 [1957]; C.A. 51, 8672 [1957].
⁷⁴⁵) T. Kametani u. Y. Nomura, J. pharmac. Soc. Japan 76, 753 [1956]; C.A. 51, 404 [1957].
⁷⁴⁶) S. W. Pelletier u. W. A. Jacobs, J. Amer. chem. Soc. 78, 4144 [1956].
⁷⁴⁷) N. Yoshida, M. Omoto u. T. Inoi, J. pharmac. Soc. Japan 78, 183 [1958].
⁷⁴⁸) I. L. Finar u. K. Utting, J. chem. Soc. [London] 1959, 4015.
⁷⁴⁹) J. Renz, J. P. Bourquin u. E. Schenker, unveröffentl.
⁷⁵⁰) L. Velluz, G. Müller u. A. Allais, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 247, 1746 [1958].
⁷⁵¹) L. Velluz, G. Müller, R. Joly, G. Nominé, J. Mathieu, A. Allais, J. Warrant, J. Valls, R. Bucourt u. J. Jolly, Bull. Soc. chim. France 1958, 673.
⁷⁵²) L. Novák u. M. Protiva, Naturwissenschaften 46, 579 [1959].
⁷⁵³) I. Ernest u. M. Protiva, ebenda 47, 156 [1960].
⁷⁵⁴) Lab. Franç. de Chimiothérapie, FP 1180514, 1186515, 1188181, 1189010, 1189736, 1194842, 1199225, 1199266, 1199470, 1200712, 1202121, 1204334, 1205153, 1205832, 1211514, 1212023, 1212024.
⁷⁵⁵) FP 1203798, 1205401 (Sandoz A.G.).
⁷⁵⁶) G. Müller u. G. Nominé, FP 1199218 (UCLAF).
⁷⁵⁷) H. Smith, J. chem. Soc. [London] 1953, 803.
⁷⁵⁸) H. L. Pan u. T. L. Fletcher, J. org. Chemistry 23, 799 [1958].
⁷⁵⁹) R. L. Hinman u. K. L. Hamm, ebenda 23, 529 [1958].
⁷⁶⁰) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker u. K. Schenker, J. Amer. chem. Soc. 76, 4750 [1954].
⁷⁶¹) D. Dvornik u. O. E. Edwards, Canad. J. Chem. 35, 860 [1957].
⁷⁶²) E. Cohen, B. Klarberg u. J. R. Vaughan, J. Amer. chem. Soc. 81, 5508 [1959].
⁷⁶³) F. C. Uhle u. F. Sallmann, ebenda 82, 1190 [1960].
⁷⁶⁴) E. Cohen, B. Klarberg u. J. R. Vaughan, ebenda 82, 2731 [1960].

- ⁷⁶⁵) L. H. Werner, A. Halamandaris, S. Ricca jr., L. Dorfman u. G. DeStevens, ebenda 82, 1161 [1960].
⁷⁶⁶) R. Tschesche u. G. Heuschkel, Chem. Ber. 89, 1054 [1956].
⁷⁶⁷) R. Tschesche u. H. Barkemeyer, ebenda 88, 976 [1955].
⁷⁶⁸) R. L. Blakley, Biochem. J. 72, 707 [1959].
⁷⁶⁹) F. Winternitz u. Ch. Wlotzka, Bull. Soc. chim. France 1960, 509.
⁷⁷⁰) Th. Wieland u. H. Schwahn, Chem. Ber. 89, 421 [1956].
⁷⁷¹) I. C. Gunsalus, L. S. Barton u. W. Gruber, J. Amer. chem. Soc. 78, 1763 [1956].
⁷⁷²) C. R. Stahl u. S. Siggia, Analytic. Chem. 29, 154 [1957].
⁷⁷³) B. Sjöberg u. St. Herdevall, Acta chem. scand. 12, 1347 [1958].
⁷⁷⁴) W. Carpenter, M. S. Grant u. H. R. Snyder, J. Amer. chem. Soc. 82, 2739 [1960].

Wir haben festgestellt¹³⁷⁾, daß sich das Tosylat des Yohimbylalkohols mit NaBH₄ glatt zum 16-Methyl-yohimbol reduzieren läßt. Auch diese Reduktion wird vermutlich durch eine Nachbargruppenbeteiligung ermöglicht.

Reduktionsvermögen wenig verwendeter komplexer Borhydride

Über Lithium-monocyano-borhydrid^{515, 775)} als Reduktionsmittel für organische Verbindungen haben Drefahl und Keil⁷⁷⁶⁾ berichtet. Reduziert werden aromatische und aliphatische Aldehyde und α -Oxyketone, nicht reduziert aromatische und aliphatische Ketone, aromatische und aliphatische Carbonsäuren und Ester. Die Stabilität dieses Borhydrid-Komplexes gestattet auch die Reduktion in wässrigem Dioxan, in welchem das Reduktionsmittel selbst nach tagelangem Kochen unverändert bleibt.

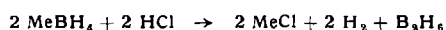
Alkylamin-borane, auch N-Alkyl-borazane genannt⁷⁷⁷⁾, haben ungefähr das gleiche Reduktionsvermögen wie Natrium- oder Kaliumborhydrid. Sie reduzieren Aldehyde, Ketone und Säurechloride zu Alkoholen. Ester, Carbonsäuren, Säureamide und das Carboxylat-Anion werden unter denselben Reduktionsbedingungen nicht reduziert. Keine Reaktion wird beobachtet mit der aromatischen Nitrogruppe, Azogruppe, Sulfonsäuregruppe und Halogen. Die Kohlenstoff-Doppelbindung wird bei Raumtemperatur im allgemeinen nicht angegriffen, während sie bei erhöhter Temperatur reduziert wird. Im Vergleich zu den Alkaliborhydriden bieten die Alkylaminborane den Vorteil, daß man mit ihnen in zahlreichen organischen Lösungsmitteln arbeiten kann⁷⁷⁸⁾.

Pyridin-boran^{125, 405)} reduziert Aldehyde und vorwiegend aromatische Ketone, Säuren und Säurechloride. Die bisherigen Versuche zur Reduktion von Estern und der Natriumsalze von Carbonsäuren mißlingen. Der Reduktionsverlauf wird aber durch das Lösungsmittel stark beeinflusst.

5. Verschiedene Reaktionen der komplexen Borhydride

Reaktionen mit Säuren

Mit Ausnahme von Lithium-cyanoborhydrid⁵¹⁵⁾ und Natrium-triborhydrid⁷⁷⁹⁾ werden die komplexen Borhydride in saurer Lösung bei Zimmertemperatur gemäß



rasch zersetzt. Im Gegensatz zu LiAlH₄ reagieren die komplexen Borhydride aber nur selten mit aktivem Wasserstoff organischer Verbindungen. Sind jedoch Hydroxyl-, Amino- und Mercaptogruppen vorhanden, so bilden sich leicht Borsäureester oder Borkomplexe, die das Reduktionsmittel verbrauchen und dann schlechte Ausbeuten ergeben. Diese unerwünschte Nebenreaktion kann durch Acetylieren oder Benzoylieren der Ausgangsmaterialien vermieden werden. So erhielt man bei der Reduktion von 2-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzoyl)-7-methoxy-cumaron⁷⁸⁰⁾ mit NaBH₄ den Alkohol nur dann in guter Ausbeute, wenn das Ausgangsmaterial vor der Reduktion benzoyliert wurde.

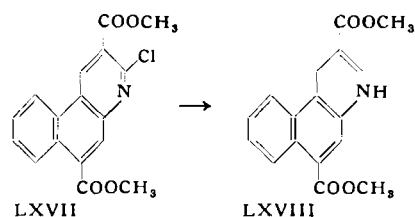
Dehalogenierungsreaktionen

Der Vorteil von NaBH₄ gegenüber LiAlH₄ bei der Reduktion halogenhaltiger Verbindungen liegt darin, daß die Gefahr einer reduktiven Eliminierung von Halogen bei Verwendung des Alkaliborhydrids minimal ist. Trotzdem

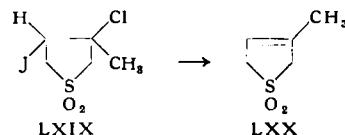
sind, meist in wässrigem Methanol, eine Reihe von Dehalogenierungsreaktionen mit NaBH₄ bekannt geworden^{416, 781–787)}.

Iffland und Criner⁷⁸⁸⁾ haben beispielsweise alicyclische Nitroverbindungen aus α -Brom-nitroverbindungen bei Einwirkung von NaBH₄ in wässrigem Methanol erhalten. Wird diese Reaktion bei offenkettigen aliphatischen Verbindungen angewendet, so sind die Ausbeuten nur gering⁷⁸⁹⁾.

Die Reaktion des Benzochinolin-Derivates LXVII mit NaBH₄ gab unter reduktiver Eliminierung des Chlors das Dihydro-Derivat LXVIII⁷⁹⁰⁾.



Für die Dehalogenierung der Verbindung LXIX zur Verbindung LXX hat sich NaBH₄ in Methanol bewährt. LiAlH₄ ergab eine schlechte Ausbeute, da das Molekül teilweise reduktiv gespalten wurde⁷⁹¹⁾.



