

EINE NEUE HYDROCYANIERUNGS-METHODE¹

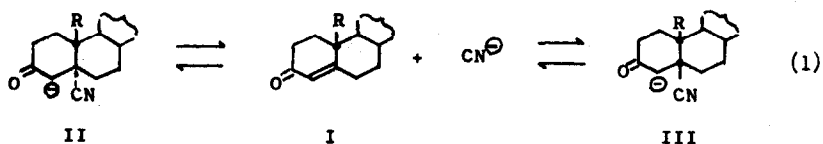
W. Nagata, M. Yoshioka und S. Hirai

Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

Fukushima-ku, Osaka, Japan

(Received 10 March 1962; in revised form 16 April 1962)

WIR zeigten jüngst, dass die Einführung der Nitril-Gruppe in die angulare Stellung polycyclischer Verbindungen durch konjugierte Addition der Blausäure an α,β -ungesättigte Ketone für die Synthese von Naturstoffen nützlich ist.^{2a,3} Bei der bekannten Hydrocyanierung mit Alkalicyanid verursacht die starke Basizität des Reaktionsmediums oft unerwünschte Nebenreaktionen.^{2c} Da es sich um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, liefert die HCN-Addition an sterisch behinderte Doppelbindungen schlechte Ausbeuten⁴ (1). Obwohl



sich diese Nachteile der alten Methode durch Pufferung mit NH_4Cl ^{2c} weitgehend beseitigen lassen, ist eine bessere Methode mit höherer Stereospezifität erwünscht.

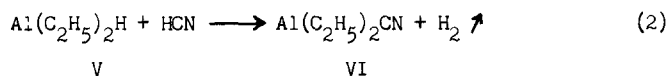
¹ Über angular substituierte polycyclische Verbindungen. IX. Mitt.

^{2a} W. Nagata, I. Terasawa, S. Hirai und K. Takeda, Tetrahedron Letters No. 17, 27 (1960) und daran anschließende Mitteilungen; ^{2b} A. Bowers, J. Org. Chem. **26**, 2043 (1961); ^{2c} W. Nagata, S. Hirai, H. Itazaki und K. Takeda, Ibid. **26**, 2413 (1961) und spätere Mitteilungen; ^{2d} W.L. Meyer und N.G. Schnautz, Ibid. im Druck; ^{2e} W. Nagata, I. Kikkawa und M. Fujimoto, Chem. Pharm. Bull. im Druck.

³ W. Nagata, I. Kikkawa und K. Takeda, Chem. Pharm. Bull. **9**, 79 (1961).

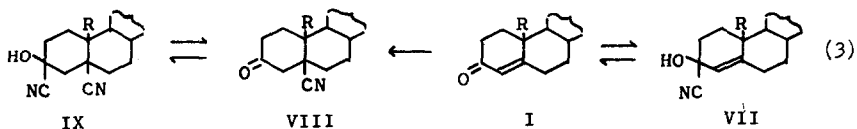
⁴ Vgl. unsere später erscheinenden Mitteilungen.

Unsere neue Methode besteht in der Einwirkung von Blausäure auf α,β -ungesättigte Ketone in Gegenwart von Aluminium-alkylen in unpolaren Lösungsmitteln wie Äther, Tetrahydrofuran oder Benzol bei 10-25°. Beispielsweise liefert Δ^4 -Cholesten-3-on (IV) mit Blausäure in Gegenwart von Triäthylaluminium⁵ in Tetrahydrofuran im Mol-Verhältnis 1:2:3 bei 25° in 90 Min. nach alkalischer Aufarbeitung zwei diastereomere 5-Cyanocholesten-3-one (X), die durch Chromatographie an Aluminiumoxyd getrennt wurden (vgl. Tabelle 2), in 85% Ausbeute. Anderen Alkylaluminium-Verbindungen wirken analog (Tabelle 1), wobei sich Diäthylaluminiumchlorid und Trimethylaluminium besonders bewährten. $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CN}$ (VI; No. 7 in Tabelle 1), das nach Gleichung (2) oder (4) (S. unten) hergestellt wurde, ist zusammen mit



Triäthylaluminium ein gutes Hydrocyanierungsmittel. $\text{Al}(\text{i-C}_4\text{H}_9)_3$ löste in geringem Masse eine störende Reduktion der Carbonyl-Gruppe aus.

Während die 1,2-Addition ($\text{I} \rightleftharpoons \text{VII}$) reversibel ist, erweist sich die 1,4-Addition ($\text{I} \rightarrow \text{VIII}$) als irreversibel (3). Daher geht das zunächst



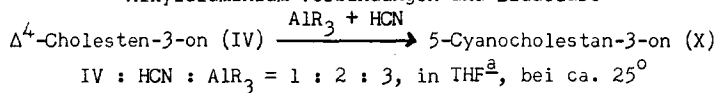
gebildete Cyanhydrin (VII) im Laufe der Reaktion in die 1,4-Addukte VIII bzw IX über. Durch Alkali-Behandlung der Reaktionslösung erhält man das Cyanoketon (VIII) als einziges Produkt, da IX bekanntlich mit Alkali leicht in VIII übergeht. Bei der Verwendung von $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CN}-\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ entsteht IX fast nicht.

