

Wolfgang Voelter<sup>1)</sup> und Carl Djerassi

## Katalytische Hydrierungen und Deuterierungen von Steroiden in homogener Phase

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

(Eingegangen am 19. Juni 1967)

Die Reduktion von Olefinen mit Tris-triphenylphosphin-rhodium(I)-chlorid eröffnet neue Möglichkeiten spezifischer Hydrierungen von Doppelbindungen im Steroidgerüst. Abhängigkeit dieser Reaktion vom Lösungsmittel, Druck und von der Reaktionszeit werden an C=C-Doppelbindungen von Steroiden unterschiedlicher Reaktivität untersucht.  $\Delta^4$ - $\alpha,\beta$ -Ungesättigte 3-Ketosteroide werden zur 5 $\alpha$ -Form reduziert. Die Isotopenstreuung bei Deuterierung ist vom Lösungsmittel und von der Konzentration des Katalysators stark abhängig. Aber bei Wahl geeigneter Bedingungen kann Spezifität ohne Isotopenstreuung erreicht werden. Auch die Ursachen für die Isotopenstreuung werden diskutiert.

In neuester Zeit sind mehrere Veröffentlichungen über die Hydrierung olefinischer Doppelbindungen mit Tris-triphenylphosphin-rhodium(I)-chlorid erschienen<sup>2-7)</sup>. Die verschiedenen Arbeitskreise führten ihre Untersuchungen fast ausschließlich unter Normaldruck und bei Raumtemperatur durch, Präparation des Katalysators, Reaktionsmedium und Reaktionszeit waren jedoch verschieden. Die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Autoren, z. B. bei Reduktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen<sup>2,4)</sup>, konnten wir uns nur durch verschiedene Reaktionsbedingungen erklären. Daher hielten wir es für lohnend, die Abhängigkeit dieser Reaktion vom Lösungsmittel, von der Katalysatormenge, vom Druck und von der Reaktionszeit näher zu prüfen.

### 1. Katalytische Hydrierungen

#### Die Hydriergeschwindigkeit beeinflussende Faktoren

Beim Lösen von Tris-triphenylphosphin-rhodium(I)-chlorid unter Luftsauerstoff überlagern sich verschiedene Reaktionen<sup>8)</sup>: Nach Dissoziation in Triphenylphosphin

<sup>1)</sup> Postdoctoral Research Fellow 1966–1967, unterstützt durch ein Forschungsstipendium der NATO. Dem *National Institute of Health* (Grant No. CA 07195) danken wir für finanzielle Unterstützung.

<sup>2)</sup> J.-F. Biellmann und H. Liesenfelt, *C. R. hebd. Séances Acad. Sci.* **263**, 251 (1966).

<sup>3)</sup> J.-F. Biellmann und H. Liesenfelt, *Bull. Soc. chim. France* **33**, 4029 (1966).

<sup>4)</sup> A. J. Birch und K. A. M. Walker, *J. chem. Soc. [London] (C)* **1966**, 1894.

<sup>5)</sup> A. J. Birch und K. A. M. Walker, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 4939; **1967**, 1935.

<sup>6)</sup> C. Djerassi und J. Gutzwiller, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 4537 (1966).

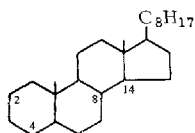
<sup>7)</sup> J. F. Young, J. A. Osborn, F. H. Jardine und G. Wilkinson, *Chem. Commun.* **1965**, 131.

<sup>8)</sup> J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young und G. Wilkinson, *J. chem. Soc. [London] (A)* **1966**, 1711.

und Bis-triphenylphosphin-rhodium(I)-chlorid (**14**) kann Dimerisierung zu  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2]_2$ , Komplexbildung mit Sauerstoff oder Addition eines Lösungsmittelmoleküls eintreten. So wird verständlich, daß die Aktivität des Katalysators von vielen Faktoren beeinflusst wird. Nach unseren Untersuchungen liefern Katalysatorlösungen, die in einer Wasserstoff- bzw. Deuteriumatmosphäre hergestellt werden, die am besten reproduzierbaren Werte.

Nach oben zitierten Autoren<sup>2,6)</sup> wird die  $\Delta^2$ -Doppelbindung von Steroiden mit dem Rhodiumkatalysator sehr leicht reduziert. Daher wählten wir diesen Steroid-Typ zur Ermittlung allgemeiner Prinzipien dieser homogenen Katalyse.