Natriumborhydrid reagiert schon bei Zimmertemperatur mit Vinylbromid oder Allylbromid in Tetraäthylenglykol-dimethyläther⁷⁹²⁾. Tetrabrommethan läßt sich durch Einwirkung von NaBH₄ in wässrig-methanolischer Lösung bei 25 bis 55 °C zu Tribrommethan reduzieren. Letzteres wird unter diesen Bedingungen, im Gegensatz zu Trijodmethan (das in Dijodmethan übergeführt wird), nicht weiter angegriffen⁷⁹³⁾.

Mit NaBH₄ und Aluminiumchlorid in Diglyme konnten die beiden Bromatome des 6,6'-Dinitro-2,2'-bis-(brommethyl)-biphenyls reduktiv entfernt werden⁷⁹⁴⁾.

Wird in einem Molekül die reduktive Eliminierung von Halogen gewünscht, so empfiehlt sich der Gebrauch von Triphenylzinnhydrid, das selbst aromatische Halogenide in die entsprechenden Kohlenwasserstoffe überzuführen vermag^{795, 796)}.

Reduktion der C—C-Doppelbindung

Natrium- und Lithiumborhydrid sowie Natrium-trimethoxyborhydrid eignen sich für die Reduktion konjugierter Nitroalkene zu Nitroalkanen⁵⁶²⁾. Die Reduktionen sind aber meist von unerwünschten Nebenreaktionen begleitet, da das Reduktionsprodukt mit noch vorhandenem Ausgangsmaterial zu reagieren vermag. So ergibt beispielsweise 1-Nitro-1-propen 82% Nitropropan und 11% 2-Methyl-1,3-dinitropentan. Diese unerwünschte Nebenreaktion kann unterdrückt werden, wenn man die normale Zugabemethode anwendet.

⁷⁸¹⁾ H. B. Henbest, E. R. H. Jones, A. A. Wagland u. T. I. Wrigley, J. chem. Soc. [London] 1955, 2477.

⁷⁸²⁾ E. J. Corey, J. Amer. chem. Soc. 75, 4832 [1953].

⁷⁸³⁾ K. Klager, J. org. Chemistry 20, 646 [1955].

⁷⁸⁴⁾ V. A. Grakauskas, A. J. Tomaszewski u. J. P. Horwitz, J. Amer. chem. Soc. 80, 3155 [1958].

⁷⁸⁵⁾ H. Zinner u. B. Spangenberg, Chem. Ber. 91, 1432 [1958].

⁷⁸⁶⁾ F. Mukawa, Tetrahedron Letters 1959, No. 14, 17.

⁷⁸⁷⁾ H. Conroy, J. Amer. chem. Soc. 77, 5960 [1955].

⁷⁸⁸⁾ D. C. Iffland u. G. X. Criner, J. Amer. chem. Soc. 75, 4047 [1953].

⁷⁸⁹⁾ D. C. Iffland u. Teh-Fu Yen, ebenda 76, 4083 [1954].

⁷⁹⁰⁾ G. N. Walker u. B. N. Weaver, J. org. Chemistry 25, 484 [1960].

⁷⁹¹⁾ R. C. Krug, G. R. Tichelaar u. F. E. Didot, ebenda 23, 212 [1958].

⁷⁹²⁾ Th. Wartik u. R. K. Pearson, J. inorg. nucl. Chem. 5, 250 [1958].

⁷⁹³⁾ M. M. Nad u. K. A. Kotscheschkow, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1957, 1122; Chem. Zbl. 1959, 757.

⁷⁹⁴⁾ F. A. McGinn, A. K. Lazarus, M. Siegel, J. E. Ricci u. K. Mislow, J. Amer. chem. Soc. 80, 476 [1958].

⁷⁹⁵⁾ J. G. Noltes u. G. J. M. Van der Kerk, Chem. and Ind. 1959, 294.

⁷⁹⁶⁾ L. A. Rothman u. E. I. Becker, J. org. Chemistry 24, 294 [1959].

⁷⁷⁵⁾ G. Wittig, Liebigs Ann. Chem. 573, 195 [1951].

⁷⁷⁶⁾ G. Drefahl u. E. Keil, J. prakt. Chem. 6, 80 [1958].

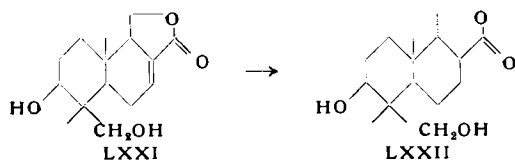
⁷⁷⁷⁾ H. Nöth u. H. Beyer, Chem. Ber. 93, 928 [1960].

⁷⁷⁸⁾ H. Nöth u. H. Beyer, ebenda 93, 1078 [1960].

⁷⁷⁹⁾ H. Richtzenhain u. B. Alfredsson, ebenda 89, 378 [1956].

⁷⁸⁰⁾ W. V. Hough, L. J. Edwards u. A. D. McElroy, J. Amer. chem. Soc. 78, 689 [1956].

C—C-Doppelbindungen werden von Alkali- oder Erdalkali-borhydriden nur in Ausnahmefällen reduziert^{797–799}). So haben *Djerassi* und Mitarbb.^{800, 801}) gezeigt, daß das



Sesquiterpen Iresin (LXXI) durch NaBH_4 in Alkohol/Dioxan in guter Ausbeute zum Dihydro-iresin (LXXII) reduziert wird. Bei der Reduktion von 14-Hydroxy-pseudo-codeinon mit NaBH_4 in Dioxan/Wasser wurde neben der Ketogruppe auch die Doppelbindung reduziert⁸⁰²). Die teilweise oder vollständige Reduktion von ungesättigten Steroiden mit komplexen Borhydriden wurde gelegentlich beobachtet^{333, 544, 803–806}).

Zur Reduktion ungesättigter Verbindungen kann Diboran verwendet werden. *Brown* und *Murray*⁸⁰⁷) haben gezeigt, daß die mit Diboran gebildeten Organoborane mit einem Überschuß an Propionsäure in Diglyme zersetzt und die gesättigten Verbindungen isoliert werden können. Nicht endständige ungesättigte Verbindungen müssen vor der Behandlung mit Säure zu den entstehenden Borverbindungen umgelagert werden⁷⁸). Da auch Olefine, die aktive Schwefel-, Chlor- und Nitrogruppen enthalten^{78, 808}), hydroboriert werden können, stellt diese Methode eine äußerst wertvolle Ergänzung zur Reduktion ungesättigter Verbindungen dar.

Darstellung von markierten organischen Verbindungen mit markierten komplexen Borhydriden

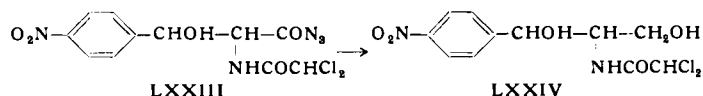
Markierte Borhydride sind wertvolle Reagentien zur Einführung von Deuterium und Tritium in organische Verbindungen. Sie können aus markierten Hydriden⁸⁰⁹), markiertem Diboran⁸¹⁰) oder einfacher durch den direkten Austausch der Wasserstoffatome in den komplexen Borhydriden durch Deuterium oder Tritium hergestellt werden^{811, 812, 813}). Dieser Austausch findet beim LiBH_4 bei Temperaturen um 200 °C und beim NaBH_4 bei ca. 300 °C relativ rasch statt. Die Einwirkung von Deuteriumoxyd auf NaBH_4 ergab kein markiertes Natriumborhydrid, wie *Girardot* und *Parry*⁸¹⁴) zeigten.

Mit Deuterium oder Tritium markierte Borhydride wurden für die Reduktion von Aldehyden⁸¹⁵), Ketosteroiden^{816, 817}), Estern^{818, 819}) und Zuckersäurelactonen^{820–822}) verwendet.

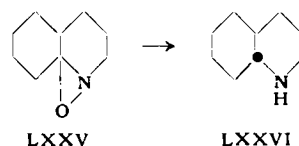
- ⁷⁹⁷) D. H. R. Barton, P. de Mayo u. M. Shafig, J. chem. Soc. [London] 1957, 929.
⁷⁹⁸) C. H. Eugster, F. Häfliger, R. Denz u. E. Girod, Helv. chim. Acta 41, 705 [1958].
⁷⁹⁹) R. Griot u. Th. Wagner-Jauregg, ebenda 42, 605 [1959].
⁸⁰⁰) C. Djerassi u. W. Rittel, J. Amer. chem. Soc. 79, 3528 [1957].
⁸⁰¹) C. Djerassi, F. W. Donovan, S. Burstein u. R. Mauli, J. Amer. chem. Soc. 80, 1972 [1958].
⁸⁰²) A. C. Currie, J. Gillon, G. T. Newbold u. F. S. Spring, J. chem. Soc. [London] 1960, 773.
⁸⁰³) R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler u. W. M. McLamore, J. Amer. chem. Soc. 74, 4223 [1952].
⁸⁰⁴) R. Albrecht u. Ch. Tamm, Helv. chim. Acta 40, 2216 [1957].
⁸⁰⁵) J. Fajkoš, Coll. Czech. chem. Commun. 23, 2155 [1958].
⁸⁰⁶) F. Sondheimer u. Y. Klibansky, Tetrahedron 5, 15 [1959].
⁸⁰⁷) H. C. Brown u. K. Murray, J. Amer. chem. Soc. 81, 4108 [1959].
⁸⁰⁸) M. F. Hawthorne u. J. A. Dupont, ebenda 80, 5830 [1958].
⁸⁰⁹) K. E. Wilzbach u. L. Kaplan, ebenda 72, 5795 [1950].
⁸¹⁰) F. J. Norton, Science [Washington] 111, 202 [1950].
⁸¹¹) W. G. Brown, L. Kaplan u. K. E. Wilzbach, J. Amer. chem. Soc. 74, 1343 [1952].
⁸¹²) K. E. Wilzbach, ebenda 79, 1013 [1957].
⁸¹³) S. Bergström u. S. Lindstedt, Acta chem. scand. 11, 1275 [1957].
⁸¹⁴) P. R. Girardot u. R. W. Parry, J. Amer. chem. Soc. 73, 2368 [1951].
⁸¹⁵) K. H. Segel, Naturwissenschaften 47, 279 [1960].
⁸¹⁶) S. Bergström, S. Lindstedt u. B. Samuelsson, Acta chem. scand. 12, 1350 [1958].
⁸¹⁷) B. Samuelsson, J. biol. Chemistry 234, 2852 [1959].

