

## Lithiumaluminiumhydrid in der organischen Chemie<sup>1</sup>

Von ULRICH SOLMS

Organisch-chemisches Institut der Universität Basel

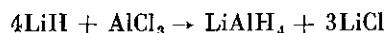
In den letzten Jahren hat ein neues Reduktionsmittel in die präparative und quantitativ-analytische organische Chemie Eingang gefunden: Lithiumaluminiumhydrid. Dieses zur Gruppe der Reduktionsmittel mit naszierendem Wasserstoff gehörende Reagens hat das methodische Rüstzeug des Organikers in verschiedener Hinsicht bereichert. Es soll im folgenden versucht werden, in aller Kürze über die bisher beschrittenen Wege zu berichten.

Die Einführung des Lithiumaluminiumhydrids in die organische Chemie ist das Verdienst von H. I. SCHLESINGER, Universität Chicago, der seit den dreißiger Jahren theoretisch interessante Hydride und komplexe Hydride des Bors hergestellt und untersucht hat, unter Ausdehnung dieser Arbeiten auf analoge Aluminium- und Galliumverbindungen<sup>2</sup>. Er hat u. a. die komplexen Borhydride von Aluminium<sup>3</sup>, Beryllium<sup>4</sup>, Lithium<sup>5</sup>, Gallium<sup>6</sup>, Magnesium<sup>7</sup>, Natrium<sup>8</sup> und Kalium<sup>9b</sup> hergestellt und mit diesen auch Reduktionen, vornehmlich anorganischer Verbindungen, durchgeführt. Die Bereitung entsprechender komplexer Aluminium- und Galliumhydride leitete eine neue Entwicklung ein<sup>9</sup>: Das in Äther lösliche *Lithiumaluminiumhydrid* LiAlH<sub>4</sub> erwies sich als ein «Universalreduktionsmittel» für organische Verbindungen; daneben konnten erfolgreiche Reaktionen mit anorganischen und metall-

organischen Körpern vorgenommen werden. In der Folge stieg das Interesse an der weiteren Erforschung derartiger komplexer Hydride; es entstanden die Aluminiumhydride von Natrium, Calcium<sup>9a</sup> und Magnesium<sup>10b</sup>, die Borhydride von Uran, Titan (III), Zirkon, Hafnium und Thorium<sup>10a</sup>, ferner weitere metallorganische Komplexverbindungen, abgeleitet von LiAlH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub>, LiBeH<sub>3</sub> und NaBH<sub>4</sub><sup>11, 12, 13</sup>, wozu auch G. WITTIG wichtige Beiträge lieferte. Es interessierten hier besonders theoretische Probleme, aber auch bemerkenswerte präparative Möglichkeiten wurden erschlossen. Als Reduktionsmittel für organische Verbindungen konnten sich neben Lithiumaluminiumhydrid und (für Spezialuntersuchungen) *Lithiumaluminiumdeuterid* LiAlD<sub>4</sub> zwei Borhydride einen Platz erobern: *Natriumborhydrid* NaBH<sub>4</sub><sup>14</sup> und *Lithiumborhydrid* LiBH<sub>4</sub><sup>15</sup> (siehe weiter unten).

### Herstellung und Eigenschaften des Lithiumaluminiumhydrids

Lithiumaluminiumhydrid läßt sich sehr glatt und in guter Ausbeute aus Lithiumhydrid und Aluminiumchlorid herstellen<sup>9a, 16</sup>:



Die Komponenten werden in Äther unter sorgfältigem Ausschluß von Feuchtigkeit vereinigt; wenn man das Lithiumchlorid abfiltriert hat, ist die ätherische LiAlH<sub>4</sub>-Lösung bereits für Reduktionsreaktionen gebrauchsfertig. Durch Abdestillieren des Äthers erhält man Lithiumaluminiumhydrid als farbloses Pulver. Bei dieser letzten Operation sind gelegentlich (besonders bei Anwendung von verunreinigtem Dimethyläther) Explosionen beobachtet worden<sup>17</sup>. Heute ist jedoch LiAlH<sub>4</sub>-

<sup>1</sup> Erweiterte Form eines Vortrages, gehalten im organisch-chemischen Kolloquium der Universität Basel am 15. Dezember 1949. Die Literatur wurde bis September 1950 berücksichtigt.

<sup>2</sup> Einen Überblick über die Entwicklung, die zur Erfindung des LiAlH<sub>4</sub> geführt hat, findet man bei R. P. BELL und H. J. EMELÉUS, *Quarterly Rev.* 2, 132 (1948).

<sup>3</sup> H. I. SCHLESINGER, R. T. SANDERSON und A. B. BURG, *J. Amer. Chem. Soc.* 61, 536 (1939), 62, 3421 (1940).

<sup>4</sup> A. B. BURG und H. I. SCHLESINGER, *J. Amer. Chem. Soc.* 62, 3425 (1940).

<sup>5</sup> H. I. SCHLESINGER und H. C. BROWN, *J. Amer. Chem. Soc.* 62, 3429 (1940).

<sup>6</sup> H. I. SCHLESINGER, H. C. BROWN und G. W. SCHAEFFER, *J. Amer. Chem. Soc.* 65, 1786 (1943).

<sup>7</sup> H. I. SCHLESINGER et al., U.S. Navy Report, 1945, Contract No's N 173 s-9058, s-9820, siehe H. R. HOEKSTRA und J. J. KATZ, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 2488 (1949).

<sup>8a</sup> A. E. FINHOLT, Diss. Chicago 1946; H. I. SCHLESINGER, *Final Report on Contract W.3434-SC-174*, Official Publications Board, PB 6331, Department of Commerce, Washington 1946, siehe S. W. CHAIKIN und W. G. BROWN, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 122 (1949). - b) H. R. HOEKSTRA, Diss. Chicago 1947, siehe H. R. HOEKSTRA und J. J. KATZ, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 2488 (1949). - c) A. C. STEWART, Diss. Chicago 1948, siehe S. W. CHAIKIN und W. G. BROWN, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 122 (1949). - d) G. W. SCHAEFFER und FRANK, unveröffentlichte Versuche, siehe S. W. CHAIKIN und W. G. BROWN, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 122 (1949).

<sup>9a</sup> A. E. FINHOLT, A. C. BOND jun. und H. I. SCHLESINGER, *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 1199 (1947). - b) A. E. FINHOLT, H. I. SCHLESINGER und K. E. WILZBACH, unveröffentlichte Versuche, siehe R. F. NYSTROM und W. G. BROWN, *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 1197 (1947).

<sup>10a</sup> H. R. HOEKSTRA und I. J. KATZ, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 2488 (1949). - b) E. WIDBERG et al., siehe *Angew. Chem.* 62, 448 (1950).

<sup>11</sup> D. T. HURD, *J. Org. Chem.* 13, 711 (1948).

<sup>12a</sup> G. WITTIG, G. KEICHER, A. RÜCKERT und P. RAFF, *Liebigs Ann. Chem.* 563, 110 (1949). - b) F. J. MEYER, Diplomarbeit, Tübingen 1949, siehe G. WITTIG, *Angew. Chem.* 62, 235 (1950). - c) G. WITTIG und A. RÜCKERT, *Liebigs Ann. Chem.* 566, 101 (1950). - d) G. WITTIG und O. BUB, *Liebigs Ann. Chem.* 566, 113 (1950). - e) P. RAFF, Diss. Tübingen, noch unveröffentlicht, siehe G. WITTIG, *Angew. Chem.* 62, 233 (1950).

<sup>13</sup> H. I. SCHLESINGER und H. C. BROWN, U.S. Pat. 2494968.

<sup>14</sup> S. W. CHAIKIN und W. G. BROWN, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 122 (1949).

<sup>15</sup> R. F. NYSTROM, S. W. CHAIKIN und W. G. BROWN, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 3245 (1949).

<sup>16</sup> J. MAHÉ, J. ROLLET und A. WILLEMART, *Bull. Soc. Chim. France* [5], 16, 481 (1949).

<sup>17</sup> G. BARBARAS, G. D. BARBARAS, A. E. FINHOLT und H. I. SCHLESINGER, *J. Amer. Chem. Soc.* 70, 877 (1948).

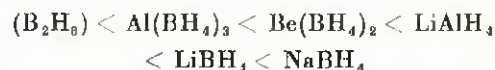
Tab. 1

	$\text{LiAlH}_4^9$	$\text{LiBH}_4^6, 9^a, 16$	$\text{NaBH}_4^{14, 20}$
Darstellung	Lithiumhydrid + Aluminiumchlorid	Äthyllithium + Diboran <sup>6</sup> oder analog $\text{NaBH}_4^{20}$	Natriummethylat oder Natrium-trimethoxyborhydrid oder Tetramethoxybor-natrium } + Di- boran <sup>9a, 20</sup>
Formel	(fiktive) Grenzformeln: $\begin{array}{c} \times \text{H} \times \quad \text{H} \\ \text{Li} \quad \text{Al} \\ \times \text{H} \times \quad \text{H} \end{array} \quad \text{Li}^\oplus [\text{AlH}_4]^\ominus$ kovalente Struktur (Schreibweise der H-Anionbrücken nach A. F. CORE)	$\text{Li}^\oplus [\text{BH}_4]^\ominus$  Komplexsalz stromleitend	$\text{Na}^\oplus [\text{BH}_4]^\ominus$  Komplexsalz stromleitend
Optische und energetische Befunde (Lit.)	21	21, 22	21, 23
Stabilität bei 20° (trocken!)	stabil	stabil	sehr stabil
Zersetzungstemperatur	125–150° (Beginn bei etwa 100°?)	250–275°	oberhalb 400°
Verhalten gegenüber Lösungsmitteln	Löslichkeit in Äther: 25–30 mit Alkoholen $\text{H}_2$ -Entwicklung mit Wasser sehr heftige Reaktion	Löslichkeit in Äther: 3–4 mit Alkoholen $\text{H}_2$ -Entwicklung, mit Wasser heftige Reaktion	unlöslich in Äther löslich in Methanol löslich in Eiswasser (bleibt mehrere Stunden stabil)
Reduktionen (organische Verbindungen)	alle C-Heteroatom-Doppelbindungen	Carbonylgruppe leicht, Estergruppe schwerer	nur Carbonyl- und Säurechloridgruppe
(anorganische Verbindungen)	$\leftarrow$ ————— Abnahme der Reaktionsfähigkeit ————— $\rightarrow$		

Pulver im Handel erhältlich; ein technisches Verfahren läßt Lithiumoxyd bei hoher Temperatur mit Magnesium und Wasserstoff reagieren und setzt die entstandene Lithiumhydrid-Magnesiumoxyd-Mischung direkt mit Aluminiumchlorid um<sup>18</sup>. Die Bildung von Lithiumaluminiumhydrid aus Lithiumhydrid und Aluminiumhydrid<sup>19</sup> besitzt keine präparative Bedeutung, da Aluminiumhydrid schwer zugänglich ist.

Lithiumaluminiumhydrid ist ein farbloses Pulver von mikrokristalliner Struktur. Die technischen Präparate sind meist hellgrau gefärbt. Die Verbindung zersetzt sich bei 125–150°; da diese Zersetzung möglicherweise auch schon unterhalb 125° einsetzt, pflegt man für Reaktionen mit  $\text{LiAlH}_4$  die Temperatur nicht über 100°

zu wählen. Lithiumaluminiumhydrid löst sich in Äther und verwandten Lösungsmitteln (siehe unten); Wasser, hydroxylhaltige Lösungsmittel und alle anderen Arten von Verbindungen mit aktivem Wasserstoff wirken zersetzend auf  $\text{LiAlH}_4$  ein; in Chloroform, Benzol, Petroläther usw. ist die Verbindung unlöslich. – Zum Vergleich seien einige verwandte komplexe Hydride des Bors angeführt<sup>6</sup>. Ordnet man diese nach zunehmend polarem Charakter, so nimmt  $\text{LiAlH}_4$  eine mittlere Stellung ein:



Je stärker polar die Verbindung, um so stabiler ist sie, um so schwerer löslich in Äther, um so reaktionsträger (vgl. Tab. 1). Man kann daher die rechts von  $\text{LiAlH}_4$  stehenden Hydride zu selektiven Hydrierungen benutzen; Natriumborhydrid ist sogar gegen Wasser relativ beständig. Über die Anwendung dieser verwandten Hydride wird im letzten Abschnitt berichtet.

