

MARTIN FISCHER^{1a)}, ZVI PELAH^{1b)}, DUDLEY H. WILLIAMS^{1c)}
und CARL DJERASSI

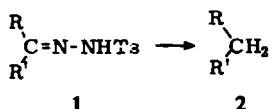
Mechanismus der Reduktion von Tosylhydrazenen mit komplexen Metallhydriden

Aus dem Department of Chemistry, Stanford University, California, USA

(Eingegangen am 10. April 1965)

Durch Reduktion von Tosylhydrazenen mit LiAlD_4 oder NaBD_4 lassen sich monodeuterierte Kohlenwasserstoffe herstellen. Mechanismus und stereochemischer Verlauf der Tosylhydrazenreduktion werden mit Hilfe von deuterierten Reagenzien aufgeklärt. Außerdem wird die Abhängigkeit der konkurrierenden Olefinbildung von α -ständigen Substituenten und von den Reaktionsbedingungen untersucht.

Kürzlich wurde die Reduktion von Tosylhydrazenen (1) zu Kohlenwasserstoffen (2) mit Lithiumaluminiumhydrid und Natriumborhydrid beschrieben²⁾, eine Reaktion, die eine präparativ wertvolle Variante der Wolff-Kishner-Reduktion darstellt. Auf dem Umweg über die Tosylhydrazone lassen sich beispielsweise Carbonylfunktionen an C-3, C-7 oder C-12 des Steroidgerüsts zu Methylengruppen reduzieren.



Gleichzeitig entstehen noch Spuren ungesättigter Nebenprodukte. Davon abweichend bilden sich Olefine als Hauptprodukte, wenn Tosylhydrazone von 17-Ketosteroïden mit Lithiumalanat umgesetzt werden²⁾.

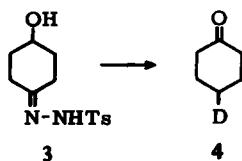
Es war anzunehmen, daß bei der Reduktion eines Tosylhydrazons mit Lithiumalumindeuterid ein oder zwei Deuteriumatome in das Reaktionsprodukt eingeführt werden. Um diese für massenspektrometrische Untersuchungen wünschenswerte Deuterierung zu verwirklichen, wurde die bereits beschriebene Reduktion von Cyclohexanol-(1)-on-(4)-tosylhydrazen (3)³⁾ mit LiAlD_4 an Stelle von LiAlH_4 ausgeführt. Durch eine Jones-Oxydation⁴⁾ des Rohprodukts entstand [4- d_1]Cyclohexanon (4, 2% d_0 ; 96% d_1 ; 2% d_2).

¹⁾ a) Postdoctoral Research Fellow 1964–1965, unterstützt durch die Stiftung Volkswagenwerk. b) Postdoctoral Research Fellow 1962–1964, unterstützt durch National Institutes of Health, Grant No AM-04257; jetzige Anschrift: Israel Institute for Biological Research, Ness-Ziona, Israel. c) Postdoctoral Research Fellow 1961–1964, unterstützt durch National Institutes of Health, Grant No CA-07195; jetzige Anschrift: University Chemical Laboratory, Cambridge, England.

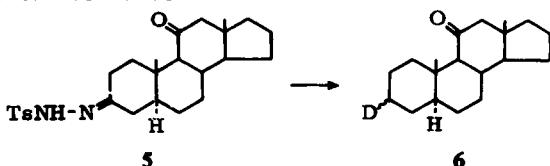
²⁾ L. Caglioti und M. Magi, Tetrahedron Letters [London] 1962, 126; Tetrahedron [London] 19, 1127 (1963); L. Caglioti und P. Graselli, Chem. and Ind. 1964, 153.

³⁾ D. H. Williams, H. Budzikiewicz, Z. Pelah und C. Djerassi, Mh. Chem. 95, 166 (1964).

⁴⁾ K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weeden, J. chem. Soc. [London] 1946, 39.



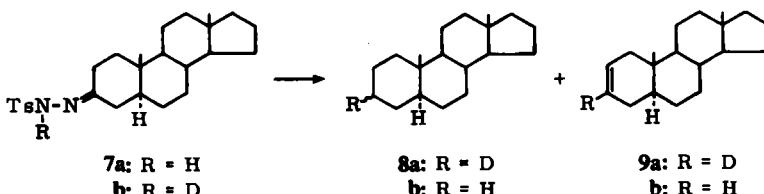
Die Reduktion mit Deuterid sollte auch die Einführung von schwerem Wasserstoff in bestimmte Stellungen des Steroidgerüsts erlauben. Daher wurde 5α -Androstanon-(3.11)-3-tosylhydrazone (5) hergestellt und mit Lithiumaluminiumdeuterid reduziert. Nach der Oxydation der 11β -Hydroxylgruppe entstand $[3\xi\text{-d}_1]5\alpha$ -Androstanon-(11) (6, 3 % d_0 ; 95 % d_1 ; 2 % d_2).



Offenbar liefert das neue Verfahren sehr reine Produkte mit nur einfach deuterierten Methylengruppen, in denen das Deuterium nicht über mehrere Stellen des Moleküls verteilt ist. Diese Deuterierungsmethode ist daher wesentlich vorteilhafter als die mit Isotopenstreuung verlaufende Desulfurierung von Mercaptalen mit deuteriertem Raney-Nickel⁵⁾, die bisher für die Überführung eines Ketons in einen deuterierten Kohlenwasserstoff angewandt wurde.

MECHANISMUS DER ALKANBILDUNG

Um die Herkunft des zweiten Wasserstoffatoms zu ermitteln, das für die Bildung der CH_2 -Gruppe erforderlich ist, wurde 5α -Androstanon-(3)-tosylhydrazone (7a) mit LiAlH_4 reduziert und das überschüssige Hydrid mit Deuteriumoxyd zersetzt. Das Reaktionsprodukt bestand aus $[3\xi\text{-d}_1]5\alpha$ -Androstan (8a, 17 % d_0 ; 83 % d_1)⁶⁾ und einer geringfügigen Menge $[3\text{-d}_1]5\alpha$ -Androsten-(2) (9a, 12 % d_0 ; 88 % d_1).



Daß die Doppelbindung des ungesättigten Nebenproduktes 9a in der Δ^2 -Stellung und nicht in der Δ^3 -Position vorliegt, ist aus dem Massenspektrum des Kohlenwasserstoffgemisches zu ersehen. Bei m/e 204 ($M - 54$ = Butadien) tritt ein relativ intensiver Peak auf, verursacht durch eine Retro-Diels-Alder-Reaktion^{7,8)} der olefinischen Komponente.

5) *H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, „Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry“, Vol. I, Chapter 2, Holden/Day, San Francisco 1964.*

6) Beweis für die Stellung des Deuteriums an C-3 siehe unten.

7) *H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, „Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds“, S. 270, Holden/Day, San Francisco 1964; H. Budzikiewicz, J. I. Brauman und C. Djerassi, *Tetrahedron* [London], im Druck.*

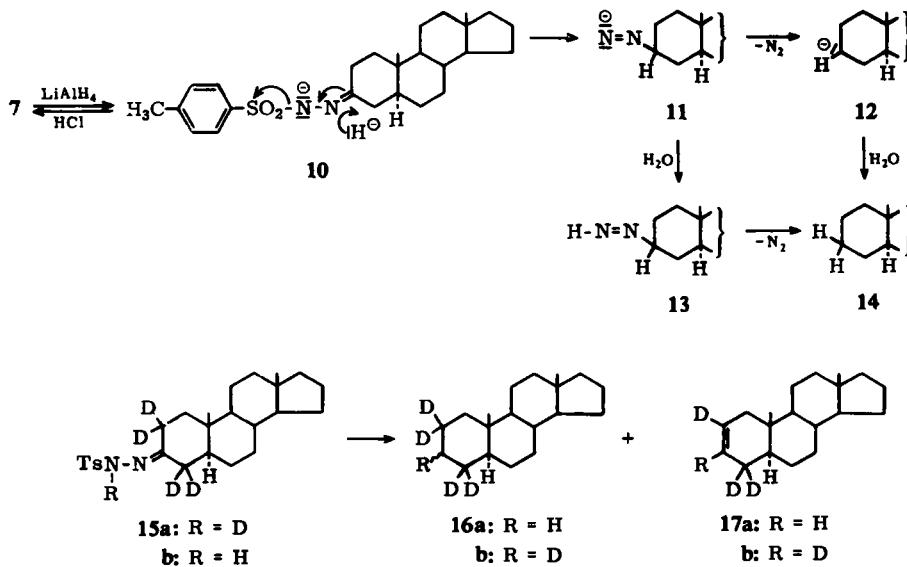
8) *H. Audier, M. Fetizon und W. Vetter, Bull. Soc. chim. France 1963, 1971.*

Der Deuteriumgehalt des Androstans **8a** zeigt, daß bei der Zersetzung des Reaktionsgemisches mit schwerem Wasser ein Deuteriumatom in das Reduktionsprodukt inkorporiert wird. Somit muß im Laufe der Reduktion ein Zwischenprodukt entstehen, das gegen Lithiumaluminiumhydrid stabil ist, mit Wasser jedoch unter Aufnahme eines H-Atoms reagiert.