Verschiedene Reaktionen

Aliphatische und aromatische Azide werden mit NaBH_4 zu primären Aminen reduziert⁸²³). Eine technische Synthese des Chloramphenicols und ähnlicher Verbindungen benützt die Reduktion N-acylierter Aminosäureazide (LXXIII) mit NaBH_4 oder LiAlH_4 . Unter Eliminierung des Stickstoffatoms bildet sich der Alkohol LXXIV⁸²⁴).



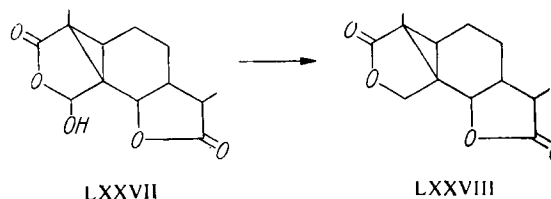
Das Isonitron LXXV reagiert mit NaBH_4 zu trans-Dehydrochinolin (LXXVI)⁸²⁵).



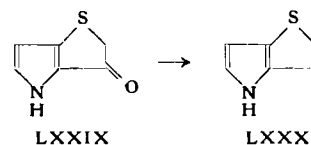
Die Eliminierung der HgCl_2 -Gruppierung in einem bicyclischen System beim Behandeln mit NaBH_4 in Methanol/Äther wurde von *Henbest* und *Nicholls* beschrieben⁸²⁶).

Beringer und *Lillien*⁸²⁷) haben über die Reaktion von KBH_4 in wässrigem Methanol mit 4-Amino-diphenyljodonium-jodid berichtet. Als Reaktionsprodukt wurde 4-Jodanilin isoliert.

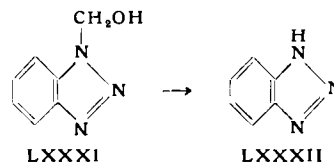
Bei der Einwirkung von NaBH_4 in Dioxan auf Pseudosäuren^{828, 829}) wird die Hydroxylgruppe reaktiv entfernt, wie beispielsweise bei der Reduktion der Pseudosäure LXXVII zur Verbindung LXXVIII ersichtlich ist⁸³⁰).



Das Pyrrol-Derivat LXXIX liefert mit NaBH_4 in Methanol die Verbindung LXXX⁸³¹).



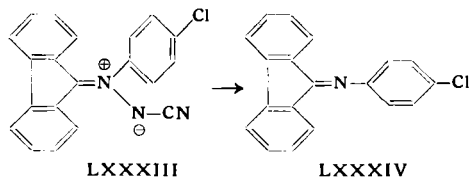
Die Verbindung LXXXI oder deren Benzoat liefert mit NaBH_4 in Alkohol Benzotriazol (LXXXII) in guter Ausbeute⁸³²).



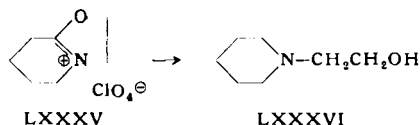
- ⁸¹⁸) N. H. Smith, K. E. Wilzbach u. W. G. Brown, J. Amer. chem. Soc. 77, 1033 [1955].
⁸¹⁹) E. M. Hodnett u. R. Gallagher, J. org. Chemistry 24, 564 [1959].
⁸²⁰) F. Friedberg u. L. Kaplan, J. Amer. chem. Soc. 79, 2600 [1957].
⁸²¹) H. S. Isbell u. J. D. Moyer, J. Res. nat. Bur. Standards 63 A, 177 [1959].
⁸²²) N. B. Holt u. H. S. Isbell, Abstr. 136th Meeting Amer. chem. Soc. 1959, 17-D.
⁸²³) J. H. Boyer u. S. E. Eltzy Jr., J. org. Chemistry 23, 127 [1958].
⁸²⁴) G. Ehrhart, W. Stedel u. H. Nahm, Chem. Ber. 90, 2088 [1957].
⁸²⁵) N. Katsui u. Y. Ichinohe, Bull. chem. Soc. Japan 32, 787 [1959].
⁸²⁶) H. B. Henbest u. B. Nicholls, J. chem. Soc. [London] 1959, 227.
⁸²⁷) F. M. Beringer u. I. Lillien, J. Amer. chem. Soc. 82, 725 [1960].
⁸²⁸) J. H. Bothe, A. Green, J. P. Petisi, R. G. Wilkinson u. C. W. Waller, ebenda 79, 4564 [1957].
⁸²⁹) N. W. Atwater u. J. W. Ralls, ebenda 82, 2011 [1960].
⁸³⁰) D. Arigoni, H. Bosshard, H. Bruderer, G. Büchi, O. Jeger u. L. J. Krebaum, Helv. chim. Acta 40, 1732 [1957].
⁸³¹) D. S. Matteson u. H. R. Snyder, J. org. Chemistry 22, 1500 [1957].
⁸³²) N. G. Gaylord u. D. J. Kay, ebenda 23, 1574 [1958].

Phloroglucin gibt bei der Einwirkung von überschüssigem Natriumborhydrid in guter Ausbeute Resorcin⁸³³). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen verändern sich Resorcin, Hydrochinon, Pyrogallol, Oxyhydrochinon und β -Naphthol nicht.

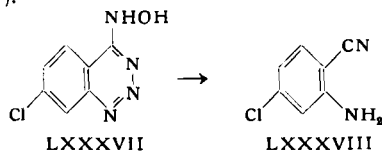
Wird das Azomethin-imin LXXXIII mit NaBH_4 in Alkohol behandelt, so entsteht unter Eliminierung das Azomethin LXXXIV⁸³⁴).



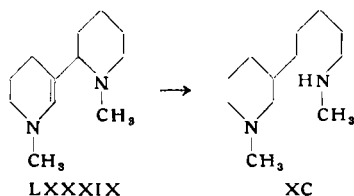
Die Reduktion von 2,3-Tetramethylen-2-oxazoliumperchlorat LXXXV mit NaBH_4 oder $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$ liefert vorwiegend 1-Hydroxyäthyl-piperidin (LXXXVI)⁸³⁵).



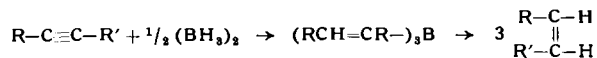
Triazine vom Typus LXXXVII werden unter dem Einfluß schwacher Alkalien wie Natriumcarbonat oder Natriumbicarbonat zu LXXXVIII hydrolysiert. Darum war es nicht weiter erstaunlich, daß die Einwirkung von NaBH_4 in Methanol dasselbe Resultat ergab⁸³⁶).



Die Quecksilberacetat-Oxydation von 1-Methyl-piperidin ergibt Tetrahydroanabasin (LXXXIX). Dieses wird bei Einwirkung von NaBH_4 in wässrigem Methanol reduktiv gespalten, und als Reaktionsprodukt erhält man XC in guter Ausbeute⁸³⁷).



Verbindungen mit einer nicht endständigen Dreifachbindung können, wie Brown und Zweifel⁸³⁸) zeigten, mit Diboran leicht in die entsprechenden cis-Olefine übergeführt werden. In ätherischer Lösung werden beispielsweise 2-Pentin und 3-Hexin leicht hydroboriert. Die Bor-Verbindungen ergeben mit Eisessig die entsprechenden cis-Olefine. Die Hydroborierung von 1-Hexin mit Diboran war



nicht erfolgreich, da die doppelte Menge Diboran addiert wurde. Um diese unerwünschte Reaktion zu verhindern, wurde an Stelle von Diboran ein Dialkylboran, R_2BH , mit raumerfüllenden Alkylgruppen R verwendet; ein solches Dialkylboran konnte leicht aus 2-Methyl-2-buten und Diboran hergestellt werden. Es gelang so, 1-Hexin in 90% Ausbeute in 1-Hexen überzuführen.

⁸³³) G. I. Fray, Tetrahedron 3, 316 [1958].

⁸³⁴) R. Huisgen, R. Fleischmann u. A. Eckell, Tetrahedron Letters 1960, No. 12, 1.

