

Über die Stereochemie der Bisoxirane aus den 4-N-Phenyl-triazolin-3,5-dion-addukten von Vitamin D₃: Röntgenstrukturanalyse eines der Benzoylderivate

Wolfgang Reischl¹, Christoph Kratky², George M. Sheldrick³ und Erich Zbiral¹

¹ Institut für Organische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

² Institut für Physikalische Chemie, Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

³ Anorganisch-Chemisches Institut, Universität Göttingen, D-3400 Göttingen,
Bundesrepublik Deutschland

On the Stereochemistry of Bisoxiranes of Vitamin D₃ 4-Phenyl-triazoline-3,5-dione-Adducts: X-Ray Structure Analysis of One of Their Benzoyl Derivatives

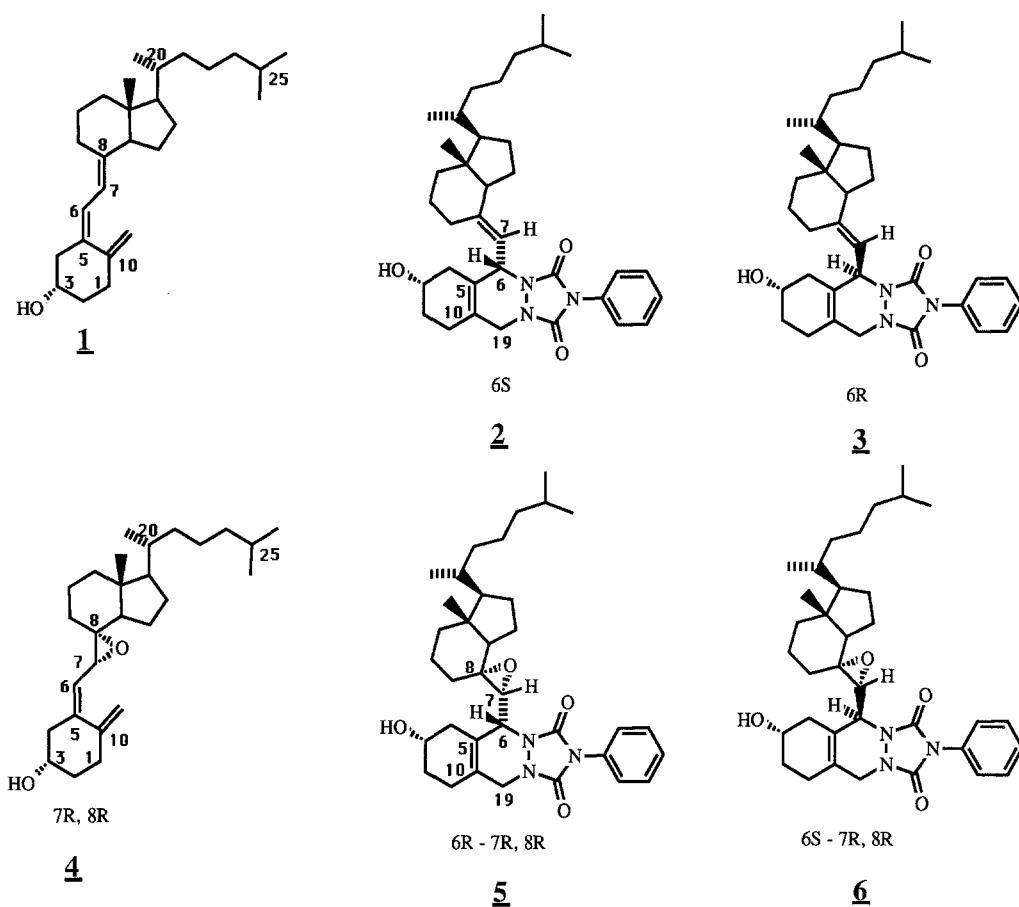
Summary. Upon complete epoxidation of the vitamin D₃ 4-phenyltriazoline-3,5-dione adducts **2** and **3** with *MCPBA*, four diastereomeric bisoxiranes **7**, **8**, **9**, and **10** were generated. The stereochemistry of all the chiral centers in these compounds has been established by chemical correlation with compounds of known stereochemistry and by single crystal X-ray structure determination of the benzoyl derivative **10b**.