Im Anschluß an die Herstellung des Lithiumaluminiumhydrids wurde sein Verhalten gegenüber verschiedenen anorganischen und metallorganischen Verbindungen untersucht; dabei konnten eine Reihe bisher unbekannter oder schwer zugänglicher einfacher oder ge-

<sup>18</sup> T. R. P. GIBB jun., Metal Hydrides, Inc., U.S. Pat. 2468 260.

<sup>19</sup> H. I. SCHLESINGER, unveröffentlichter Bericht an das Naval Research Laboratory, siehe J. E. JOHNSON, R. H. BLIZZARD und H. W. CARRIART, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3664 (1948).

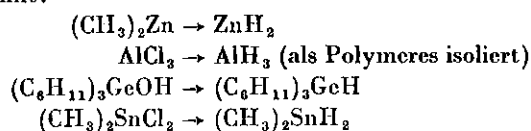
<sup>20</sup> H. I. SCHLESINGER und H. C. BROWN, U.S. Pat. 2461 661–663.

<sup>21</sup> W. D. DAVIS, L. S. MASON und G. STEGEMAN, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2775 (1949).

<sup>22</sup> P. M. HARRIS und E. P. MEIBOHM, J. Amer. Chem. Soc. 69, 1231 (1947); W. C. PRICE, H. C. LONGUET-HIGGINS, B. RICE und T. F. YOUNG, J. Chem. Phys. 17, 217 (1949).

<sup>23</sup> A. M. SOLDATE, J. Amer. Chem. Soc. 69, 987 (1947); J. S. KASPER, L. V. McCARTY und A. E. NEWKIRK, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2583 (1949).

mischer Hydride gewonnen werden; als Beispiele seien erwähnt:



Auch andere Elemente der 1. bis 5. Gruppe des periodischen Systems wurden herangezogen<sup>24, 24, 25</sup>. Diese Reduktionen wurden in Äther, nötigenfalls bei tiefen Temperaturen, ausgeführt. Die Reduktion des Kupfer(I)-jodids zum Kupferhydrid wurde ebenfalls untersucht<sup>26</sup>. – Stickstoffmonoxyd konnte zu untersalpetriger Säure reduziert werden<sup>27</sup>; auch die Reduktion von Kohlendioxyd gelang gut (siehe weiter unten).

### Reaktionen mit organischen Verbindungen

Die Bedeutung des Lithiumaluminiumhydrids liegt vor allem in der Fähigkeit, organische Verbindungen zu reduzieren<sup>28</sup>; diese Anwendung wird dadurch möglich, daß sich das Reagens in Äther und ähnlichen Medien löst. Seine besondere Bedeutung liegt aber darin, daß es selektiv praktisch alle *Kohlenstoff-Heteroatom-Doppelbindungen* (C=O, C=N usw.) *reduziert*, dagegen *Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen* bis auf wenige Ausnahmen (siehe unten) *schont*. Die Reduktionen sind einfach ausführbar, verlaufen häufig in kurzer Zeit und unter milden Bedingungen und liefern meist einheitliche Produkte in guten Ausbeuten.

In nahezu sämtlichen Reaktionen ähnelt Lithiumaluminiumhydrid den GRIGNARDSchen Verbindungen, welche ja auch die unpolaren C-C-Doppelbindungen normalerweise nicht angreifen<sup>29, 30</sup>. Das Hydrid zeichnet sich durch größere Aktivität aus, *sterische Hinderung* spielt eine viel geringere Rolle als bei GRIGNARDSchen Reaktionen<sup>31</sup>. Die Ähnlichkeit erstreckt sich auch auf das Verhalten gegen Substanzen mit aktiven Wasserstoffatomen (*Zersetzung*); daher kann man bei der Bestimmung der aktiven H-Atome statt Methylmagnesiumjodid (ZEREWITINOFF) mit Erfolg Lithiumaluminiumhydrid verwenden. In der folgenden Übersicht über die Anwendung von Lithiumaluminiumhydrid in der orga-

nischen Chemie wird zuerst die Arbeitsmethodik, dann das Verhalten gegen aktive H-Atome und schließlich die Reduktion einzelner Verbindungsklassen besprochen.

### Arbeitsmethodik

Die Arbeitsmethodik erinnert an diejenige von GRIGNARDSchen Reaktionen. Die Standardapparatur weist Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter auf (die beiden letzteren sind nicht in allen Fällen nötig). Meist wird unter sorgfältigem Ausschluß von Feuchtigkeit zunächst Lithiumaluminiumhydrid in Äther oder einem anderen Lösungsmittel gelöst, dann die gelöste Substanz derart zutropfen gelassen, daß die Mischung gleichmäßig siedet; schließlich rührt man oder kocht unter Rückfluß, in den meisten Fällen einige Minuten, häufig bis zu einer Stunde. Ein Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid, im allgemeinen 5–15%, ist vorteilhaft; häufig wird auch ein zweifacher oder noch größerer Überschuß angewendet (die stöchiometrischen Gleichungen werden weiter unten erwähnt). Als hydroxylfreies *Lösungsmittel* ist in erster Linie Äther zu nennen. Ist die Substanz in Äther schwer löslich oder benötigt die Reaktion höhere Temperaturen (z. B. bei Halogeniden oder einigen Amiden), so kann man andere Lösungsmittel wählen; es werden folgende Äther benutzt (die Zahlen bedeuten Löslichkeit des LiAlH<sub>4</sub> in Prozent<sup>32</sup>):

Tetrahydrofuran <sup>32</sup> . . . . .	13
Dibutyläther . . . . .	2
Dioxan . . . . .	0,1

Ferner werden als Lösungsmittel angegeben: N-Äthylmorpholin, Diäthylenglykol-diäthyläther («Diäthylcarbitol») und Diäthylenglykol-dibutyläther («Dibutylcarbitol»), während N-Methylmorpholin, Diisopropyläther und Anethol sich als ungünstig erwiesen<sup>33, 34, 35</sup>. Ferner wurden in Äther schwer lösliche Ausgangssubstanzen vielfach mit Hilfe eines SOXHLET- oder eines Durchflußextraktors in den Reaktionskolben gebracht, oder es wurde in Lösungsmittelgemischen (z. B. Äther + Benzol) gearbeitet; manchmal wurde die Substanz auch nur in Äther suspendiert. Die Temperatur soll, wie bereits erwähnt, 100° nicht überschreiten. In gewissen Fällen, z. B. bei stark ungesättigten Verbindungen, ist es sogar nützlich, die Reduktion bei tiefen Temperaturen auszuführen. Auch die Löslichkeit der bei der Reaktion zunächst entstehenden Komplexverbindungen kann die Ausbeute beeinflussen<sup>29</sup>; so verursachte in einigen, jedoch nicht in allen Fällen z. B. eine vorhandene

<sup>24</sup> A. E. FINHOLT, A. C. BOND jun., K. E. WILZBACH und H. I. SCHLESINGER, J. Amer. Chem. Soc. 69, 2692 (1947); O. H. JOHNSON und W. H. NEBERGALL, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1720, 4022 (1949); H. I. SCHLESINGER und T. WARTIK, Abstr. 115. Meeting Amer. Chem. Soc., San Francisco 1949.

<sup>25</sup> T. R. P. GIBB jun., J. Chem. Educat. 25, 577 (1948); vgl. die Zusammenstellung aller bekannten einfachen Hydride.

<sup>26</sup> J. C. WARF und W. FEITKNECHT, Helv. Chim. Acta 33, 613 (1950).

<sup>27</sup> P. KARRER und R. SCHWYZER, Recu. Trav. Chim. Pays-Pas 69, 474 (1950).

<sup>28</sup> Vgl. die kurzen Überblicke von A. W. JOHNSON, Sci. Progr. 37, 512 (1949) (Stand: Anfang 1949); F. BOHLMANN, Die Pharmazie 5, 306 (1950) (Stand: Herbst 1949), und A. W. JOHNSON, Annu. Rep. Chem. Soc. 46, 140 (1949) (Stand: Dezember/Januar 1949/1950).

<sup>29</sup> R. F. NYSTROM und W. G. BROWN, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3738 (1948).

<sup>30</sup> Vgl. P. KARRER, Untersuchungen auf dem Gebiete der Oxydations- und Reduktionsvorgänge, Angew. Chem. (im Druck), siehe Angew. Chem. 62, 334 (1950).

<sup>31</sup> H. E. ZAUGG und B. W. HORRUM, Anal. Chem. 20, 1026 (1948).

<sup>32</sup> In der Schweiz erhältlich bei Dr. Bender & Dr. Hobein AG., Zürich, und Fluka AG., St. Gallen.

<sup>33</sup> J. E. JOHNSON, R. H. BLIZZARD und H. W. CARHART, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3664 (1948).

<sup>34</sup> F. A. HOCHSTEIN, J. Amer. Chem. Soc. 71, 305 (1949).

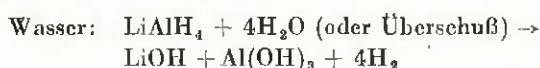
<sup>35</sup> L. W. TREVOY und W. G. BROWN, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1675 (1949).

OH-Gruppe Störungen<sup>36, 37, 38, 39, 40, 41, 42</sup>, die aber durch weitere Zugabe von Lösungsmittel, schärfere Reaktionsbedingungen oder aber durch Schützen der OH-Gruppe behoben werden können.

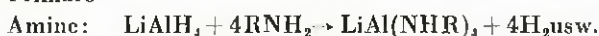
Nach Beendigung der Reduktion soll nicht eingedampft, sondern zuerst die entstandene Komplexverbindung sowie das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid vorsichtig mit Wasser zersetzt werden, wobei Kühlung von Vorteil ist. Die weitere Aufarbeitung ist auf verschiedenen Wegen möglich, je nach der Natur und Empfindlichkeit der abzutrennenden Bestandteile. Kann man das ausgefallene Aluminiumhydroxyd durch verdünnte Schwefelsäure in Lösung bringen, so bereitet die Isolierung des im Äther vorhandenen Endproduktes meist keine Schwierigkeiten. Wird ohne Säurezugabe (nur mit Wasser oder dergleichen) zersetzt, so wirkt von Anfang an der entstehende Aluminiumhydroxyd-Niederschlag störend; dieser kann entweder durch Zugabe von SEIGNETTE-Salz in Lösung gebracht oder aber (vorteilhaft mit Hilfe von Kieselgur) abfiltriert werden; dabei soll der Niederschlag mit geeigneten Lösungsmitteln ausgekocht werden. Ebenso muß man vorgehen, wenn man nach Zersetzung mit Schwefelsäure basische Reaktionsprodukte abtrennen will. In manchen Fällen ist es vorteilhaft, mit einer gerade ausreichenden Wassermenge zu zersetzen, dann die ätherische Lösung abzugießen und den festen Aluminiumhydroxyd-Rückstand auszukochen.

#### Verbindungen mit aktivem Wasserstoff

Wie bereits erwähnt, wird Lithiumaluminiumhydrid durch Verbindungen mit aktivem Wasserstoff zerstört. Es gelten die Gleichungen:



Primäre



Diese Gleichungen geben zwar ein stöchiometrisch richtiges Bild, doch soll über die Konstitution der entstehenden Komplexverbindungen, welche noch wenig untersucht sind, nichts ausgesagt werden; dies gilt übrigens auch für alle folgenden Reaktionsgleichungen.

<sup>36</sup> W. E. BACHMANN und A. S. DREIDING, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1323 (1950).

<sup>37</sup> H. HEUSSER, P. TH. HERZIG, A. FÜRST und PL. A. PLATTNER, Helv. Chim. Acta 33, 1093 (1950).

<sup>38</sup> H. C. NEUMANN, Diss., ETH Zürich 1950, siehe H. HEUSSER, P. TH. HERZIG, A. FÜRST und PL. A. PLATTNER, Helv. Chim. Acta 33, 1097 (1950).

<sup>39a</sup> L. H. CONOVER und D. S. TARBELL, J. Amer. Chem. Soc. 72, 3586 (1950). – b) M. F. CLARKE und L. N. OWEN, J. Chem. Soc. 1950, 2108.