Für die Aufklärung des Mechanismus der Tosylhydrazone reduktion wurden die einzelnen Reaktionsschritte eingehend untersucht.

Da das an den tosylierten Stickstoff gebundene H-Atom aciden Charakter besitzt, bilden Tosylhydrazone mit starken Basen Salze⁹⁾. Läßt man 5α -Androstanon-(3)-tosylhydrazone (**7a**) bei Raumtemperatur mit einer Suspension von LiAlH₄ in Dioxan reagieren, so wird in wenigen Minuten ein Moläquivalent Wasserstoff freigesetzt. Nach Zusatz von verd. Salzsäure läßt sich das Tosylhydrazone quantitativ zurückgewinnen. Im Gegensatz zu der Salzbildung, die sich schon beim Mischen der Reaktionskomponenten abspielt, verläuft die eigentliche Reduktion des Tosylhydrazons erst bei Temperaturen oberhalb von 70° mit merklicher Geschwindigkeit. Im ersten Reaktionsschritt entsteht also das Anion **10** des Tosylhydrazons.

Um sicher zu sein, daß das an den Stickstoff gebundene Wasserstoffatom nicht im Reduktionsprodukt auftritt, wurde $[N.2.2.4.4-d_5]5\alpha$ -Androstanon-(3)-tosylhydrazone (**15a**)¹⁰⁾ mit einem Überschuß von Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Nach dem Zusatz von Wasser ließ sich $[2.2.4.4-d_4]5\alpha$ -Androstan (**16a**, 8% d_3 ; 92% d_4) isolieren. Der Deuteriumgehalt von **16a** beweist, daß das ursprünglich am N befindliche Deuterium nicht im reduzierten Steroid auftritt.



9) a) *J. W. Powell und M. C. Whiting*, *Tetrahedron* [London] **7**, 305 (1959); b) *L. Friedmann und H. Shechter*, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 5512 (1959).

10) Der Deuteriumgehalt konnte wegen der thermischen Instabilität des Tosylhydrazons nicht massenspektrometrisch bestimmt werden.

Wie die oben beschriebenen Reduktionsversuche zeigen, wird nur ein D-Atom von LiAlD_4 in das Reaktionsprodukt eingeführt. Zum Beweis, daß die α -Stellungen des Anions **10** sich nicht an der Reaktion beteiligen, wurde das α -deuterierte Tosylhydrazen **15b** mit LiAlH_4 reduziert. Der Deuteriumgehalt des Androstan **16a** (11% d₃; 89% d₄) war derselbe wie der des als Ausgangsstoff dienenden [2.2.4.4-d₄]5 α -Androstanon-(3) (11% d₃; 89% d₄), so daß die α -Stellungen nicht in die Reaktion einbezogen sein können.

Da ein Wasserstoffaustausch nicht stattfindet, dürfte das H- bzw. D-Atom aus dem Reduktionsmittel durch eine Addition an die C=N-Gruppierung von **10** in das Produkt eingeführt werden. Gleichzeitig wird das Sulfinat-Ion nach einem $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Mechanismus eliminiert, so daß das Anion **11** entsteht. Diimid-Anionen vom Typus **11** werden als Zwischenprodukte bei der Wolff-Kishner-Reduktion angesehen¹¹⁾. Sie spalten unter den Bedingungen dieser Reaktion spontan Stickstoff ab¹¹⁾.

Wie bereits festgestellt wurde, entsteht bei der LiAlH_4 -Reduktion von Tosylhydrazen ein gegen LiAlH_4 stabiles Zwischenprodukt, das durch Wasser unter Aufnahme eines Protons zerlegt wird. Die Zwischenstufe kann entweder das Diimid-Anion **11** oder das nach Stickstoffabspaltung gebildete Carbanion **12** sein. Beide Intermediärprodukte dürften bei der Umsetzung mit Wasser zu demselben Kohlenwasserstoff **14** führen.

Die Entscheidung zwischen den Formeln **11** und **12** für das Zwischenprodukt kann durch eine quantitative Bestimmung des Stickstoffs gefällt werden, der während der Reduktion bzw. nach dem Zusatz von Wasser zum Reaktionsgemisch frei wird. Wenn das Zwischenprodukt die Formel **11** besitzt, entsteht bei der Umsetzung mit Wasser das entsprechende Diimid **13**, das sofort unter Stickstoffverlust zu **14** zerfallen müßte¹²⁾. Falls das Anion **11** schon während der Reduktion in **12** übergeht, muß die Stickstoffentwicklung vor dem Wasserzusatz beendet sein.

Aus Tab. 1, in der die Ergebnisse der volumetrischen N_2 -Bestimmungen zusammengestellt sind, ist zu erkennen, daß der Stickstoff schon während der Reduktion, also vor dem Zusatz von Wasser abgespalten wird. Somit ist das Diimid-Anion **11** instabil und geht unter Verlust von Stickstoff in das Anion **12** über.

Tab. 1. Bestimmung des bei der Tosylhydrazenreduktion freiwerdenden Stickstoffs

Tosylhydrazen von	während der Reduktion	Moläquiv. N_2 nach Wasserzusatz
Cyclohexanon	0.94	0.04
5 α -Cholestanon-(3)	1.01	0.05
5 α -Androstanon-(3)	0.95	0.03
5 α -Androstanon-(17)	0.65 *)	0.05

*) Die Stickstoffausbeute ließ sich durch Abänderung der Reaktionsbedingungen nicht beeinflussen.

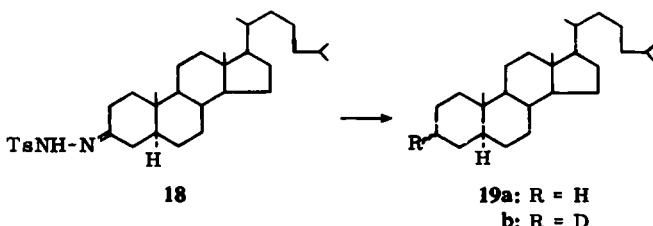
Das Zwischenprodukt wird vermutlich nicht als freies Anion vorliegen, wie es die Formel **12** vereinfacht darstellt, sondern als komplexe metallorganische Verbindung.

¹¹⁾ H. H. Szmant und C. H. Harmuth, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2909 (1964); H. H. Szmant, H. F. Harnsberger, T. J. Butler und W. P. Barie, ebenda **74**, 2724 (1952).

¹²⁾ A. Nickon und A. S. Hill, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1152 (1964).

Um Aufschluß über die Eigenschaften des Intermediärprodukts **12** zu erhalten, wurde versucht, es mit verschiedenen elektrophilen Reagenzien umzusetzen. Überraschenderweise ist das komplexe Anion **12** resistent gegen Kohlendioxyd, Aceton, Äthyljodid, Jod, Triäthyloxoniumborfluorid und Sauerstoff. Dünnschichtchromatographisch ließ sich keins der zu erwartenden Derivate nachweisen. Nach der Einwirkung von CO_2 auf das Zwischenprodukt wurde es mit Deuteriumoxyd zerlegt. Das Massenspektrum des resultierenden $[3\ddot{\xi}\text{-d}_1]5\alpha\text{-Androstans}$ (**8a**, 20% d_0 ; 80% d_1) zeigte den normalen Deuteriumgehalt. $5\alpha\text{-Androstan-3-carbonsäure}$ war nicht nachweisbar.