Um die Aktivität des Katalysators in verschiedenen Medien qualitativ miteinander vergleichen zu können, muß der Katalysator ungefähr 1 Stde. vorhydriert werden. Bei kürzerer Vorhydrierung kann die Wasserstoffaufnahme infolge eines auftretenden Überdrucks nicht mehr registriert werden, bei längerer Vorhydrierung tritt Inaktivierung des Katalysators ein. Abbild. 1 und Tab. 1 demonstrieren diesen Sachverhalt am Beispiel der Hydrierung von  $\Delta^2$ -Cholesten (**2**) in Aceton. Erst nach der Vorhydrierung des Katalysators von ungefähr einer Stunde entspricht die Wasserstoffaufnahme annähernd dem berechneten Wert der eingesetzten Steroidmenge. Bei allen drei Beispielen ist jedoch die prozentuale Ausbeute an Cholestan (**1**) dieselbe (s. Tab. 1). Bei präparativen Synthesen muß daher der Katalysator nicht vorhydriert werden, wohl aber bei analytischen Umsetzungen.

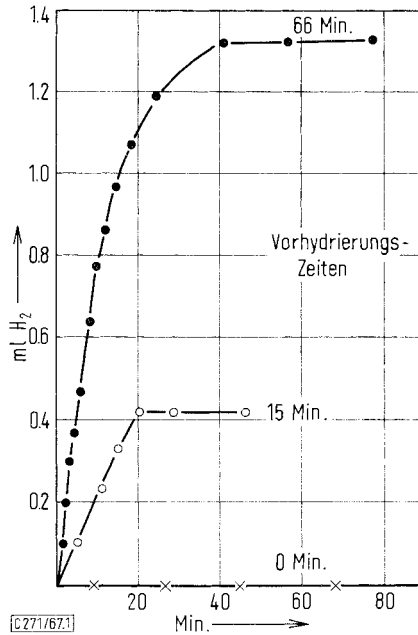


- 1:** ohne Doppelbindung  
**2:**  $\Delta^2$ -Doppelbindung  
**3:**  $\Delta^4$ -Doppelbindung  
**4:**  $\Delta^{8(14)}$ -Doppelbindung  
**5:**  $\Delta^{14}$ -Doppelbindung

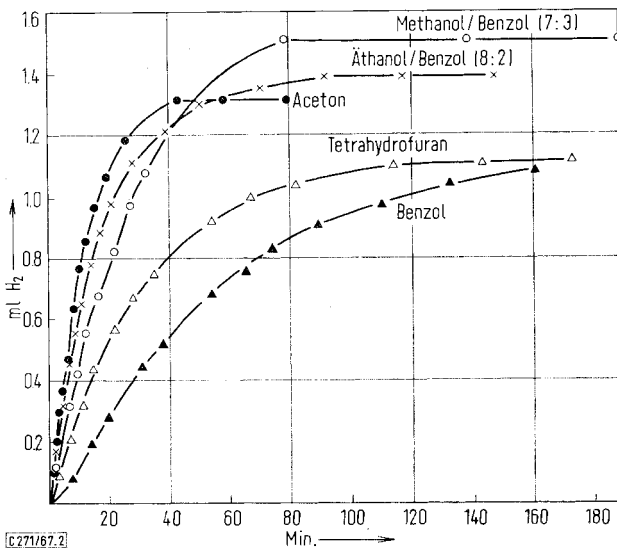
Tab. 1 (Daten zur Abbild. 1). Reaktionsbedingungen und Ausbeuten katalytischer Hydrierungen von  $\Delta^2$ -Cholesten (**2**) nach verschiedenen langen Vorhydrierungszeiten des Katalysators  $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$  (46 mg) in 10 ccm Aceton unter Normalbedingungen, Ausb. an **1** stets  $>99\%$

$\Delta^2$ -Cholesten ( <b>2</b> ) [mg]	Reakt.-Zeit [Min.]	Vorhydr. d. Katal. [Min.]	Kurve in Abbild. 1
20.7	180	0	× -- × -- ×
20.2	200	15	o -- o -- o
19.5	250	66	• -- • -- •

Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Lösungsmittel wird wieder am Beispiel von  $\Delta^2$ -Cholesten (**2**) demonstriert (s. Abbild. 2). In polaren Medien, wie Aceton, Methanol/Benzol (7 : 3), Äthanol/Benzol (8 : 2) ist bei unseren Versuchsbedingungen eine 95proz. Umsetzung zwei- bis dreimal rascher erfolgt als z. B. in Benzol, das von *Birch* und *Walker*<sup>4,5)</sup> verwendet wurde. Aceton und Alkohole sind relativ schwache Komplexbildner; schon geringe Änderungen der Koordinationssphäre des Rhodiums haben daher einen starken Einfluß auf den Ablauf dieser homogenen Katalyse.