⁸³⁵) N. J. Leonard, K. Conrow u. R. R. Sauers, J. Amer. chem. Soc. 80, 5185 [1958].

⁸³⁶) Ch. Grundmann u. H. Ulrich, J. org. Chemistry 24, 272 [1959].

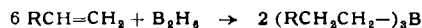
⁸³⁷) N. J. Leonard u. F. P. Hauck jr., J. Amer. chem. Soc. 79, 5279 [1957].

⁸³⁸) H. C. Brown u. G. Zweifel, ebenda 81, 1512 [1959].

6. Cis-Hydroxylierung organischer Verbindungen mittels Diboran

Neben der gelegentlichen Anwendung von Diboran als Reduktionsmittel für Aldehyde, Ketone, Laktone, Epoxyde, Azobenzole, aromatische Säuren und Nitrile hat es in jüngster Zeit in der organischen Chemie spezielles Interesse für die cis-Hydroxylierung ungesättigter Verbindungen erlangt. Die Reaktion mit Säurechloriden, Estern und Nitroverbindungen verläuft nur langsam oder bleibt überhaupt aus^{79, 839-841}).

Frühere Darstellungsmethoden von Organobor-Verbindungen aus Olefinen und Diboran⁸⁴²⁻⁸⁴⁵) erforderten meist hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten. Daher waren die sehr reaktionsfähigen Anlagerungsverbindungen nicht leicht zugänglich. Brown und Mitarbb.^{81, 846}) haben gefunden, daß sich Diboran in Äthern rasch und quantitativ an ungesättigte Moleküle zu Organoboranen anlagert.

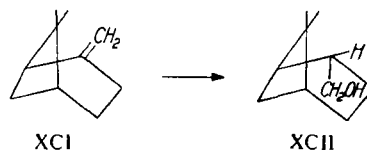


In der Regel findet die Addition zu den Trialkylboranen bereits bei Zimmertemperatur statt. Bei stark gehinderten Olefinen kann die Addition bei Zwischenstufen stehenbleiben⁸⁴⁷).

Über den Mechanismus der Anlagerung von Diboran an Olefine herrschen zur Zeit noch widersprechende Auffassungen^{844, 845, 848}).

Diese Organoborane liefern mit alkalischem Wasserstoffperoxyd quantitativ die entsprechenden Alkohole^{81, 849, 850}). Bei der Anwendung dieser Reaktionsfolge auf alicyclischen Verbindungen hat man festgestellt, daß die cis-Hydroxylierung stets entgegen der Regel von Markownikoff stattfindet^{851, 852}).

Als Beispiel führen wir die Reaktion von β -Pinen (XCI) mit Diboran und die anschließende Oxydation mit alkalischem Wasserstoffperoxyd an. Als Reaktionsprodukt erhält man trans-endo-Myrtanol (XCII)⁸⁵²).



Die Organoborane werden meist nicht isoliert, sondern direkt in Lösung oxydiert. Dabei entsteht beispielsweise aus 2-Penten 2- und 3-Pentanol in ungefähr gleichen Mengen. Dieses Resultat ist so zu deuten, daß im Verlauf der Reaktion eine teilweise Umlagerung stattgefunden hat. Solche Isomerisierungen von Organoboranen bei erhöhter Temperatur sind schon seit einiger Zeit bekannt⁸⁵³), erfolgen aber in Diglyme-Lösung bedeutend schneller. So erhält man ausschließlich 1-Pentanol, wenn man das Hydroborierungsprodukt des 2-Pentens vor der Oxydation noch während 4 h unter Rückfluß erhitzt.

⁸³⁹) H. C. Brown, H. I. Schlesinger u. A. B. Burg, ebenda 61, 673 [1939].

⁸⁴⁰) H. Nöth u. L. P. Winter, Angew. Chem. 71, 651 [1959].

⁸⁴¹) H. C. Brown u. B. C. Subba Rao, J. Amer. chem. Soc. 82, 681 [1960].

⁸⁴²) D. T. Hurd, ebenda 70, 2053 [1948].

⁸⁴³) F. G. A. Stone u. H. J. Emeléus, J. chem. Soc. [London] 1950, 2755.

⁸⁴⁴) A. T. Whatley u. R. N. Pease, J. Amer. chem. Soc. 76, 835 [1954].

⁸⁴⁵) F. G. A. Stone u. W. A. G. Graham, Chem. and Ind. 1955, 1181.

⁸⁴⁶) H. C. Brown u. B. C. Subba Rao, J. org. Chemistry 22, 1136 [1957]; J. Amer. chem. Soc. 81, 6428 [1959].

⁸⁴⁷) P. J. Logan u. T. J. Flauth, Sonderdruck Procter and Gamble No. 844.

⁸⁴⁸) A. F. Zhigach, V. N. Siryatskaya, S. Antonov u. S. Z. Makava, J. allg. Chem. (russ.) 30, 227 [1960].

⁸⁴⁹) J. R. Johnson u. M. G. Van Campen jr., J. Amer. chem. Soc. 60, 121 [1938].

⁸⁵⁰) H. C. Brown u. B. C. Subba Rao, ebenda 81, 6434 [1959].

⁸⁵¹) F. Sondheimer u. S. Wolfe, Canad. J. Chem. 37, 1870 [1959].

⁸⁵²) R. Dulou u. Y. Chrétien-Bessière, Bull. Soc. chim. France 1959, 1362.

⁸⁵³) G. F. Hennion, P. A. McCusker, E. C. Ashby u. A. J. Rutkowski, J. Amer. chem. Soc. 79, 5190 [1957].

Bei der Reaktion von Di-tert.-butyl-äthylen mit Diboran bleibt die Hydroborierung auf der Stufe des Monoalkylborans stehen. Erhitzt man dieses vor der Oxydation, so erhält man unerwarteterweise als Endprodukt 2.2.5.5-Tetramethyl-1.4-hexandiol⁸⁴⁷⁾.

Die Brownsche Hydroxylierungsmethode wurde auf ungesättigte Kohlenwasserstoffe⁸⁵⁴⁾, ungesättigte Fettsäureester⁸⁵⁵⁾, Zucker⁸⁵⁶⁾ und ungesättigte Steroide^{857, 858)} angewendet.

Cholesterin liefert beispielsweise 70% Cholestan-3 β .6 α -diol neben 15–20% Koprostan-3 β .6 β -diol⁸⁵⁹⁾. Wichtig sind vor allem die Ergebnisse von Nussim und Sondheimer⁸⁶⁰⁾, die eine neue Möglichkeit zur Einführung der 11-Hydroxygruppe bei Steroiden angegeben haben.

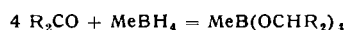
Aus Dienen erhält man analog die entsprechenden Dirole. So entstand aus 3 Mol 1.3-Butadien mit 1 Mol Diboran eine Organoboran-Verbindung, die durch alkalisches Wasserstoffperoxyd in Butandiole übergeführt wurde. Man erhält vorwiegend das 1.4-Isomere, das durch eine geringe Menge 1.3-Butandiol verunreinigt ist⁸⁶¹⁾.

An Stelle des Diboran werden neuerdings auch Pyridinboran oder andere Organoborane zur Hydroborierung verwendet⁸⁶¹⁾. Brown und Zweifel⁸⁶²⁾ zeigten, daß das sterisch gehinderte Bis-3-methyl-2-butylboran als selektives Reagens für die sterische Kontrolle der Anlagerung bei der Hydroborierung gebraucht werden kann. Diese Verbindung liefert bei der Hydroborierung ungesättigter Verbindungen den sterisch weniger gehinderten Alkohol in nahezu quantitativer Ausbeute.

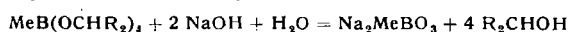
Die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit ungesättigter Verbindungen mit Bis-3-methyl-2-butylboran hat Brown und Zweifel⁸⁶³⁾ veranlaßt, die Frage der Trennung verschiedener reaktionsfähiger ungesättigter Verbindungen mit diesem Reagens zu studieren. Es gelang z.B., 1-Penten quantitativ von 2-Penten abzutrennen. Bemerkenswerter ist der große Unterschied der Reaktionsbereitschaft bei cis-trans-Isomeren. Die cis-Isomeren, die mit diesem Reagens rascher reagieren, können so leicht von der trans-Verbindung abgetrennt werden.

7. Mechanismus der Carbonyl-Reduktion mit komplexen Borhydriden

Die meisten Autoren^{3, 31, 161, 864)} gehen von der Annahme aus, daß die Carbonylreduktion nach



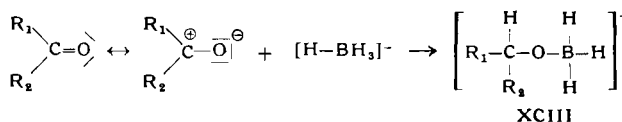
verläuft. Die anschließende Hydrolyse des unlöslichen Komplexes liefert dann primäre oder sekundäre Alkohole.