<sup>40</sup> C. A. GROB und H. U. SCHMID, Helv. Chim. Acta 33, 1955 (1950).

<sup>41</sup> R. ADAMS, M. HARFENIST und S. LOEWE, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1624 (1949).

<sup>42</sup> A. DORNOW, G. MESSWARD und H. H. FREY, Chem. Ber. 83, 445 (1950); siehe auch G. MESSWARD, Diplomarbeit, Hannover 1949, und H. H. FREY, Diplomarbeit, Hannover 1949.

Für jedes aktive H-Atom wird eine Molekel Wasserstoff freigesetzt. Bei mehreren aktiven H-Atomen reagiert das erste augenblicklich, während das zweite erst nach einiger Zeit in Reaktion tritt.

Die erwähnten Gleichungen erinnern an die ZEREWITINOFFsche Reaktion. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die Reaktionen des Lithiumaluminiumhydrids mit aktiven H-Atomen – neben einer präparativen Anwendung, nämlich der brauchbaren Herstellung von sehr reinem Wasserstoff-deuterid (HD) aus D<sub>2</sub>O und Lithiumaluminiumhydrid<sup>43</sup> – vor allem quantitativ-analytisch ausgewertet wurden (J. A. KRYNITSKY; F. A. HOCHSTEIN; H. E. ZAUGG; T. HIGUCHI u. a.), unter Ausdehnung auf die Messung reduzierbarer Gruppen; solche Untersuchungen werden jeweils in besonders konstruierten oder modifizierten Apparaten durchgeführt.

1. Zur Messung der aktiven H-Atome einer organischen Verbindung wird eine ätherische LiAlH<sub>4</sub>-Lösung (Überschuß) bei 0° mit einer Lösung oder Suspension der Substanz gemischt und der entwickelte Wasserstoff gemessen; die Resultate sind meist sehr exakt<sup>44</sup>; enolisierbare Verbindungen<sup>41, 34, 31</sup> zeigen eine gewisse Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten der Enolform, doch ist diese nicht so weitgehend, wie sie bei den entsprechenden GRIGNARDSchen Reaktionen anzutreffen ist, da die Reduktion der reduzierbaren Gruppe in Konkurrenz tritt; natürlich sind die Resultate auch vom Lösungsmittel abhängig. Das Hydrid gewährt somit einen besseren Einblick in den vorliegenden Zustand als das GRIGNARDSche Reagens; in gewissen Fällen wird es nützlich sein, beide Methoden nebeneinander anzuwenden.

2. Die gleiche Reaktion kann auch dazu dienen, den Gehalt einer ätherischen Lithiumaluminiumhydrid-Lösung zu messen, indem man ein bestimmtes Volumen dieser Lösung in einen Überschuß einer Mischung von verdünnter Schwefelsäure und Äther bei 0° einlaufen läßt und die entwickelte Wasserstoffmenge mißt<sup>45</sup>. Die Gleichung für Reaktionen mit überschüssigem Wasser ist oben angegeben worden.

3. Durch Kombination dieser beiden Messungen können aktiver Wasserstoff und reduzierbare Gruppen nebeneinander bestimmt werden, indem zunächst die aktiven H-Atome aus ihrer Wasserstoff-Entwicklung und dann das unverbrauchte LiAlH<sub>4</sub> durch Zersetzung mit Alkoholen ermittelt werden<sup>34</sup>. Eine allfällige Differenz wird dem Verbrauch durch reduzierbare Gruppen zugeschrieben. Da jedoch die Reduktionen träger verlaufen als der Ersatz von aktiven H-Atomen, muß man hier erhitzen, um die reduzierbaren Gruppen quantitativ zu erfassen. Als Lösungsmittel mit geringem Dampfdruck

<sup>43</sup> I. WENDER, R. A. FRIEDEL und M. ORCHIN, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1140 (1949).

<sup>44</sup> J. A. KRYNITSKY, J. E. JOHNSON und H. W. CARHART, J. Amer. Chem. Soc. 70, 486 (1948).

<sup>45</sup> J. A. KRYNITSKY, J. E. JOHNSON und H. W. CARHART, Anal. Chem. 20, 311 (1948).

werden vor allem N-Äthylmorpholin und Dibutyläther empfohlen. Die Apparatur lehnt sich an die klassische «GRIGNARD-Maschine» von SOLTYS (1936) an; es sind auch Kombinationsapparaturen vorgeschlagen worden, welche zugleich, nötigenfalls nach geringen Veränderungen, als «GRIGNARD-Maschine» und Hydrierapparat<sup>46</sup> oder als ZEREWITINOFF-, Hydrier- und Dehydrierungsapparat<sup>47</sup> verwendet werden können. – Neben den erwähnten gasvolumetrischen Verfahren ist für die Bestimmung schnell reagierender funktioneller Gruppen auch eine potentiometrische Methode ausgearbeitet worden<sup>48</sup> (Endpunkt der «Rücktitration» zeigt Potentialabfall). Ein chemisches Indikatorsystem (mit p-Aminoazobenzol) für dieses Verfahren ist ebenfalls gemeldet worden<sup>48</sup>.

4. Die quantitative Wasserbestimmung in organischen Flüssigkeiten (z. B. Äthern, Kohlenwasserstoffen) ist sehr empfindlich und benötigt wenig Zeit. Sie beruht ebenfalls auf der Messung des entwickelten Wasserstoffs, liefert jedoch nur angenäherte Endwerte; Das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid zeigte (statt 2<sup>25</sup>) in N-Äthylmorpholin 1,7–1,9<sup>31</sup>, in «Diäthylcarbitol» 1,5–1,6 aktive H-Atome an<sup>49</sup>. Das vorgeschlagene Bestimmungsverfahren stützt sich auf die Werte 1,5–1,6 (LiAlH<sub>4</sub> in «Diäthylcarbitol»-Lösung); auch Vorschläge zur Formulierung der Reaktion liegen vor<sup>40</sup>.

### Reduktion organischer Verbindungen

Nachdem die stark reduzierenden Eigenschaften des Lithiumaluminiumhydrids beobachtet worden waren<sup>9</sup>, haben R. F. NYSTROM und W. G. BROWN in grundlegenden Versuchen die Reduktion verschiedener funktioneller Gruppen beschrieben<sup>50, 61, 29</sup>.

Die für selektive Hydrierungen interessante *relative Reaktionsfähigkeit* der wichtigsten funktionellen Gruppen nimmt ungefähr in folgender Reihenfolge ab: Carbonylverbindungen, Säurechloride, Säureanhydride, Ester und Lactone, Säuren, N-haltige Verbindungen wie Amide, Oxime, aromatische Nitrokörper; Nitrile gehören etwa in die Mitte dieser Reihe, Halogene an das Ende. Wie bereits erwähnt, werden C-C-Doppelbindungen, von einigen Ausnahmen abgesehen, nicht angegriffen.

Der bekannte GILMAN-Test auf GRIGNARDSche Verbindungen kann als Test auf unverbrauchtes Hydrid (Purpur- oder Blaufärbung) angewandt werden<sup>29</sup>; es handelt sich u. a. um die Reduktion von MICHLERS Ketone.

<sup>46</sup> H. E. ZAUGG und W. M. LAUER, Anal. Chem. 20, 1022 (1948).

<sup>47</sup> M. ORCHIN und J. WENDER, Anal. Chem. 21, 875 (1949).

<sup>48</sup> C. J. LINTNER, R. H. SCHLEIF und T. HIGUCHI, Anal. Chem. 22, 534 (1950).

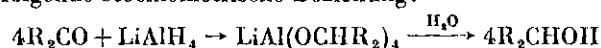
<sup>49</sup> B. B. BAKER jun. und W. M. MacNEVIN, Anal. Chem. 22, 364 (1950).

<sup>50</sup> R. F. NYSTROM und W. G. BROWN, J. Amer. Chem. Soc. 69, 1197 (1947).

<sup>51</sup> R. F. NYSTROM und W. G. BROWN, J. Amer. Chem. Soc. 69, 2548 (1947).

### Carbonylverbindungen

Für die Reduktion von Carbonylverbindungen gilt folgende stöchiometrische Beziehung:



Aus dieser Gleichung ersieht man, daß ein Mol Lithiumaluminiumhydrid acht Atome Wasserstoff liefert, von denen formal 4 vom Hydrid direkt und 4 weitere aus der Hydrolyse des Komplexes stammen. Diese Relation gilt für alle Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid.

Die Reduktion von Carbonylverbindungen zu Alkoholen verläuft im allgemeinen schon bei Zimmertemperatur rasch<sup>50, 34, 41, 52</sup>. Die Überführung von trans-Crotonaldehyd in trans-Crotylalkohol<sup>53</sup> illustriert z. B. die Schonung von Doppelbindungen (auch konjugierten), eine Eigenschaft des Lithiumaluminiumhydrids, der man immer wieder begegnet<sup>54</sup>. Im Methyl-cyclopropylketon findet während der Reduktion keine Öffnung des Cyclopropanringes statt<sup>55</sup>. Aliphatische und aromatische Ketone und Aldehyde werden, auch in Fällen von sterischer Hinderung, glatt reduziert<sup>56, 57, 58</sup>. Auch Aldehyde<sup>59</sup> und Ketone<sup>60</sup> kondensierter Ringsysteme (z. B. Perinaphtanone) werden im allgemeinen in guten Ausbeuten zu den entsprechenden primären und sekundären Alkoholen reduziert. Auf dem Gebiete der Terpene<sup>61, 62</sup> und bei stark ungesättigten Verbindungen hat sich Lithiumaluminiumhydrid ebenfalls bewährt; die letzte Stufe der holländischen Vitamin-A-Synthese, die Reduktion des Vitamin-A-Aldehyds, konnte durch Anwendung von Lithiumaluminiumhydrid verbessert werden<sup>63</sup>; früher schwer zugängliche Carotinoidalkohole wurden aus den Carbonylverbindungen erhalten, ohne daß eine der zahlreichen Doppelbindungen angegriffen wurde<sup>64</sup>. Von den

<sup>52</sup> J. D. ROBERTS und CH. W. SAUER, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3925 (1949).

<sup>53</sup> L. F. HATCH und S. S. NESBITT, J. Amer. Chem. Soc. 72, 727 (1950).

<sup>54</sup> W. S. JOHNSON, J. SZMUSZKOVICZ und M. MILLER, J. Amer. Chem. Soc. 72, 3726 (1950).

<sup>55</sup> R. v. VOLKENBURGH, K. W. GREENLEE, J. M. DERFER und C. E. BOORD, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3595 (1949); V. A. SLABY und P. H. WISE, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3252 (1949).

<sup>56 a)</sup> E. L. MAY und E. MOSETTIG, J. Org. Chem. 13, 663 (1948). – b) CH. C. PRICE und G. H. SCHILLING, J. Amer. Chem. Soc. 70, 4265 (1948). – c) P. L. JULIAN, W. COLE, G. DIEMER und J. G. SCHAEFER, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2058 (1949). – d) N. C. COOK und W. C. PERCIVAL, J. Amer. Chem. Soc. 71, 4141 (1949).

<sup>57</sup> K. HAYES und G. DRAKE, J. Org. Chem. 15, 873 (1950).

<sup>58</sup> M. E. SPEETER, W. M. BYRD, L. C. CHENEY und S. B. BINKLEY, J. Amer. Chem. Soc. 71, 57 (1949).

<sup>59</sup> M. S. NEWMAN und H. S. WHITEHOUSE, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3664 (1949); G. M. BADGER et al., J. Chem. Soc. 1950, 2326.

<sup>60 a)</sup> V. BOEKELHEIDE und C. E. LARRABEE, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1240 (1950). – b) V. BOEKELHEIDE und C. E. LARRABEE, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1245 (1950).

<sup>61</sup> F. ŠORM et al., Collection Czech. Chem. Commun. 14, 98, 723 (1949); G. S. DAVY, E. R. H. JONES und T. G. HALSALL, Recu. Trav. Chim. Pays-Bas 69, 368 (1950).

<sup>62</sup> C. COLLIN-ASSELINEAU, E. LEDERER, D. MERCIER und J. POLONSKY, Bull. Soc. Chim. France [5], 17, 720 (1950).

<sup>63</sup> J. F. ARENS und D. A. v. DORP, Recu. Trav. Chim. Pays-Bas 68, 604 (1949).