Abbild. 1 (vgl. Tab. 1). Zeitlicher Verlauf der Hydrierung von  $\Delta^2$ -Cholesten (2) ( $\approx 20$  mg) bei verschiedenen langen Vorhydrierungen von  $(PPh_3)_3RhCl$  (46 mg) in Aceton (10 ccm) unter Normalbedingungen



Abbild. 2 (vgl. Tab. 2). Zeitlicher Verlauf der Hydrierung von  $\Delta^2$ -Cholesten (2) (20 mg) in verschiedenen Lösungsmitteln (10 ccm) unter Normalbedingungen mit  $(PPh_3)_3RhCl$  (46 mg)

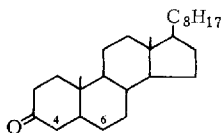
Tab. 2 (Daten zur Abbild. 2). Reaktionsbedingungen und Ausbeuten katalytischer Hydrierungen von  $\Delta^2$ -Cholesten (2) mit 46 mg  $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$  unter Normalbedingungen, Ausb. an 1 stets  $>95\%$

$\Delta^2$ -Cholesten (2) [mg]	Lösungsmittel (10 ccm)	Reakt.-Zeit, R [Min.]; Vorhydr. d. Katal., V [Min.]	Kurve in Abbild. 2
19.5	Aceton	R [50]; V [60]	●—●—●
21.5	Methanol/Benzol (7:3)	R [75]; V [60]	○—○—○
21.5	Äthanol/Benzol (8:2)	R [80]; V [60]	×—×—×
19.3	Tetrahydrofuran	R [160]; V [120]	$\Delta$ — $\Delta$ — $\Delta$
19.4	Benzol	R [210]; V [80]	▲—▲—▲

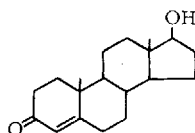
#### Sterisch gehinderte und konjugierte Olefine

Nach früheren Untersuchungen in diesem Laboratorium<sup>6)</sup> werden  $\Delta^4$ -,  $\Delta^{8(14)}$ -, und  $\Delta^{14}$ -Doppelbindungen (3, 4, 5) mit Hilfe eines modifiziert dargestellten Rhodiumkatalysators praktisch nicht reduziert. Die Hydrierkurve von  $\Delta^4$ -Cholesten (3) bestätigt die früher erhaltenen Ergebnisse erneut (s. Tab. 3; Abbild. 3). Die Reduktion trisubstituierter, sterisch gehinderter Doppelbindungen ist zwar prinzipiell möglich, jedoch hatten sich nach einer Hydrierungszeit von 5250 Minuten aus  $\Delta^4$ -Cholesten (3) nur 6% Cholestan (1) gebildet. Durch Anwendung von Druck (125 at) konnte die Ausbeute auf 13% gesteigert werden.

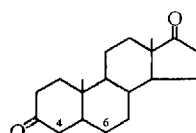
Widersprechend sind besonders die Ergebnisse der Reduktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen. Während *Biellmann* und *Liesenfelt*<sup>2)</sup> bei  $\Delta^4$ -Cholestenon-(3) (7) keinerlei Reduktion der Doppelbindung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons feststellen konnten, fielen nach Untersuchungen in diesem Laboratorium<sup>6)</sup> bei der Hydrierung von  $\Delta^{4,6}$ -Androstadiendion-(3.17) (12) immerhin 15–25% gesättigtes Keton als Nebenprodukt an. Auch Testosteron (9) kann nach den Untersuchungen von *Birch* und *Walker*<sup>4,5)</sup> in über 50proz. Ausbeute mit dem Rhodiumkatalysator hydriert werden. Der zeitliche Verlauf der Wasserstoffaufnahme von  $\Delta^4$ -Androstendion-(3.17) (11) beweist relativ langsame, aber eindeutige Reaktion der  $\Delta^4$ -Doppelbindung (s. Tab. 3 und Abbild. 3).



- 6: ohne Doppelbindung  
7:  $\Delta^4$ -Doppelbindung  
8:  $\Delta^{4,6}$ -Doppelbindungen



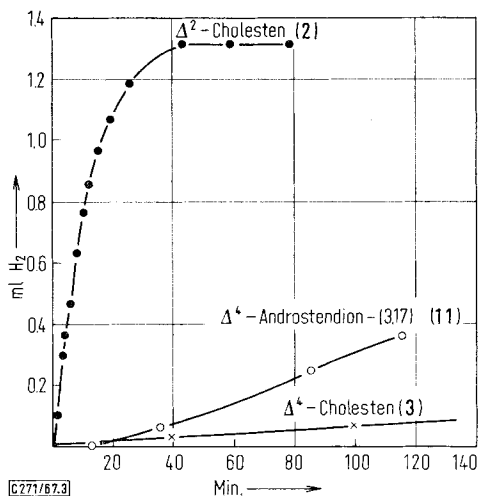
9



- 10: ohne Doppelbindung  
11:  $\Delta^4$ -Doppelbindung  
12:  $\Delta^{4,6}$ -Doppelbindungen

Tab. 3 (Daten zur Abbild. 3). Reaktionsbedingungen und Ausbeuten katalytischer Hydrierungen von Steroiden mit  $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ 

Verbindung	Menge [mg]	Aceton [ccm]	$(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ [mg]	Reaktionszeit, R [Min.]; Druck, p [at]	Reaktionsprodukt	Kurve in Abbild. 3
$\Delta^4$ -Cholesten (3)	19	10	100	R [5250]; p [1]	6% Cholestan (I)	x - x - x
	100	50	230	R [1440]; p [125]	13% Cholestan (I)	
$\Delta^4$ -Androstendion-(3.17) (11)	30	15	70	R [4500]; p [1]	35% Androstendion-(3.17) (10)	o - o - o