Die Widerstandsfähigkeit der Zwischenstufe **12** gegen elektrophile Reagenzien liegt vermutlich an der geringen Löslichkeit der komplexen metallorganischen Verbindung in organischen Lösungsmitteln. Bei der Reduktion eines Tosylhydrazons mit einer klaren Lösung von LiAlH_4 in Äther oder Dioxan beobachtet man nämlich, daß ein körniger Niederschlag ausfällt. Die Suspension, die bei der Reduktion von $5\alpha\text{-Cholestanon-(3)-tosylhydrazon}$ (**18**) entstand, wurde mit Deuteromethanol wie auch mit Deuteroisopropylalkohol behandelt. Das resultierende Cholestan (**19**) enthielt bei beiden Versuchen nur eine geringe Menge Deuterium (9 bzw. 17%). Somit wird das Zwischenprodukt selbst von Alkoholen nur in geringem Maße zerlegt.



Um festzustellen, ob die negative Ladung bzw. die metallorganische Bindung der Zwischenstufe **12** an dem C-Atom vorliegt, das ursprünglich den Tosylhydrazinrest trug, wurde das α -deuterierte Tosylhydrazon **15b**¹³⁾ mit LiAlH_4 reduziert und die Reaktionsmischung mit D_2O zersetzt. Der Deuteriumgehalt des Reaktionsprodukts (**16b**, 29% d_4 ; 71% d_5) beweist, daß das Kohlenstoffatom der Iminogruppe in **15b** auch das reaktive Zentrum des Zwischenprodukts ist.

Wenn die Tosylhydrazonreduktion nicht wie üblich mit einem großen Überschuß, sondern mit einer geringeren als der stöchiometrischen Menge LiAlH_4 ausgeführt wird, verläuft die Reaktion anders. Reduziert man $5\alpha\text{-Androstanon-(3)-tosylhydrazon}$ (**7a**) mit 0.5 Moläquivalenten LiAlH_4 und zersetzt die Reaktionsmischung mit D_2O , so entstehen in geringer Ausbeute (ca. 7%) die deuteriumfreien Kohlenwasserstoffe **8b** und **9b**. Der größte Teil (90%) des Tosylhydrazons **7a** wird nicht umgesetzt und läßt sich zurückgewinnen.

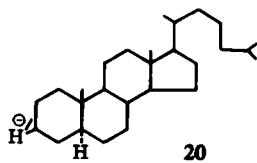
Bei niedriger Konzentration des Hydrids tritt also kein Zwischenprodukt auf, das durch D_2O zersetzt wird. Da die geringen Ausbeuten an **8b** und **9b** für weitere Untersuchungen zuviel Ausgangsstoff erfordert hätten, wurde die Reduktion mit niedriger Hydridkonzentration in folgender Weise variiert: Zu einer 1-proz. Lösung des Tosyl-

¹³⁾ Deuteriumgehalt des als Ausgangsstoff dienenden [2.2.4.4]5 α -Androstanons-(3) 11% d_3 ; 89% d_4 .

hydrazons **7a** in siedendem Dioxan fügte man unter starkem Rühren nach und nach sehr kleine Anteile LiAlH₄. Das Hydrid wurde jeweils unmittelbar nach dem Zusatz verbraucht, solange das Tosylhydrazen im Überschuß vorlag. Erst gegen Ende der Reaktion, als das meiste Tosylhydrazen verbraucht war, reicherte sich LiAlH₄ an. Insgesamt wurde ein 10-facher Überschuß an LiAlH₄ angewandt. Die Zersetzung des überschüssigen Hydrids mit D₂O führte zu *5α*-Androstan (8) mit der isotopischen Zusammensetzung: 57% d₀ (**8b**); 43% d₁ (**8a**).

Der monodeuterierte Anteil (**8a**) entstand durch die Reaktion des Zwischenprodukts **12** mit dem Deuteriumoxyd. Für die Bildung des deuteriumfreien Produkts muß man jedoch einen anderen Reaktionsweg annehmen.

Da das Tosylhydrazen zu Beginn der Reduktion in großem Überschuß vorliegt, könnte es Protonen auf bereits gebildetes Zwischenprodukt **12** übertragen. Um diese Möglichkeit zu untersuchen, wurde das Tosylhydrazen **18** mit LiAlH₄ reduziert und die Reaktionsmischung anschließend mit [N-d₁]*5α*-Androstanon-(3)-tosylhydrazen (**7b**) versetzt. Der Deuteriumgehalt des Reaktionsprodukts **19** (93% d₀; 7% d₁) zeigt, daß zumindest ein Teil des Zwischenprodukts **20** mit dem N-deuterierten Tosylhydrazen **7b** reagiert hat, da 7% **19b** entstanden sind.



Ein hoher Deuteriumgehalt von **19** war nicht zu erwarten, weil das Anion **20** im Laufe der Reaktion als schwer löslicher Komplex ausfällt, der, wie oben beschrieben, selbst gegen Alkohole ziemlich unempfindlich ist.

Einen weiteren Hinweis auf die Zersetzung des Zwischenprodukts durch unverändertes Tosylhydrazen gibt der folgende Versuch: Das *N*-deuterierte Tosylhydrazen **7b** wurde in der oben beschriebenen Weise mit einer stark verdünnten LiAlH₄-Lösung reduziert. Der Deuteriumgehalt des Produkts **8** (65% d₀; 35% d₁) zeigt, daß die Zwischenstufe **12** teilweise mit dem Ausgangsstoff reagiert¹⁴⁾.

Von praktischem Interesse sind die Versuche mit niedrigen Hydridkonzentrationen für die Einführung von zwei geminalen Deuteriumatomen mit Hilfe der Tosylhydrazenreduktion. Einen optimalen Gehalt an Dideuteroverbindung wird man nur dann erhalten, wenn LiAlD₄ in jedem Stadium der Reduktion in großem Überschuß vorliegt. Es wäre also unklug, bei großen Ansätzen eine Lösung des Deuterids zu dem Tosylhydrazen hinzutropfen.

Der noch zu erörternde Mechanismus der Oleinbildung bei der Reduktion mit LiAlH₄ unterscheidet sich wesentlich von dem Reaktionsweg, auf dem die gesättigten Produkte entstehen. Somit soll zunächst der Verlauf der Tosylhydrazenreduktion mit Natriumborhydrid²⁾ beschrieben werden, der ebenfalls mit deuterierten Reagenzien aufgeklärt wurde.

Die Umsetzung von *5α*-Cholestanon-(3)-tosylhydrazen (**18**) mit Natriumbordeuterid führte zu [3-*d*-1]*5α*-Cholestan (**19b**, 20% d₀; 80% d₁)¹⁵⁾. Ein H-Atom der entstehenden

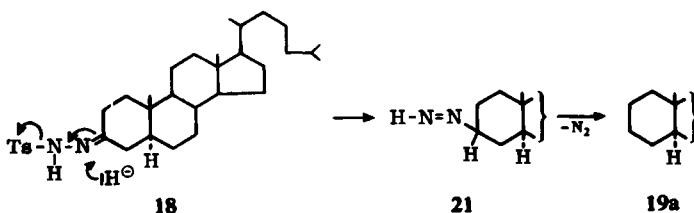
¹⁴⁾ Es ist kaum anzunehmen, daß LiAlH₄ das Tosylhydrazen reduziert, ohne vorher das acide an den Stickstoff gebundene Proton abzulösen. Eine intramolekulare Inkorporation von Deuterium ist daher unwahrscheinlich.

¹⁵⁾ Die schlechte isotopische Reinheit des Produkts spiegelt den Deuteriumgehalt des verwandten NaBD₄ wider.

