

## REDUKCE ORGANICKÝCH SLOUČENIN HYDRIDY NA BÁZI HLINÍKU A BORU

MARIA KOTOVA, ELIŠKA VYSKOČILOVÁ  
a LIBOR ČERVENÝ

Ústav organické technologie, Vysoká škola chemicko-  
technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6  
maria.kotova@vscht.cz

Došlo 17.4.19, přijato 11.7.19.

Klíčová slova: redukce, redukční činidlo, hydridy, tetra-  
hydridoborát sodný, tetrahydridoaluminát lithný, diiso-  
butylaluminiumhydrid

### Obsah

1. Úvod
2. Hydridy na bázi hliníku a boru
  - 2.1. Tetrahydridoaluminát lithný
  - 2.2. Bis(2-methoxyethoxy)dihydroaluminát sodný
  - 2.3. Diisobutylaluminiumhydrid
  - 2.4. Tetrahydridoborát lithný
  - 2.5. Triethylhydridoborát lithný
  - 2.6. Tetrahydridoborát sodný
  - 2.7. Kyanotrihydridoborát sodný
3. Závěr

### 1. Úvod

Redukční reakce jsou v organické chemii široce používané. Reakce jsou klasifikovány jako redukce, pokud klesá oxidační stav atomů uhlíku nebo heteroatomu v substrátu. V mnoha případech probíhá redukce přenesením hydridového iontu na redukovanou sloučeninu. Hydridy jsou často používány jako donory hydridových iontů a nacházejí široké uplatnění v různých odvětvích chemie. V březnu 1939 byl opublikován první článek, který popisoval použití hydridů pro redukci karbonylových skupin<sup>1</sup>. H. I. Schlesinger studoval reakce diboranu s aldehydy, ketony, estery a chloridy kyselin a zjistil, že karbonylové sloučeniny rychle reagují s diboranem za nízkých teplot<sup>1</sup> za vzniku dialkoxyderivátů. Vzniklé sloučeniny byly snadno a rychle hydrolyzovány na odpovídající alkoholy. Později Schlesingerova skupina připravila borohydridy různých kovů, např. borohydrid hliníku<sup>2,3</sup>, lithia<sup>4</sup>, beryllia<sup>2,3</sup>

a uranu<sup>5</sup>. Postup vyvinutý pro přípravu borohydridů byl použit pro syntézu odpovídajících derivátů hliníku. Objev  $\text{NaBH}_4$  v roce 1942 a  $\text{LiAlH}_4$  roku 1945 přinesl revoluční změnu v syntetických postupech používaných pro redukci funkčních skupin<sup>4,6</sup>.

V současné době existuje velké množství různých hydridů kovů. Všechny hydridy, díky své nukleofilní povaze, přednostně interagují s polárními násobnými vazbami, jako jsou například  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{N}=\text{O}$ . Ve všech případech probíhá atak hydridového iontu na elektrofilním atomu uhlíku nebo heteroatomu. Reakce s hydridy probíhá obvykle za mírných reakčních podmínek s vysokou selektivitou a výtěžkem.

### 2. Hydridy na bázi hliníku a boru

Hydridy na bázi hliníku a boru s různými (alkalickými) kovy jsou v praktickém využití nejrozšířenější. Vlastnosti hydridů jsou ovlivněny rozdílem elektro-negativit mezi atomy kovu a boru nebo hliníku. Pokud je tento rozdíl velký, např. v  $\text{NaBH}_4$  nebo  $\text{LiBH}_4$  má sloučenina iontový charakter a vysokou teplotu tání. Pokud je malý, jako u  $\text{Al}(\text{BH}_4)_3$ , je skupina  $\text{BH}_4$  kovalentně vázána a sloučenina je těkavá. Reaktivita hydridů koreluje s teplotou rozkladu<sup>7</sup>.  $\text{NaBH}_4$  má teplotu rozkladu více než  $400\text{ }^\circ\text{C}$  a reaguje s vodou relativně pomalu, zatímco  $\text{Al}(\text{BH}_4)_3$  (teplota rozkladu  $100\text{ }^\circ\text{C}$ ) intenzivně reaguje i se vzdušnou vlhkostí. Hydridoalumináty jsou mnohem méně stabilní než hydridoboráty, a proto jsou podstatně reaktivnější, např.  $\text{NaBH}_4$  je mnohem slabší redukční činidlo než  $\text{NaAlH}_4$  (teplota rozkladu  $210\text{ }^\circ\text{C}$ ). Vlastnosti hydridů mohou také být změněny substitucí jednoho, resp. více hydridových ligandů na atomu boru nebo hliníku<sup>7</sup>. Příkladem je tri(*tert*-butoxy)hydridoaluminát lithný, který je mnohem slabším redukčním činidlem než  $\text{LiAlH}_4$  kvůli sterickému bránění hydridovému ligandu přítomnými *tert*-butoxy skupinami. Přítomností substituentů je také ovlivněna rozpustnost<sup>8</sup>.

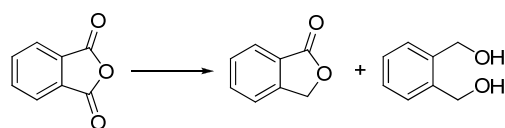
V tab. I je uveden přehled nejčastěji používaných hydridů s jejich redukční silou vůči některým důležitým funkčním skupinám.

Reaktivita hydridu a selektivita reakce je výrazně ovlivněna strukturními vlastnostmi redukovaadla a substrátu. Například ftalanhydrid lze redukovat na alkohol nebo laktan v závislosti na síle použitého redukčního činidla<sup>9</sup> (I).