Abbild. 3 (vgl. Tab. 3). Zeitlicher Verlauf der Hydrierung von Steroiden (20–30 mg) in 10–15 ccm Aceton unter Normalbedingungen mit  $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ 

In n-Hexan können die Steroidkohlenwasserstoffe vom Katalysator durch Abfiltrieren über Aluminiumoxid abgetrennt werden. Bei Steroidketonen ist die Trennung nur durch quantitative Dünnschichtchromatographie möglich. Bei hohen Katalysatorkonzentrationen können nur noch 50–60% des eingesetzten Materials zurückgewonnen werden (s. Tab. 5). Ursache für die geringe Ausbeute ist vermutlich Komplexbildung des Ketons mit der Rhodiumverbindung.

Die Reduktion von  $\Delta^4$ -Androstendion-(3.17) (11) liefert in dreitägiger Reaktionszeit 35–40% gesättigtes Diketon 10. Der Schmp. (127–131°) des Produkts stimmt mit dem des  $5\alpha$ -Steroids überein. Ähnliche Ausbeuten werden bei Reduktion von  $\Delta^4$ -Cholestenon-(3) (7) erhalten. Wiederum wird ein gesättigtes  $5\alpha$ -Steroidketon gebildet, wie Rotationsdispersionsmessungen beweisen<sup>9)</sup>. Bei katalytischer Hydrierung von  $\Delta^4$ -Cholestenon-(3) mit üblichen Metallkatalysatoren entsteht überwiegend

<sup>9)</sup> C. Djerassi, Optical Rotatory Dispersion, Kap. 4, McGraw-Hill, New York 1960.

Koprostanon-(3)<sup>10</sup>). Die Stereospezifität der Katalyse mit  $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$  ist besonders vorteilhaft für die Darstellung reiner  $[5\alpha\text{-}^2\text{H}]\text{-}3\text{-Ketosteroide}$  (s. Abschnitt 2). Stereochemische Unterschiede zwischen heterogener Palladiumkatalyse und homogener Katalyse mit  $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$  wurden schon früher diskutiert<sup>6)</sup>.  $\Delta^{1,4}\text{-Androstadiendion-(3,17)}$  liefert bei Deuterierung mit dem Rhodiumkatalysator in 85proz. Ausbeute  $[1\alpha,2\alpha\text{-}^2\text{H}_2]\text{-}\Delta^4\text{-Androstendion-(3,17)}$ .

Nach diesen Untersuchungen läuft die katalytische Hydrierung von Olefinen mit  $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$  in Aceton am raschesten ab. Die aktivsten Katalysatorlösungen werden durch Lösen von  $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$  im Keton unter Wasserstoff erhalten.

## 2. Katalytische Deuterierungen

Für Strukturuntersuchungen von komplizierten Olefinen liefert das Massenspektrum der deuterierten Verbindung aufschlußreichste Aussagen. Leider ist Deuterierung mit heterogenen Katalysatoren mit starker Isotopenstreuung verbunden, wie zahlreiche Beispiele in der Literatur<sup>11-15)</sup> gezeigt haben. Wesentlich erfolversprechender schien Deuterierung durch homogene Katalyse.

Zuerst untersuchten wir die Deuterierung von  $\Delta^2\text{-Cholesten (2)}$  in alkoholischen Medien, da polare Lösungsmittel eine raschere Deuterierung erwarten ließen. Besonders im Gemisch Methanol/Benzol (7 : 3) verläuft die Deuterierung jedoch mit starker Isotopenstreuung (s. Tab. 4). Auch in äthanolischer Lösung (Äthanol/Benzol (8 : 2)) kann nur ein Gemisch mit 77.4% Cholestan- $\text{d}_2$  isoliert werden. Bei Verminderung des prozentualen Anteils an Äthanol (Äthanol/Benzol = 1 : 1) steigt der Gehalt an  $\text{d}_2\text{-Verbindung}$  allerdings auf 95% an. Die Konzentration an polarem Lösungsmittel ist für hohe Ausbeuten an  $\text{d}_2\text{-Verbindung}$  daher sehr entscheidend. Rein zufällig hatten *Biellmann* und *Liesenfelt*<sup>3)</sup>  $\Delta^2\text{-Cholesten}$  in Benzol/Äthanol (1 : 1) deuteriert. Die beiden Autoren folgerten aus ihrem Experiment, Deuterierungen mit  $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$  sollten ohne Isotopenstreuung verlaufen. Nach unseren Untersuchungen ist diese Aussage jedoch nur bei ganz bestimmten Bedingungen gültig.