Keywords. Vitamin D₃ 4-phenyl-triazoline-3,5-dione adducts, bisoxiranes of; Complete assignment of stereochemistry; Single crystal X-ray structure determination.

Einleitung

In einer früheren Arbeit berichteten wir über die Darstellung von (5,10)-(7,8)-Bisoxiranen der beiden 4-Phenyl-triazolin-3,5-dion-addukten des Vitamin D₃ (**1**) durch Umsetzung mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*MCPBA*) [1]. Von den dabei entstehenden vier diastereomeren Bisoxiranen (zwei Diastereomere der 6*S*- und zwei Diastereomere der 6*R*-„Reihe“; Schema 2) konnte nur von einer Verbindung die Stereochemie eindeutig durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt werden [2]. Die stereochemischen Verhältnisse der anderen drei Bisoxirane blieben ungeklärt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist nun, die vollständige Zuordnung der Stereochemie der restlichen drei Bisoxirane der Vitamin-D₃-Triazolinadditionadukte **2** und **3** mitzuteilen. Diese Zuordnung gelang einerseits durch chemische Korrelation dieser Verbindungen mit den Adduktmonooxiranen bekannter Konfiguration [3] und einer weiteren Röntgenstrukturanalyse eines der 3-Benzoylderivate eines Bisoxirans.

Im Rahmen unserer systematischen Untersuchungen zum Verhalten des konjugierten Triensystems von Vitamin D₃ (**1**) gegenüber Oxidationsreagentien konnten wir zeigen, daß *m*-Chlorperbenzoesäure die Δ^7 -Doppelbindung in **1** regiospezifisch und stereospezifisch epoxidiert. Die Bestimmung der Stereochemie gelang durch