Tabulka I  
Redukční síla hydridů na bázi hliníku a boru vůči některým důležitým funkčním skupinám

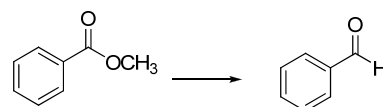
	Aldehydy	Ketony	Epoxidy	Acylchloridy	Estery	Anhydridy	Karboxylové kyseliny	Acylamidy	Nitrily	Nitro sloučeniny	Alkyl halogenidy
LiAlH <sub>4</sub>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
LiAlH(OBu <sup>t</sup> ) <sub>3</sub>	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
NaAlH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NaAlH <sub>2</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
DIBAH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
LiBH <sub>4</sub>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
LiBH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
NaBH <sub>4</sub>	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+
NaBH <sub>3</sub> CN	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+

+ Redukce skupiny probíhá; - redukce skupiny neprobíhá; +\* Redukce probíhá za určitých podmínek



	výtěžek	výtěžek	(1)
LiAlH <sub>4</sub> , Et <sub>2</sub> O, 35°C	0 %	87 %	
NaBH <sub>4</sub> , DMF, 0-25°C	97 %	0 %	
LiBHEt <sub>3</sub> , THF, 0°C	76 %	0 %	

Výtěžek redukce esterů na aldehydy<sup>10,11</sup> lze také ovlivnit druhem redukčního činidla (2).



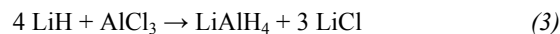
	výtěžek	(2)
LiAlH <sub>4</sub> , THF, -78°C	49 %	
NaAlH <sub>4</sub> , THF, -50°C	85 %	
NaAlH <sub>2</sub> (Bui) <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, -70°C	72 %	

V následujících kapitolách budou diskutovány fyzikální vlastnosti a způsoby přípravy jednotlivých hydridů. Také budou popsány mechanismy redukce a zajímavé chemické vlastnosti některých hydridů.

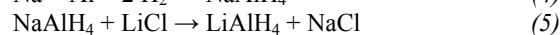
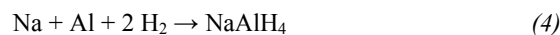
## 2.1. Tetrahydridoaluminát lithný

Tetrahydridoaluminát lithný LiAlH<sub>4</sub> je jemný bílý krystalický prášek. Je stabilní v nepřítomnosti vlhkosti, ale po několika měsících při laboratorní teplotě šedne stopami elementárního hliníku<sup>7</sup>. Vzdušná vlhkost způsobuje ztrátu reaktivity LiAlH<sub>4</sub> v důsledku hydrolyzy. Za normálních podmínek není tento hydrid spontánně hořlavý. Reaguje extrémně prudce s vodou.

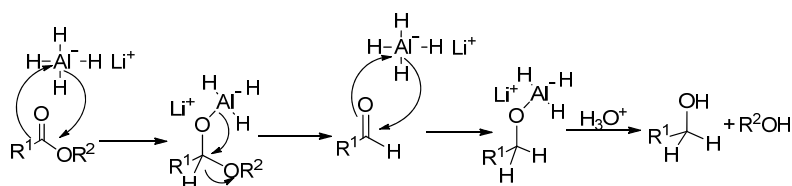
Tetrahydridoaluminát lithný byl poprvé připraven<sup>6</sup> v roce 1945 reakcí hydridu lithného s chloridem hliníkovým (3).



V průmyslu se vyrábí dvoukrokovou syntézou, ve které nejprve ze sodíku a hliníku za přítomnosti vodíku vzniká tetrahydridoaluminát sodný (4), který pak reaguje s přebytkem chloridu lithného za vzniku<sup>12</sup> požadovaného hydridu (5). Přebytek LiCl je odstraňován filtrací diethyletherového roztoku LiAlH<sub>4</sub>.



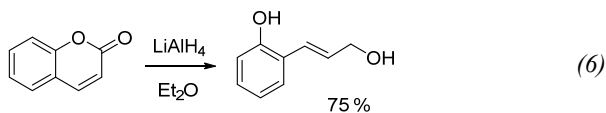
LiAlH<sub>4</sub> redukuje za mírných podmínek prakticky všechny funkční skupiny<sup>7,13,14</sup> (tab. I). Mechanismus redukce LiAlH<sub>4</sub> je v práci<sup>15</sup> detailně popsán na přeměně esterů na alkoholy (obr. 1). Prvním krokem je odštěpení nukleofilního vodíku z hydridového činidla, který přichází

Obr. 1. Mechanismus redukce LiAlH<sub>4</sub> esterů na alkoholy

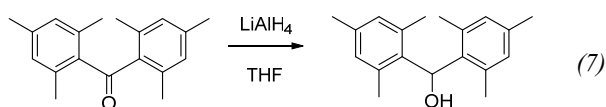
na elektrofilní uhlík v polární karbonylové skupině esteru. Elektrony z vazby C=O přecházejí na elektronegativní kyslík za tvorby tetrahedrálního intermediátu. Vzniklý intermediát se rozkládá a vytěsňuje alkoholovou část esteru ve formě alkoxidu R<sup>2</sup>O<sup>-</sup>, čímž vzniká aldehyd jako meziprodukt. Dalším krokem je redukce aldehydu. Nukleofilní H<sup>-</sup> z hydridového činidla přichází na elektrofilní uhlík v polární karbonylové skupině aldehydu. Elektrony z vazby C=O přecházejí na elektronegativní O a znovu vzniká tetrahedrální komplex. Protonací alkoxidového kyslíku vzniká primární alkohol.

Pro přípravu alkoholů redukcí esterů je hydrid LiAlH<sub>4</sub> nejčastěji používaným redukčním činidlem. Pro syntézu odpovídajícího alkoholu je lepší používat methyl- nebo ethylestery kyselin. Výtěžky redukce jsou ve většině případů vysoké<sup>7,13,14,16</sup> a pohybují se v rozmezí 70 až 95 %.