Jensen²⁷⁾ hat mittels potentiometrischer Titration einer Natriumborhydrid-Lösung mit Formaldehydlösung gezeigt, daß alle vier Wasserstoffatome sich in gleicher Weise an der Reduktion beteiligen. Das stöchiometrische Verhältnis der reagierenden Partner wurde von Schmidt und Nordwig⁸⁶⁵⁾ bestimmt. Bei LiBH₄ konnte das geforderte Verhältnis von 4:1 nur bei Benzaldehyd und Acetaldehyd

verifiziert werden. Bei anderen Carbonylverbindungen wurde stets ein beträchtlicher Teil des Hydrids (LiBH₄) zurücktitriert und unverbrauchtes Keton nachgewiesen. Im Falle des Cyclohexanons z.B. konnte noch freies Hydrid nachgewiesen werden, als ein vierfacher Überschuß an Keton eingesetzt oder das Reaktionsgemisch 90 min unter Rückfluß erhitzt wurde.

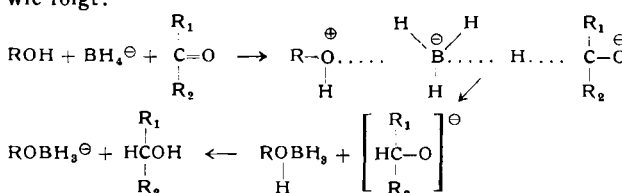
Der Mechanismus für den ersten, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Reduktion von Carbonylverbindungen wird wie folgt formuliert:



Das komplexe Hydrid-Anion gibt an die aktivierte Carbonyl-Gruppe ein Wasserstoff-Anion ab, welches sich an das positivierte Kohlenstoffatom anlagert, während das Bor an den negativen Sauerstoff wandert.

Das Addukt XCIII vermag nun nach Ansicht von Garrett und Lytle⁸⁶⁴⁾ mit weiteren drei Carbonyl-Gruppen zu reagieren. Bei Gegenwart von Wasser dürfte jedoch die Ansicht von Jensen²⁷⁾ eher zutreffen, daß diese Anlagerungsverbindung mit Wasser gleich anschließend hydrolysiert wird und keine Tetracarbonyl-Borhydrid-Verbindung gebildet wird. Nach Jensen ist nicht einzusehen, warum ein solches Tetra-Addukt mit 4 Mol Wasser leichter als das Mono-Addukt mit einem Mol Wasser hydrolysiert werden soll.

Brown und Mitarbb.³⁸⁾ nehmen auf Grund von Versuchen bei der Reduktion von Aceton in Isopropanol einerseits und in Diglyme andererseits an, daß sich das Lösungsmittel bei der Reaktion beteiligt. Diese Beteiligung konnte durch Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten bei der Reduktion verschiedener Ketone in diesen Lösungsmitteln bestätigt werden; Alkohole beteiligen sich an der Reaktion wie folgt:



Das größere Reduktionsvermögen des Lithiumborhydrids und der Erdalkaliborhydride zeigt aber, daß die Wirkungswiese des komplexen Borhydrid-Anions nicht unabhängig vom kationischen Partner betrachtet werden kann. Der Mechanismus dürfte deshalb bedeutend komplizierter sein als bisher angenommen wurde.

8. Arbeitsvorschriften

Aldehyde

Strophanthidol¹⁴⁹⁾

54 mg Strophanthin (Fp 141 bis 143 °C), das nach dem Papierchromatogramm kein Strophanthidol enthält, werden in 2,5 ml 80-proz. Dioxan gelöst und innerhalb 1 h mit 17 mg NaBH₄ in 1,7 ml 80-proz. Dioxan versetzt. Die auf Phenolphthalein blaßrosa reagierende Lösung läßt man weitere 6 h bei 20 °C stehen, versetzt mit 2 n H₂SO₄ tropfenweise bis zur knapp kongosäuren Reaktion (H₂-Entwicklung zeigt Überschuß an NaBH₄ an) und entfernt unter allmählicher Zugabe von 7 ml Wasser das Dioxan i. Vak. größtenteils bei 30 °C. Die wäßrige Lösung wird viermal mit je 25 ml Chloroform ausgezogen; die Chloroformlösungen werden der Reihe nach mit 1 ml Wasser, 1 ml 2 n Na₂CO₃ und 1 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Erhalten werden 53 mg farbloser Schaum, der Bor enthält und bei Kristallisationsversuchen aus Methanol-Äther und Impfen mit Strophanthidol kein befriedigendes Resultat gibt. Das Reaktionsprodukt wird in 3 ml Methanol gelöst, mit d-Mannit und 3 ml

⁸⁵⁴⁾ S. Winstein, E. L. Allred u. J. Sonnenberg, ebenda 81, 5833 [1959]; J. org. Chemistry 25, 26 [1960].

⁸⁵⁵⁾ S. P. Fore u. W. G. Bickford, J. org. Chemistry 24, 920 [1959].

⁸⁵⁶⁾ M. L. Wolfson u. T. E. Whiteley, Abstr. 137th Meeting Amer. chem. Soc. 1960, 2-D.

⁸⁵⁷⁾ W. J. Wechter, Chem. and Ind. 1959, 294.

⁸⁵⁸⁾ F. S. Alvarez u. M. Arreguin, ebenda 1960, 720.

⁸⁵⁹⁾ S. Wolfe, M. Nussim, Y. Mazur u. F. Sondheimer, J. org. Chemistry 24, 1034 [1959].

⁸⁶⁰⁾ M. Nussim u. F. Sondheimer, Chem. and Ind. 1960, 400.

⁸⁶¹⁾ M. F. Hawthorne, J. org. Chemistry 23, 1788 [1958].

⁸⁶²⁾ H. C. Brown u. G. Zweifel, J. Amer. chem. Soc. 82, 3222 [1960].

⁸⁶³⁾ H. C. Brown u. G. Zweifel, ebenda 82, 3223 [1960].

⁸⁶⁴⁾ E. R. Garrett u. D. A. Lytle, ebenda 75, 6051 [1953].

⁸⁶⁵⁾ M. Schmidt u. A. Nordwig, Chem. Ber. 91, 506 [1958].

wässriger 0,1n H_2SO_4 versetzt und 30 min unter Rückfluß gekocht. Darauf entfernt man das Methanol i. Vak., wobei sich Blättchen abscheiden. Die saure Suspension wird viormal mit je 25 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die wie oben gewaschenen und getrockneten Auszüge liefern 52 mg Rückstand. Aus Aceton-Äther nach Impfen mit Strophanthidol 43 mg Spieße vom Fp 136 bis 140 °C. Eine Mischprobe mit authentischem Strophanthidol zeigt keine Depression.

2-O-L-Arabofuranosyl-glycerol²¹⁶⁾

188 mg 5-O-D-Galactofuranosyl-D-galactose werden in wässriger Lösung mit 75 mg Natriumborhydrid reduziert. Nach 3 h wird die Lösung mit einem Überschuß verd. Essigsäure versetzt, mit dem Ionenaustauscher Amberlit IR-120 behandelt und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird wiederholt in Methanol aufgenommen und das Lösungsmittel wieder abdestilliert. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Äthanol erhält man 89 mg kristallisiertes Galactobitol, Fp 149 bis 151 °C. Dieses wird mit 10 ml wässriger Natriumperjodat-Lösung (6 Äquivalente) 1 min oxydiert. Die Lösung wird zu einer wässrigen Suspension der Ionenaustauscher Amberlit IR-120 und Dowex-1 hinzugegeben. Die Harze werden abfiltriert, zum Filtrat gibt man 50 mg Natriumborhydrid. Man engt die Lösung ein und arbeitet wie oben beschrieben auf. Den verbleibenden Sirup (41 mg) reinigt man durch Chromatographie an einer Cellulose-Säule mit n-Butylalkohol als Lösungsmittel. Das eluierte Material ergibt nach saurer Hydrolyse Arabinose und Glycerol. Das p-Nitrobenzoat des 2-O-L-Arabofuranosyl-glycerols hat einen Fp 88 bis 92 °C.

Zimtalkohol¹⁷⁾

Zu einer Suspension von 40 g Natrium-trimethoxyborhydrid in 100 ml Äther werden 21,7 g (0,165 Mol) frisch destillierter Zimtaldehyd hinzugegeben, wobei das Reaktionsgemisch zu sieden beginnt. Nach vierstündigem Erhitzen unter Rückfluß wird das Reaktionsgefäß gekühlt und solange verd. Schwefelsäure zugegeben, bis die Wasserstoffentwicklung aufhört. Die ätherische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Fraktionierte Destillation ergibt 17,5 g (80 %) Zimtalkohol, $K_{p,13}$ 134 bis 135 °C.

9-Fluorenol¹⁴⁸⁾

Zu einer Lösung von 0,18 g Fluorenol in 28 ml Acetonitril gibt man eine Lösung von 0,04 g Natriumborhydrid in 2 ml Methanol. Nach 10 min ist die Reduktion beendet, was durch Schwinden der gelben Farbe der Lösung erkennbar ist. Nach Zusatz von 7 Tropfen 10-proz. Schwefelsäure bilden sich in der Reaktionslösung farblose Kristalle. Diese werden abgenutscht. Mehr Kristalle neben amorphem Material erhält man durch weitere Verdünnung der Mutterlauge. Das vereinigte Material wird in 20 ml 20-proz. wässriger Kaliumfluorid-Lösung und 5 ml Dioxan 6 h unter Rückfluß erhitzt, worauf man 0,156 g (86 %) farbloses, kristallisiertes 9-Fluorenol, Fp 154 bis 155 °C, erhält.