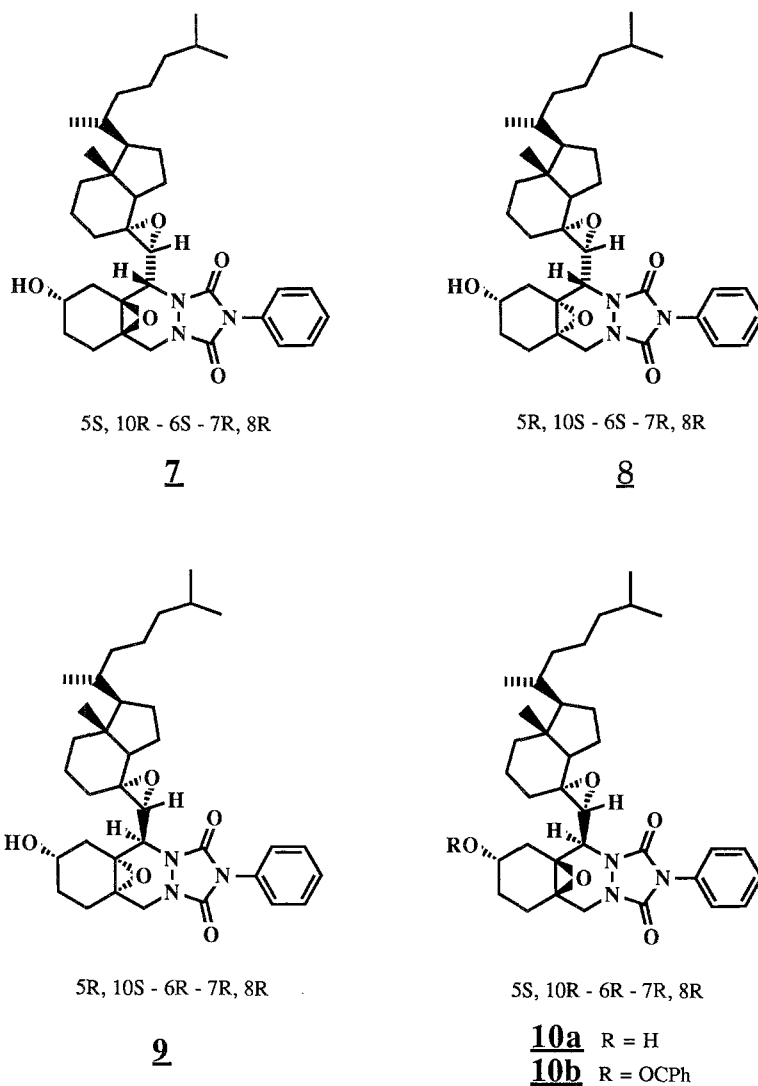


Schema 1

Überführen von **4** in die beiden Triazolindionaddukte **5** und **6** (Schema 1). Vom Hauptprodukt **5** dieser Reaktion konnte eine Röntgenkristallstruktur seines Benzoates erhalten werden, und dies zeigte für **5** die (6*R*-7*R*, 8*R*)-Konfiguration [3]. Dies bedeutet jedoch, daß **6** (6*S*-7*R*, 8*R*)-konfiguriert ist. Mit dem voraussetzungs-freien Wissen der Stereochemie der Adduktmonooxirane **5** und **6** war nun die Möglichkeit gegeben, diese Verbindungen auf chemischem Wege mit den Bisoxiranen zu korrelieren, was zumindest eine teilweise Klärung der Stereochemie am C-6 und C-7 mit sich bringen konnte.

Chemische Korrelation der Adduktoxisane

Als Ausgangsmaterialien für eine chemische Korrelation wurden die folgenden Verbindungen mit bereits bekannter Konfiguration herangezogen: die beiden 4-Phenyltriazolindionaddukte **2** und **3**, das Vitamin-D₃-7,8-Oxiran **4** und seine Triazolindionaddukte **5** und **6**. Die Umsetzung von **5** mit *m*-Chlorperbenzoesäure lieferte in guten Ausbeuten die beiden diastereomeren Bisoxirane **7** und **8**. Die Verbindungen **7** und **8** sind identisch mit jenen Bisoxiranen, welche durch direkte Oxidaten des 6*S*-Triazolindionadduktes **2** von Vitamin D₃ erhalten werden konnten.