Wird nun  $\text{CH}_3\text{OH}$  durch  $\text{CH}_3\text{OD}$  ersetzt, dann steigt der Gehalt von Cholestan- $\text{d}_2$  auf ungefähr 95% an (s. Tab. 4). Damit wird bewiesen, daß besonders die Bildung von Cholestan- $\text{d}_1$  durch das Methanol der Reaktionslösung verursacht wird. Da nach den Untersuchungen von *Wilkinson* et al.<sup>8)</sup> die beiden Wasserstoffatome des Rhodiumdihydrids synchron übertragen werden, kann die Bildung von Cholestan- $\text{d}_1$  nur durch die Deuterierung von  $\Delta^2\text{-Cholesten}$  durch ein Rhodium-deuteriumhydrid erklärt

<sup>10)</sup> *W. S. Johnson, M. Neeman, S. P. Birkeland und N. A. Fedoruk, J. Amer. chem. Soc. 84, 989 (1962).*

<sup>11)</sup> *N. Dinh-Nguyen und R. Ryhage, Acta chem. scand. 13, 1032 (1959); J. Research Inst. Catalysis Hokkaido University 8, 73 (1960), C. A. 55, 75 (1961).*

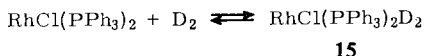
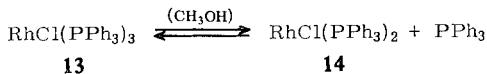
<sup>12)</sup> *K. Biemann, J. Amer. chem. Soc. 83, 4801 (1961).*

<sup>13)</sup> *J. W. Chamberlin, Ph. D. thesis, Stanford University 1963.*

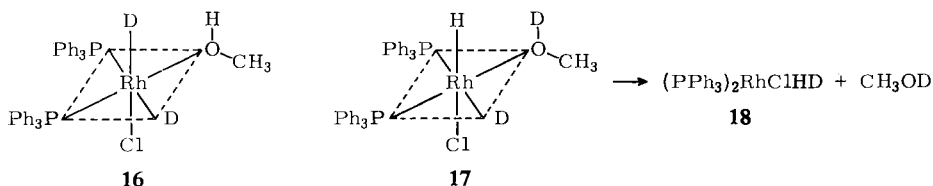
<sup>14)</sup> *H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, „Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry“, Vol. I, Chapter 2, Holden/Day, San Francisco 1964.*

<sup>15)</sup> *C. Djerassi, Proc. Second Internat. Congress Hormonal Steroids, Milano, May 1966, Abstracts p. 25.*

werden. Dessen Bildung ist nach den von *Wilkinson et al.*<sup>8)</sup> angegebenen Gleichgewichten ohne weiteres möglich:



Die 6. Koordinationsstelle von **15** wird dann durch den polaren Lösungsmittel-Liganden besetzt und dadurch der Wasserstoff-Deuterium-Austausch erleichtert:



Bei Deuterierungen von  $\Delta^2$ -Cholesten (**2**) nimmt mit sinkendem Äthanolgehalt bei Benzol/Äthanol-Gemischen die Isotopenstreuung ab. Daraus kann gefolgert werden, daß bei hohen Benzolkonzentrationen der Komplex **16** nur in geringem Maße gebildet wird, statt dessen entsteht entweder **15** oder ein Rhodium-Benzol-Addukt.

Nach diesem Mechanismus sollten Lösungsmittel mit weniger reaktiven Wasserstoffatomen bei Deuterierung geringere Ausbeute an  $d_1$ -Verbindung liefern, wie dies die Deuterierungen von  $\Delta^2$ -Cholesten (**2**) in Tetrahydrofuran, Aceton und Benzol beweisen (s. Tab. 4). Stets erhält man Reduktionsprodukte mit ungefähr 95%  $d_2$ -Verbindung.

Andererseits sollte nach oben angegebenem Mechanismus bei längerer Vordeuterierung des Katalysators der prozentuale Anteil besonders an Cholestan- $d_0$  und  $-d_1$  zunehmen, da durch längere Reaktionszeit von **15** mit dem Lösungsmittel sich die Konzentration an **18** bzw. Rhodiumdihydrid erhöhen sollte. Diese Voraussage konnte durch die experimentellen Ergebnisse bestätigt werden. Bei einer Vordeuterierung des Katalysators in Methanol/Benzol (7:3) von 60 Minuten stieg der Gehalt der  $d_0$ -Komponente von 3.2 auf 9.7% an, der prozentuale Anteil der  $d_1$ -Verbindung erhöhte sich von 26.1 auf 38.8% (s. Tab. 4). Bei dreistündiger Vordeuterierung des Katalysators konnte selbst im Lösungsmittelgemisch Benzol/Äthanol (1:1) eine leichte Erhöhung der Isotopenstreuung festgestellt werden ( $d_0 = 1.2\%$ ;  $d_1 = 2.6\%$ ; s. Tab. 4).