CH_2 -Gruppe wird also von dem Hydrid geliefert. Bei der Reduktion von **18** mit NaBH_4 und der anschließenden Zersetzung des überschüssigen Hydrids mit schwerem Wasser und Deuteroeisessig entstand deuteriumfreies Cholestan (**19a**). Im Gegensatz zur Reduktion mit LiAlH_4 nimmt das Produkt bei der Zersetzung der Reaktionsmischung mit D_2O also kein Deuterium auf. Zur Kontrolle wurde das Tosylhydrazon **18** mit NaBD_4 reduziert und das überschüssige Deuterid mit D_2O und DOAc zersetzt. Die isotopische Zusammensetzung des Produkts **19b** ($19\% \text{ d}_0$; $81\% \text{ d}_1$) bestätigt das Ergebnis der vorhergehenden Versuche.

Um die Herkunft des zweiten für die Bildung der Methylengruppe erforderlichen H-Atoms aufzuklären, wurde [*N*.2.2.4.4- $\text{d}_5]5 α -Androstanon-(3)-tosylhydrazon (**15a**)¹⁰⁾ mit NaBH_4 reduziert. Nach der Zersetzung der Reaktionsmischung mit Essigsäure ließ sich [2.2.3 ξ .4.4- d_5]5 α -Androstan (**16b**, $8\% \text{ d}_3$; $34\% \text{ d}_4$; $58\% \text{ d}_5$) isolieren. Offenbar wird das an den Stickstoff gebundene D-Atom in den Kohlenwasserstoff eingebaut. Der relativ geringe Prozentsatz an d_5 -Androstan ist aufgrund des raschen Deuteriumaustausches der N—D-Gruppierung⁵⁾ mit Spuren Feuchtigkeit verständlich.$

Da der an den Stickstoff gebundene Wasserstoff im Endprodukt wieder auftritt, kann der erste Reaktionsschritt nicht wie bei der Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion die Bildung des Tosylhydrazon-Anions sein. Wenn man bedenkt, daß NaBH_4 wesentlich schwächer basisch ist als LiAlH_4 , ist einzusehen, daß Natriumborhydrid das Tosylhydrazon reduziert, ohne zunächst das Anion zu bilden. Die Zwischenstufe **21** ist als monosubstituiertes Diimid unbeständig¹²⁾; **21** geht daher sofort unter Abspaltung von Stickstoff in **19a** über, das somit schon vor dem Zusatz von Wasser zur Reaktionsmischung gebildet wird*).



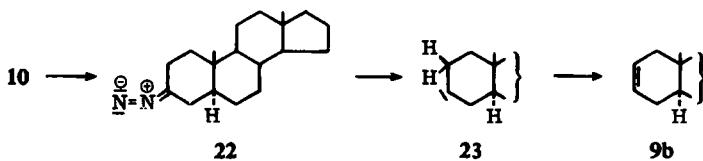
MECHANISMUS DER OLEFINBILDUNG

Neben dem gesättigten Reaktionsprodukt findet man bei der Reduktion von Tosylhydrazenen mit Lithiumaluminiumhydrid einen von Verbindung zu Verbindung wechselnden Anteil olefinischer Nebenprodukte^{2,16)}. Das *Olefin* **9b** könnte nach Art

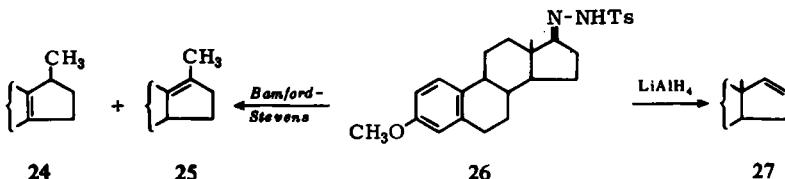
*¹⁾ *Ann. b. d. Korr.* (17. 7. 65): Nach Fertigstellung dieses Manuskripts wurde unsere Aufmerksamkeit auf zwei kürzlich erschienene Veröffentlichungen von *L. Caglioti* und *P. Graselli*, *Chim. e Ind. [Milan]* **46**, 799, 1492 (1964), gelenkt, in denen nachgewiesen wird, daß bei kurzzeitiger Reduktion mit NaBH_4 in kaltem verd. Methanol substituierte Tosylhydrazide als Zwischenprodukte auftreten. Solche thermisch instabile Zwischenstufen konnten wir bei den Reduktionen in siedendem Dioxan nicht fassen. Die intermediäre Bildung eines Tosylhydrazids bedeutet, daß bei tiefen Temperaturen und in Gegenwart von Wasser der Angriff des Natriumborhydrids und die Abspaltung der Sulfinsäure nicht synchron, sondern nacheinander erfolgen.

¹⁶⁾ *T. Nambara* und *K. Hirai*, *Chem. pharmac. Bull. [Tokio]* **12**, 836 (1964).

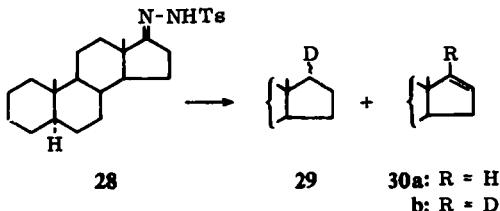
einer Bamford-Stevens-Reaktion¹⁷⁾ entstehen, die ausgehend von dem Anion **10** in aprotischen Lösungsmitteln über die Zwischenstufen **22** und **23** verläuft¹⁸⁾.



Gegen diese Annahme spricht jedoch die Beobachtung von *Caglioti* und Mitarb.²⁾, daß die LiAlH₄-Reduktion von *O*-Methyl-östron-tosylhydrazen (26) zu dem an C-16 ungesättigten Produkt **27** führt, während bei der Bamford-Stevens-Reaktion von **26** unter Wanderung der angularen Methylgruppe die Isomeren **24** und **25** entstehen¹⁹⁾.



Die Bilanz der Wasserstoffatome bei der Olefinbildung wurde wieder mit deuterierten Reagenzien untersucht. Bei der Reduktion von *5*α-Androstanon-(17)-tosylhydrazen (28) mit LiAlD₄ entstehen neben dem deuterierten Androstan **29** 43% des deuterium-freien Olefins **30a**.



Reduziert man das Tosylhydrazen **28** mit LiAlH₄ und zersetzt die Reaktionsmischung mit D₂O, so findet sich in dem Produkt der deuterierte ungesättigte Kohlenwasserstoff **30b** (14% d₀; 86% d₁).

Die Stellung des Deuteriums an C-17 ergibt sich aus dem Vergleich der 100-MHz-NMR-Spektren von **30a** und **30b**. Das Spektrum von **30a** weist zwei Oktette mit $\delta = 5.68$ ppm ($J = 6.0, 2.8, 1.3$ Hz) und $\delta = 5.85$ ppm ($J = 6.0, 2.0, 1.2$ Hz) auf²⁰⁾.

Unter der Voraussetzung, daß die Wechselwirkung der vicinalen Protonen an C-16 und C-17 größere Kopplungskonstanten verursacht als die allylische Kopplung der Protonen an C-15 und C-17, kann das bei 5.85 ppm zentrierte Oktett dem H-Atom an C-17 zugeordnet werden. Da diese Resonanz in dem Spektrum von **30b** wegfällt, muß das Deuterium an C-17 gebunden sein.

17) *W. R. Bamford* und *T. S. Stevens*, J. chem. Soc. [London] 1952, 4735.

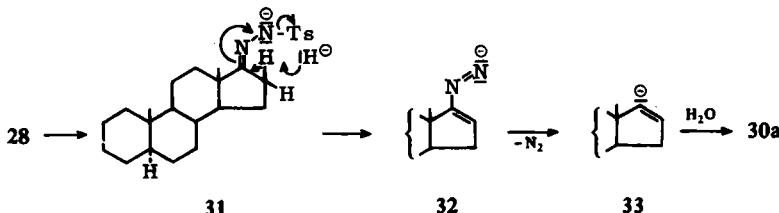
18) *J. W. Powell* und *M. C. Whiting*, Tetrahedron [London] 12, 168 (1961); *L. Friedmann* und *H. Shechter*, J. Amer. chem. Soc. 81, 5512 (1959); 82, 1002 (1960); s. auch Fußnote 9a).