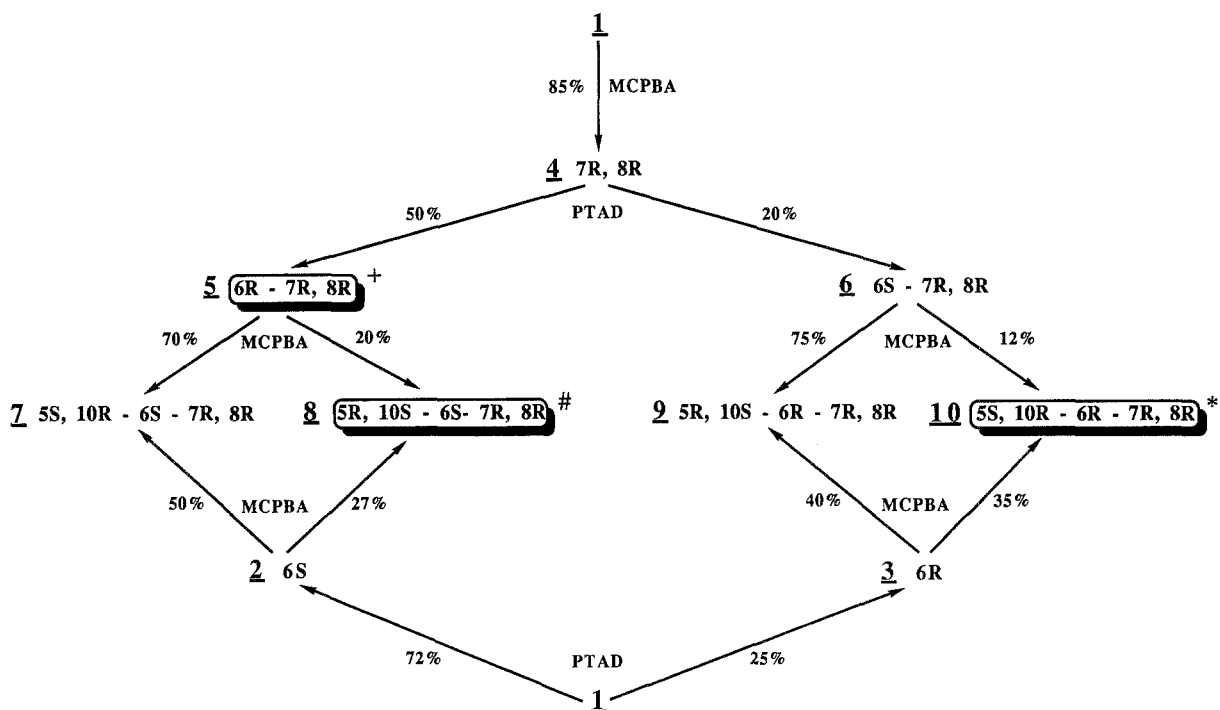
Schema 2

Infolge der Cahn-Ingold-Prelog Regel zur Bezeichnung von Chiralitätszentren ändert sich der Deskriptor für das C-6 Atom beim Übergang vom Adduktmonooxiran in das Adduktbisoxiran und vice versa. Die Verbindung **8** ist jenes eingangs erwähnte Bisoxiran **8**, dessen (5R,10S-6S-7R,8R)-Stereochemie durch Röntgenstrukturanalyse bereits bekannt war. Da das Adduktmonooxiran **5** auch das Ausgangsmaterial der Oxidation zu Bisoxiran **7** war, ist mit dieser Transformation die (5S,10R-6S-7R,8R)-Konfiguration von **7** bestimmt. Eine Übersicht über alle durchgeführten Transformationen zeigt Schema 3.

In ganz analoger Weise wurde mit Adduktmonooxiran **6** (6S-7R,8R) vorgegangen. Auch in diesem Fall führte die Umsetzung mit *m*-Chlorperbenzoesäure zu den beiden Bisoxirane **9** und **10**. Diese waren wiederum identisch mit jenen Verbindungen, welche durch Oxidation mit 2 Äquivalenten MCPBA aus dem 6R-Triazolindionaddukt **3** erhalten wurden. Damit war nun die (6R-7R,8R)-Konfiguration für die Verbindungen **9** und **10** auf chemischem Wege eindeutig bestimmt. Eine konfigurationselle Zuordnung der zweiten Oxiranfunktion war wie im analogen

Tabelle 1. Atomkoordinaten und isotrope U -Werte ($\times 10^4$, U -Werte in $\text{\AA}^2$) in der Kristallstruktur von **10b**. Least-squares-Standardabweichungen in Klammer. Der isotrope Temperaturfaktor hat die Form $T = \exp(-8\pi^2 U \sin^2 \theta / \lambda^2)$