Ketone

1-(γ -Pyridyl)-äthanol³⁰⁷⁾

Unter Kühlen in Eis-Kochsalz gibt man zu einer Lösung von 0,23 g Natriumborhydrid in 5 ml abs. Alkohol eine Lösung von 0,4 g wasserfreiem Calciumchlorid in 5 ml abs. Äthanol hinzu. Diese Reduktionslösung versetzt man mit einer gekühlten Lösung von 1,21 g γ -Acetylpyridin in 3 ml abs. Alkohol. Nach Stehen über Nacht wird 1 ml 10n wässrige Natronlauge zugegeben; der gallertige Niederschlag wird durch kurzes Erhitzen auf dem Wasserbad körnig. Dann gibt man 2 ml Wasser hinzu, läßt 30 min stehen und filtriert den Niederschlag ab. Das mit 1,5 ml Essigsäure angesäuerte Filtrat wird zur Trockne eingengt. Den Rückstand macht man mit 2 ml 10n Natronlauge alkalisch und extrahiert das ausgeschiedene Öl zweimal mit je 15 ml Chloroform. Nach Einengen des Lösungsmittels kristallisiert das rohe 1-(γ -Pyridyl)-äthanol (1,442 g), Fp 61 bis 63 °C. Das Material wird bei einer Badtemperatur von 90 bis 95 °C bei 0,1 Torr destilliert und ergibt 1,116 g reines, farbloses, kristallisiertes 1-(γ -Pyridyl)-äthanol, Fp 62 bis 64 °C.

Chinone

Anthracen aus Anthrachinon³³¹⁾

Zu einer Suspension von 2 g Anthrachinon in Diglyme werden unter Rühren 10 ml einer 1 m Lösung von Natriumborhydrid im gleichen Lösungsmittel hinzugegeben. Das Chinon löst sich allmählich, und es entsteht eine dunkelrote Lösung, wobei die Temperatur leicht ansteigt. Man kühlt das Reaktionsgefäß und gibt bei 25 °C 5 ml einer 2 m Lösung von Bortrifluorid-ätherat in Diglyme innerhalb von 5 min hinzu. Dabei tritt ein Farbwechsel nach Gelb ein, und ein Niederschlag beginnt sich zu bilden. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und mit einem Magnetrührer bei

25 bis 30 °C 2 h gerührt. Allmählich wird die Reaktionslösung leicht cremefarbig, und die Lösung beginnt im ultravioletten Licht zu fluoreszieren. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung angesäuert, um das überschüssige Reduktionsmittel zu zerstören. Das Lösungsmittel wird dann i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit Hexan ausgezogen und diese Lösung durch Aluminiumoxyd filtriert. Das farblose fluoreszierende Perkolat ergibt nach Abdestillieren des Lösungsmittels 1,25 g (73 %) Anthracen.

Der Reduktionsprozeß kann auch so modifiziert werden, daß man eine Lösung von Bortrifluorid-ätherat und Natriumborhydrid in Diglyme zu einer Lösung oder Suspension eines Chinons in Diglyme hinzugibt. Bei der Reaktion gewisser anderer Chinone mußte eine Reaktionszeit von 3 bis 4 h und eine Temperatur von 50 bis 60 °C eingehalten werden.

Steroide

21-Benzylidenpregnan-3 α .11 β .20 β -triol⁴⁶²⁾

Man kühlt eine Lösung von 18,6 g 21-Benzyliden-3 α .20 β -diol-11-on in 186 ml Tetrahydrofuran auf -20 °C und gibt eine Aufschlämmung von 18,6 g Lithiumborhydrid in 280 ml Äther hinzu. Die Reaktionsmischung wird bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt und anschließend 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Kühlen in Eis bringt man die ausgefallenen Substanzen durch Zugabe von 10-proz. Schwefelsäure in Lösung und extrahiert das Reaktionsprodukt mit Methylenechlorid. Der Auszug wird neutral gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhält 18,6 g (99 %) kristallinen Rückstand, Fp 178 bis 188 °C. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton/Hexan hinterbleibt reines 21-Benzylidenpregnan-3 α .11 β .20 β -triol, Fp 188 bis 190 °C.

Ketosäuren

Lacton der 8-Äthoxy-5-hydroxy-caprinsäure⁵⁰⁵⁾

Eine eiskalte Lösung von 8 g Kaliumborhydrid in 50 ml Wasser wird portionsweise zu einer gekühlten Lösung von 22 g 8-Äthoxy-5-oxo-caprinsäure in 22 ml 5n Natriumhydroxydlösung gegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Ansäuern wird das rohe Lacton viermal mit je 100 ml Äther ausgezogen. Fraktionierte Destillation der eingengten Ätherextrakte ergibt 12,5 g Lacton der 8-Äthoxy-5-hydroxy-caprinsäure, $K_{p,1}$ = 130 bis 131 °C (Ausb. 60,9 %).

Ketoester

8-Chlor-6-hydroxycaprylsäure-äthylester¹⁴⁶⁾

Der als Zwischenprodukt erhaltene 8-Chlor-6-oxycaprylsäure-äthylester wird in 200 ml 95-proz. Alkohol gelöst; bei 20 °C tropft man eine Lösung von 7,06 g (0,19 Mol) Natriumborhydrid in 20 ml Wasser zu. Nach beendeter Reaktion werden 40 ml konz. Ammoniak zugegeben und die Lösung bei Zimmertemperatur 1 h gerührt. Die Behandlung mit konz. Ammoniak ist eine wirksame Methode für die Hydrolyse von entstandenem Alkylborat. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser gegossen und das Produkt zweimal mit je 150 ml Äther ausgezogen. Die Ätherextrakte wäscht man mit 50 ml 5-proz. Salzsäure nach, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Den Rückstand destilliert man mit einer Vigreux-Kolonne und erhält nach einem spärlichen Vorlauf 54–59 g 8-Chlor-6-hydroxycaprylsäure-äthylester, $K_{p,0,8}$ = 121 bis 123 °C (Ausb. 65 bis 71 %).

Carbonsäureester

1-(2-Chinolyl)-2,3-propandiol⁵⁵⁵⁾

Eine Lösung von 3,0 g NaBH_4 in 150 ml Methanol wird unter Rühren zu einer Lösung von 20,0 g des Kaliumenolats von 2-Chinolylbrenztraubensäure-äthylester in 50 ml Methanol langsam zutropft. Obwohl die gelbe Farbe der Lösung rasch verschwindet, wird die Lösung noch 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Wasser und 25 ml 40-proz. Natronlauge aufgenommen. Diese Lösung wird mit Chloroform ausgezogen, der Auszug getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhält 7,5 g (52 %) Kristalle, Fp = 109 bis 112 °C. Nach Umkristallisieren aus Benzol schmilzt das 1-(2-Chinolyl)-2,3-propandiol bei 115 bis 116 °C.

4,4'-Dinitro-2,2'-bis-(hydroxymethyl)-diphenyl⁵⁹⁴⁾

Eine Suspension von 63,0 g 4,4'-Dinitro-2,2'-diphenylcarbon-säure-dimethylester, 38,8 g pulverisiertes wasserfreies Calciumchlorid und 26,6 g Natriumborhydrid in 500 ml abs. Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur 5 h gerührt. Dann werden 300 ml Wasser dazugegeben und die Reaktionslösung kongosauer gemacht. Die obere Schicht wird abgetrennt und das Lösungsmittel abdestilliert. Das verbleibende Öl teigt man mit Essigester an; es kristallisiert beim Stehen über Nacht im Eisschrank. Das Kristalli-

sat wird abgenutzt und das nicht kristallisierte Öl wiederholt mit heißem Wasser ausgezogen. Die Wassereextrakte ergeben beim Abkühlen weiteres Material. Das vereinigte Rohprodukt kristallisiert man aus Essigester/Alkohol (1:4) um; man erhält 26,8 g 4,4'-Dinitro-2,2'-bis-(hydroxymethyl)-diphenyl, $F_p = 159$ bis 161°C (Ausb. 51 %).

Carbonsäureamide

2-Amino-2,3-dehydro-1H-benz[de]isochinolin-hydrochlorid⁶³⁹⁾

Zu einer kräftig gerührten Suspension von 3,6 g Natriumborhydrid und 8,26 g Lithiumbromid in 40 ml Diglyme werden nach Abkühlen auf 10 bis 15°C 8,48 g N-Amino-naphthalimid während 15 min hinzugegeben. Die Kühlung wird entfernt und die Reaktionsmischung während 6 h bei Zimmertemperatur gerührt. Das überschüssige Reduktionsmittel wird durch Zugabe von 50 ml Wasser zerstört und festes Kaliumhydroxyd so lange zugegeben, bis eine Trennung in eine wässrige und eine organische Phase erfolgt. Nach Zugabe von 40 ml Äther wird die wässrige Schicht abgetrennt. Diese wird noch dreimal mit je 25 ml Äther ausgezogen. In die nachgewaschenen und über Magnesiumsulfat getrockneten Ätherteile leitet man trockenes Salzsäuregas ein, worauf 4,4 g (50 %) hellgelbes Material vom F_p (Zers.) = 231 bis 235°C ausfallen. Umkristallisation aus Alkohol/Äther ergibt 4 g 2-Amino-2,3-dehydro-1H-benz[de]isochinolin-hydrochlorid als hellgelbe Kristalle, F_p (Zers.) = 233 bis 237°C (Ausb. 45,3 %).