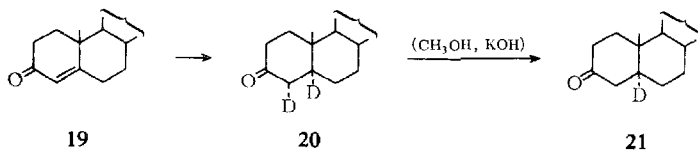
Wie aus Abbild. 3 ersichtlich, verläuft die Deuterierung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Steroidketone wesentlich langsamer als z. B. die Reduktion der  $\Delta^2$ -Doppelbindung. Die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion von **18** mit dem ungesättigten Keton wird nach obigen Ausführungen dadurch vergrößert. Bei hohen Katalysatorkonzentrationen verläuft die Deuterierung tatsächlich mit starker Isotopenstreuung (s. Tab. 5). Da die

Tab. 4. Reaktionsbedingungen und Ausbeuten katalytischer Deuterierungen von  $\Delta^2$ -Cholesten (**2**) unter Normalbedingungen bei Gegenwart von 46 mg  $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ 

$\Delta^2$ -Cholesten ( <b>2</b> ) [mg]	Lösungsmittel (10 ccm)	Reaktionszeit, R [Min.]; Vordeuterier. d. Kat., V [Min.] <sup>a)</sup>	Ausb. an Cholestan ( <b>1</b> )
21.5	Äthanol/ Benzol (8 : 2)	R [80]; V [60]	>95%; $d_0 = 1\%$ ; $d_1 = 16.2\%$ ; $d_2 = 77.4\%$ ; $d_3 = 3.7\%$ ; $d_4 = 1.7\%$
25.0	Äthanol/ Benzol (1 : 1)	R [300]	100%; $d_2 = 95.6\%$ ; $d_3 = 2.9\%$ ; $d_4 = 1.5\%$
25.0	Äthanol/ Benzol (1 : 1)	R [440]; V [180]	100%; $d_0 = 1.2\%$ ; $d_1 = 2.6\%$ ; $d_2 = 91.9\%$ ; $d_3 = 3.0\%$ ; $d_4 = 1.3\%$
21.0	Methanol/ Benzol (7 : 3)	R [75]; V [60]	>95%; $d_0 = 9.7\%$ ; $d_1 = 38.8\%$ ; $d_2 = 48.5\%$ ; $d_3 = 2.2\%$ ; $d_4 = 0.8\%$
30.0	Methanol/ Benzol (7 : 3)	R [60]	>95%; $d_0 = 3.2\%$ ; $d_1 = 26.1\%$ ; $d_2 = 65.7\%$ ; $d_3 = 4.4\%$ ; $d_4 = 0.6\%$
30.0	Methanol/ Benzol (7 : 3)	R [1600]	100%; $d_0 = 3.2\%$ ; $d_1 = 24.9\%$ ; $d_2 = 67.8\%$ ; $d_3 = 2.9\%$ ; $d_4 = 1.2\%$
30.0	$\text{CH}_3\text{OD}/$ Benzol (7 : 3)	R [1600]	100%; $d_2 = 93.6\%$ ; $d_3 = 6.7\%$ ; $d_4 = 1.1\%$
19.4	Benzol	R [210]; V [80]	>95%; $d_2 = 93.6\%$ ; $d_3 = 5.3\%$ ; $d_4 = 1.1\%$
19.3	Tetrahydro- furan	R [160]; V [120]	>95%; $d_2 = 94.7\%$ ; $d_3 = 4.8\%$ ; $d_4 = 0.5\%$
19.5	Aceton	R [45]; V [60]	>95%; $d_2 = 93.8\%$ ; $d_3 = 5.2\%$ ; $d_4 = 1.0\%$

<sup>a)</sup> Vordeuterierung des Katalysators erfolgte nur, wenn angegeben.

Isolierung der gesättigten Ketoverbindung nur mittels Dünnschichtchromatographie möglich ist, kann erst nach katalytischem Austausch in alkalischem Methanol (**20**, **21**) eine genaue Aussage über die Isotopenstreuung dieser Reaktion gemacht werden.



Die Isotopenstreuung von **21** nimmt mit sinkender Katalysatorkonzentration ganz entscheidend ab (s. Tab. 5). Bei richtiger Wahl der Versuchsbedingungen, nämlich großem Verhältnis der Konzentrationen von Substrat zu Katalysator, kann daher die Deuterierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten 3-Ketosteroiden mit  $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$  zur Darstellung sehr reiner  $[5\alpha\text{-}^2\text{H}]$ Androstanone-(3) bzw.  $[5\alpha\text{-}^2\text{H}]$ Cholestanone-(3) verwendet werden. Auch das isolierte Ausgangsmaterial zeigt bei hohen Katalysatorkonzentrationen nach dreitägiger Reaktion geringe Isotopenstreuung (s. Tab. 5).  $\alpha,\beta$ -Ungesättigte Steroidketone konnten bisher nur mit  $\text{Li}/\text{ND}_3$ <sup>16)</sup> bzw.  $\text{Li}/n\text{-Propylamin}[\text{ND}_2]$ <sup>17)</sup> zu sterisch einheitlichen Verbindungen reduziert werden. Der Rhodiumkatalysator macht nun diese Verbindungen auf bequeme Weise zugänglich.