⁵ Die Äthylierung⁶ mit $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ störte unter diesen Bedingungen nur unbedeutend; mit $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Cl}$ fand sie gar nicht statt.

⁶ K. Ziegler, K. Schneider und J. Schneider, Liebigs Ann. **623**, 9 (1959).

TABELLE 1

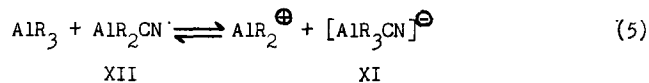
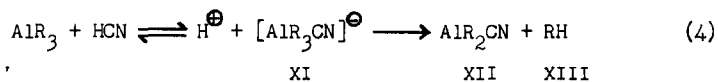
Hydrocyanierung von Cholestenon mit verschiedenen
Alkylaluminium-Verbindungen und Blausäure



No.	AlR ₃	Reaktionszeit (Stdn)	Gas-Entwicklung
1	Al(CH ₃) ₃	~2.5	schnell (CH ₄)
2	Al(C ₂ H ₅) ₃	1.0 ~ 1.5	mittelmässig (C ₂ H ₆)
3	Al(i-C ₄ H ₉) ₃	~1.0	—
4	Al(C ₂ H ₅) ₂ Cl	2.5 ~ 3.0	langsam (C ₂ H ₆)
5	Al(C ₂ H ₅) ₂ Cl ₂	~20.0	sehr langsam (C ₂ H ₆)
6	Al(C ₂ H ₅) ₂ OC ₂ H ₅	~40.0	fast nicht
7	Al(C ₂ H ₅) ₂ CN ^b	0.5 ~ 1.0	nicht

^a Tetrahydrofuran. ^b Al(C₂H₅)₂CN (2 Äquiv. Mole) wurde anstatt HCN in Gegenwart von Al(C₂H₅)₃ (2.5 Äquiv. Mole) verwendet.

Aus der elektrischen Leitfähigkeit geht hervor, dass die Aluminium-Verbindungen mit Blausäure allgemein Komplexsäuren XI⁷ bilden (4). Befindet


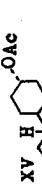

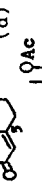


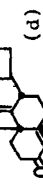



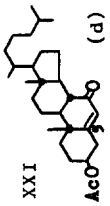
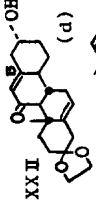
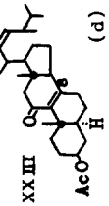
sich mindestens ein Alkylrest am Aluminium, dann zersetzt sich XI bei 10~25° nur langsam in Alkan (XIII) und ein neutrales Cyanid (XII) (4), das erneut ein Komplexanion (XI) zu liefern vermag (5).⁸ Es ist nun plausibel, dass das Komplexanion [AlR₃CN][⊖] (in Gleichung 4 und 5) in ähnlicher Weise hydrocyanierend wirken kann wie [AlH₄][⊖] als Reduktionsmittel. Vermutlich

⁷ Zur Bildungsmöglichkeit des Komplexanions [AlR₃CN][⊖] vergl. K. Ziegler, R. Köster, H. Lehmkühl und K. Reinert, Liebigs Ann. **629**, 33 (1960).

⁸ Vgl. E. Bonitz, Chem. Ber. **88**, 742 (1955).

TABELLE 2. Hydrocyanierung der verschiedenen polycyclischen konjugierten Ketonen mit $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{-HCN}$

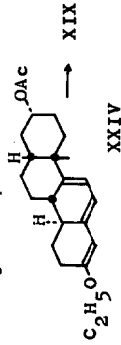
Konjugiertes Keton	Produkt ^a (Carbonitril)	KCN-NH ₄ Cl ^b in DMF ^c		Al(C ₂ H ₅) ₃ -HCN in THF	
		cis:trans	Total Ausbeute ^d (%)	cis:trans	Total Ausbeute ^d (%)
XIV  (dl)	9 α - und 9 β -2 \underline{e} (ref. 2 \underline{e})	1 : 2	67	1 : 24	75
XV  (dl)	11 α - und 11 β - \underline{e}	3 : 4	75	1 : 9	72
IV  (d)	5 α - und 5 β -2 \underline{c} (ref. 2 \underline{c})	1 : 1	82	1 : 2	85
XVI  (d)	5 α - und 5 β - \underline{f}	-	-	1 : 10	78
XVII  (dl)	13 α - und 13 β -2 \underline{a} (ref. 2 \underline{a})	3 : 5 ^{III}	66	1 : 18	80
XVIII  (d)	5 α - und 5 β - \underline{d}	1 : 3.5	69	1 : 9	85
XIX  (dl)	13 β - \underline{h}	-	-	Nur trans- Produkt	55 ^{II}
XX  (dl)	13 β - und Epimer (ref. 3)	2.5 ⁰ : 1	78	1 ⁰ : 10	80

 XXI 5 α - <u>i</u>	Nur <u>trans</u> -Produkt	43	Nur <u>trans</u> -Produkt	90
 XXII 13 β - <u>i</u>	Nur <u>trans</u> -Produkt	90	Nur <u>trans</u> -Produkt	73
 XXIII 8 β - <u>k</u>	-	0	Nur <u>trans</u> -Produkt	70

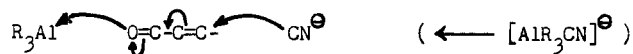
^a Die Konfigurationen der Raumisomeren wurden gesichert. ^b Bei dieser Methode wurden die Acetate verseift.