19) *W. F. Johns*, J. org. Chemistry 26, 4583 (1961).

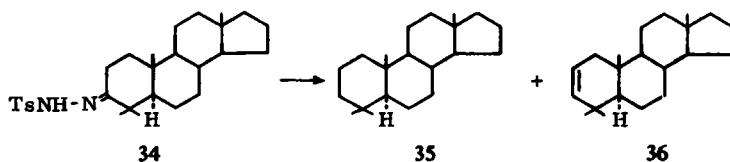
20) Tetramethylsilan als innerer Standard.

Die Einführung von schwerem Wasserstoff in das olefinische Reduktionsprodukt bei der Aufarbeitung mit D_2O zeigt, daß im Verlauf der Reaktion ein H-Atom aus Ring D von **28** abgespalten wird, denn der Steroidrest von **28** enthält dieselbe Anzahl H-Atome wie **30a**. Da bei der Bamford-Stevens-Reaktion keine Wasserstoffatome mit den Reaktionspartnern ausgetauscht werden¹⁸⁾, muß das Olefin nach einem anderen Mechanismus entstehen.

Der nachfolgende Reaktionsweg steht mit dem experimentellen Befund im Einklang: Das Hydrid löst ein α -ständiges Proton des Anions **31** ab, wobei gleichzeitig das Sulfinat-Ion herausgestoßen wird. Über das intermediär auftretende Diimid-Anion **32** entsteht dann das Carbanion **33**, das vermutlich analog zu **12** als komplexe metallorganische Verbindung vorliegt. Bei der Reaktion mit Wasser wird schließlich das Olefin **30a** unter Aufnahme eines Protons gebildet.



Um den Einfluß von α -Substituenten auf das Ausmaß der Olefinbildung bei der Tosylhydrazonreduktion zu untersuchen, wurde 4,4-Dimethyl-5 α -androstanon-(3)-tosylhydrazone (**34**) mit $LiAlH_4$ reduziert. Wie ein Gaschromatogramm zeigte, enthielt das Reaktionsprodukt eine Mischung aus 69 % **35** und 31 % **36**.



Der Vergleich der Olefinausbeuten bei der Reduktion von 5 α -Androstanon-(3)-tosylhydrazon und seinem Dimethyllderivat (Tab. 2, 2. Spalte) zeigt, daß die beiden Methylgruppen in 4-Stellung den Prozentsatz an Olefin erheblich erhöhen. Offenbar behindern die α -ständigen Methylgruppen den Angriff des Hydrids an der Iminogruppe, so daß es in verstärktem Maße eines der α -ständigen H-Atome ablöst.

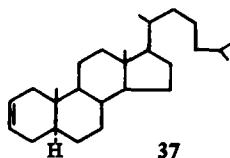
Tab. 2. Relativer Anteil an Olefin im Reaktionsprodukt bei Reduktion von Tosylhydrazen mit $LiAlH_4$

Tosylhydrazon von	hohe $LiAlH_4$ -Konzentration	% Olefin niedrige $LiAlH_4$ -Konzentration
5 α -Androstanon-(3)	5	48
5 α -Cholestanon-(3)	5	
5 α -Cholestanon-(7)	Spur	
4,4-Dimethyl-5 α -androstanon-(3)	31	73
5 α -Androstanon-(17)	43	62

Die ausgeprägte Oleinbildung bei der Reduktion des 17-Tosylhydrazons dürfte auf sterischer Hinderung durch die angulare Methylgruppe an C-13 beruhen. 5α -Cholestanon-(7)-tosylhydrazone, das keinen axialen Substituenten in der α -Stellung besitzt, verhält sich bei der Reduktion wie die Tosylhydrazone der nicht α -substituierten 3-Ketosteroide.

Ein zweiter Faktor, der das Ausmaß der Oleinbildung beeinflußt, ist die LiAlH_4 -Konzentration. Aus Tab. 2 ist ersichtlich, daß eine niedrige Hydridkonzentration den relativen Anteil an ungesättigtem Reaktionsprodukt erhöht. Diese Beobachtung kann so gedeutet werden, daß das zunächst gebildete Tosylhydrazon-Anion 10 nach dem Mechanismus einer Bamford-Stevens-Reaktion zum Olefin zerfällt, bevor es durch das Hydrid angegriffen wird.

Um zu prüfen, ob eine Bamford-Stevens-Reaktion unter den bei der Reduktion angewandten Bedingungen ablaufen kann, wurde das Lithiumsalz von 5α -Cholestanon-(3)-tosylhydrazone (18) in Dioxan erhitzt. Nach 1.5 Stunden war der Ausgangsstoff zersetzt. Als Produkt ließ sich 5α -Cholesten-(2) (37) in hoher Ausbeute isolieren²¹⁾. Zum Beweis, daß bei der Reduktion mit niedriger Hydridkonzentration eine Bamford-Stevens-Reaktion auftritt, wurde das α -deuterierte Tosylhydrazone 15b unter diesen Bedingungen reduziert. Das ungesättigte Produkt enthielt 6% [2.3.4.4-d₄]5 α -Androsten-(2) (17b)²²⁾. Wie der Mechanismus der Bamford-Stevens-Reaktion es verlangt, ist ein D-Atom von C-2 nach C-3 gewandert.



37

Aus Tab. 2 geht hervor, daß die Bildung des ungesättigten Produkts sowohl durch Substitution einer der α -Stellungen als auch durch Erniedrigung der Hydridkonzentration begünstigt wird. Obwohl beide Faktoren in derselben Richtung wirken, sind die Reaktionsmechanismen grundverschieden.

STEREOCHEMISCHER VERLAUF

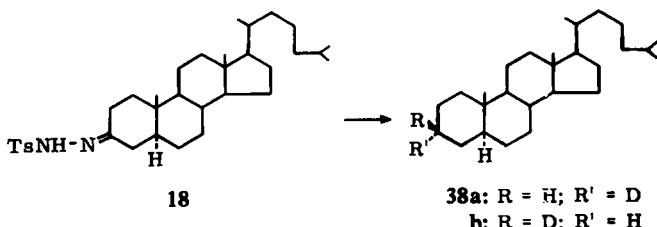
Um festzustellen, ob die Tosylhydrazonreduktion mit deuterierten Reagenzien eine stereospezifische Einführung von Deuterium in das Steroidgerüst erlaubt, wurde 5α -Cholestanon-(3)-tosylhydrazone (18) mit LiAlD_4 reduziert. Das IR-Spektrum des Produkts zeigte Banden bei 2130 (mittel), 2155 (stark) und 2172/cm (schwach). Die Absorption bei 2172/cm fehlt bei reinem [3 α -d₁]5 α -Cholestan (38a), während die Bande bei 2130/cm im Spektrum des 3 β -Epimeren 38b nicht auftritt²³⁾. Aus dem Vergleich mit IR-Spektren von Mischungen der reinen Epimeren 38a und 38b²³⁾ war zu ersehen, daß das Produkt der Deuterid-Reduktion von 18 die Epimeren in der Zusammensetzung

²¹⁾ Weitere Beispiele von Bamford-Stevens-Reaktionen, die unter sehr milden Bedingungen abliefen, wurden nach Abschluß dieser Arbeit veröffentlicht von G. M. Kaufmann, J. A. Smith, G. G. Vander Stow und H. Shechter, J. Amer. chem. Soc. 87, 935 (1965).

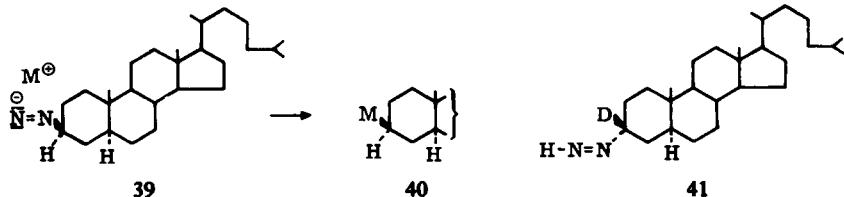
²²⁾ Der geringe Gehalt an d₄-Olefin ist auf den Austausch der D-Atome des Tosylhydrazons mit Spuren Feuchtigkeit zu Beginn der Reaktion zurückzuführen, denn das Medium wird nach dem ersten LiAlH_4 -Zusatz basisch. Das Hydrid reicht jedoch nicht aus, um das Lösungsmittel vollständig zu trocknen.