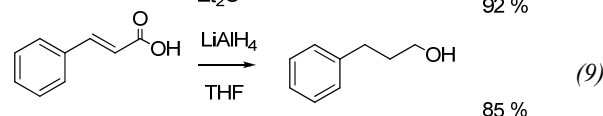
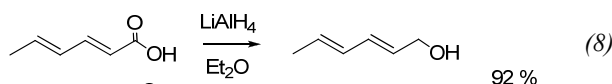
Laktony, stejně jako estery, jsou snadno redukovatelné LiAlH<sub>4</sub> (6). Produkty reakce jsou dvojsytné alkoholy<sup>17</sup>.



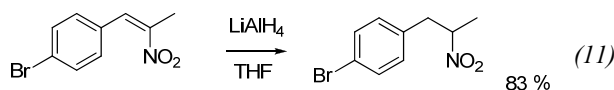
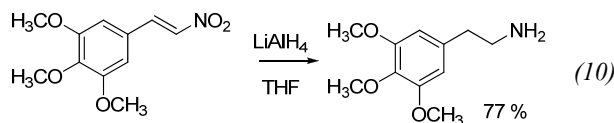
Také pro redukce aldehydů a ketonů na odpovídající alkoholy je LiAlH<sub>4</sub> jedním z nejčastěji používaných redukčních činidel. Pro redukci jednoho molu karbonylové sloučeniny stačí 0,25 molu redukčního činidla<sup>13</sup>. LiAlH<sub>4</sub> může snadno redukovat i stericky bráněné ketony<sup>18</sup>, například dimesitylmethanon (7).



Redukce karboxylových kyselin hydridy probíhá obtížně. Navíc je třeba používat redukční činidlo ve velkém přebytku, proto se kyseliny často nejdříve převádějí na estery nebo acylchloridy, které se redukují snadno. Hlavní příčiny nízké aktivity kyselin v redukčních reakcích jsou nízká rozpustnost vznikajících lithných solí v etheru a také snížená elektrofilita atomu uhlíku karboxylové skupiny. Při redukci nenasycených kyselin<sup>19</sup> zůstávají dvojně vazby ve většině případů zachované (8). Na druhou stranu, v případě konjugace dvojně vazby s aromatickým jádrem, může docházet k redukci této vazby<sup>20</sup> (9).



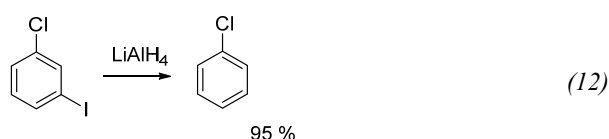
Alifatické nitrosloučeníny se redukují na primární aminy. Při konjugaci C=C dvojně vazby s nitro- nebo karboxylovou skupinou probíhá redukce jak funkční skupiny, tak dvojně vazby. Na rozdíl od karboxylové skupiny, nitroskupina (10) podléhá redukci pomaleji<sup>21</sup>, a tak při vhodném provedení redukce může dojít ke vzniku nasycených sloučenin<sup>22</sup> se zachovanou nitroskupinou (11).



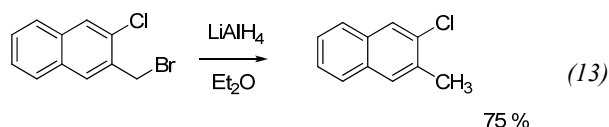
Amidy karboxylových kyselin se za přítomnosti LiAlH<sub>4</sub> redukují na aldehydy, aminy nebo alkoholy. V praxi se pro redukci amidů na aminy používá přebytek LiAlH<sub>4</sub>. Při redukci disubstituovaných amidů je potřeba používat 1,6 ekv. přebytku LiAlH<sub>4</sub> a reakce trvá 2 až 5 hodin<sup>23</sup>. Redukce monosubstituovaných amidů<sup>24</sup> trvá 15 až 20 hodin a vyžaduje přebytku 4–4,5 ekv. LiAlH<sub>4</sub>.

Redukcí nitrilů tetrahydroaluminátem lithným lze získat buď aminy nebo aldehydy. Dle předpokladu probíhá reakce přes stadium iminu, který pak může být hydrolyzován na aldehyd nebo redukován na primární amin. Pro úplnou redukci nitrilů na aminy se používá přebytku 4 ekv. LiAlH<sub>4</sub> a reakce se provádí za nízkých teplot<sup>25</sup>.

Působením LiAlH<sub>4</sub> na arylhalogenidy probíhá hydrogenolýza vazby C–Hal (cit.<sup>26</sup>). Reakční rychlost hydrogenolýzy stoupá v pořadí: fluoridy < chloridy < bromidy < jodidy. Arylfluoridy a arylchloridy se působením LiAlH<sub>4</sub> neredukují, ale arylbromidy a aryljodidy redukcí snadno podléhají (12).



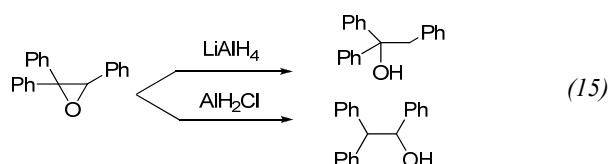
Benzyl- a allylhalogenidy se redukují rychleji než arylhalogenidy, čímž může být výrazně ovlivněna selektivita redukce<sup>15</sup> (13).



Tetrahydroaluminát lithný je silným redukčním činidlem, ale v některých případech jeho vysoká aktivita způsobuje nízkou selektivitu. Modifikace různými přísadami může vést ke zvýšení selektivity LiAlH<sub>4</sub>. Např. přidávek různých množství AlCl<sub>3</sub> vede k tvorbě elektrofilních chlor(alumanů) (14).



Hydrid AlH<sub>2</sub>Cl má menší redukční aktivitu<sup>7,8</sup> než samotný LiAlH<sub>4</sub>, například neredukuje<sup>7</sup> vazbu C–Hal. Tento fakt může být s výhodou použit při redukci polyfunkčních sloučenin. Například při redukci methylesteru kyseliny 3-brompropionové za přítomnosti LiAlH<sub>4</sub> vzniká propan-1-ol, při redukci AlH<sub>2</sub>Cl je produktem 3-brompropan-1-ol. Použití smíšených hydridů při otevírání oxiranového kruhu<sup>27</sup> může změnit průběh reakce (15). Při redukci LiAlH<sub>4</sub> reakce probíhá S<sub>N</sub>2 mechanismem a nukleofil atakuje méně substituovanou polohu. Při redukci AlH<sub>2</sub>Cl reakce probíhá přes tvorbu stabilnějšího karbokationtu.