<sup>16)</sup> D. H. Williams, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2091 (1963).

<sup>17)</sup> M. Fétizon und J. Goré, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 471.



Tab. 5. Reaktionsbedingungen und Ausbeuten katalytischer Deuterierungen von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Steroiden mit  $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ , Reaktionszeit 3 Tage

Verbindung	Steroid- menge [mg]	Katalysator- menge [mg]	Aceton [ccm]	mg deuterte Verb.	mg Ausgangs- produkt	Isotopenzusammen- setzung des Ausgangs- produkts	Isotopenzusammen- setzung der deuterten Verb.	Isotopenzusammen- setzung der deut. Verb. nach Reaktion in alkal. $\text{CH}_3\text{OH}$
$\Delta^4$ -Androstendion-(3,17) (II)	200	470	150	76	36	$d_0 = 22.4\%$ ; $d_1 = 40.4\%$ ; $d_2 = 33.4\%$ ; $d_3 = 3.8\%$	$d_0 = 30.8\%$ ; $d_1 = 68.2\%$ ; $d_2 = 1.0\%$	
$\Delta^4$ -Cholestenon-(3) (7)	200	470	150	70	59	$d_0 = 27.9\%$ ; $d_1 = 22.0\%$ ; $d_2 = 48.0\%$ ; $d_3 = 2.1\%$	$d_0 = 35.2\%$ ; $d_1 = 62.4\%$ ; $d_2 = 2.4\%$	
	400	100	50	100	235	$d_0 = 85.6\%$ ; $d_1 = 9.2\%$ ; $d_2 = 5.2\%$	$d_0 = 8.1\%$ ; $d_1 = 85.0\%$ ; $d_2 = 5.0\%$ ; $d_3 = 1.9\%$	
	400	50	50	91	242	$d_0 = 4.5\%$ ; $d_1 = 39.5\%$ ; $d_2 = 47.4\%$ ; $d_3 = 8.6\%$	$d_0 = 6.8\%$ ; $d_1 = 93.2\%$	
	400	10	50	12	350	keine Isotopenstreuung	$d_0 = 9.4\%$ ; $d_1 = 47.2\%$ ; $d_2 = 39.4\%$ ; $d_3 = 4.0\%$	

Weitere katalytische Reaktionen in homogener Phase, wie die Acetalbildung bei Steroiden oder die Hydrierung schwefelhaltiger Olefine, werden in diesem Laboratorium gerade untersucht.

Wir danken den Herren Dr. A. Duffield, R. Ross und N. Garcia für die Aufnahme der Massenspektren, Herrn E. Meier danken wir für die Bereitstellung der Mikrohydrierapparatur.

### Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Für die präparative Dünnschichtchromatographie wurde Silicagel Merck HF 254, für die Säulenchromatographie neutrales Aluminiumoxid Merck, Aktivitätsstufe III, verwendet. Die Massenspektren wurden mit einer Ionisationsenergie von 70 eV mit folgenden Geräten aufgenommen: a) No. 21–103C der Firma Consolidated Electroynamics Corp.; b) MS-9 der Firma Associated Electrical Industries; c) Atlas CH-4 der Atlas Mess- und Analysentechnik GMBH.

*Tris-triphenylphosphin-rhodium(I)-chlorid*: 2.0 g *Rhodium(III)-chlorid* (Hydrat) und 12 g *Tripheylphosphin* werden 6 Stdn. in 250 ccm Äthanol unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen können purpurrote Kristalle abfiltriert werden, die dreimal mit 20 ccm eiskaltem Äthanol, anschließend dreimal mit 20 ccm eiskaltem Äther gewaschen werden. Ausb. 6.5 g.

*Deuterierung von  $\Delta^2$ -Cholesten (2)* (*Mikrohydrierapparatur*): 46 mg ( $PPh_3$ )<sub>3</sub>RhCl werden bei 25° und 769 Torr in die Mikrohydrierapparatur gewogen, vorsichtig 10 ccm Aceton auf die roten Kristalle pipettiert und 25 Min. ein *Deuterium*-Strom durch die Apparatur geleitet. Nach dem Schließen der Hähne wird mit Rühren begonnen. Anfangs erfolgte rasche Deuteriumaufnahme, dann entsteht über der Katalysatorlösung ein Überdruck. 66 Min. später stellt sich ein konstanter Gasdruck ein; dann werden 19.5 mg **2** zugegeben, und die sofort einsetzende Deuteriumaufnahme wird registriert. Nach 42 Min. kann kein weiterer Verbrauch mehr festgestellt werden.