²³⁾ E. J. Corey, M. G. Howell, A. Boston, R. L. Young und R. A. Sneed, J. Amer. chem. Soc. 78, 5036 (1956).

zung $\alpha : \beta = 7 : 3$ enthielt. Die LiAlH₄-Reduktion von **18** mit anschließender Zersetzung der Reaktionsmischung mit D₂O führte zu dem umgekehrten Verhältnis, $\alpha : \beta = 3 : 7$ (Fehlergrenze $\pm 10\%$).



Aus der Stellung des Deuteriums in den Reduktionsprodukten folgt, daß das Hydrid bevorzugt von der α -Seite her angreift. Das als Zwischenprodukt auftretende Diimid-Anion besitzt dann in erster Linie die Konfiguration 39 und zerfällt sofort unter weitgehender Retention der Konfiguration an C-312, 24) zu der metallorganischen Verbindung 40.



Überraschend ist der stereochemische Verlauf der Tosylhydrazonreduktion mit Natriumborodeuterid. Das Reduktionsprodukt enthält die Epimeren im Verhältnis $\alpha : \beta = 3 : 7$. Im Gegensatz zu LiAlH_4 greift NaBH_4 also bevorzugt von der β -Seite an. Nach den bisherigen Erfahrungen mit Alkyldiimiden²⁴⁾ sollte man erwarten, daß das Zwischenprodukt **41** bei der Stickstoffabspaltung racemisiert. Da das β -Epimere **38b** jedoch im Überschuß entsteht, kann bei dem Zerfall von **41** kein freies Radikal auftreten. Die neue C—H-Bindung muß gleichzeitig mit der Lösung der C—N-Bindung entstehen. Der Grund für die bevorzugte Bildung des einen Epimeren könnte auch darin liegen, daß das Diimid **41** so kurzlebig ist, daß es zerfällt, bevor das voluminöse BD_4^- sich von der β -Seite des Moleküls entfernt hat.

Da die deuterierten Reaktionsprodukte nur eine geringe optische Reinheit besitzen, eignet sich die Tosylhydrazonreduktion — zumindest bei sterisch ungehinderten Verbindungen — nicht sonderlich für die stereospezifische Deuteriumeinführung.

Wir danken Herrn Dr. *H. Budzikiewicz* und Herrn *J. W. Smith* für die Aufnahme der Massenspektren und Herrn *E. Meier* für die Entwicklung der Apparatur zur quantitativen Stickstoffbestimmung. Herrn Dr. *R. H. Shapiro* sind wir dankbar für Vorversuche bei der Aufklärung des stereochemischen Verlaufs der Tosylhydrazonreduktion und Herrn Prof. Dr. *J. I. Brauman* für wertvolle Anregungen. Den *National Institutes of Health, U. S. Public Health Service*, und der *Stiftung Volkswagenwerk* danken wir für die finanzielle Förderung, der Fa. *Syntex S. A.* (Mexico) für die als Ausgangsstoffe verwandten Steroide.

24) *D. J. Cram und J. S. Bradshaw, J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1108 (1963); *D. J. Cram, J. S. Bradshaw, W. Lwowski und G. R. Knox, ebenda* **84**, 2832 (1962).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Massenspektren wurden mit dem Massenspektrometer No 21-103C der Fa. Consolidated Electrodynamics Corp. aufgenommen. Die Mikroanalysen führten die Herren *E. Meier* und *J. Consul* aus.

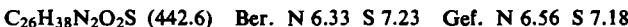
[4-d₁]*Cyclohexanon* (4): 1.0 g *Cyclohexanol-(1)-on-(4)-tosylhydrazon* (3)³⁾ wird in eine Lösung von 0.4 g *LiAlD*₄ in 30 ccm trockenem Tetrahydrofuran eingetragen. Man kocht 24 Stdn. unter Rückfluß, fügt anschließend Wasser und 5n HCl hinzu und extrahiert mit 100 ccm Äther. Die organische Phase wird mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vorsichtig eingeengt. Die Destillation des Rückstands führt zu 170 mg [4ξ-d₁]*Cyclohexanol*, das bei der Jones-Oxydation^{3,4)} [4-d₁]-*Cyclohexanon* (4, 2% d₀; 96% d₁; 2% d₂) ergibt.

5a-*Androstandion-(3,11)-3-tosylhydrazon* (5): Eine Lösung von 60 mg 5a-*Androstan-dion-(3,11)* und 42 mg *Tosylhydrazin* in 1.5 ccm Methanol läßt man 25 Min. bei Raumtemperatur stehen. Beim Abkühlen auf -10° kristallisieren 85 mg (92%) des Tosylhydrazons 5 vom Schmp. 173-179° (Zers.) aus. Das IR-Spektrum zeigt außer der Carbonylbande (5.85 μ) die Absorptionen der C=N- (6.1 μ) und der SO₂-Gruppe (8.58 μ).



[3ξ-d₁]*5a-Androstanon-(11)* (6): 20 mg *LiAlD*₄ und 30 mg des Tosylhydrazons 5 versetzt man mit 5 ccm Tetrahydrofuran und kocht 24 Stdn. unter Rückfluß. Nach der Zersetzung des überschüss. Deuterids mit Wasser setzt man 4 ccm 5n HCl zu und extrahiert das Reaktionsprodukt mit Äther. Die äther. Phase wird mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und abgedampft. Den Rückstand (20 mg) löst man in 0.5 ccm Aceton und oxydiert 2 Min. mit einer Lösung von 8 mg CrO₃ in 0.04 ccm 20-proz. Schwefelsäure. Nach der üblichen Aufarbeitung gibt man das Oxydationsprodukt auf eine Aluminiumoxydsäule (4 g, neutral, Akt.-St. III) und eluiert mit Hexan. Das Eluat wird abgedampft und der Rückstand aus wäßr. Methanol umkristallisiert. Man erhält 10 mg (54%) 6 (3% d₀; 95% d₁; 2% d₂). Schmp. 50-52°.

5a-*Androstanon-(3)-tosylhydrazon* (7a): Eine Lösung von 500 mg 5a-*Androstanon-(3)* und 480 mg *Tosylhydrazin* in 10 ccm Methanol wird 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisieren 780 mg (97%) des Tosylhydrazons 7a. Schmp. 166-168° (Zers.).



Reduktion der Tosylhydrazone mit *LiAlH*₄ bzw. *LiAlD*₄

Allgemeine Arbeitsweise: 50 mg des Tosylhydrazons und 50 mg *LiAlH*₄ (*LiAlD*₄) werden in 3 ccm trockenem Dioxan suspendiert und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen setzt man vorsichtig einige Tropfen H₂O (D₂O) zu, filtriert den Hydroxydniederschlag ab und wäscht ihn gründlich mit 30 ccm Äther. Das Filtrat wird abgedampft, der Rückstand in Hexan aufgenommen und auf eine Aluminiumoxydsäule (6 g, neutral, Akt.-St. II) gegeben. Man eluiert mit 30 ccm Hexan und dampft anschließend das Eluat zur Trockne ab. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung für die analytischen Untersuchungen eingesetzt.

Reduktion von 5a-*Androstanon-(3)-tosylhydrazon* (7a): Umsetzung mit *LiAlH*₄ und nachfolgende Zersetzung mit D₂O führten zu [3ξ-d₁]*5a-Androstan* (8a, 17% d₀; 83% d₁) und [3-d₁]*5a-Androsten-(2)* (9a, 12% d₀; 88% d₁). Die gaschromatographische Analyse des Produkts mit einer 20-proz. Diäthylenglykolsuccinat-Säule bei 170° zeigte 95% 8a (Retentionszeit 8.2 Min.) und 5% 9a (10.5 Min.).