^c Dimethylformamid. ^d Die wahren Ausbeuten sind vermutlich höher, da die Trennung der Diastereomeren häufig schwierig war. ^e rac. 2-Oxo-7 α -acetoxyperhydrophenanthren-11-carbonitril; 11 α -Schmp. 153-154°. 11 β -Schmp. 190-194°. ^f 3-Oxo-17 β -acetoxy- δ -stran-5-carbonitril; 5 α -Schmp. 209-210°; ^g ^h +46.6° (CHCl₃). 5 β -Schmp. 215-217°; ⁱ ^j +10.7° (MeOH). ^k 3,17-Dioxoandro-9-en-5-carbonitril; 5 α -Schmp. 259-261°; ^l ^m +150.3° (CHCl₃). 5 β -Schmp. 215-217°; ⁿ ^o +150.5° (CHCl₃). ^p rac. 3 α -Acetoxy-17-oxo-D-homo-5 β -andro-9-en-18-nitril; Schmp. 249-251°. ^q 3 β -Acetoxy-7-oxo-5 α -cholestan-5-carbonitril; Schmp. 202-204°; ^r ^s -35° (CHCl₃). ^t 3,3-Äthylendioxy-11-oxo-17 α -hydroxy-D-homoandro-5-en-18-nitril; Schmp. 239-241°; ^u ^v -4.8° (CHCl₃). ^w 3 β -Acetoxy-11-oxo-5 α -ergost-22-en-8 β -carbonitril; Schmp. 218-220°; ^x ^y +38.9° (CHCl₃). ^z Hydrocyanierung in Methanol. ^{aa} Die Ausbeute wurde auf XXIV berechnet, welches mit wässr. Essigsäure das ölige konjugierte Keton XIX ergab;

^{ab} Die Konfigurationsbestimmung des epimeren Produkts ist im Gang.



aktiviert die Alkylaluminium-Verbindung R_3Al als eine Lewis-Säure die Carbonyl-Gruppe; eine deutliche Gelbfärbung zeigt die Wechselwirkung an. Wir schlagen einen Mehrzentren-Mechanismus⁹ für die Hydrocyanierung vor:



Im Gegensatz zu den Alkylaluminium-Verbindungen erwiesen sich andere Lewis-Säuren wie $AlCl_3$, BF_3 und $B(C_2H_5)_3$ als völlig reaktionsträge. Der Grund liegt offenbar in der ausserordentlichen Stabilität ihrer Komplex-Anionen $[AlCl_3CN]^-$, $[BF_3CN]^-$ und $[B(C_2H_5)_3CN]^-$; diese sind wohl nicht mehr befähigt, das Cyanid-Anion freizugeben, wie ihre hohe elektrische Leitfähigkeit zeigt.

Die neue Methode wurde auf zahlreiche α,β -ungesättigte polycyclische Ketonen und auf offenkettige Verbindungen angewandt. Die meisten Ketone der Tabelle 2 werden mit $Al(C_2H_5)_3$ und HCN in einigen Stunden bei Raumtemperatur in der angularen Stellung hydrocyaniert. Lediglich, die Hydrocyanierung hochgehinderter Stellungen wie die $\delta\beta$ -Position in Steroiden (z.B. XXIII in Tabelle 2) erfordern ein höheres Mol-Verhältnis der Reagenzien und längere Reaktionszeiten.⁴ Die Resultate sind in der Tabelle 2 den mit unserer früheren Methode^{2c} erzielten gegenübergestellt. Die neue Methode ist sehr wirksam und hochstereospezifisch.⁹ Es ist bemerkenswert, dass hier die trans-Produkte von XVII,^{2a} XIX⁴ und XX,³ bei denen es sich um wichtige Zwischenstufen unserer Steroid-Totalsynthesen handelt, ganz überwiegend erstehen. Ferner ergeben die α,β -ungesättigten Ketone XXI-XXIII, die alle die funktionelle Gruppe im zentralen Ring besitzen, auffallenderweise ausschliesslich trans-Produkte.⁹

Für ständige Unterstützung dieser Arbeit möchten wir Herrn Dr. K. Takeda, Direktor dieses Laboratoriums, herzlichst danken. Wir danken auch den Herren Dr. H. Watanabe, Dr. I. Kikkawa, Dr. T. Sugawara, M. Narisada, T. Terasawa, H. Itazaki, T. Tomita und T. Totani in unserem Laboratorium bestens für freundliche Hilfe.

⁹ Der Mechanismus und die Stereochemie dieser Hydrocyanierung werden später ausführlich diskutiert.