	x/a	y/b	z/c	U_{iso}
C1	− 5 026 (23)	150 (49)	− 2 468 (12)	503 (81)
C2	− 6 362 (23)	427 (49)	− 2 356 (12)	483 (77)
C3	− 6 786 (28)	− 1 209 (51)	− 2 117 (12)	612 (85)
C4	− 6 908 (25)	− 2 852 (54)	− 2 524 (12)	636 (91)
C5	− 5 700 (25)	− 3 273 (52)	− 2 688 (12)	515 (77)
C6	− 5 679 (22)	− 4 809 (48)	− 3 064 (11)	454 (74)
N7	− 4 540 (20)	− 4 933 (44)	− 3 283 (9)	513 (64)
C8	− 4 462 (25)	− 6 140 (50)	− 3 681 (12)	481 (75)
N9	− 3 857 (18)	− 5 341 (41)	− 4 044 (8)	396 (58)
C10	− 3 693 (24)	− 3 523 (47)	− 3 909 (11)	421 (73)
N11	− 4 218 (18)	− 3 229 (42)	− 3 485 (9)	394 (56)
C12	− 3 855 (22)	− 1 887 (50)	− 3 051 (11)	452 (74)
C13	− 4 777 (21)	− 1 768 (41)	− 2 661 (10)	315 (62)
O14	− 4 633 (16)	− 3 108 (0)	− 2 239 (8)	543 (54)
O15	− 4 877 (17)	− 7 686 (41)	− 3 701 (8)	631 (58)
O16	− 3 176 (16)	− 2 410 (38)	− 4 152 (8)	519 (51)
C17	− 3 567 (22)	− 6 165 (50)	− 4 533 (11)	427 (71)
C18	− 3 803 (25)	− 5 421 (53)	− 5 038 (12)	580 (84)
C19	− 3 499 (28)	− 6 237 (61)	− 5 497 (16)	756 (104)
C20	− 2 966 (29)	− 7 800 (62)	− 5 442 (16)	807 (109)
C21	− 2 740 (31)	− 8 670 (64)	− 4 945 (14)	816 (111)
C22	− 3 045 (25)	− 7 943 (54)	− 4 497 (13)	585 (85)
C23	− 2 564 (23)	− 2 265 (50)	− 2 687 (11)	463 (73)
C24	− 1 555 (24)	− 925 (48)	− 2 578 (11)	469 (76)
O25	− 1 579 (19)	− 2 361 (43)	− 2 987 (9)	765 (66)
C26	− 517 (23)	− 1 026 (47)	− 2 076 (11)	417 (70)
C27	− 619 (24)	274 (48)	− 1 582 (12)	504 (78)
C28	− 715 (25)	2 208 (49)	− 1 828 (12)	538 (82)
C29	− 1 822 (27)	2 381 (57)	− 2 360 (12)	691 (95)
C30	− 1 651 (31)	938 (53)	− 2 784 (13)	703 (101)
C31	− 1 792 (24)	− 251 (52)	− 1 327 (11)	536 (81)
C32	− 172 (28)	− 2 858 (55)	− 1 787 (13)	705 (100)
C33	683 (29)	− 2 359 (61)	− 1 221 (14)	705 (106)
C34	585 (24)	− 167 (50)	− 1 178 (11)	502 (78)
C35	792 (31)	560 (57)	− 579 (14)	685 (97)
C36	780 (36)	2 673 (69)	− 560 (17)	1 034 (132)
C37	2 101 (32)	− 171 (73)	− 199 (14)	1 063 (137)
C38	2 744 (62)	115 (116)	515 (26)	2 269 (290)
C39	4 276 (56)	− 142 (99)	647 (24)	1 672 (236)
C40	5 141 (93)	− 1 054 (184)	843 (42)	2 186 (625)
O43	− 7 113 (16)	976 (37)	− 2 843 (7)	445 (48)
C44	− 7 992 (25)	2 240 (52)	− 2 826 (13)	531 (78)
O45	− 8 122 (18)	2 776 (43)	− 2 400 (9)	758 (65)
C46	− 8 691 (25)	2 800 (54)	− 3 369 (12)	587 (83)
C47	− 9 548 (26)	4 255 (52)	− 3 337 (13)	600 (88)
C48	− 10 189 (38)	4 751 (73)	− 3 871 (16)	1 021 (133)
C49	− 10 056 (37)	4 023 (71)	− 4 346 (19)	1 020 (132)
C50	− 9 212 (39)	2 771 (81)	− 4 368 (21)	1 248 (163)
C51	− 8 507 (33)	2 148 (66)	− 3 864 (14)	872 (115)



+ Röntgenstrukturanalyse des Benzoates in Lit.: [3]; # Röntgenstrukturanalyse des Benzoates in Lit.: [2]; * Röntgenstrukturanalyse des Benzoates: diese Arbeit