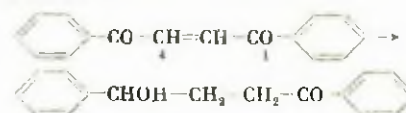
<sup>64</sup> H. H. INHOFFEN, F. BOHLMANN und M. BOHLMANN, Liebigs Ann. Chem. 565, 35 (1949).

Steroiden<sup>65, 66</sup> wurden vor allem 17-Ketosteroide<sup>67a, 68, 69, 70a, 80</sup> reduziert, z. B. Östron zum (natürlichen) Östradiol (17 $\beta$ ). Auch 3-<sup>71, 72, 70b</sup>, 6-<sup>73</sup>, 7-<sup>74a</sup>, 11-<sup>75</sup> und 20-Ketosteroide<sup>66, 67b, 84a, 71b</sup> sind in die entsprechenden Alkohole übergeführt worden, wobei meist bessere Ausbeuten und teilweise einheitlichere Resultate als früher erhalten wurden, z. B. Cholesten-(5)-on in Cholesterin; Pregnenolon in Pregnen-(5)-diol-(3 $\beta$ , 20 $\beta$ ).

Gesetzmäßigkeiten des sterischen Verlaufs von Steroidreaktionen an C-17<sup>76</sup> und anderen Positionen<sup>77</sup> werden besonders von L. F. FIESER, von C. W. SHOPPEE, von T. F. GALLAGHER und von D. H. R. BARTON diskutiert. Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von 17- und 11-Ketosteroiden ergab in guten Ausbeuten die  $\beta$ -Oxyverbindungen; der Eintritt des komplexen Aluminiumhydrid-Anions (zur Oktettlücke am C-Atom der polarisierten Ketogruppe) erfolgt also in diesen Fällen an der «Rückseite» des Moleküls («rear-bond attack»), da diese Seite sterisch günstiger ist für einen Angriff am betreffenden C-Atom des Steroidkernes («intraradialer Effekt»).

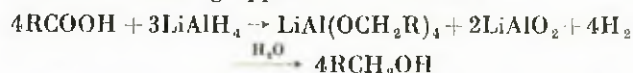
Bei heterozyklischen Verbindungen<sup>78, 79, 80, 81</sup> wurden den Indolkern tragende Carbonylverbindungen unter Erhaltung dieses Kernes reduziert<sup>82, 83</sup>. Um Ketogruppen während einer LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion zu schützen, wurde bei Steroiden die vorübergehende Überführung in zyklische Ketale an C-20 (P. L. JULIAN und Mitarbeiter<sup>84</sup>; vgl. Formeln XIV–XV) und in Enoläther an C-3 (CH. MEY-

STRE und K. MIESCHER<sup>85, 70a</sup>) durchgeführt; diese Gruppen sowie auch Thienoläther an C-3<sup>89</sup> wurden nicht angegriffen. Bei anderen Enoläthern sind vereinzelt Spaltungen beobachtet worden<sup>86, 87</sup>. Enolester wurden, auch an der Enolgruppe, zu Alkoholen reduziert<sup>88</sup>. 1,2-Diketone<sup>85, 84</sup> ergaben die entsprechenden Diolen, Cyclohexan-1,2-dion führte jedoch lediglich zum Cyclohexanolon<sup>85</sup>. 1,3-Diketone wurden bereits bei den Verbindungen mit aktivem Wasserstoff (1. Anwendung) erwähnt. Weitere Diketone, z. B. das sogenannte KARRERsche Diketon der Carotinoid-Synthesen, konnten zu den Diolen reduziert werden<sup>89, 84</sup>. Ungesättigte 1,4-Diketone vom Typus des Dibenzoyläthylens zeigen in der Hauptsache folgende Reaktion<sup>90</sup>:



Während bei der einen Ketogruppe die normale Reduktion erfolgt, wird die zweite infolge 1,4-Reduktion in Form des Enolats geschützt; auch ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton mit erheblicher sterischer Hinderung zeigte 1,4-Reduktion<sup>91</sup> (R. E. LUTZ und Mitarbeiter). Mit Lithiumaluminiumhydrid sind derartige Reduktionen sonst bisher nicht beobachtet worden, doch mit GRIGNARDschen Verbindungen sind solche «Ausweichreaktionen» bekannt. Chinone<sup>29, 34, 35, 92</sup> wurden zu Hydrochinonen oder zu Diolen reduziert.

Carbonylgruppen sind auch selektiv hydriert worden. Allgemein können selektive und partielle Reduktionen einerseits mit mildereren Reduktionsmitteln (z. B. mit komplexen Borhydriden, siehe weiter unten) oder mit Lithiumaluminiumhydrid unter mildereren Reaktionsbedingungen durchgeführt werden: Zugabe des Hydrids zur organischen Verbindung (statt umgekehrt) in berechneter Menge, Gebrauch mäßiger Lösungsmittel, niedere Temperatur oder kurze Reaktionszeit u. ä. So wurde die Estergruppe eines 17-Ketosteroids<sup>93</sup>, bzw. dessen D-Homoform<sup>97</sup>, mit beiden Methoden geschont, während die Ketogruppe reduziert wurde.



### Carbonsäuren

Freie Carbonsäuren können unter milden Bedingungen mit guten Ausbeuten zu primären Alkoholen reduziert werden<sup>51, 34, 41, 42, 53, 93, 94, 95, 96, 97</sup>:

<sup>65</sup> CH. MEYSTRE und K. MIESCHER, *Helv. Chim. Acta* 32, 1758 (1949). [1645 (1950).]

<sup>66</sup> R. L. FRANK und H. K. HALL jun., *J. Amer. Chem. Soc.* 72,

<sup>67</sup> A. SPATERJEK und P. KARRER, *Helv. Chim. Acta* 33, 802 (1950).

<sup>68</sup> W. G. DAUBEN und J. F. EASTHAM, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 2305 (1950).

<sup>69</sup> P. KARRER und C. H. EUGSTER, *Helv. Chim. Acta* 32, 1934 (1949); M. S. NEWMAN und R. GAERTNER, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 264 (1950).

<sup>70</sup> R. E. LUTZ und J. S. GILLESPIE jun., *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 2002 (1950).

<sup>71</sup> R. E. LUTZ und D. F. HINKLEY, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 4091 (1950). [1188.]

<sup>72</sup> J. BOOTH, E. BOYLAND und E. F. TURNER, *J. Chem. Soc.* 1950,

<sup>65</sup> R. H. LEVIN, G. B. SPERO, A. V. MCINTOSH jun. und D. E. RAYMON, *J. Amer. Chem. Soc.* 70, 2958 (1948). [37, 2210 (1948).]

<sup>66</sup> PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER und M. FEURER, *Helv. Chim. Acta*

<sup>67a)</sup> A. C. OTT und M. F. MURRAY, *Abstr.* 113, Meeting Amer. Chem. Soc., Chicago 1948, siehe L. F. FIESER und M. FIESER, *Natural Products Related to Phenanthrene*, 3. Auflage, Reinhold Publishing Corp., New York 1949, p. 327; E. B. HENSHBERG, siehe L. F. FIESER und M. FIESER, *l. c.* – b) A. C. OTT und M. F. MURRAY, *l. c.*, siehe W. KLYNE und E. MILLER, *J. Chem. Soc.* 1950, 1972.

<sup>68</sup> G. PAPINEAU-COUTURE, E. M. RICHARDSON und G. A. GRANT, *Canad. J. Res.* 27B, 902 (1949). [Soc. 71, 3689 (1949).]

<sup>69</sup> G. ROSENKRANZ, ST. KAUFMANN und J. BOMO, *J. Amer. Chem.*

<sup>70a)</sup> CH. MEYSTRE und A. WETTSTEIN, *Helv. Chim. Acta* 32, 1978 (1949). – b) A. J. BIRCH, *J. Chem. Soc.* 1950, 2325.

<sup>71a)</sup> H. MCKENNIS jun. und G. W. GAFFNEY, *J. Biol. Chem.* 175, 217 (1948). – b) PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER und A. B. KULKARNI, *Helv. Chim. Acta* 32, 265 (1949).

<sup>72</sup> C. W. SHOPPEE und C. H. R. SUMMERS, *J. Chem. Soc.* 1950, 687.

<sup>73</sup> A. F. WAGNER und E. S. WALLIS, *J. Amer. Soc.* 72, 1047 (1950).

<sup>74a)</sup> L. F. FIESER, M. FIESER und R. N. CHAKRAVARTI, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 2226 (1949). – b) W. KLYNE und E. MILLER, *J. Chem. Soc.* 1950, 1972. [*ducts Related to Phenanthrene*, p. 410.]

<sup>75</sup> L. H. SARETT, siehe L. F. FIESER und M. FIESER, *Natural Pro-*

<sup>76</sup> L. F. FIESER und M. FIESER, *Natural Products Related to Phenanthrene*, p. 326 und 410; C. W. SHOPPEE, *Nature* 166, 107 (1950); T. F. GALLAGHER und T. H. KRITCHERVKY, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 882 (1950). [*perientia* 6, 316 (1950).]

<sup>77</sup> L. F. FIESER, *Experientia* 6, 312 (1950); D. H. R. BARTON, *Ex-*

<sup>78</sup> B. WITKOP, *J. Amer. Chem. Soc.* 70, 3712 (1948).

<sup>79</sup> R. B. MOFFELT, *J. Org. Chem.* 14, 862 (1949).

<sup>80</sup> B. WITKOP, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 614 (1950).

<sup>81</sup> T. L. CAIRNS und B. C. MCKUSICK, *J. Org. Chem.* 15, 790 (1950).

<sup>82</sup> F. C. UHLE, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 761 (1949).

<sup>83</sup> R. GOUTAREL, M.-M. JANOT, V. PRELOG und W. I. TAYLOR, *Helv. Chim. Acta* 33, 150 (1950).

<sup>84a)</sup> P. L. JULIAN, E. W. MEYER, I. RYDEN, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 756 (1949). – b) P. L. JULIAN, E. W. MEYER und I. RYDEN, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 367 (1950).

Der freiwerdende Wasserstoff rührt vom aktiven H-Atom her. Diese Reaktion stellt einen wichtigen metho- dischen Fortschritt dar, denn früher konnte diese Reduktion nur unter drastischen Bedingungen (Kupferchromit-Katalysator), ohne Erhaltung allfälliger Doppelbindungen, durchgeführt werden.

*Dicarbonsäuren*<sup>51</sup> liefern Diole (Ausnahme: 2-Desoxy- chinovasäure<sup>98</sup> ergab nur die Oxysäure); ebenfalls Diole, bzw. mehrwertige Alkohole, entstehen z. B. aus *Keto*-<sup>51</sup> und *Oxysäuren*<sup>51, 88, 95b, 99</sup>, während *Aminosäuren*<sup>51, 42, 58, 100</sup> glatt zu Aminoalkoholen reduziert werden. Sterisch gehinderte Säuren<sup>58, 101, 102, 103</sup>, z. B. Triphenylessig- säure<sup>51, 34, 102b</sup>, erleiden gleichfalls Reduktion, wenn auch erst bei höherer Temperatur oder langer Reaktionszeit. Eine sehr schöne Anwendung des Lithiumaluminium- hydrids haben H. M. WÜEST und Mitarbeiter gezeigt<sup>104</sup>: die Reduktion der Vitamin-A-Säure als freie Säure oder als Ester zum Vitamin A; schon N. A. MILAS und T. M. HARRINGTON hatten diese Reaktion ins Auge ge- faßt<sup>105</sup>. Es wurde bei niedriger Temperatur gearbeitet und der Alkohol nahezu quantitativ ohne merkliche Hydrierung der Doppelbindungen erhalten. Diese prak- tisch wertvolle Reduktion, die auch bei der Vitamin-A- Synthese der «Rochestergruppe» angewendet wurde<sup>106</sup>, ist von verschiedenen Seiten bestätigt worden<sup>68, 107</sup>. Auch eine Carboxy-Vitamin-A-Säure wurde mit Lithium- aluminiumhydrid reduziert<sup>108</sup>.