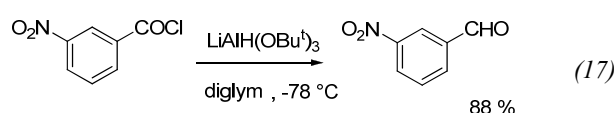


Redukční vlastnosti LiAlH<sub>4</sub> mohou být také modifikovány<sup>7,8,13</sup> zavedením alkoxylových substituentů (16):



Takto získané alkoxy substituované alumohydridy jsou více selektivní než LiAlH<sub>4</sub> a jsou schopné například selektivně redukovat ketoskupinu vedle esterové skupiny<sup>8,13</sup>. Alkoxy substituované alumohydridy mohou být připraveny *in situ*, některé z nich, např. tri(*tert*-butoxy)hydridoaluminát lithný, jsou i komerčně dostupné.

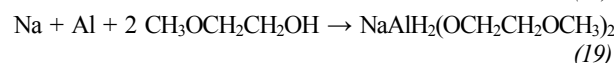
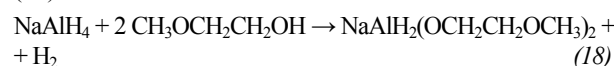
LiAlH(OBu<sup>t</sup>)<sub>3</sub> vykazuje zajímavé redukční vlastnosti za nízkých teplot. Při teplotě –78 °C redukuje acylchloridy a dimethylamidy na aldehydy, přičemž přítomnost skupin CN, NO<sub>2</sub>, COOR v molekule nemá vliv na selektivitu redukce<sup>28</sup> (17).



Tetrahydroaluminát lithný se používá v průmyslu hlavně pro redukci karboxylových kyselin a esterů na alkoholy a amidů, imidů a nitrilů na aminy. Má výhodu oproti jiným redukčním činidlům, že vysrážený kal vzniklý hydrolyzou komplexu hlinitanu během reakce může být snadno oddělen a při redukci nevznikají žádné vedlejší produkty. Kromě toho má nejvyšší obsah vodíku na jednotku hmotnosti ze všech komerčně dostupných komplexních hydridů.

## 2.2. Bis(2-methoxyethoxy)dihydroaluminát sodný

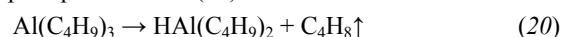
Bis(2-methoxyethoxy)dihydroaluminát sodný NaAlH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> je bezbarvá stabilní viskózní kapalina. Přítomnost dvou methoxyethoxylových skupin je příčinou rozpustnosti nejen v etherech, ale také v aromatických uhlovodících. Je zcela mísitelná s toluenem. Vyrábí<sup>29</sup> se buď reakcí NaAlH<sub>4</sub> s 2-methoxyethanolem (18) nebo přímou syntézou ze sodíku, hliníku a 2-methoxyethanolu (19):



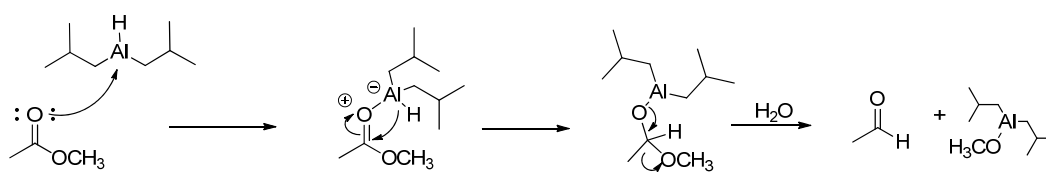
Bis(2-methoxyethoxy)dihydroaluminát sodný se prodává jako 70% roztok v toluenu pod názvem SYNHYDRID (Lučební závody Kolín) nebo Red-AL<sup>®</sup> (Sigma-Aldrich). Redukční vlastnosti jsou srovnatelné s redukčními vlastnostmi LiAlH<sub>4</sub> (tab. I), ale použití NaAlH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> má jednu značnou nevýhodu, protože ve srovnání s redukcí LiAlH<sub>4</sub> se vytváří přibližně dvojnásobné množství anorganických vedlejších produktů (např. hydroxid sodný), které mohou kontaminovat produkt a komplikovat jeho izolaci. Velice vhodné je použití NaAlH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> jako aktivátoru při přípravě Grignardových činidel<sup>30</sup>.

## 2.3. Diisobutylaluminiumhydrid

Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) je bezbarvá kapalina s teplotou tuhnutí –80 až –70 °C. DIBAH se spontánně vznítí při kontaktu se vzduchem a prudce reaguje s vodou a jinými protickými látkami<sup>31</sup>. Diisobutylaluminiumhydrid se připravuje termolýzou<sup>32</sup> Al(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub> ve vakuu při teplotě 125 °C (20):



DIBAH je komerčně dostupný jako 100% nebo jako 1 až 1,2 M roztok v hexanu, dichlormethanu, cyklohexanu, heptanu nebo toluenu. DIBAH vykazuje silné redukční vlastnosti. Mechanismus redukce<sup>15</sup> pomocí DIBAH se liší od mechanismu redukce LiAlH<sub>4</sub>. Zatímco LiAlH<sub>4</sub> je pova-



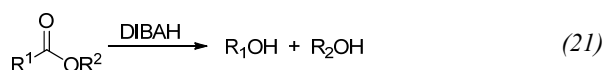
Obr. 2. Mechanismus redukce DIBAH esterů na aldehyd

žován za nukleofilní redukční činidlo a dodává hydrid ( $\text{H}^-$ ) přímo na karbonylový uhlík, DIBAH je elektrofilním redukčním činidlem. To znamená, že prvním krokem reakce (obr. 2) je koordinace volného elektronového páru karbonylového kyslíku (Lewisova báze) s prázdným elektronovým orbitalem hliníku (Lewisova kyselina). Pouze po koordinaci dochází ke tvorbě neutrálního hemiacetalního meziprojektu, který je stabilní při nízkých teplotách. Přídavek vody zastavuje reakci a hemiacetal se rozkládá za vzniku aldehydu.