Schema 3

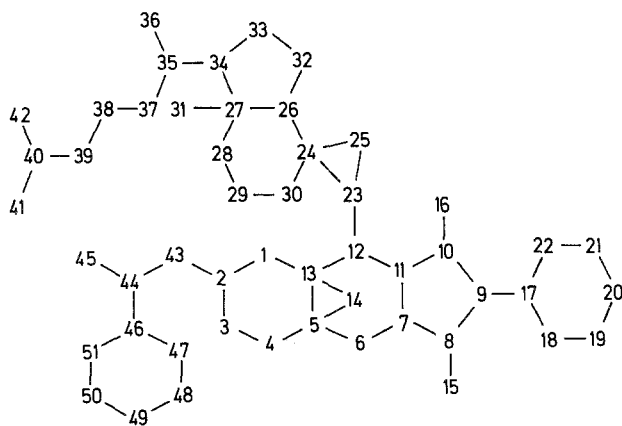


Abb. 1. Verwendete Atombezeichnung zur Beschreibung der Kristallstruktur von 10b

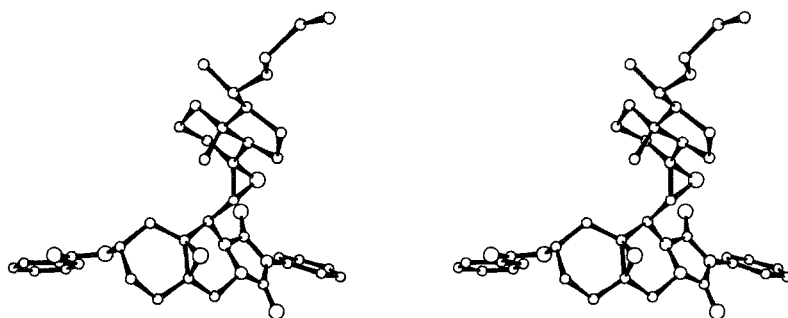


Abb. 2. Stereographische Projektion der asymmetrischen Einheit der Kristallstruktur von 10b

Fall von **7** bzw. **8** auf rein spektroskopischem Wege jedoch nicht möglich. Ein aus **10** hergestelltes Benzoat **10a** lieferte jedoch Kristalle, die einer Röntgenkristallstrukturanalyse (siehe Exp. Teil) zugänglich waren. Wie Abb. 1 und 2 zeigen, handelt es sich bei **10b** (und somit bei **10**) um das (5*S*,10*R*-6*R*-7*R*,8*R*)-Isomere, womit automatisch **9** als die (5*R*,10*S*-6*R*-7*R*,8*R*)-Verbindung bestimmt ist.

Diskussion

Die ursprüngliche Fragestellung war, inwieweit die Triazolindionaddukte des Vitamin D₃ (**2** und **3**) zur regio- und stereospezifischen Epoxidierung der Δ 7-Doppelbindung herangezogen werden können. Wie jedoch schon in einer vorherigen Arbeit berichtet wurde, kommt es bei der Oxidation mit einem Äquivalent *MCPBA* zu keinem regioselektiven Angriff auf eine der beiden vorhandenen Doppelbindungen in **2** bzw. **3**. Die stereochemischen Verhältnisse bei der vollständigen Oxidation beider Doppelbindungen in **2** und **3** lassen sich wie folgt zusammenfassen: a) Die 7,8-Doppelbindung wird immer stereoselektiv von jener Seite des Moleküls angegriffen, welche der C-18-Methylgruppe gegenüberliegt. Der sperrige 4-Phenylurazolrest hat sowohl in der 6*S*-konfigurierten Verbindung **2** als auch in der entsprechenden 6*R*-konfigurierten Verbindung **3** keinen sterischen Einfluß auf die Angriffsrichtung der Persäure bezüglich der Δ 7-Doppelbindung. Ausschließlich die anguläre C-18-Methylgruppe kontrolliert die Richtung der Epoxidation vollständig [4]. b) Bezüglich des Angriffs der Persäure auf die 5,10-Doppelbindung in **2** und **3** ergibt sich keine wesentliche Bevorzugung einer Richtung. Weder der Urazolrest noch die C-3-Hydroxylgruppe üben eine eindeutig feststellbare dirigierende Wirkung aus.

Mit der vorliegenden Arbeit betrachten wir unsere Untersuchungen über die Stereochemie der Adduktoxirane von Vitamin D als abgeschlossen.

Dank

W. R. und E. Z. danken der Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien für die Bereitstellung von Förderungsmitteln. Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung sei für die Bereitstellung des 250-MHz-NMR-Gerätes gedankt. Die Hoffmann-LaRoche & Co AG Basel stellte in dankenswerter Weise Vitamin D₃ zur Verfügung. C. K. dankt dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt 4873).

Experimenteller Teil

Kristallstrukturbestimmung von **10b**

Kristalle wurden aus Methanol/Aceton (Smp.: 105 °C) hergestellt. Raumgruppe P2₁, $a = 11.104$ (6), $b = 7.356$ (4), $c = 24.504$ (12) Å, $\beta = 101.93$ (7)°, $V = 1968.3$ Å³, $Z = 2$ (C₄₃H₅₃N₃O₆).