#### Ester

Ester können im allgemeinen noch leichter als die freien Säuren zum primären Alkohol reduziert wer- den<sup>50, 34</sup>:

<sup>95</sup> ST. STÄLBERG-STENHAGEN und E. STENHAGEN, J. Biol. Chem. 173, 223 (1950); L. CROMBIE und ST. H. HARPER, J. Chem. Soc. 1950, 873; ST. GOLDSCHMIDT und W. L. C. VEER, Recu. Trav. Chim. Pays- Bas 67, 489 (1948).

<sup>91</sup> R. T. ARNOLD, R. W. AMIDON und R. M. DODSON, J. Amer. Chem. Soc. 72, 2871 (1950).

<sup>95 a)</sup> M. STOLL und M. HINDER, Helv. Chim. Acta 33, 1251 (1950). – b) M. HINDER und M. STOLL, Helv. Chim. Acta 33, 1300 (1950).

<sup>96</sup> F. F. BLICKE und D. G. SHEETS, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2856 (1949); E. SHERMAN und E. D. AMSTUTZ, J. Amer. Chem. Soc. 72, 2195 (1950).

<sup>87</sup> C. O. CUSS und L. H. JULES, J. Amer. Chem. Soc. 72, 3878 (1950).

<sup>98</sup> H. DIENER, O. JEGGER und L. RUZICKA, Helv. Chim. Acta 33, 896 (1950).

<sup>99</sup> J. POLONSKY, C. R. Acad. Sci. 230, 485 (1950).

<sup>100</sup> H. R. SNYDER und F. J. PILGRIM, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3770 (1948).

<sup>101</sup> H. H. ZEISS, CH. E. SLIMOWICZ und V. Z. PASTERNAK, J. Amer. Chem. Soc. 70, 1981 (1948).

<sup>102 a)</sup> R. H. BAKER, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3857 (1948). – b) R. H. BAKER, l. c., siehe Anmerkung 7.

<sup>103</sup> K. E. HAMLIN, A. W. WESTON, F. E. FISCHER und R. J. MICHAELS jun., J. Amer. Chem. Soc. 71, 2734 (1949).

<sup>104</sup> O. SCHWARZKOPF, H. J. CAUNMANN, A. D. LEWIS, J. SWIDINSKY und H. M. WÜEST, Helv. Chim. Acta 32, 443 (1949).

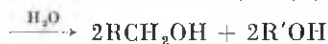
<sup>105</sup> N. A. MILAS und T. M. HARRINGTON, J. Amer. Chem. Soc. 69, 2247 (1947).

<sup>106</sup> Distillation Products, Inc., Brit. Pat. 633 711.

<sup>107 a)</sup> N. L. WENDLER, H. L. SLATES und M. TISHLER, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3267 (1949). – b) H. O. HUISMAN, Recu. Trav. Chim. Pays-Bas 69, 851 (1950). – c) Vgl. auch O. ISLER, Chimia 4, 103 (1950).

– d) S. H. HARPER und J. F. OUGHTON, Chem. & Ind. 1950, 574.

<sup>108</sup> V. PETROW und O. STEPHENSON, J. Chem. Soc. 1950, 1310.



Diese Methode wird sehr häufig angewendet und hat vielfach bei Reduktionen in kleinerem Maßstabe die früheren Verfahren verdrängt; sie zeichnet sich beson- ders durch gute Ausbeuten (keine Verseifungen) und – bei optisch aktiven Verbindungen – durch *Ausbleiben von sterischen Umlagerungen* (keine Razemisierung) aus. Dadurch konnten optisch reine Verbindungen erhalten und sterische Zuordnungen getroffen werden: P. KARRER und Mitarbeiter haben optisch aktive  $\alpha$ -Aminocarbon- säureester zu optisch reinen 1,2-Aminoalkoholen redu- ziert<sup>100, 110, 111, 112, 113</sup>; A. STOLL und Mitarbeiter konnten die Dihydro-lysergole (Reduktionsprodukte der Lyserg- säuren) den sterisch bekannten Dihydro-lysergsäuren zuordnen, da deren Ester bei der Reduktion mit Lithium- aluminiumhydrid sterisch einheitliche Reduktionspro- dukte lieferten<sup>114</sup>; A. LARDON und T. REICHSTEIN haben im Verlauf von Arbeiten über den sterischen Anschluß der Steroide an das FISCHER-FREUDENBERGSche System L-Methoxy-bernsteinsäureester zum entsprechenden L- Diol reduziert<sup>115</sup>; weitere derartige Beispiele wurden untersucht<sup>116</sup>. Auch bei den Esterreduktionen zeigt sich die Überlegenheit des Lithiumaluminiumhydrids, wenn es gilt, konjugierte Doppelbindungen oder den Cyclo- propanring zu erhalten<sup>110, 114, 117, 118, 119</sup>. Spezielle Deri- vate kondensierter Ringsysteme<sup>59</sup> sind mit Lithiumalu- miniumhydrid gut zugänglich geworden, z. B. Phenanth- ren-9-<sup>14</sup>C<sup>120</sup> (über den mit <sup>14</sup>C indizierten Fluoren- carbonsäureester) oder 9,10-Dihydrophenanthren<sup>121</sup> (über ein Diphenat). Die Reduktion des Vitamin-A-Esters (Methyl- oder Äthyl-) wurde bereits bei den Säuren er- wähnt; ein isomerer Ester wurde mit Lithiumaluminium- hydrid in Vitamin A<sub>3</sub> übergeführt<sup>122a</sup>; zum gleichen Typus gehören die ebenfalls erfolgreich reduzierten, so- genannten  $\alpha$ -C<sub>15</sub>-<sup>122b</sup>,  $\beta$ -C<sub>16</sub>-<sup>105, 100, 107a, d</sup> und  $\beta$ -C<sub>17</sub>-Ester<sup>64</sup>

<sup>108</sup> P. KARRER und A. R. NAIK, Helv. Chim. Acta 31, 1617 (1948); P. KARRER, P. PORTMANN und M. SUTER, Helv. Chim. Acta 32, 1156 (1949).

<sup>110</sup> P. KARRER und P. PORTMANN, Helv. Chim. Acta 31, 2088 (1948).

<sup>111</sup> P. KARRER und P. PORTMANN, Helv. Chim. Acta 32, 1034 (1949).

<sup>112</sup> P. KARRER, M. SUTER und P. WASER, Helv. Chim. Acta 32, 1936 (1949).

<sup>113</sup> P. KARRER und G. AMAN, Helv. Chim. Acta 33, 302 (1950).

<sup>114</sup> A. STOLL, A. HOFMANN und W. SCHLIENTZ, Helv. Chim. Acta 32, 1947 (1949).

<sup>115</sup> A. LARDON und T. REICHSTEIN, Helv. Chim. Acta 32, 2003 (1949).

<sup>116</sup> W. v. E. DOERING und H. H. ZEISS, J. Amer. Chem. Soc. 72, 147 (1950).

<sup>117</sup> C. J. MARTIN, A. I. SCHEPARTZ und B. F. DAUBERT, J. Amer. Chem. Soc. 70, 2601 (1948).

<sup>118 a)</sup> R. B. WAGNER und J. A. MOORE, J. Amer. Chem. Soc. 71, 4160 (1949). – b) Vgl. auch D. MACRATH et al., J. Chem. Soc. 1950, 2393.

<sup>119</sup> L. I. SMITH und S. MCKENZIE jun., J. Org. Chem. 15, 74 (1950); S. SIEGEL und C. G. BERGSTROM, J. Amer. Chem. Soc. 72, 3815 (1950).

<sup>120</sup> C. J. COLLINS, J. Amer. Chem. Soc. 70, 2418 (1948).

<sup>121</sup> D. M. HALL, M. S. LESSLIE und E. E. TURNER, J. Chem. Soc. 1950, 711.

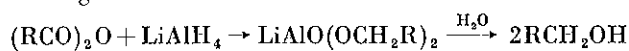
<sup>122 a)</sup> Siehe A. W. JOHNSON, Annu. Rep. Chem. Soc. 46, 173 (1949). – b) P. KARRER, K. P. KARANTH und J. BENZ, Helv. Chim. Acta 32, 436 (1949).



Triphenylacetylchlorid wird z. B. unter milden Bedingungen hydriert<sup>51</sup>. Das *Dichlorid* der oben erwähnten 2-Desoxychinovasäure wurde (in Dioxan) in das Diol übergeführt<sup>98</sup>.

### Säureanhydride

Anhydride ergeben ebenfalls primäre Alkohole in meist guten Ausbeuten<sup>50, 94, 130</sup>:



Durch Zugabe des Hydrids in berechneter Menge gelingt auch die partielle Reduktion von Säureanhydriden zu Lactonen mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>98</sup>; das gleiche tritt bei sterischer Hinderung unter gewöhnlichen Bedingungen ein<sup>149</sup>.

*Kohlendioxyd* wurde (in «Diäthylcarbitol» oder besser Tetrahydrofurfuroxy-tetrahydropyran) mit Lithiumaluminiumhydrid im Überschuß zu Methanol reduziert (90% Ausbeute), andererseits gelang es auch, den intermediär gebildeten Formaldehyd zu fassen<sup>94, 156, 157</sup>; die gleiche Reaktion wurde mit radioaktivem Kohlendioxyd (<sup>14</sup>C) durchgeführt<sup>157</sup>.

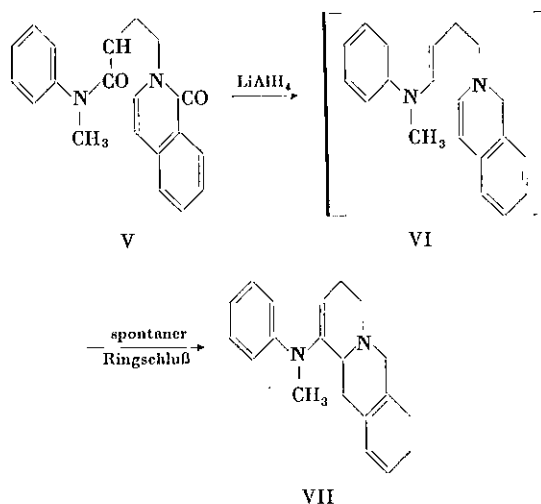
### Säureamide (inkl. zyklische Amide)

Säureamide können glatt zu den entsprechenden Aminen reduziert werden, wie besonders von A. UFFER und E. SCHLITTLER<sup>158, 159</sup> gezeigt worden ist:

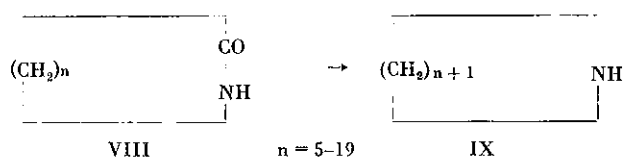


Bei dieser Reaktion<sup>29, 34, 37, 160</sup> muß teilweise länger oder höher erhitzt werden. Auch sterisch gehinderte Amide wurden reduziert<sup>31, 161, 162</sup>. Früher konnte diese Amid-Reduktion nur unter drastischen Bedingungen (Kupferchromit-Katalysator) oder in anderen unbefriedigenden Verfahren durchgeführt werden. N-Acylierung und nachfolgende LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion stellt eine neue N-Alkylierungsmethode dar<sup>37, 125, 158, 162</sup>, so kann z. B. auf dem Wege über die *N-Formylverbindung* «methylert» werden<sup>163, 34, 42, 162, 164a</sup>. *Imide* werden in gleicher Weise reduziert<sup>158, 34, 79, 125, 131</sup>. Ferner hat diese Methode naturgemäß bei der Reduktion *lactamartiger Gruppen*<sup>110, 79, 164b</sup> verschiedenlich, vor allem in der Alkaloidchemie, Anwendung gefunden<sup>165, 166</sup>, z. B. bei der Synthese des L-

Sparteins<sup>138</sup>; die Oxindolverbindung V (vgl. Formeln V bis VII) erfährt nach der Reduktion zu VI (in Äther + Dioxan bei Zimmertemperatur) einen spontanen Ringschluß (zu VII), welcher Bedeutung besitzt für den Aufbau des Yohimbin-Ringsystems (P. L. JULIAN und Mitarbeiter<sup>167</sup>).