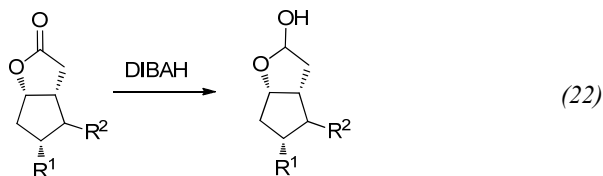
DIBAH má schopnost selektivně redukovat estery na aldehydy a přeměňovat nitrily na odpovídající aldehydy. Zakharkin<sup>33</sup> uvádí redukce čtrnácti esterů na aldehydy s výtěžky v rozmezí 48–90 %. Ve většině případů byly alifatické aldehydy získány s většími výtěžky než aromatické aldehydy. Výtěžky redukce esterů v hexanu a toluenu byly o 10 až 15 % vyšší než v etheru.

Selektivní redukci nitrilů na odpovídající aldehydy lze provést jedním ekvivalentem DIBAH při nízké teplotě<sup>34,35</sup>. Použití dvou ekvivalentů DIBAH poskytuje odpovídající primární aminy.

Široká škála mono-, di- a cyklických esterů<sup>36,37</sup> byla redukována na alkoholy pomocí DIBAH. Získané výtěžky se pohybovaly v rozmezí 70–100 %. Autoři uvádějí, že pro provedení redukce je nutné použít od 2 do 4 ekv. DIBAH. Předpokládá se, že z esteru působením 2 ekv. DIBAH vznikají jako dva odlišné alkoxyaluminato meziprojektu, které se přeměňují na odpovídající alkoholy (21).

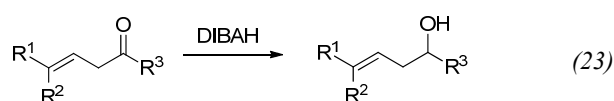


DIBAH je také výhodným činidlem pro redukci laktolů na laktoly. Tato redukce je hojně používána pro syntézu analogů prostaglandinu (22). V poslední době se používá pro výrobu latanoprostu<sup>38</sup> a travaprostu<sup>39</sup>.



DIBAH je efektivním činidlem pro redukci  $\alpha,\beta$ -nenasycených ketonů na odpovídající allylové alko-

holy<sup>40</sup>. DIBAH působí chemoselektivně – redukuje jenom karbonylovou skupinu, zatímco nenasycená vazba zůstává zachována (23).



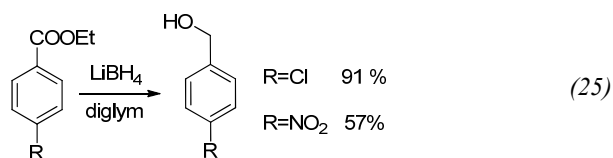
#### 2.4. Tetrahydridoborát lithný

Tetrahydridoborát lithný  $\text{LiBH}_4$  je bílý mikrokrystallický prášek, který se rozkládá při teplotě 280 °C za vzniku  $\text{LiH}$ , boru a vodíku. Je extrémně hygroskopický a rychle se rozkládá na vzduchu<sup>7</sup>. Skladuje se v inertní atmosféře dusíku kvůli možnosti spontánního vznícení. Průmyslová výroba<sup>41</sup>  $\text{LiBH}_4$  využívá heterogenní reakci mezi  $\text{LiCl}$  nebo  $\text{LiBr}$  a tetrahydridoborátem sodným v etheru (diethylether, THF) nebo aminu (isopropylamin) (24):



Další metoda využívá reakci  $\text{LiH}$  s  $\text{BF}_3$  v THF nebo diethyletheru<sup>41</sup>. Komerční produkt je dostupný v práškové formě nebo jako roztok v THF nebo diethyletheru.

Tetrahydridoborát lithný se používá pro selektivní redukci esterů, karboxylových kyselin, amidů a epoxidů<sup>7</sup> (tab. I). Bylo prokázáno, že přidání<sup>42</sup> stechiometrického množství methanolu k  $\text{LiBH}_4$  vede k zvýšení redukčního účinku bez významného ovlivnění selektivity.  $\text{LiBH}_4$  je mnohem méně reaktivní než tetrahydridoaluminát lithný, a proto je vhodné ho použít pro redukci látek<sup>43</sup> obsahujících další redukovatelné skupiny (25).

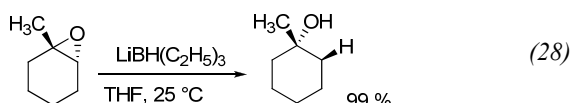
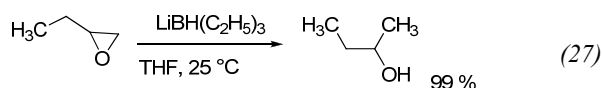


#### 2.5. Triethylhydridoborát lithný

Triethylhydridoborát lithný  $\text{LiB}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$  je nejčastěji používaný alkylsubstituovaný borohydridový komplex. Vyrábí se reakcí<sup>44</sup> hydridu lithného a triethylboranu v roztoku THF při laboratorní teplotě (26):



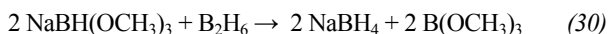
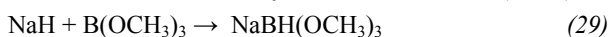
Je to bezbarvá viskózní kapalina, která se působením vzdušné vlhkosti hydrolyzuje. Při kontaktu s vodou nebo alkoholy se může vznítit<sup>45</sup>. Je komerčně dostupný jako 12% roztok v THF pod názvem Super-Hydride (Aldrich). Toto činidlo vykazuje díky indukčnímu efektu tří alkylových skupin 1000× vyšší nukleofilitu, a proto je používáno pro redukci alkylhalogenidů na odpovídající uhlovodíky<sup>46</sup>. Bylo také zjištěno, že triethylhydridoborát lithný má schopnost redukovat oxiranový kruh s vysokou regio- a stereoselektivitou<sup>47,48</sup> (27,28).