Modifiziertes Stoe-4-Kreis-Diffraktometer, MoK α -Strahlung, Graphitmonochromator ($\lambda = 0.71069$ Å), Zelldimensionen durch „least squares“-Anpassung an die Einstellwinkel von 21 Reflexen ($6^\circ \leq 2\theta \leq 21^\circ$), Datensammlung (ω -scan, Scanbreite 1.6°) für einen Quadranten mit $3^\circ \leq 2\theta \leq 50^\circ$ ($-13 \leq h \leq 13$, $0 \leq k \leq 8$, $0 \leq l \leq 29$). Periodische Nachmessung zweier Standardreflexe ([317] und $[-210]$), deren Intensitätsschwankungen im Rahmen der Zählstatistik lagen. 3917 beobachtete, 3747 symmetrieunabhängige und 1518 signifikante [$F_0 > 3.5\sigma(F_0)$] Reflexe. Strukturlösung durch direkte Methoden, Verfeinerung durch „least squares“: Alle Nichtwasserstoff-

atome wurden – soweit lokalisierbar (s. u.) – mit isotropen Temperaturkoeffizienten verfeinert, die Positionen der Wasserstoffatome wurden berechnet, aber nicht verfeinert, für jedes Wasserstoffatom wurde ein isotroper Temperaturkoeffizient verfeinert.

Die Struktur ist im Bereich der aliphatischen Kette am Vitamin-D₃-Teil (C-35 ... C-41, verwendete Atombezeichnung siehe Abb. 1) partiell fehlgeordnet: Die Atome C-40, C-41 und C-42 konnten nicht eindeutig lokalisiert werden und wurden daher bei der Verfeinerung weggelassen. Die Verfeinerung konvergierte bei $R = 0.14$ (Einheitsgewichte, 233 Parameter, 1 508 Beobachtungen). Höchstes Maximum in abschließender Differenzfouriersynthese $0.8 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. Verwendete Computerprogramme in [6], [7] und [8].

Eine stereographische Projektion des Moleküls findet sich in Abb. 2, die Atomkoordinaten der lokalisierbaren Nicht-Wasserstoffatome in Tabelle 1.

Adduktoxirane 7, 8, 9, und 10 [5]

Die zur chemischen Korrelation notwendigen Oxidationen wurden analog der in [1] beschriebenen Arbeitsvorschrift durchgeführt. Spektroskopische und analytische Daten (IR, MS) der in vorliegender Arbeit angeführten Verbindungen finden sich in [1] – [3]. Der Übersicht und Vollständigkeit halber sind in Tabelle 2 die ¹H-NMR-Daten von 5 – 10 zusammengestellt. Die Tabelle 3 listet die zugeordneten und bisher nicht publizierten ¹³C-NMR-Daten dieser Verbindungen auf, die Tabelle 4 die Drehwerte.

Die Benzoylierung von 10 zu 10b wurde mit Benzoylchlorid/Pyridin in der üblichen Weise durchgeführt.

Tabelle 2. ¹H-NMR-Daten der Verbindungen 7, 8, 9, 10, 5 und 6

	7	8	9
C-18 CH ₃	0.66 s	0.56 s	0.81 s
C-26,27 CH ₃	0.87 d (7 Hz)	0.87 d (7 Hz)	0.87 d (7 Hz)
C-21 CH ₃	0.92 d (7 Hz)	0.89 d (7 Hz)	0.94 d (7 Hz)
H-3	4.08 w _{1/2} = 12 Hz	3.94 w _{1/2} = 18 Hz	3.82 w _{1/2} = 18 Hz
H-6	3.29 d (9.4 Hz)	3.34 d (7.9 Hz)	3.18 d (5.9 Hz)
H-7	4.45 d (9.4 Hz)	4.13 d (7.9 Hz)	4.68 d (5.9 Hz)
H-19	3.82 d (15 Hz)	3.45 d (12.6 Hz)	3.93 d (13.8 Hz)
H'-19	4.47 d (15 Hz)	4.32 d (12.6 Hz)	4.19 d (13.8 Hz)
5 H-Ph	7.45 m	7.44 m	7.45 m
	10	5	6
C-18 CH ₃	0.80 s	0.60 s	0.73 s
C-26,27 CH ₃	0.82 d (7 Hz)	0.87 d (7 Hz)	0.89 d (7 Hz)
C-21 CH ₃	0.94 d (7 Hz)	0.89 d (7 Hz)	0.94 d (7 Hz)
H-3	4.02 w _{1/2} = 14 Hz	4.03 w _{1/2} = 15 Hz	4.03 w _{1/2} = 18 Hz
H-6	3.66 d (8.10 Hz)	3.23 d (8.4 Hz)	3.26 d (7.5 Hz)
H-7	4.23 d (8.10 Hz)	4.24 d (8.4 Hz)	4.39 d (7.5 Hz)
H-19	3.50 d (12.6 Hz)	3.95 d (15.6 Hz)	3.94 d (15.7 Hz)
H'-19	4.27 d (12.6 Hz)	4.35 d (15.6 Hz)	4.26 d (15.7 Hz)
5 H-Ph	7.48 m	7.45 m	7.47 m