*Oxindolverbindungen*<sup>167</sup> konnten nur dann reduziert werden, wenn Substitution an N vorlag; als Endprodukt wurden (wie mit den bisher bekannten H-nascens-Reagenzien) vor allem die bevorzugten Indolverbindungen erhalten. Etwas andere Verhältnisse liegen bei an C-3 disubstituierten Oxindolen<sup>168</sup> und bei Dioxindolen<sup>167a</sup> vor. – N-substituierte *Isochinolon*-<sup>141, 167b, 169a</sup> und *Phenanthridonkerne*<sup>170</sup> wurden erwartungsgemäß in o-Dihydro-isochinoline (vgl. Formeln V–VI) bzw. in o-Dihydrophenanthridine übergeführt, N-unsubstituierte *Dihydrocarbostyryl*- und *Naphtostyryl*-<sup>40</sup> in Tetrahydrochinolin- bzw. Benz(cd)indolin-Verbindungen. Hauptsächlich L. RUZICKA und Mitarbeiter konnten, unter Verbesserung früherer Methoden, Polymethylen-imine (IX) aus *Cyclanon-isoximen* (VIII) mit Lithiumaluminiumhydrid herstellen<sup>171, 172a</sup>.



Unter schonenden Bedingungen können z. B. *Hydantoine*

<sup>156</sup> R. F. NYSTROM, W. H. YANKO und W. G. BROWN, J. Amer. Chem. Soc. 70, 441 (1948).

<sup>157</sup> J. D. COX und R. J. WARNE, Nature 165, 563 (1950).

<sup>158</sup> A. UFFER und E. SCHLITTLER, Helv. Chim. Acta 31, 1397 (1948).

<sup>159</sup> A. LINDENMANN, Helv. Chim. Acta 32, 69 (1949).

<sup>160</sup> D. E. WOLF, W. H. JONES, J. VALIANT und K. FOLKERS, J. Amer. Chem. Soc. 72, 2820 (1950).

<sup>161</sup> D. S. TARBELL und P. NOBLE jun., J. Amer. Chem. Soc. 72, 2657 (1950).

<sup>162</sup> H. DAHN und U. SOLMS, unveröffentlichte Versuche.

<sup>163</sup> J. EHRLICH, J. Amer. Chem. Soc. 70, 2286 (1948).

<sup>164</sup> a) K. E. HAMLIN und A. W. WESTON, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2210 (1949). – b) D. GINSBURG, J. Org. Chem. 15, 1003 (1950).

<sup>165</sup> P. KARRER, C. H. EUGSTER und P. WASER, Helv. Chim. Acta 32, 2381 (1949); M. GATES, R. B. WOODWARD, W. F. NEWHALL und R. KÜNZLI, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1141 (1950).

<sup>166</sup> C. W. KENNER und M. A. MURRAY, J. Chem. Soc. 1950, 406.

<sup>167</sup> a) P. L. JULIAN und H. C. PRINTY, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3206 (1949). – b) P. L. JULIAN und A. MAGNANI, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3207 (1949).

<sup>168</sup> M. KATES und L. MARION, J. Amer. Chem. Soc. 72, 2308 (1950).

<sup>169</sup> a) O. E. EDWARDS und L. MARION, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1694 (1949). – b) L. H. SCHWARTZMAN, J. Org. Chem. 15, 517 (1950).

<sup>170</sup> P. KARRER, L. SZABO, H. KRISHNA und R. SCHWYZER, Helv. Chim. Acta 33, 294 (1950).

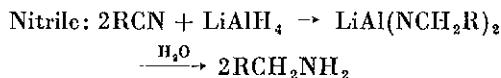
<sup>171</sup> L. RUZICKA, M. KOBELT, O. HÄFLIGER und V. PRELOG, Helv. Chim. Acta 32, 544 (1949).

<sup>172</sup> a) G. R. CLEMO, R. RAPER und H. J. VIPOND, J. Chem. Soc. 1949, 2095. – b) I. J. WILK und W. J. CLOSE, J. Org. Chem. 15, 1020 (1950).

in Imidazolone<sup>172b</sup>, ferner (vor allem tertiäre) Amide in Aldehyde übergeführt werden (L. FRIEDMAN<sup>173a</sup>).

### Nitrile

Nitrile werden im allgemeinen bei Zimmertemperatur zu den primären Aminen, Dinitrile zu den Diaminen und Cyanhydrine zu den 1,2-Oxyaminen reduziert<sup>29, 42, 174, 175</sup>:



Dieses Verfahren liefert gute Ausbeuten und vor allem einheitlich primäre Amine; sekundäre und tertiäre Amine, die bei der katalytischen Hydrierung vorkommen, treten nicht als Nebenprodukte auf. So erhält diese Methode praktische Brauchbarkeit für die Herstellung z. B. von pharmakologisch interessanten Aminen<sup>140, 176</sup>. Triphenylacetoneitril wird erst bei höherer Temperatur und längerer Reaktionszeit angegriffen<sup>29, 34</sup>, jedoch ist die sterische Hinderung viel weniger störend als bei entsprechenden GRIGNARDSchen Reaktionen<sup>31</sup>. Doppelbindungen in Konjugation zur Nitrilgruppe werden erwartungsgemäß nicht hydriert<sup>177</sup>. *Dinitrile* und *Cyanhydrine* lieferten keine guten Ausbeuten, da die häufig sehr unlöslichen Komplexverbindungen den Fortgang der Reaktion hemmen. Es empfiehlt sich dann, einen Überschuss an Hydrid oder höher siedende Lösungsmittel zu verwenden; bei Cyanhydrinen sind auch gute Resultate erzielt worden, wenn die Hydroxylgruppe durch Acetylierung geschützt wurde<sup>37, 38</sup>.

Unter Beachtung besonderer Vorsichtsmaßregeln gelingt mit Lithiumaluminiumhydrid die Überführung von Nitrilen in Aldehyde<sup>154, 173b</sup> (partielle Reduktion und anschließende Verseifung); diese Reaktion erinnert an die STEPHEN-Methode und ist u. a. von L. FRIEDMAN durchgeführt worden.

### Oxime

Die Reduktion von Oximen erfordert etwas längere Reaktionszeit oder höhere Temperatur und führt zu den primären Aminen, ebenfalls ohne Nebenprodukte<sup>34, 178, 147</sup>.

### Quartäre Ammoniumsalze

Quartäre zyklische Ammoniumsalze werden mit Lithiumaluminiumhydrid, in den meisten Fällen bei Zimmertemperatur, zu den o-Dihydrobasen reduziert, wie von P. KARRER und Mitarbeitern gezeigt worden ist<sup>173, 180, 170</sup>;

<sup>173a</sup>) L. FRIEDMAN, Abstr. 116. Meeting Amer. Chem. Soc., Atlantic City (N. Y.) 1949, p. 5M, siehe A. W. JOHNSON, Annu. Rep. Chem. Soc. 46, 140 (1949). – b) L. FRIEDMAN, l. c., siehe A. L. HENNE, R. L. PELLEY und R. M. ALM, J. Amer. Chem. Soc. 72, 3370 (1950).

<sup>174</sup>) B. F. CROWE und F. F. NORD, J. Org. Chem. 15, 81 (1950).

<sup>175</sup>) L. H. AMUNDSEN und L. S. NELSON, Abstr. 118. Meeting Amer. Chem. Soc., Chicago 1950.

<sup>176</sup>) R. G. JONES, J. Amer. Chem. Soc. 71, 383 (1949).

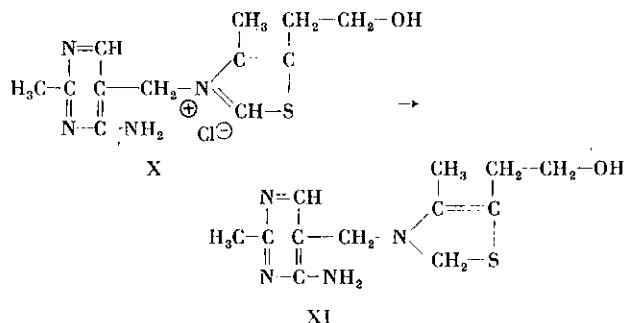
<sup>177</sup>) R. C. ELDERFIELD, B. M. PITT und I. WEMPEN, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1334 (1950).

<sup>178</sup>) E. LARSSON, Svensk Kem. Tidskr. 61, 242 (1949).

<sup>179</sup>) H. SCHMID und P. KARRER, Helv. Chim. Acta 32, 960 (1949).

<sup>180</sup>) P. KARRER und O. RÜTTNER, Helv. Chim. Acta 33, 291 (1950); P. KARRER und H. KRISHNA, Helv. Chim. Acta 33, 555 (1950).

mit GRIGNARDSchen Verbindungen sind ähnliche Reaktionen bekannt. Das neue Verfahren ist u. a. bei einigen schwer reduzierbaren Salzen und bei der Herstellung einiger sehr empfindlicher Dihydrobasen den früheren Reduktionsmethoden überlegen. So wurde z. B. Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin) in Tetrahydrofuran in das (biologisch kaum wirksame) o-Dihydro-thiamin übergeführt (vgl. Formeln X–XI).



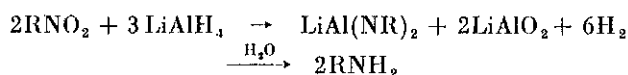
Es sind zumeist Halogenide oder Sulfate reduziert worden. Die Aufarbeitung der oft empfindlichen Reduktionsprodukte erfolgt unter Ausschluß von Säuren.

Erwähnt sei auch die im Prinzip ähnlich verlaufende Reduktion des Strychninmethosulfats mit Lithiumaluminiumhydrid zum Strychnidin<sup>166</sup> unter Methanahspaltung (und gleichzeitiger Lactam-Hydrierung).

Die Reaktion mit quartären Ammoniumsalzen dürfte so verlaufen, daß das Hydridanion zunächst an die Stelle des Halogenids tritt; durch Umlagerung der (mit dem entstandenen unbeständigen Ammoniumhydrid mesomeren) «Ylid»-Form gelangt der Wasserstoff (als Proton) zum benachbarten nukleophilen C-Atom<sup>179</sup>.

### Nitroverbindungen

*Aliphatische* Nitroverbindungen geben bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid primäre Amine<sup>29, 34</sup>:



Die niederen aliphatischen Nitroverbindungen können heftig reagieren, Nitromethan sogar, bei nicht genügender Verdünnung, explosiv. Die LiAlH<sub>4</sub>-Methode eignet sich gut zur Reduktion von β-Nitrostyrolen oder deren Thiophen-Analogen zu den entsprechenden β-Phenyl-äthylaminen bzw. β-(2-Thienyl)-äthylaminen, z. B. bei der Synthese von Mezcalin oder ähnlichen Verbindungen<sup>181, 20, 184, 182</sup> (der hier vorliegende Konjugationstypus bewirkt unter gewöhnlichen Bedingungen Hydrierung der C–C-Doppelbindung).

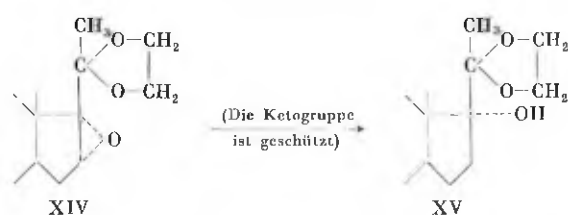
Wenn man dagegen z. B. β-Nitrostyrol unter schonenden Bedingungen selektiv reduziert, so kann man

<sup>181a</sup>) M. ERNE und F. RAMIREZ, Helv. Chim. Acta 33, 912 (1950). – b) F. A. RAMIREZ und A. BURGER, J. Amer. Chem. Soc. 72, 2781 (1950).

<sup>182</sup>) R. T. GILSDORF und F. F. NORD, J. Org. Chem. 15, 807 (1950).