Nach der Reduktion wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeengt, die *Steroide* werden mit n-Hexan extrahiert, die Rhodiumverbindung wird auf 3 g Aluminiumoxid (Aktivität III) abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingeengt. 18 mg *Cholestan* (1) mit der Isotopenzusammensetzung 93.8% d<sub>2</sub>, 5.2% d<sub>3</sub> und 1% d<sub>4</sub> werden isoliert. Schmp. 78–79°.

*Hydrierung von  $\Delta^4$ -Cholesten (3)*: 230 mg ( $PPh_3$ )<sub>3</sub>RhCl, 100 mg **3** und 50 ccm Aceton werden in eine Hochdruckbombe gegeben. Zu Beginn der Reaktion beträgt der *Wasserstoff*-Druck 125 at, nach 24stdg. Schütteln 120 at. Die schwarzbraune Lösung wird anschließend zur Trockne eingeengt, das *Steroid*-Gemisch mit n-Hexan extrahiert, der Rhodiumkatalysator auf 6 g Aluminiumoxid abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingeengt. Als Rückstand bleiben 95 mg *Steroid*. Die massenspektroskopische Bestimmung der Zusammensetzung des Gemisches ergibt 13% *Cholestan* und 87% Ausgangsmaterial.

*Deuterierung von  $\Delta^4$ -Androstendion-(3.17) (11)*: 200 mg **11** und 470 mg ( $PPh_3$ )<sub>3</sub>RhCl werden unter *Deuterium* in 150 ccm Aceton 3 Tage unter Normalbedingungen gerührt. Dann wird zur Trockne eingeengt und die Komponenten werden durch Dünnschichtchromatographie (Chloroform/Tetrahydrofuran 48:2) getrennt. Ausb. 76 mg (38%) deuteriertes *Androstendion-(3.17)* (10), Schmp. 127–131° (n-Hexan), Isotopenzusammensetzung: d<sub>0</sub> = 22.4%, d<sub>1</sub> = 40.4%; d<sub>2</sub> = 33.4%; d<sub>3</sub> = 3.8% und 36 mg Ausgangsmaterial.

[5-2H]*Androstendion-(3.17)* (entspr. **21**): 48 mg des oben erhaltenen [4,5-2H<sub>2</sub>]*Androstendions-(3.17)* werden in 80 ccm *Methanol*, das 1 ccm 10proz. KOH-Lösung enthält, 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann wird die Lösung mit 10 Tropfen Eisessig neutralisiert und zur Trockne

eingengt. Vom Rückstand wird das *Steroid* dreimal mit 20 ccm Methylenchlorid extrahiert, der Auszug viermal mit 20 ccm Wasser gewaschen, über Nacht über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Ausb. 43 mg, Schmp. aus n-Hexan 130–132°, Isotopenzusammensetzung:  $d_0 = 30.8\%$ ,  $d_1 = 68.2\%$ ;  $d_2 = 1\%$ ; Ursache der starken Isotopenstreuung ist die hohe Katalysatorkonzentration bei der Darstellung der Verbindung.

*Deuterierung von A<sup>4</sup>-Cholestenon-(3) (7)<sup>8)</sup>*: 400 (200) mg **7** und 50 (470) mg ( $PPh_3$ )<sub>3</sub>RhCl werden in einer Deuterium-Atmosphäre in 50 (150) ccm Aceton 3 Tage unter Normalbedingungen gerührt. Dann wird zur Trockne eingengt, und die Komponenten werden mittels Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/Essigester 85:15) getrennt.

Ausb. 91 mg (23%) [70 mg (35%)] deuteriertes *Cholestanon-(3) (6)*, Rohschmp. 115–122° (110–120°), Isotopenzusammensetzung:  $d_0 = 4.5$  (27.9)%;  $d_1 = 39.5$  (22.0)%;  $d_2 = 47.4$  (48.0)%;  $d_3 = 8.6$  (2.1)%, und 242 (59) mg Ausgangsprodukt, Schmp. 77–80° (79–82°) (aus n-Hexan), Isotopenzusammensetzung:  $d_0 = 97.6\%$ ;  $d_1 = 1.6\%$ ;  $d_2 = 0.8\%$ .

[5-<sup>2</sup>H]*Cholestanon-(3)* (entspr. **21**): 64 (17) mg des so erhaltenen deuterierten *Cholestans* und 1 ccm 10proz. Kalilauge werden in 80 ccm Methanol 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird mit 10 Tropfen Eisessig neutralisiert, dann zur Trockne eingengt und das *Steroid* dreimal mit 30 ccm CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die Methylenchloridphase wird dreimal mit 30 ccm dest. Wasser gewaschen, 12 Stdn. über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, zur Trockne eingengt und das *Cholestanon* aus n-Hexan umkristallisiert. Ausb. 60 (16) mg, Schmp. 127–129° (124 bis 127°), Isotopenzusammensetzung:  $d_0 = 6.8$  (35.2)%;  $d_1 = 93.2$  (62.4)%;  $d_2 = 0$  (2.4)%.

18) In Klammern sind Werte eines Parallelexperiments angegeben.