## 2.6. Tetrahydridoborát sodný

Tetrahydridoborát sodný  $\text{NaBH}_4$  je bílá lehce hygroskopická sůl, která je stabilní na suchém vzduchu až do 400 °C.  $\text{NaBH}_4$  absorbuje vodu z vlhkého vzduchu za vzniku dihydrátu  $\text{NaBH}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Je snadno rozpustný v polárních rozpouštědlech, zejména v protických, jako jsou voda, nižší alkoholy a aminy. Tetrahydridoborát sodný je mnohem slabší činidlo než  $\text{LiAlH}_4$ , jelikož vazba B–H je silnější<sup>7</sup> než vazba Al–H.

Je popsáno<sup>49</sup> několik postupů pro přípravu  $\text{NaBH}_4$ . Ve většině případů jako výchozí látka slouží trimethylborát, který reaguje s přebytkem hydridu sodného a diboranem za vzniku žádaného tetrahydridoborátu sodného (29,30).



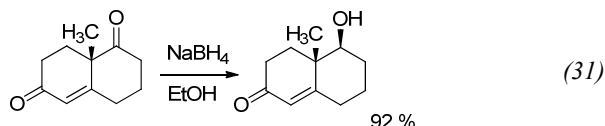
Vzhledem k tomu, že má  $\text{NaBH}_4$  slabší redukční vlastnosti než  $\text{LiAlH}_4$ , selektivně redukuje aldehydy a ketony na odpovídající alkoholy i pokud jsou v molekule nitro-<sup>50</sup>, esterové<sup>51</sup> i halogenové skupiny<sup>52</sup>.

Současná roční spotřeba tetrahydridoborátu sodného se odhaduje na několik tisíc tun. Největší část se používá v průmyslu papíru a buničiny<sup>53</sup>. Roztok  $\text{NaBH}_4$  v  $\text{NaOH}$  se používá pro *in situ* výrobu dithionitu sodného, který se používá k bělení dřevní buničiny.  $\text{NaBH}_4$  se v textilním průmyslu používá k odbarvování.

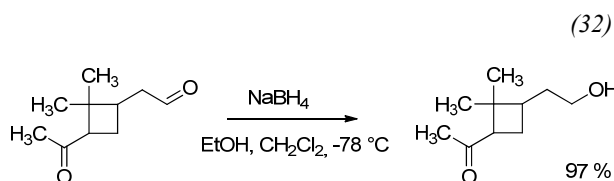
Tetrahydridoborát sodný má široké využití v chemickém a farmaceutickém průmyslu a ačkoli množství použitá pro tento účel jsou podstatně menší než požadavky průmyslu papíru a celulosy, má selektivní redukce aldehydů a ketonů zásadní význam<sup>53</sup>. Jako příklady je možno uvést stereoselektivní redukci steroidních ketonů, syntézu antibiotik, jako jsou chloramfenikol, dihydrostreptomycin a thiofenikol nebo vitamínu A, dále redukční procesy při syntéze prostaglandinů, atropinu, skopolaminu, chuťových

a vonných látek. Díky své vysoké rozpustnosti ve vodě je  $\text{NaBH}_4$  často používán pro redukci sacharidů. V průběhu redukce zůstávají glykosidické vazby zachovány<sup>54,55</sup>.

$\text{NaBH}_4$  může být použit pro selektivní redukci karbonylové skupiny nenasyceného ketonu v přítomnosti karbonylové skupiny v konjugaci s  $\text{C}=\text{C}$  ve stejné molekule<sup>56</sup>. Konjugace karbonylové skupiny s dvojnou vazbou zvyšuje elektronovou hustotu na uhlíku  $\text{C}=\text{O}$  a tím snižuje jeho elektrophilitu.  $\text{NaBH}_4$  pak atakuje atom uhlíku v karbonylové skupině nasyceného ketonu, který má menší elektronovou hustotu (31).

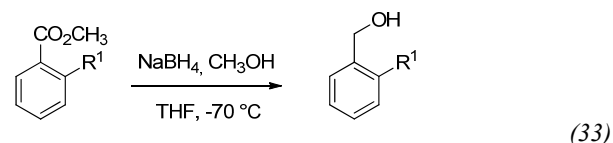


Studium relativní rychlosti redukce aldehydů a ketonů prokázalo, že rychlost redukce ketonů je menší než rychlost redukce aldehydů. Na základě této znalosti byly zkoumány postupy redukce aldehydové skupiny v přítomnosti ketoskupiny ve stejné molekule<sup>57</sup>. V literatuře<sup>58</sup> je popsáno několik případů, ve kterých se použitím  $\text{NaBH}_4$  podařilo redukovat aldehydovou skupinu v přítomnosti ketoskupiny (32).



Modifikovaný tetrahydridoborát sodný také prokázal dobré výsledky při redukci aldehydové skupiny za přítomnosti keto-skupiny<sup>57</sup>.

$\text{NaBH}_4$  snadno redukuje fenylestery (33), přičemž vykazuje vyšší redukční aktivitu v případě, že aromatický ester obsahuje elektrondonorové skupiny<sup>59</sup>. Ostatní estery za přítomnosti  $\text{NaBH}_4$  podléhají redukci pomalu.