[2.2.4.4-d₄]*5a-Androstanon-(3)*: 1.0 g 5a-*Androstanon-(3)* in 30 ccm CH₃OD wird mit 1.0 g CH₃ONa und 4.5 ccm D₂O versetzt. Man kocht die Lösung 2 Stdn. unter Rückfluß und dampft

anschließend i. Vak. bis zur Trockne ab. Der Rückstand wird erneut in 25 ccm CH_3OD und 2 ccm D_2O 14 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen filtriert man die Kristalle ab, wäscht sie mit CH_3OD sowie D_2O alkalifrei und erhält 940 mg [2.2.4.4- d_4]5a-*Androstanon-(3)* (89 % d_4 ; 11 % d_3). Schmp. 101°. Durch Einengen der Mutterlauge lassen sich noch weitere 60 mg Keton vom Schmp. 99° isolieren. Ausb. 99 %.

[N.2.2.4.4- d_5]5a-*Androstanon-(3)-tosylhydrazon* (15a): 75 mg *Tosylhydrazin* werden in 4 ccm CH_3OD gelöst. Nach 5 Min. setzt man 100 mg [2.2.4.4- d_4]5a-*Androstanon-(3)* zu und erhitzt 5 Min. unter Rückfluß. Beim Abkühlen kristallisieren 148 mg (92 %) 15a vom Schmp. 166° (Zers.)¹⁰.

*Reduktion von [N.2.2.4.4- d_5]5a-*Androstanon-(3)-tosylhydrazon* (15a):* Aus 50 mg 15a entstanden mit LiAlH_4 20 mg [2.2.4.4- d_4]5a-*Androstan* (16a, 8 % d_3 ; 92 % d_4).

[2.2.4.4- d_4]5a-*Androstanon-(3)-tosylhydrazon* (15b): Zu 60 mg 15a, gelöst in 0.5 ccm Dioxan, fügt man 2 ccm CH_3OH und tropft unter Umschütteln bis zur beginnenden Trübung Wasser. Beim Abkühlen auf -10° kristallisieren 50 mg 15b¹⁰. Schmp. 166° (Zers.).

*Reduktion von [2.2.4.4- d_4]5a-*Androstanon-(3)-tosylhydrazon* (15b):* 50 mg 15b ergaben mit LiAlH_4 20 mg [2.2.4.4- d_4]5a-*Androstan* (16a, 11 % d_3 ; 89 % d_4). Bei der Zersetzung der Reaktionsmischung mit D_2O entstand dieselbe Menge [2.2.3 $\ddot{\text{e}}$.4.4- d_5]5a-*Androstan* (16b, 29 % d_4 ; 71 % d_3).

Quantitative Stickstoffbestimmung: 0.05 mMol *Tosylhydrazin* und 40 mg LiAlH_4 werden in 1 ccm Dioxan unter stickstofffreiem Wasserstoff 1/2 Stde. bei 90° gerührt. Anschließend kühlte man auf 0° ab und treibt den Wasserstoff und die Reaktionsgase mit stickstofffreiem CO_2 nacheinander durch Kupferoxyd und Kupfer, die auf 800° erhitzt sind, in ein mit Kalilauge gefülltes Azotometer. Sobald das Gasvolumen in dem Auffanggefäß konstant bleibt, erwärmt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur und fügt wasserhaltiges Dioxan hinzu. Das freiwerdende Gas wird wiederum mit CO_2 in das Azotometer übergetrieben. Die Ergebnisse der N_2 -Bestimmungen sind in Tab. 1 aufgeführt.

*Reduktion von 5a-*Cholestanon-(3)-tosylhydrazon* (18)² mit LiAlH_4 und anschließende Behandlung mit Deuteroalkoholen:* 50 mg 18² werden mit 50 mg LiAlH_4 in 3 ccm Dioxan 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen setzt man 0.5 ccm CH_3OD bzw. 0.5 ccm $(\text{CH}_3)_2\text{CHOD}$ zu und röhrt 3 Stdn. Anschließend werden einige Tropfen Wasser zugesetzt. Die übliche Aufarbeitung führte zu 28 mg 5a-*Cholestan* (19) mit 9 bzw. 17 % d_1 -Gehalt.

*Reduktion von 5a-*Androstanon-(3)-tosylhydrazon* (7)*

a) *Mit weniger als der stöchiometrischen Menge LiAlH_4 :* Bei der Reduktion von 500 mg 7a mit 11 mg LiAlH_4 (0.5 Moläquiv.) und anschließender Zersetzung mit D_2O entstanden 21 mg eines Kohlenwasserstoffgemisches. Die gaschromatographische Analyse mit einer 20-proz. Diäthylenglykolsuccinat-Säule bei 170° zeigte, daß 5a-*Androstan* (8b, Retentionszeit 8.2 Min.) und 5a-*Androsten-(2)* (9b, Retentionszeit 10.5 Min.) im Verhältnis 3 : 7 vorlagen. Nach dem Massenspektrum enthielten beide Kohlenwasserstoffe kein Deuterium.

b) *Unter Aufrechterhaltung einer niedrigen Hydridkonzentration:* Zu einer auf 95° erhitzten Lösung von 100 mg 7a in 10 ccm Dioxan wird unter starkem Rühren ca. 1 mg LiAlH_4 hinzugefügt. Man kocht 10 Min. unter Rückfluß und setzt wieder ca. 1 mg Hydrid zu. Innerhalb von 5 Stdn. werden so nach und nach 30 mg LiAlH_4 eingetragen. Anschließend wird mit D_2O zerstellt und das Kohlenwasserstoffgemisch (50 mg) in der oben beschriebenen Weise isoliert. Gaschromatogramm und Massenspektrum zeigten, daß das Produkt zu 52 % aus 5a-*Androstan* (8, 57 % d_0 ; 43 % d_1) und zu 48 % aus 5a-*Androsten-(2)* (9, 83 % d_0 ; 17 % d_1) besteht.

Die Reduktion von 100 mg **7b** (Darstellung nachstehend) mit $LiAlH_4$ unter denselben Bedingungen und die anschließende Zersetzung mit Wasser führte zu 48 mg einer Mischung aus 52% *5a-Androstan* (**8**, 65% d_0 ; 35% d_1) und 48% *5a-Androsten-(2)* (**9**, 67% d_0 ; 33% d_1).

[N-d₁]5a-Androstanon-(3)-tosylhydrazon (7b): 180 mg des Tosylhydrazons **7a** in 2 ccm trockenem Dioxan werden mit 5 ccm CH_3OD versetzt. Man tropft unter Umschütteln bis zur beginnenden Trübung D_2O hinzu. Beim Abkühlen kristallisieren 160 mg **7b**¹⁰. Schmp. 166° (Zers.).

Reduktion von 5a-Cholestanon-(3)-tosylhydrazon (18) mit LiAlH₄ und anschließende Behandlung mit [N-d₁]5a-Androstanon-(3)-tosylhydrazon (7b): 50 mg **18** werden mit 10 mg $LiAlH_4$ in 2 ccm Dioxan 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen setzt man 150 mg **7b** hinzu und röhrt 20 Stdn. Die übliche Aufarbeitung mit H_2O führt zu 30 mg *5a-Cholestan* (**19**) der Zusammensetzung 93% d_0 und 7% d_1 .

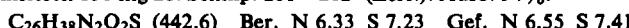
Reduktion der Tosylhydrazone mit NaBH₄ bzw. NaBD₄

Allgemeine Arbeitsweise: 50 mg des Tosylhydrazons und 50 mg $NaBH_4$ ($NaBD_4$) werden in 3 ccm trockenem Dioxan 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man zersetzt das überschüss. Hydrid mit Essigsäure, fügt 10 ccm Äther hinzu und schüttelt mit 2 n $NaHCO_3$ aus. Die äther. Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und abgedampft. Den Rückstand löst man in wenig Hexan und bringt ihn auf eine Aluminiumoxydsäule (10 g, neutral, Akt.-St. II). Das Reduktionsprodukt wird mit 30 ccm Hexan eluiert und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels analysiert.