Lactone

D-Gluc-D-gulo-heptose¹¹⁰⁾

Eine Lösung von 2 g Natriumborhydrid in 50 ml Wasser wird zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 15 g D-Gluc-D-gulo-heptano- γ -lacton in 100 ml Wasser so zugetropft, daß die Temperatur zwischen 0 und 3°C gehalten werden kann. Gleichzeitig gibt man unter Rühren 1 n Schwefelsäure portionsweise so zu, daß das pH der Lösung stets 3 bis 4 ist. Dabei entwickelt sich während der Zugabe, die 45 bis 60 min dauert, ständig etwas Wasserstoff. Nachdem das Reduktionsmittel vollständig zugesetzt ist, rührt man noch 10 min. weiter und setzt zur Zerstörung des überschüssigen Natriumborhydrids 5 ml 1 n Schwefelsäure zu. Die Reaktionslösung wird mit der doppelten Menge Wasser versetzt; diese Lösung läßt man langsam durch zwei Ionenaustauscher-Kolonnen strömen, welche je 300 g Amberlit IR-100-H bzw. IR-4-B enthalten. Das Eluat wird i. Vak. auf ca. 50 ml eingeeengt und mit 100 ml Alkohol versetzt. Nachdem diese Lösung erneut auf ca. 50 ml eingeeengt worden ist, wird sie über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Das Kristallisat wird abgenutzt und mit Alkohol und Äther nachgewaschen. Mit dem aus der Mutterlauge erhaltenen Material fallen 10,02 g (66,5 %) rohe D-Gluc-D-gulo-heptose an, nach Umkristallisieren aus Methanol $F_p = 191$ bis 192°C . Reduziert man in 95-proz. Methanol, so erhält man eine bedeutend schlechtere Ausbeute als in Wasser. In abs. Methanol ist die Reaktion überhaupt nicht mehr möglich.

Ozonide

1-Pentadecanol⁶⁶⁸⁾

5,0 g 1-Hexadecylen (0,022 Mol) werden in 50 ml Chloroform gelöst und bei -20°C ozonisiert. Das Ende der Ozonisierung wird durch spektroskopische Probenanalyse bestimmt. Dabei verschwindet im IR-Spektrum die für die C=C-Doppelbindung typische Bande bei $6,5\ \mu$. Am Ende der Ozonisierung treten neue Banden bei $9,0$ bis $9,48\ \mu$ auf. Die Ozonidlösung wird in einen Sulfurkolben gebracht und eine Lösung von 6,69 g Natriumborhydrid (0,177 Mol) in 50 ml kaltem, 50-proz. wässrigem Alkohol unter starkem Rühren langsam hinzugegetropft. Die Innentemperatur wird durch gelegentliches Kühlen auf 25°C gehalten. Die Reaktionsmischung wird auf einem Wasserbad $2,5$ h unter Rühren erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht wird die Chloroformschicht abgetrennt und die wässrige Phase noch mit Chloroform ausgezogen. Die vereinigten Chloroformlösungen trocknet man über Magnesiumsulfat und destilliert das Lösungsmittel im Stickstoffstrom ab. Der Rückstand wird aus wässrigem Alkohol umkristallisiert und ergibt 1-Pentadecanol, $F_p = 43,8^\circ\text{C}$ (Ausb. 4,0 g = 79 %).

Stickstoffhaltige Verbindungen

9-(2-Hydroxypropyl)-16.17-dihydro-9-desoxyberberin⁷⁰⁹⁾

5 g 9-(2-Oxypropyl)-9-desoxyberberin werden in 50 ml Methanol und 900 ml Äther durch Erwärmen soweit wie möglich gelöst. Nach dem Erkalten wird 1 g Natriumborhydrid hinzugefügt, das nur sehr langsam in Lösung geht. Nach 3 h werden nochmals 50 ml Methanol und nach insgesamt 6 h noch 0,5 g Natriumborhydrid zugegeben. Nach 24 h ist eine hellgelbe Lösung entstanden. Fil-

tration und Einengen liefert etwa 1,15 g blaß-grünlichgelbe Kristalle, die nach dem Umlösen aus Methanol bei 135 bis 136°C schmelzen und das UV-Absorptionsspektrum eines 9-Desoxyberberins zeigen. Aus der Mutterlauge lassen sich 1,05 g feinste, nach zweimaligem Umlösen aus Methanol farblose Nadeln vom $F_p = 203$ bis 204°C erhalten. Sie zeigen das UV-Absorptionsspektrum eines 16.17-Dihydro-9-desoxyberberins und geben mit 9-(2-Hydroxypropyl)-16.17-dihydro-9-desoxyberberin keine F_p -Depression.

Führt man die Reduktion nur in Methanol als Lösungsmittel durch, so entsteht 16.17-Dihydro-9-desoxyberberin.

Methyl-benzylamin⁷⁴¹⁾

2,01 g (0,017 Mol) N-Benzyliden-methylamin werden in 10 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird in Eis gekühlt und eine Lösung von 0,65 g (0,017 Mol) Natriumborhydrid in 10 ml Methanol eingerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf 50°C erwärmt und bei dieser Temperatur 2 h gerührt. Das Methanol wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Äther ausgezogen. Nach Einengen des Äthers erhält man 1,84 g (90 %) Rückstand. Zur Herstellung des Hydrochlorids wird erneut in Äther aufgenommen und trockenes Salzsäuregas eingeleitet, worauf das Hydrochlorid des Methyl-benzylamins ausfällt. Dieses wird aus Alkohol/Äther umkristallisiert.

7-Chlor-6-sulfamyl-1.2.3.4-tetrahydro-4-(3H)-chinazolinon⁷⁴¹⁾

Zu einer Lösung von 1,03 g (0,0077 Mol) Aluminiumchlorid in 250 ml abs. Diglyme werden unter langsamem Aufheizen 2,0 g (0,0077 Mol) 7-Chlor-5-sulfamyl-4-(3H)-chinazolinon zugegeben. Anschließend wird eine Lösung von 1,4 g (0,0077 Mol) Natriumborhydrid in 70 ml abs. Diglyme hinzugegetropft. Die orangefarbene Reaktionsmischung wird bei 85°C 1 h gerührt, dann abgekühlt und mit 40 ml Wasser vorsichtig versetzt. Man fügt so lange verdünnte wässrige Salzsäure zu, bis eine klare saure Lösung entstanden ist. Diese wird i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Der Destillationsrückstand wird in kaltem Wasser aufgenommen und das ungelöste Material abgenutzt, das nach dem Trocknen 0,9 g Rohprodukt ergibt. Nach Umkristallisieren erhält man 0,65 g 7-Chlor-6-sulfamyl-1.2.3.4-tetrahydro-4-(3H)-chinazolinon, schwach gelbe Kristalle, $F_p = 254$ bis 256°C (Ausb. 33 %).

C-C-Doppelbindung

1-Nitro-1.2-didesoxy-D-arabo-hexitol-tetraacetat⁵⁶²⁾

Eine Lösung von 1 g D-Arabo-tetraacetoxy-1-nitro-1-hexen (0,0028 Mol) in 10 ml abs. Alkohol wird während 45 min zu einer auf 0°C gekühlten Aufschlämmung von 0,12 g Natriumborhydrid (0,0032 Mol) in 10 ml abs. Alkohol zugegeben. Die Reaktionslösung wird während 2 h bei 0°C gerührt, dann bei einer Temperatur unter 0°C angesäuert und i. Vak. auf ein Volumen von ca. 5 ml eingeeengt. Die verbleibende Lösung wird mit Äther versetzt, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhält 0,65 g rohes 1-Nitro-1.2-didesoxy-D-arabo-hexitol-tetraacetat als farblosen Rückstand (Ausb. 64 %). Nach einmaligem Umkristallisieren aus abs. Äther ist das Produkt analysenrein, $F_p = 91$ bis 92°C .

n-Hexan⁸⁰⁷⁾

In eine Lösung von 0,2 Mol 1-Hexen und 0,055 Mol Natriumborhydrid in 55 ml Diglyme wird unter Stickstoff eine Lösung von 0,075 Mol Bortrifluorid-ätherat in 25 ml Diglyme während $1\frac{1}{2}$ h eingerührt. Zur Reaktionsmischung gibt man 0,3 Mol Propionsäure und erhitzt bis zum Siedepunkt. Im Verlauf von 2 h destillieren Äther und Reaktionsprodukt ab. Das Destillat wäscht man mit Natriumbicarbonatlösung, trocknet es und destilliert durch eine Kolonne. Man erhält 15,6 g n-Hexan, Kp_{738} 68 bis 69°C , Ausb. 91 %.

Analog erhält man aus 2-Hexen 14,7 g n-Hexan, Ausb. 85 %.