Auf dem Gebiete der *Steroidepoxyde* ergab Lithiumaluminiumhydrid ebenfalls neue Möglichkeiten (PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER und Mitarbeiter; P. L. JULIAN und Mitarbeiter u. a.). Früher nicht oder schwer aufspaltbare Epoxyde konnten meist geöffnet werden (nicht angegriffen wurde das Epoxyd des 3-Methyl-A-nor-cholesten-(3:5)<sup>103d</sup>); man erhielt in den meisten Fällen einheitliche Endprodukte und bessere Ausbeuten. Die Art der Ringöffnung war in einigen Fällen anders als mit katalytisch erregtem Wasserstoff. Die Tendenz des Lithiumaluminiumhydrids geht dahin, bei sekundär-tertiären Epoxyden am sekundären C-Atom zu öffnen und somit tertiäre Carbinole zu liefern<sup>66, 71b, 84, 193a, c</sup> (bei katalytischer Hydrierung erfolgt häufig Spaltung am tertiären C-Atom oder aber uneinheitliche Ringöffnung). So konnten z. B., ausgehend von 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -Oxido-Verbindungen, 17 $\alpha$ -Oxy-(Cortico-)Steroide auf neuem Wege gewonnen werden: REICHSTEINS Substanzen O und J<sup>66, 84a</sup>; 17-Oxy-progesteron<sup>84b</sup>, vgl. Formeln XIV–XV.



Disekundäre Steroidepoxyde, welche seltener anzutreffen sind, zeigen bei der Hydrierung mit  $\text{LiAlH}_4$  im allgemeinen gleiche Resultate wie bei der katalytischen Reduktion<sup>103b</sup>. Die gelegentlich bei energischer katalytischer Hydrierung vorkommende vollständige Eliminierung des Oxido-Sauerstoffs wurde bei  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktionen nicht beobachtet.

Daß der Mechanismus der Epoxydaufspaltung eine  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit Konfigurationsumkehr am angegriffenen C-Atom darstellt, konnte an verschiedenen Tatsachen gezeigt werden<sup>95</sup>; so wurde die Umkehr nachgewiesen bei der Hydrierung eines ditertiären bicyklischen Epoxyds zum sterisch bekannten tertiären Alkohol.

### Äther, Ozonide, Alkohole

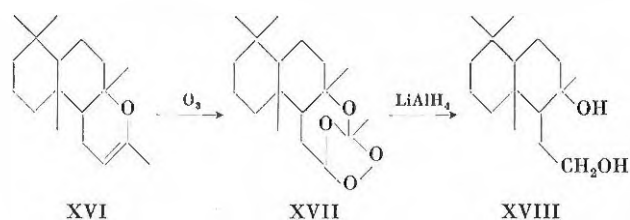
Ätherspaltungen finden mit dem (naszierenden Wasserstoff liefernden) Lithiumaluminiumhydrid im allgemeinen nicht statt. Es wurde gezeigt, daß Benzal-<sup>101, 102</sup>, Benzyl-<sup>97, 128, 194</sup>, Trityl-<sup>194</sup> und Allyläther<sup>194, 177</sup> geschont werden; doch haben P. KARRER und O. RÜTTNER durch Zusatz von Kobalt(II)-chlorid bei Benzyl- und Allyl-

<sup>103a</sup>) PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER und A. B. KULKARNI, Helv. Chim. Acta 31, 1885 (1948). – b) A. FÜRST und PL. A. PLATTNER, Helv. Chim. Acta 32, 275 (1949). – c) PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER und M. FEURER, Helv. Chim. Acta 32, 587 (1949); PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER und A. B. KULKARNI, Helv. Chim. Acta 32, 1070 (1949). – d) H. SCHMID und K. KÄGI, Helv. Chim. Acta 33, 1582 (1950).

<sup>101</sup>) P. KARRER und D. K. PATEL, Helv. Chim. Acta 33, 802 (1950), siehe Anmerkung 2.

phenyläthern nach stundenlangem Sieden in geringem Maße Spaltungen herbeiführen können<sup>105</sup>. Wie bereits erwähnt, werden auch Enoläther (und Thienoläther) nicht angegriffen<sup>85, 70a, 196, 69</sup>; doch sind in vereinzelten Fällen<sup>87</sup>, z. B. bei Enoläthern zyklischer 1,3-Diketone<sup>88</sup>, unvollständige Spaltungen beobachtet worden. Ebenfalls zeigten einige O-haltige Heteroringe Ringöffnungen in Fällen von Allylkonfiguration oder Belastung eines der Bindeatome mit Stickstoff<sup>196, 37, 197</sup>; GRIGNARDSche Verbindungen lieferten z. T. ähnliche Resultate.

In der Terpenechemie ist von M. HINDER und M. STOLL das *Ozonid* einer Oxidoverbindung hauptsächlich zum Diol reduziert worden<sup>95b</sup> (vgl. Formeln XVI–XVIII).



Katalytisch erregter (und auch naszierender) Wasserstoff reduzieren bekanntlich aktivierte *Hydroxylgruppen*; auch durch Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid (B. WITKOP und J. B. PATRICK; L. H. CONOVER und D. S. TARBELL u. a.) können solche Gruppen, z. B. im Typus des Benzylalkohols, unter schärferen Bedingungen (Hydrid im Überschuß, eventuell höhere Temperaturen, teilweise sehr lange Reaktionszeiten) mit mäßigen Ausbeuten entfernt werden<sup>167a, 108, 80, 60b</sup>; es scheint, daß dabei der Kern in *o*- oder *p*-Stellung substituiert sein muß<sup>39a</sup> (Amino-, Methoxylgruppe oder dergleichen); demgemäß ist ein Mechanismus vorgeschlagen worden, welcher über die chinoide Form verläuft, wobei der Substituent als Elektronendonator wirkt. (Bei katalytischer Hydrierung, welche anderer Natur ist, bewirkt die Kernsubstitution bei derartigen Verbindungen eine Stabilisierung gegenüber Spaltungen).

Es sei an dieser Stelle vermerkt, daß eine Abspaltung des Benzyl-<sup>130, 140, 162, 164a, 176</sup>, Benzhydryl-<sup>102</sup>,  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Menaphthylrestes<sup>102</sup> bei *tertiären Aminen* nicht beobachtet worden ist.

### Organische Schwefelverbindungen

Die Reaktionen verschiedener organischer Schwefelverbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid (H. SCHMID und P. KARRER; J. STRATING und H. J. BACKER u. a.) verlaufen in vielen Fällen ebenso wie mit den früheren H-nascens-Methoden. *Mercaptane* und *Thiophenole* werden offenbar nicht «entschwefelt». *Thioäther* (Sulfide)

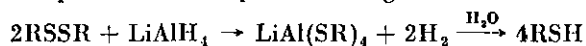
<sup>105</sup>) P. KARRER und O. RÜTTNER, Helv. Chim. Acta 33, 812 (1950).

<sup>106</sup>) H. SCHMID und P. KARRER, Helv. Chim. Acta 33, 863 (1950).

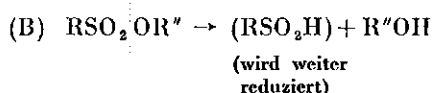
<sup>107</sup>) B. WITKOP, J. Amer. Chem. Soc. 72, 2311 (1950); siehe auch C. C. J. CULVENOR, L. J. GOLDSWORTHY, K. S. KIRBY und R. ROBINSON, J. Chem. Soc. 1950, 1485.

<sup>108</sup>) B. WITKOP und J. B. PATRICK, Experientia 6, 183 (1950).

sind ebenfalls nicht reduziert worden<sup>69, 113, 145, 199</sup>. Aliphatische und aromatische *Disulfide* werden glatt in Mercaptane bzw. Thiophenole zerlegt<sup>199, 200, 201</sup>:



Diese Reaktion verläuft in einigen Minuten quantitativ. Nur bei sterisch gehinderten oder höheren Disulfiden muß länger gekocht oder ein höher siedendes Lösungsmittel (z. B. Tetrahydrofuran) benutzt werden. Da diese Reaktion meist quantitativ geleitet werden kann, ist sie zur quantitativen Bestimmung von Disulfiden vorgeschlagen worden<sup>200</sup> (Messung des entwickelten Wasserstoffs). Der Mechanismus ist nicht untersucht worden, es kann sich gemäß dem Verlauf der Spaltung nicht um eine nukleophile Substitution handeln. Daß die S-S-Bindung von Lithiumaluminiumhydrid nicht spontan gespalten wird, sondern eine gewisse Stabilität besitzt, ersieht man daraus, daß bei kurzer Reaktionszeit als Endprodukt der Reduktion verschiedener Schwefelverbindungen Disulfide gefaßt wurden (siehe weiter unten). *Trisulfide* (RSSSR) geben ebenfalls Mercaptane (und Schwefelwasserstoff)<sup>200</sup>, *Sulfoxyde* (RSOR) reagieren in Äther nicht<sup>199</sup>. Von *Sulfonen* (RSO<sub>2</sub>R)<sup>199, 202, 203</sup> konnten bisher nur 5gliedrige Ringsulfone unter milden Bedingungen und deren offenkettige und 6gliedrige Ring-Analogen bei höherer Temperatur zu Sulfiden reduziert werden<sup>203</sup>. *α-Disulfone* (RSO<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R) ergaben Disulfide<sup>199</sup>. Im Gegensatz zu den freien *Sulfonsäuren* werden deren *Ester* im allgemeinen glatt reduziert, wobei zwei Spaltungen auftreten können<sup>204, 199, 185</sup>:



R = aliphatischer oder aromatischer Rest

R' = aliphatischer oder alizyklischer Rest

R'' = aromatischer Rest

Sulfoester von Alkoholen werden also zu Sulfosäure und Kohlenwasserstoff, diejenigen von Phenolen zu Sulfinsäure und Phenol gespalten. Ester sekundärer Alkohole und Arylester benötigen bei dieser Spaltung etwas längeres Sieden. Es gelang z. B., gemäß Gleichung (A) l-Menthol in p-Menthan überzuführen, Cholesterin in Cholesten (neben i-Cholesten, infolge Mesomerie des Cholesteryl-Kations<sup>196</sup>); bei der Bereitung von Desoxyzuckern auf diesem Wege<sup>204</sup> sind bisher zwei Ausnahmen

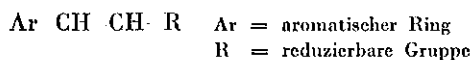
beobachtet worden: Diaceton-3-p-tosyl-D-glucose-(1,4) und β-Diaceton-1-p-tosyl-D-fructose-(2,6) wurden nach (B) gespalten, wobei auch sterische Momente eine Rolle spielen dürften<sup>166</sup>.

Diese Esterspaltungen verlaufen analog den bekannten Reaktionen von Tosylestern mit GRIGNARDSchen Verbindungen, ja mit den meisten nukleophilen Reagenzien überhaupt; es handelt sich offensichtlich um eine nukleophile Substitution durch komplexe Hydrid-Anionen (G. W. KENNER und M. A. MURRAY<sup>166</sup>); letztere Autoren haben auch gezeigt, daß bei RANEY-Nickel-Hydrogenolyse die umgekehrte Spaltung erfolgt<sup>205</sup>, so daß sich Lithiumaluminiumhydrid und RANEY-Nickel ergänzen.

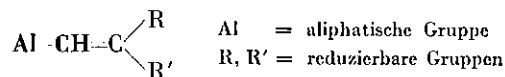
*Sulfonsäurechloride* werden, im allgemeinen etwas leichter als die Ester, zu Mercaptanen bzw. Thiophenolen reduziert<sup>199, 202</sup>. *Sulfonamide* zeigten keine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>199, 202</sup>. Aus *Thiosulfonsäureestern* (RSO<sub>2</sub>SR), *Sulfinsäuren* (RSO<sub>2</sub>H), *Sulfinsäurechloriden* (RSOCl) und *Sulfensäurechloriden* (RSCl) wurden vor allem Disulfide erhalten<sup>199</sup>, welche in einer Sekundärreaktion entstanden sein mußten. *Rhodanide* (RSCN) führten hingegen zu Mercaptanen bzw. Thiophenolen<sup>199</sup>; so konnte das S-Analogon des Provitamins D<sub>3</sub> über das 7-Dehydro-cholesteryl-rhodanid hergestellt werden<sup>201</sup>. *Thioester* (RCOSR) werden zu Alkoholen reduziert<sup>184</sup>.