Reduktion von 5a-Cholestanon-(3)-tosylhydrazon (18): **18** lieferte mit $NaBD_4$ [$3\xi-d_1$]5a-Cholestan (**19b**, 20% d_0 ; 80% d_1) in 82-proz. Ausb., mit $NaBH_4$ und nach anschließender Zersetzung des überschüss. Hydrids mit D_2O und Deuteroessigsäure deuteriumfreies *5a-Cholestan* (**19a**). Die Umsetzung von **18** mit $NaBD_4$ und die anschließende Zersetzung mit D_2O und Deuteroessigsäure lieferte [$3\xi-d_1$]5a-Cholestan (**19b**, 19% d_0 ; 81% d_1).

Reduktion von [N.2.2.4.4-d₅]5a-Androstanon-(3)-tosylhydrazon (15a) mit NaBH₄: 50 mg trockenes $NaBH_4$ werden 45 Min. in 3 ccm Dioxan gekocht und anschließend mit 50 mg **15a** umgesetzt. Nach der Zersetzung mit Essigsäure wird nach der üblichen Aufarbeitung [$2.2.3\xi.4.4-d_5$]5a-Androstan (**16b**, 8% d_3 ; 34% d_4 ; 58% d_5) isoliert. Ausb. 75%.

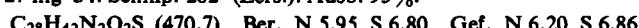
5a-Androstanon-(17)-tosylhydrazon (28): 100 mg *5a-Androstanon-(17)* und 90 mg *Tosylhydrazin* in 2 ccm Methanol werden mit 3 Tropfen Acetylchlorid versetzt. Man kocht 10 Min. unter Rückfluß und fügt tropfenweise Wasser bis zur beginnenden Trübung zu. Beim Abkühlen kristallisieren 150 mg **28**. Schmp. 201–202° (Zers.). Ausb. 94%.



Reduktion von 5a-Androstanon-(17)-tosylhydrazon (28) mit LiAlD₄ bzw. LiAlH₄: Die Umsetzung von 50 mg **28** mit 50 mg $LiAlD_4$ führte zu einer Mischung aus 11 mg [$17\xi-d_1$]5a-Androstan (**29**, 4% d_0 ; 96% d_1) und 9 mg deuteriumfreiem *5a-Androsten-(16)* (**30a**). Die Zusammensetzung aus 57% **29** (Retentionszeit 25.8 Min.) und 43% **30a** (Retentionszeit 31.5 Min.) wurde gaschromatographisch mit einer auf 230° erhitzen Apiezon-L-Säule gefunden.

Bei der Reduktion von **28** mit $LiAlH_4$ und der anschließenden Zersetzung mit D_2O entstand eine Mischung aus 57% [$17\xi-d_1$]5a-Androstan (**29**, 10% d_0 ; 83% d_1 ; 7% d_2) und 43% [$17-d_1$]5a-Androsten-(16) (**30b**, 14% d_0 ; 86% d_1).

4,4-Dimethyl-5a-androstanon-(3)-tosylhydrazon (34): 200 mg 4,4-Dimethyl-5a-androstanon-(3) und 200 mg *Tosylhydrazin* werden mit 5 ccm Methanol und 0.1 ccm Acetylchlorid versetzt und 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisieren 270 mg **34**. Wenn man die Mutterlauge einengt und in der Wärme tropfenweise mit Wasser versetzt, erhält man weitere 27 mg **34**. Schmp. 202° (Zers.). Ausb. 95%.



Reduktion von 4,4-Dimethyl-5a-androstanon-(3)-tosylhydrazon (34)

a) **Hohe $LiAlH_4$ -Konzentration:** 50 mg **34** und 50 mg $LiAlH_4$ in 3 ccm Dioxan liefern 25 mg eines Gemisches aus 69% **4,4-Dimethyl-5a-androstan (35)** und 31% **4,4-Dimethyl-5a-androsten-(2) (36)**. Die Zusammensetzung wurde gaschromatographisch mit einer 3-proz. SE-30-Säule (230°) gefunden. Die Kohlenwasserstoffe lassen sich mit Hexan auf einer mit $AgNO_3$ imprägnierten Kieselgel H-Platte präparativ trennen. Sie können aus Äthanol umkristallisiert werden. **35**²⁵: Schmp. 80–81°, $[\alpha]_D^{25}$: -7.9° ($c = 0.63$, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{36}$ (288.5) Ber. C 87.50 H 12.50 Gef. C 87.74 H 12.57

36: Schmp. 108–109°, $[\alpha]_D^{25}$: 0° ($c = 0.2$, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{34}$ (286.5) Ber. C 88.04 H 11.96 Gef. C 87.91 H 12.17

b) **Niedrige $LiAlH_4$ -Konzentration:** 100 mg **34** werden in 10 ccm Dioxan mit nach und nach zugesetzten kleinen Anteilen $LiAlH_4$ reduziert, wie für die Reduktion von **7a** beschrieben. Nach der üblichen Aufarbeitung ließen sich 52 mg eines Kohlenwasserstoffgemisches aus 27% **35** und 73% **36** isolieren.

5a-Cholestanon-(7)-tosylhydrazon: 100 mg **5a-Cholestanon-(7)** und 70 mg **Tosylhydrazin** werden in 6 ccm Methanol 10 Min. gekocht. Beim Abkühlen kristallisieren 128 mg des **Tosylhydrazons**. Schmp. 212° (Zers.). Ausb. 89%.

$C_{34}H_{54}N_2O_2S$ (554.8) Ber. N 5.05 S 5.72 Gef. N 5.37 S 5.91

Reduktion von 5a-Cholestanon-(7)-tosylhydrazon mit $LiAlH_4$: 100 mg des **Tosylhydrazons** lieferten mit 70 mg $LiAlH_4$ ein Kohlenwasserstoffgemisch, das, wie ein Massenspektrum zeigte, aus **5a-Cholestan** und einer Spur Δ^6 - oder Δ^7 -**5a-Cholestan** bestand.

Umwandlung von 5a-Cholestanon-(3)-tosylhydrazon (18) in 5a-Cholesten-(2) (37): 54 mg **18** und 4.2 mg $LiOH \cdot H_2O$ (1 val) werden mit 3 ccm Methanol versetzt und 10 Min. gerührt, wobei sich das Tosylhydrazon allmählich auflöst. Das Methanol wird abgedampft, der Rückstand in 3 ccm Dioxan gelöst und 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend dampft man das Lösungsmittel ab, schlämmt den Rückstand in 0.5 ccm Hexan auf und gibt die Suspension auf eine Aluminiumoxydsäule (6 g, neutral, Akt.-St. II). Das Produkt wird mit 25 ccm Hexan eluiert und nach dem Abdampfen des Elutionsmittels aus wenig Äthanol umkristallisiert. 30 mg **37**, Schmp. 72°, $[\alpha]_D^{25}$: +65.5° ($c = 0.4$; $CHCl_3$). Ausb. 81%. Misch-Schmp. mit authent. Material ohne Depression.

Reduktion von [2.2.4.4-d₄]5a-Androstanon-(3)-tosylhydrazon (15b) unter Aufrechterhaltung einer niedrigen Hydridkonzentration: Nach Reduktion, wie für **7** angegeben, ließ sich das ungesättigte Produkt (Ausb. 35%) dünnschichtchromatographisch (Kieselgel H, mit $AgNO_3$ imprägniert, Hexan) von dem gleichzeitig gebildeten Androstan abtrennen. Das Massenspektrum zeigte **5a-Androsten-(2) (17)** der Zusammensetzung 6% d₀; 22% d₁; 38% d₂; 28% d₃; 6% d₄.

Reduktion von 5a-Cholestanon-(3)-tosylhydrazon (18)

a) **Mit $LiAlD_4$ ($LiAlH_4$) und Zersetzung mit H_2O (D_2O):** Die Versuche wurden entsprechend der oben angegebenen allgemeinen Vorschrift ausgeführt. Die C–D-Valenzschwingungen der Produkte sind im Hauptteil angegeben.

b) **Mit $NaBD_4$ und Zersetzung mit H_2O :** Die oben beschriebene allgemeine Arbeitsweise führte zu deuteriertem **Cholestan** mit C–D-Valenzschwingungen bei 2130 (schwach), 2155 (stark) und 2172/cm (mittel).

²⁵ Erstmalig dargestellt von J. Karliner, unveröffentlichte Versuche in unserem Laboratorium. [184/65]