$\text{R}^1 = \text{H}$	90 %
$\text{R}^1 = \text{Cl}$	97 %
$\text{R}^1 = \text{Br}$	88 %

Přídavek různých aditiv však může ve značné míře ovlivnit aktivitu  $\text{NaBH}_4$  v redukci esterů. Například přídavek jodu k roztoku  $\text{NaBH}_4$  v THF poskytuje komplex  $\text{H}_3\text{B} \cdot \text{THF}$ , který v této redukci vykazuje vysokou aktivitu<sup>60</sup>. Podobnou zvýšenou aktivitu má systém  $\text{ZnCl}_2 - \text{NaBH}_4$  v přítomnosti terciárního aminu<sup>61</sup>.

## 2.7. Kyanotrihydridoborát sodný

Kyanotrihydridoborát sodný  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  je bílý amorf- ní hygroskopický prášek s teplotou tání 240–242 °C. Je rozpustný v polárních rozpouštědlech<sup>62</sup> jako jsou voda, alkoholy, aminy a THF. Kyanotrihydridoborát sodný může být připraven reakcí tetrahydridoborátu sodného s bezvodým kyanovodíkem. Použití volného kyanovodíku se dá vyloučit reakcí  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  s kyanidem sodným<sup>63</sup> v suspenzi v THF (34). Dalším způsobem<sup>64</sup> je reakce  $\text{NaBH}_4$  s  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ .



Elektron-akceptorové vlastnosti CN skupiny snižují aktivitu hydridů a zvyšují jejich stabilitu v kyselém prostředí. Hydridy tohoto typu<sup>65</sup> jsou stabilní v roztocích s pH až do hodnoty 3. Jeho speciální redukční vlastnosti vyplývají z jeho neobvyklé odolnosti vůči hydrolyze. Rychlost hydrolyzy je mnohonásobně ( $10^8 \times$ ) pomalejší<sup>62</sup> než u  $\text{NaBH}_4$ . Reaktivita a stereoselektivita jsou značně ovlivněny povahou a kyselostí rozpouštědla. V polárních aprotických rozpouštědlech redukuje alifatické halogenidy na odpovídající uhlovodíky. V protických rozpouštědlech mohou být redukovány karbonylové sloučeniny a jejich deriváty, jako jsou oximy a iminy<sup>65,66</sup>. Kvůli své odolnosti vůči hydrolyze se používá kyanotrihydridoborát sodný pro chemické srážení kovů<sup>67</sup> z neutrálních nebo kyselých roztoků jejich solí (např. Ni, Co, Cr, Cd, Cu a Ag).

## 3. Závěr

Redukce je v organické syntéze široce používaná reakce. Jako redukční činidla se používají látky, které jsou donory elektronů, např. alkalické kovy, kovy alkalických zemin, zinek, cín, železo, amalgamy kovů, komplexní hydridy, hydrazin atd. Volba činidla zaleží na povaze, struktuře a stabilitě původního substrátu i podmínkách izolace získaného produktu. Redukce hydridy má některé významné výhody oproti jiným metodám. Reakce probíhá obvykle za mírných reakčních podmínek s vysokou selektivitou (až 98 %) a výtěžkem (až 95 %). Kromě toho mohou být hydridy použity pro redukci široké škály organických sloučenin, a to aldehydů, ketonů, karboxylových kyselin, acylchloridů, anhydridů, esterů, laktonů, amidů, nitrilů.

## LITERATURA

- Brown H. C., Schlesinger H. I., Burg A. B.: *J. Am. Chem. Soc.* 61, 673 (1939).
- Schlesinger H. I., Sanderson R. T., Burg A. B.: *J. Am. Chem. Soc.* 62, 3421 (1940).
- Schlesinger H. I., Burg A. B.: *J. Am. Chem. Soc.* 62, 3425 (1940).
- Schlesinger H. I., Brown H. C., Hoekstra H. R., Rapp L. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 75, 199 (1953).
- Schlesinger H. I., Brown H. C., Hyde E. K.: *J. Am. Chem. Soc.* 75, 209 (1953).
- Finholt A. E., Bond A. C., Schlesinger H. I.: *J. Am. Chem. Soc.* 69, 1199 (1947).
- Hajos A.: *Complex Hydrides*, Elsevier, Amsterdam 1979.
- Brown H. C., Krishnamurthy S.: *Tetrahedron* 35, 567 (1979).
- Kim S., Ahn K. H.: *J. Org. Chem.* 49, 1717 (1984).
- Shin W. K., Kang D., An D. K.: *Bull. Korean Chem. Soc.* 35, 2169 (2014).
- Cha J. S., Kwon S. S.: *J. Org. Chem.* 52, 5486 (1987).
- Holleman A. F., Wiberg E., Wiberg N.: *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter, Berlin 2007.
- Pizey J. S.: *Lithium Aluminium Hydride*, Ellis Horwood, Chichester 1977.
- Fieser L. F., Fieser M., v knize: *Reagents for Organic Synthesis*, kapitola 1–13, J. Wiley, New York 1967.
- Galatsis P.: *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley, New York 1955.
- Houben W., v knize: *Science of Synthesis*, kapitola 8, Thieme Chemistry, Berlin 2005.
- Wang X., Li X., Xue J., Zhao Y., Zhang Y.: *Tetrahedron Lett.* 50, 413 (2009).
- Tanner D. D., Yang C. M.: *J. Org. Chem.* 58, 5907 (1993).
- Coelho P., Chen M., Meinhold P., Cho M., Bui V., Heel T. (Provini, INC.): WO 2015176020 (C07C 29/4).
- Fukuzawa S., Fujinami T., Yamauchi S., Sakai S.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1929 (1986).
- Qian W. a 12 spoluautorů: *Bioorg. Med. Chem.* 20, 4862 (2012).
- Arnold M., Jones W., Ornstein P., Zarrinmayeh H., Zimmerman D.: WO 2000006537 (C07C 303/00).
- Wilson C. V., Stenberg J. F.: *Org. Synth.* 36, 48 (1956).
- Uffer A., Schlittler E.: *Helv. Chim. Acta* 31, 1397 (1948).
- Amundsen L. H., Nelson L. S.: *J. Am. Chem. Soc.* 73, 242 (1951).
- Parham Wm. E., Wright C. D.: *J. Org. Chem.* 22, 1473 (1957).
- Eliel E. L., Delmonte D.: *J. Am. Chem. Soc.* 80, 1744 (1958).
- Malek J.: *Org. React.* 36, 318 (1988).
- Strauf O., Casensky B., Kubanek V.: *Sodium Dihydridobis(2-methoxyethoxy) aluminate (SDMA)*, Elsevier, Amsterdam 1985.
- Vit J. (National Patent Development Corp.): US 3758620 (C07F3/02).
- Technical Bulletin Akzo Nobel: *Diisobutylaluminum hydride (DIBAL-H) and Other Isobutyl Aluminum Alkyls (DIBAL-BOT, TIBAL) as Specialty Organic Synthesis Reagents*, 2006.
- Eisch J. J.: *Organometallic Syntheses in Nontransition-Metal Compounds*, Academic Press, New York 1981.