#### C-C-Doppel- und Dreifachbindungen

Wie bereits mehrfach betont, wird die normale olefinische (oder aromatische) *Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung* (auch in Konjugation) durch Lithiumaluminiumhydrid nicht angegriffen. Eine Ausnahme macht der folgende Konjugationstypus (besonders von F. A. HOCHSTEIN und W. G. BROWN untersucht<sup>206</sup>), der bereits unter gewöhnlichen Bedingungen auch an der Doppelbindung hydriert wird<sup>50, 51, 206, 182</sup>:



Noch wenig untersucht ist ein weiterer Konjugationstypus (A. DORNOW und Mitarbeiter<sup>42</sup>), dessen Doppelbindung ebenfalls reduziert wird:



So werden Zimtaldehyd<sup>29</sup>, Zimtsäure<sup>51, 34</sup> und Cumarensäureester<sup>129</sup> zu Hydrozimtalkohol bzw. o-Oxy-hydrozimtalkohol reduziert, β-Nitrostyrol<sup>181, 29, 101</sup> und ω-Nitro-2-vinyl-thiophen<sup>182</sup> zu β-Phenyl- bzw. β-(2-Thienyl)-äthylamin, Isoamyliden-α-cyanessigsäure<sup>42</sup> zu 3-Amino-2-isoamyl-propanol usw. Es ist dies meist keine heftig verlaufende Reaktion<sup>34</sup>; besonders beim Cumarin

<sup>205</sup> G. W. KENNER und M. A. MURRAY, J. Chem. Soc. 1949, S 178.

<sup>206</sup> F. A. HOCHSTEIN und W. G. BROWN, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3484 (1948).

<sup>199</sup> J. STRATING und H. J. BACKER, Recu. Trav. Chim. Pays-Bas 69, 638 (1950).

<sup>200</sup> R. C. ARNOLD, A. P. LIEN und R. M. ALM, J. Amer. Chem. Soc. 72, 731 (1950).

<sup>201</sup> J. STRATING und H. J. BACKER, Recu. Trav. Chim. Pays-Bas 69, 909 (1950).

<sup>202</sup> C. S. MARVEL und P. D. CAESAR, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1033 (1950).

<sup>203</sup> F. G. BORDWELL und W. H. MCKELLIN, Abstr. 118, Meeting Amer. Chem. Soc., Chicago 1950, siehe Chem. Eng. News 28, 3328 (1950).

<sup>204</sup> H. SCHMID und P. KARRER, Helv. Chim. Acta 32, 1371 (1949).

wird die Doppelbindung erst unter verschärften Bedingungen hydriert<sup>120, 34</sup>. Die Reaktion verläuft in zwei Stufen, wobei die zunächst erfolgende Hydrierung der reduzierbaren Gruppe die raschere ist. Bei Vereinigung der Komponenten in umgekehrter Reihenfolge, tiefer Temperatur, kurzer Reaktionszeit und berechneten Hydridzusatz kann praktisch in jedem Falle die Doppelbindung geschont werden<sup>206, 127, 163</sup>; (Verbindungen vom

Typus  $\text{Ar}-\text{CH}=\overset{\text{R}}{\underset{\text{R}'}{\text{C}}}$  wurden auch bei 0° an der Dop-

pelbindung hydriert<sup>12</sup>, doch ist die Schonung dieser Doppelbindung bisher nicht näher untersucht worden). Auch stark ungesättigte Verbindungen (Vitamin-A-Verbindungen, Carotinoid-Abkömmlinge) werden bei Beachtung der Vorsichtsmaßregeln ohne Angriff von Doppelbindungen reduziert. Andererseits sind, oft in geringem Maße oder bei verschärften Bedingungen, Doppelbindungen hydriert worden, welche nicht den erwähnten Typen angehören: Zimtalkohol<sup>206</sup> wird noch bei gewöhnlichen Bedingungen reduziert (Styrol<sup>206, 126, 35</sup>, Anethol<sup>34</sup> und Stilben<sup>35</sup> dagegen nicht), Allylalkohol<sup>206, 31</sup> bei erhöhter Temperatur in schlechter Ausbeute. Ein Derivat der Crotonsäure wurde bei stundenlangem Kochen an der C-C-Doppelbindung hydriert<sup>158</sup>; mit Borhydriden wurden analoge Vorgänge festgestellt, bei höherer Reaktionstemperatur<sup>11</sup> oder in geringem Ausmaße<sup>15</sup>.

Wie auch aus dem oben Gesagten hervorgeht, kann es sich hier nicht um eine 1,4-Addition handeln; Genaues läßt sich noch nicht sagen. Die Komplexverbindung, welche Lithiumaluminiumhydrid mit Zimtalkohol bildet, ist untersucht und ein metallorganischer Komplex zyklischer Struktur (mit C-Al-Bindungen) vorgeschlagen worden<sup>206</sup>.

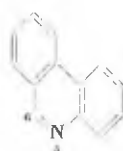
Im Cyclohexenylbutinol wurde die (zur Doppelbindung konjugierte) Acetylenbindung (in Äther) partiell zur Doppelbindung hydriert<sup>207</sup>.

### Aromaten

Aromatische Systeme werden im allgemeinen von Lithiumaluminiumhydrid nicht angegriffen. So ist z. B. auf normalem Wege keine Reduktion des Naphthalin-<sup>10, 56b, 97, 131, 137, 149, 162, 109, 208</sup>, des Anthracen-<sup>56c, 208</sup> oder des Phenanthrenringsystems<sup>59</sup> beobachtet worden. Hingegen konnten Anthracen und Phenanthren in der Schmelze mit LiAlH<sub>4</sub>-Pulver, ungeachtet der Zersetzungstemperatur des Hydrids, zu Tetrahydroanthracen in befriedigender bzw. zu Dihydrophenanthren in schlechter Ausbeute reduziert werden<sup>208</sup>. Bei 2- und 3-substituierten Pyridin-Verbindungen<sup>124, 138, 158</sup> ist keine Hydrierung des Kernes festgestellt worden, jedoch scheint

<sup>207</sup> J. D. CHANLEY und H. SOBOTKA, J. Amer. Chem. Soc. 71, 4140 (1949).

<sup>208</sup> J. R. SAMPEY und J. M. COX, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1507 (1949).

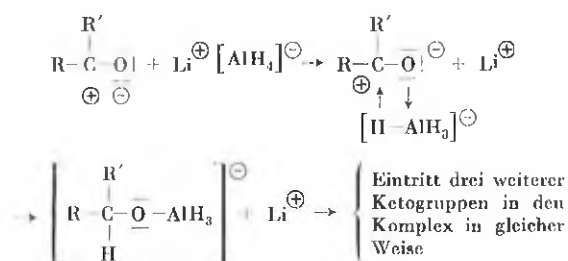


XIX

Pyridin selber, wenn auch langsam, hydriert zu werden<sup>34, 18</sup>. Phenanthridin (XIX) wurde (in Äther) glatt in 5,6-Dihydrophenanthridin übergeführt<sup>209</sup>. Im Falle von Imidazol-<sup>112, 139, 176</sup> und Pyrazol-ringen<sup>140</sup> ist kein Angriff vorgekommen. Während N-unsubstituierte Indolverbindungen<sup>82, 83, 100, 111, 114, 111, 112, 167a</sup> Lithiumaluminiumhydrid gegenüber stabil sind, wurden N-substituierte Indole in Äther mit schlechter Ausbeute zum Indolinkern reduziert<sup>167a</sup>.

### Mechanismus

Über den Mechanismus der Wirkung von Lithiumaluminiumhydrid sind bereits Andeutungen gemacht worden (siehe oben); im allgemeinen ist noch wenig sicher nachgewiesen worden. In den meisten Fällen dürfte es sich um eine nukleophile Substitution (bzw. Addition) handeln (L. W. TREVOY und W. G. BROWN<sup>36</sup>; G. W. KENNER und M. A. MURRAY<sup>166</sup>). Als nukleophile Komponente wird eine Serie von (während der Reaktion fortlaufend H<sup>-</sup>-ärmeren) komplexen Aluminiumhydrid-Anionen angenommen<sup>36</sup>. So kann die Reduktion, z. B. einer Ketogruppe, in groben Zügen folgendermaßen formuliert werden:



### Verwandte Reduktionsmittel

Neben Lithiumaluminiumhydrid haben die eingangs erwähnten und teilweise in ihren Eigenschaften beschriebenen Reduktionsmittel LiAlD<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub> und NaBH<sub>4</sub>, welche auch technisch hergestellt werden, eine gewisse Bedeutung erlangt. Reaktionen mit Lithiumaluminiumdeuterid können u. a. dazu dienen, in den Reduktionsmechanismus Einblick zu gewinnen<sup>187, 188</sup>, oder andere theoretisch interessante Fragen aufzuklären<sup>188, 189</sup>. Die weniger reaktionsfähigen Borhydride<sup>214</sup> eignen sich naturgemäß gut für selektive oder partielle Reduktionen, wenn auch in einigen Fällen die Hydrolyse des Komplexes Schwierigkeit bereitet. Lithiumborhydrid hydriert in Äther, oder besser Tetrahydrofuran, Carbonylgruppen sofort, Estergruppen langsam und z. B. Carboxyl- oder aromatische Nitrogruppen praktisch nicht mehr<sup>16</sup> (R. F. NYSTROM, S. W. CHAIKIN

<sup>209</sup> W. C. WOOTEN und R. L. MCKEE, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2946 (1949).

<sup>210</sup> G. W. SCHAEFFER und E. R. ANDERSON, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2143 (1949).

<sup>211</sup> J. G. BURR jun., W. G. BROWN und H. E. HELLER, J. Amer. Chem. Soc. 72, 2560 (1950).

<sup>212</sup> I. SIEFT, Diss. Chicago 1944, siehe S. W. CHAIKIN und W. G. BROWN, J. Amer. Chem. Soc. 71, 122 (1949).

<sup>213</sup> M. B. MATHEWS, J. Biol. Chem. 176, 229 (1948).

<sup>214</sup> LiBH<sub>4</sub> ist wesentlich teurer, NaBH<sub>4</sub> billiger als LiAlH<sub>4</sub>.

und W. G. BROWN). Der Feuchtigkeitsausschluß spielt eine geringere Rolle, die Reaktionen mit aktivem Wasserstoff verlaufen milder als mit  $\text{LiAlH}_4$ , Amine werden nicht angegriffen (wohl aber Methylammoniumchloride<sup>210</sup>). Die Reduktion von Kohlendioxyd (bzw. von  $^{13}\text{CO}_2$ ) in Äther lieferte hauptsächlich Lithiumformiat<sup>211</sup>; eine analoge Reaktion konnte mit *Natrium-trimethoxyborhydrid* (in wässriger Lösung) durchgeführt werden<sup>212</sup>. Selektive Hydrierungen von Carbonsäurederivaten wurden auch mit *Lithium-triphenylborhydrid* festgestellt<sup>213</sup>. *Natriumborhydrid* wird in wässriger oder Methanolösung verwendet und reduziert praktisch nur Carbonylgruppen und (in hydroxyfreien Lösungsmitteln) Säurechloride<sup>14</sup> (S. W. CHAIKIN und W. G. BROWN u. a.); mit diesem Reagens können z. B. ohne weiteres Estergruppen geschont werden<sup>27</sup>; die Cozymase wurde dihydriert (unter Erhaltung der Nicotylamidgruppe)<sup>214</sup>.

Herrn P.-D. Dr. H. DANN danke ich für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

#### Nachträge

Reduktion von Kohlenhydraten: R. K. NESS, H. G. FLETCHER jun. und C. S. HUDSON, J. Amer. Chem. Soc. 72, 4547 (1950); M. ABDEL-AKHIER und F. SMITH, Nature 166, 1037 (1950).

Zyklische Amide: P. DE MAYO und W. RIGBY, Nature 166, 1075 (1950); A. STOLL, T. PETRILKA und J. RUTSCHMANN, Helv. Chim. Acta 33, 2254 (1950) (Naphlostyryle); F. GALINOVSKY und R. WEISER, Experientia 6, 377 (1950) (partielle Reduktion zu Aldehyden).

Benzopyryliumsalze: P. KARRER und M. SEYHAN, Helv. Chim. Acta 33, 2209 (1950).

Anwendung von  $\text{LiBH}_4$ : N. L. WENDLER, R. P. GRABER, R. E. JONES und M. TISHLER, J. Amer. Chem. Soc. 72, 5793 (1950) (Selektive Reduktion der 11-Ketogruppe eines Steroids im Verlauf der Teilsynthese des Hormons 17-Oxy-corticosteron).