Tabelle 3. ^{13}C -NMR-Daten der Verbindungen **7**, **8**, **9**, **10**, **5** und **6**

C	7	8	9	10	6	5
1	30.0	30.2	29.8	30.4	30.2	30.2
2	21.9	21.4	27.6	26.4	30.0	29.5
3	62.3	65.5	65.8	62.9	65.9	65.9
4	33.8	38.5	34.0	38.7	36.6	37.8
5	59.0	59.3	58.3	59.7	123.8	124.4
6	56.5	56.6	56.7	57.9	56.7	56.7
7	58.3	57.3	58.2	56.7	61.1	60.8
8	64.3	65.0	66.1	64.7	65.7	64.2
9	25.3	27.2	24.6	23.8	25.1	24.9
10	57.8	62.6	60.5	60.2	125.3	125.0
11	20.0	20.0	20.3	20.3	20.2	20.2
12	39.0	39.4	39.2	39.5	39.4	39.3
13	44.0	45.6	45.9	45.7	45.6	45.8
14	53.1	53.7	53.8	56.3	54.6	53.6
15	20.7	23.9	22.2	22.4	22.1	21.4
16	27.0	27.0	27.2	27.2	27.2	27.2
17	53.0	53.4	52.8	53.7	53.9	52.5
18	11.4	11.6	12.7	12.6	12.5	11.6
19	45.9	49.4	44.8	49.4	47.7	47.7
20	35.3	35.6	35.6	35.6	35.7	35.6
21	18.6	18.7	18.7	18.8	18.7	18.8
22	35.9	36.0	36.0	36.0	36.0	36.1
23	23.6	23.8	23.8	23.8	23.8	23.8
24	39.3	39.5	39.4	39.5	39.4	39.5
25	27.8	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0
26	22.4	22.6	22.5	22.5	22.5	22.5
27	22.6	22.8	22.7	22.7	22.8	22.8
C-Ph	131.3	130.8	131.9	131.3	131.6	132.0
C-Ph	128.9	129.0	129.0	129.0	129.0	129.3
C-Ph	128.0	128.5	128.0	128.1	128.0	128.3
C-Ph	125.4	125.5	125.6	125.5	125.6	125.6
C=O	151.6	155.2	155.9	155.5	153.8	151.6
C=O	149.6	151.1	151.2	152.2	151.2	149.9

Tabelle 4. Drehwerte der Verbindungen **7**, **8**, **9** und **10**

	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	c (CHCl_3)
7	+ 122	1.03
8	+ 97	0.25
9	– 32	0.835
10	– 73	0.49

Literatur

- [1] Reischl W., Altmann E., Zbiral E. (1982) Monatsh. Chem. **113**: 427
- [2] Kratky C., Reischl W., Altmann E., Zbiral E. (1982) Monatsh. Chem. **113**: 439
- [3] Kratky C., Reischl W., Zbiral E. (1984) Monatsh. Chem. **115**: 1453
- [4] Studien an einer Modellverbindung (De-AB-8-Methylencholestan) ergaben dieselben Ergebnisse:
Reischl W. (in Vorbereitung)
- [5] Allgemeine Bemerkungen wie in [1]
- [6] Sheldrick G. M. (1976) SHELX-76, A Program for Crystal Structure Determination. Univ. of Cambridge, England
- [7] Motherwell S., PLUTO, A Program for Plotting Molecular and Crystal Structures. Cambridge Crystallographie Data Center, England
- [8] Sheldrick G. M. (1986) Programm SHELXS-86. Universität Göttingen

Eingegangen 22. Mai 1989. Angenommen 7. Juni 1989