33. Zakharkin L., Khorlina I.: *Tetrahedron Lett.* **3**, 619 (1962).
34. Dow R. L., Schneider S. R. (Pfizer, Inc.): US 6 844 441 (C07D 213/30).
35. Senanayke C. H., Han Z., Krishnamurthy D., Pflum D. (Sepracor, Inc.): US 6 894189 B2 (C07C 209 /62).
36. Miller A. E., Bliss J. W., Schwatzman L. H.: *J. Org. Chem.* **24**, 627 (1959)
37. Ziegler K., Schneider K., Schneider J.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **623**, 9 (1959)
38. Ivanics J. (Pharmacia): WO 93/00329 (C07C 405/00).
39. Boulton L. T., Brick D., Fox M. E., Jackson M., Lennon I. C., McCague R., Parkin N., Rhodes D., Ruecroft G.: *Org. Proc. Res. Dev.* **6**, 138 (2002).
40. Sugimura T., Paquette L.: *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 3017 (1987).
41. Hauk D., Wietelmann U. (Chemetall GmbH): US 7288236 (C01B 35/00).
42. Soai K., Ookawa A.: *J. Org. Chem.* **51**, 4000 (1986).
43. Brown H. C., Narasimhan S., Choi Y. M.: *J. Org. Chem.* **47**, 4702 (1982).
44. Zaidlewicz M., Brown H.C.: *Lithium Triethylborohydride. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis 2001*, J. Wiley, New York 2001.
45. Krishnamurthy S.: *Aldrichimica Acta* **7**, 55 (1974).
46. Krishnamurthy S., Brown H. C.: *J. Org. Chem.* **45**, 849 (1980).
47. Brown H. C., Narasimhan S., Somayaji V.: *J. Org. Chem.* **48**, 3091 (1983).
48. Brown H. C., Kim S. C., Krishnamurthy S.: *J. Org. Chem.* **45**, 1 (1980).
49. Schlesinger H. J., Brown H. C.: *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 186 (1953).
50. Kunetsky R. A., Dilman A. D., Tsvaygboym K. P., Ioffe S. L., Strelenko Y. A., Tartakovsky V. A.: *Synthesis 2003*, 1339.
51. Tejedor C., Mar M., Fernandez F., Rafael Garcia Osta A. M., Julen S., Rabal Gracia M. O.: (Fundación Para La Investigación Médica Aplicada) WO 2014131855 A1.
52. Argiriadi M. A., Breinliger E., Cusack K., Hobson A. D., Potin D., Barth M., Amaudrut J.: (Abbvie inc.): WO 2016/198908 A1 (C07D209/14).
53. Kleemann A., Engel J.: *Pharmazeutische Wirkstoffe*, Thieme Verlag Stuttgart, New York 1982.
54. Bianco A., Passacantilli P., Righi G.: *Synth. Commun.* **18**, 1765 (1988).
55. Toshio I., Zenzo T.: *Agr. Biol. Chem.* **35**, 321 (1971).
56. Letort A., Long De-L., Prunet J.: *J. Org. Chem.* **81**, 12318 (2016).
57. Dale E. W., Chung K. R.: *Can. J. Chem.* **67**, 1206 (1989).
58. Ward D. E., Rhee C. K.: *Synth. Commun.* **18**, 1927 (1988).
59. Boechat N., Santos da Costa J. C., de Souza Mendonca J., Mello de Oliveira P. S., Nora De Souza M. V.: *Tetrahedron Lett.* **45**, 6021 (2004).
60. Prasad A., Kanth J., Periasamy M.: *Tetrahedron* **48**, 4623 (1992).
61. Yamakawa T., Masaki M., Nohira H.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **64**, 2730 (1991).
62. Lane C. F.: *Aldrichimica Acta* **8**, 3 (1975).
63. Wade R. C., Hui B. C. (Ventron Corp): US 4301129 (C01B35/146).
64. Jozsef E., Bela G.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **22**, 1303 (1983).
65. Borch R. F., Durst H. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3996 (1969).
66. Borch R. F., Bernstein M. D., Durst H. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2897 (1971).
67. Bellis H. E.: US 3 738 849A (C23C18/52).

**M. Kotova, E. Vyskočilová, and L. Červený**  
(*Department of Organic Technology, University of Chemistry and Technology, Prague*): **Reduction of Organic Substances Using Hydrides Based on Boron and Aluminum**

Reduction plays a very important role in organic synthesis. Hydrides, such as sodium borohydride, lithium tetrahydridoaluminate, diisobutylaluminum hydride, and lithium triethylborohydride (super hydride), are commonly used reducing agents in chemical syntheses. The same substance can be reduced by various reducing agents. The choice of a particular reagent depends on the structure and stability of the original substrate and also on the isolation conditions of obtained product. The aim of this review article is to show basic properties of the most commonly used hydrides based on boron and aluminum.

**Keywords:** reduction, reducing agent, hydrides, sodium borohydride, lithium tetrahydridoaluminate, diisobutylaluminum hydride