C-C-Dreifachbindung cis-3-Hexen⁸³⁹⁾

24,6 g (0,3 Mol) 3-Hexin werden in 83 ml einer 1 m Lösung von Natriumborhydrid in Diglyme gelöst. Man kühlt das Reaktionsgefäß in Eis, spült mit Stickstoff und gibt 15,6 g (0,11 Mol) Bortrifluorid-ätherat während 1 h hinzu. Man läßt bei Zimmertemperatur 30 min stehen, dann wird etwas Äthylenglykol zugegeben und damit der Überschuß an Hydrid zerstört. Immer noch unter Stickstoff gibt man 60 ml Eisessig zu und läßt die Reaktionslösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Die Lösung wird auf Eis/Wasser gegossen, das abgeschiedene Öl abgetrennt, getrocknet und destilliert. Man erhält cis-3-Hexen, $Kp_{754} = 67^\circ\text{C}$, Ausb. 68 %.

Cis-Hydroxylierung

Cyclohexanol aus Cyclohexen⁸⁵¹⁾

3,4 g (0,024 Mol) Bortrifluorid-ätherat werden zu einer Lösung von 4 g (0,049 Mol) Cyclohexen in 100 ml abs. Äther gegeben. Während 20 min läßt man hierauf eine Lösung von 0,7 g (0,018 Mol) LiAlH_4 in 70 ml Äther unter Einleiten von Stickstoff und äußerer Kühlung eintropfen. Die Reaktionslösung wird in einer Stickstoff-Atmosphäre 2 h weitergerührt. Vorsichtiger Zusatz von 20 ml Aceton dient zum Verbrauch überschüssigen Diborans. Zu der Lösung wird eine gesättigte Natriumsulfatlösung und festes Natriumsulfat zugegeben. Die ungelösten Bestandteile werden abfiltriert, der Niederschlag mit Äther nachgewaschen und das klare Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 30 ml 90-proz. Alkohol, in dem 0,8 g Natriumhydroxyd gelöst sind, aufgenommen und mit 20-proz. wässrigem Wasserstoffperoxyd innerhalb von 5 min versetzt, wobei sich die Lösung auf ca. 70 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur wird noch weitere 5 min gehalten und dann abgekühlt. Man gibt Wasser und Äther zu, wäscht die Ätherschicht mit Wasser nach, trocknet und destilliert das Lösungsmittel ab. Die fraktionierte Destillation des Rückstands ergibt 4,0 g Cyclohexanol, Fp = 161 bis 162 °C (Ausb. 82 %).

Gleicherweise kann 1-Octen in einer Ausbeute von 80 % in n-Octanol, Fp = 194 bis 196 °C, übergeführt werden.

2-(p-Anisyl)-äthanol⁸⁶²⁾

Eine Lösung von 23,1 g (0,33 Mol) 2-Methyl-2-buten und 4,8 g (0,125 Mol) Natriumborhydrid in 80 ml Diglyme wird in Eis gekühlt, mit Stickstoff gespült und unter Rühren mit 23,6 g (0,166 Mol) Bortrifluoridätherat während 30 min versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch 1 h bei 0 °C gestanden hat, werden 20,1 g (0,15 Mol) p-Methoxystyrol während 5 min zugegeben. Nach ca. 2 h hat sich die Reaktionslösung auf Zimmertemperatur erwärmt; sie wird dann mit alkalischem Wasserstoffsperoxyd oxydiert und mit Äther extrahiert. Die ätherischen Auszüge wäscht man viermal mit Wasser nach, wobei das Diglyme entfernt wird, trocknet und destilliert das Lösungsmittel ab. Das 2-(p-Anisyl)-äthanol erhält man in einer Ausbeute von 80 %, K_{p10} = 138 bis 140 °C, Fp = 27 bis 28 °C. Die gaschromatographische Analyse ergibt eine Reinheit von mindestens 98 %.

Herrn Direktor Dr. J. Renz danke ich für die anregenden Diskussionen und die Förderung dieser Arbeit.

Eingegangen am 25. August 1960 [A 101]

Aufklärung biologischer Syntheseketten an Mikroorganismen

Von Prof. Dr. H. HELLMANN und Doz. Dr. F. LINGENS

Chemisches Institut der Universität Tübingen

Zur Aufklärung biochemischer Syntheseketten bieten Mikroorganismen besonders günstige Voraussetzungen. Sie lassen sich rasch züchten, beanspruchen wenig Raum, sind in unzähligen Arten leicht zugänglich und können vielfach Synthesen vollführen, zu denen höher organisierte Lebewesen nicht imstande sind. Vor allem aber lassen sie sich mit einfachen Mitteln in Mutanten verwandeln, die auf verschiedene Weise eine leichte Analyse von Stoffwechselprodukten ermöglichen.

I. Biochemische Mangelmutanten

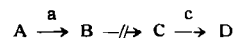
Mutanten entstehen durch eine Veränderung im genetischen Material, derzufolge ein Enzym, das eine bestimmte Reaktionsstufe innerhalb einer Synthesekette katalysiert, nicht mehr bereitgestellt wird. Eine „biochemische Mangelmutante“ kann daher im Gegensatz zum „Wildstamm“ eine spezielle Synthese nur bis zu einem Zwischenprodukt vollführen, von dem ab sie durch den Enzym-Mangel blockiert ist. Solche „auxotrophen Mutanten“ sind, um leben zu können, auf die Zufuhr eines Stoffes angewiesen, der in der Synthesekette hinter dem „Block“ liegt, sofern das Syntheseprodukt lebensnotwendig ist. Da meistens die Zufuhr eines einzigen Stoffes genügt, ist vermutlich infolge der Veränderung im Genbestand (Mutation) auch nur die Fähigkeit zur Bildung eines einzigen Enzyms verloren gegangen. G. W. Beadle hat auf Grund dieser Vermutung die These entwickelt, daß jedem Gen ein Enzym zuzuordnen sei, und zwar in der Weise, daß das Gen die Synthese des Enzyms steuert*).

Ist eine biochemische Synthesekette bis zu der durch Genmutation verursachten Unterbrechungsstelle unversehrt, so ergibt sich zwangsläufig eine Anhäufung des Zwischenproduktes, das unmittelbar vor dem Block liegt, da es ständig nachgeliefert, aber nicht mehr weiter verarbeitet wird. Diese Akkumulation kann einen so hohen Grad erreichen, daß man das bei einer intakten biochemischen Synthese normalerweise infolge seiner viel zu geringen Konzentration niemals nachweisbare, geschweige denn iso-

lierbare Zwischenprodukt in Substanz fassen und analysieren kann. Neuere Zusammenfassungen vgl. 1-12).

Zur Aufklärung von Stoffwechselprodukten an Mutanten bieten sich also die Möglichkeiten 1. vor den Unterbrechungsstellen akkumulierte Stoffe zu isolieren und zu identifizieren und 2. mutmaßliche Folgeprodukte auf ihre wachstumsfördernde Wirksamkeit zu prüfen.

Gesetzt den Fall, ein Stoff D werde aus A über die Zwischenstufen B und C mit Hilfe der Enzyme a, b und c synthetisiert und es versagt nun bei einer Mutante die Bereitstellung des Enzyms b, so kann B nicht mehr in C umgewandelt werden. Die Mutante ist daher auf die Zufuhr von D oder auch C angewiesen, um wachsen zu können. A und B dagegen unterstützen ihr Wachstum nicht.



Die Akkumulation von B läßt erkennen, daß die Unterbrechungsstelle hinter B liegen muß. Bestehen Anhaltspunkte für die Konstitution von C, so können Wachstumsversuche mit synthetischen Modellschubstanzen die Identifizierung von C ermöglichen.

1) G. W. Beadle, *Physiol. Rev.* 25, 643 [1945].

2) G. W. Beadle, *Fed. Proc.* 9, 512 [1950].

3) G. W. Beadle, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 12, 466 [1955].

4) W. Braun: *Bacterial Genetics*, Saunders, Philadelphia u. London 1953.

5) B. D. Davis, *Fed. Proc.* 14, 691 [1955].

6) B. D. Davis, *Advances in Enzymol.* 16, 247 [1955].

7) P. Karlson, *Ergebn. Enzymforsch.* 13, 85 [1954].

8) W. D. McElroy u. B. Glass: *The Chemical Basis of Heredity*, Johns Hopkins Press, Baltimore 1957.

9) E. L. Oginsky u. W. W. Umbreit: *An Introduction to Bacterial Physiology*, Freeman, San Francisco 1955.

10) E. L. Tatum, *Fed. Proc.* 8, 511 [1949].

11) R. P. Wagner u. H. K. Mitchell: *Genetics and Metabolism*, Wiley, New York u. London 1955.

12) C. H. Werkmann u. P. W. Wilson: *Bacterial Physiology*, Academic Press, New York 1951.

* Man hat viel Mühe darauf verwandt, festzustellen, ob die für den blockierten Syntheseschritt verantwortlichen Enzyme bei den Mutanten vielleicht doch vorhanden, aber lediglich auf irgendeine Weise an der Entfaltung ihrer Aktivität gehindert werden. Man hat sie aber tatsächlich nicht finden können. Siehe z. B. C. Yanofsky, *J. biol. Chemistry* 224, 783 [1957]; C. Yanofsky in: *Enzymes, Units of biological Structure and Function*, Academic Press, New York 1956, S. 147; P. Lerner u. C. Yanofsky, *J. Bacteriol.* 74, 494 [1957].