

Zur Epoxidation der Δ 7-Doppelbindung in Vitamin D₃ Röntgenstrukturanalyse des 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion- Addukts — eine Strukturrevision

Christoph Kratky^a, Wolfgang Reischl^b und Erich Zbiral^b

^a Institut für Physikalische Chemie, Universität Graz,
A-8010 Graz, Österreich

^b Institut für Organische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 3. August 1984. Angenommen 27. August 1984)

Epoxidation of the Δ 7-Double Bond of Vitamin D₃. X-Ray Structure Determination of Its 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dione Adduct. A Structure Revision

Epoxidation of vitamin D₃ with MCPBA yields exclusively the 7,8-monooxirane. Its 7*R*, 8*R* stereochemistry was established by X-ray analysis of the PTAD-adduct-derivative. This result corrects the stereochemical assignment in a previous publication⁷.

(Keywords: Stereoselective epoxidation of vitamin D₃; Stereochemistry of 7,8-epoxy-vitamin D₃)

Einleitung

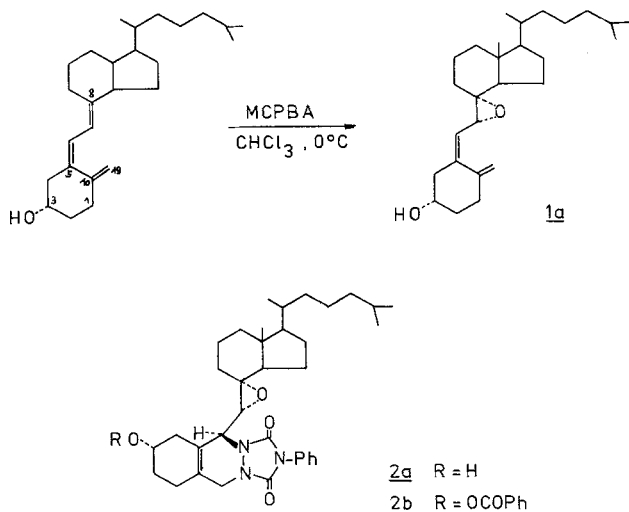
Cholcalciferol (Vitamin D₃) durchläuft in der Leber und in der Niere einen Zwei-Stufen Hydroxylierungsprozeß, um seine hormonale Wirkung zur Steuerung des Kalziumstoffwechsels zu entfalten¹. Eine Reihe noch polarer Metaboliten, die sich durch zusätzliche Hydroxylgruppen und/oder noch höher oxidierte Kohlenstoffatome in der Seitenkette auszeichnen, wurden aufgefunden². Metaboliten mit partiell oxidiertem Triensystem wurden bisher mit einer Ausnahme³ nicht isoliert.

Im Rahmen unserer bisherigen Untersuchungen über strukturelle Abwandlungsmöglichkeiten des konjugierten Triensystems von Vitamin D₃ mit Hilfe von 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion (PTAD)⁴ und SO₂⁵ ergab sich die Frage, wie weit sich regio- bzw. stereoselektive Oxiranbildungen verwirklichen lassen. In der früheren Literatur über Vitamin D wurde diese Frage von einigen Arbeitsgruppen⁶ behandelt. Es blieb jedoch die Frage nach der Stereochemie bzw. der Einheitlichkeit der gewonnenen Oxirane unbeantwortet.

Ergebnisse und Diskussion

Wir berichteten bisher in zwei Arbeiten^{7,8} über die selektiv gestaltbare Epoxidbildung an den beiden *PTAD*-Addukten von Vitamin D₃. In Hinblick darauf, daß eine Entfernung des *PTAD*-Anteils ohne gleichzeitige Zerstörung des Epoxidringes nicht verwirklicht werden konnte, entschlossen wir uns, Vitamin D₃ selbst mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*MCPBA*) in Chloroform zu oxidieren (Schema 1). Zu unserer Überras-

Schema 1



schung stellten wir unter diesen Bedingungen einen regio- und stereoselektiven Angriff auf die C7—C8 Doppelbindung fest. Die Einheitlichkeit des Produkts **1a** ließ sich eindeutig aus den PMR- und CMR-Spektren entnehmen. Die Orientierung des Epoxidringes konnte jedoch nicht erkannt werden. Aus diesem Grund boten wir dem noch verbleibenden Dien-Anteil *PTAD* zur Dien-Adduktbildung **2a** an. Diese verläuft im Vergleich zur Bildung der anderen Addukte³ sehr langsam. Wir konnten aus **2a** das gut kristallisierende Benzoat **2b** herstellen, das einer Röntgenstrukturanalyse zugänglich war. Aus der Abb. 1 kann dessen Absolutkonfiguration entnommen werden. Daraus folgt aber auch die Absolutkonfiguration der 7,8-Epoxyverbindung **1**. Demnach handelt es sich bei **2b** um das 7*R*,8*R* Oxiran, was gleichzeitig bedeutet, daß dem Epoxid **1** die 7*R*,8*R* Konfiguration zugeordnet werden muß.

Da sich die Verbindungen **2a** und **2b** in allen spektroskopischen Daten (IR, NMR, Schmp., $[\alpha]_D$) mit den von uns in Lit.⁷ im Schema 2 und 3 mit

3a und **5a** bezeichneten Verbindungen als identisch erwiesen, muß die angegebene Orientierung des Oxiranringes auf Grund der vorliegenden Röntgenstrukturanalyse revidiert werden. Die ursprüngliche Zuordnung erfolgte mittels ^1H -Verschiebungskorrelation mit $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ auf Grund einer signifikanten linearen Verschiebung des Signals der C-18 Methylgruppe gemäß dem $1/r^3$ -Gesetz. Trotz dominierender Donoreigenschaft des Oxiransauerstoffs⁹ scheint dieser bei den untersuchten Triazolindionaddukten bei der Komplexbildung mit dem Verschiebungsreagens nicht

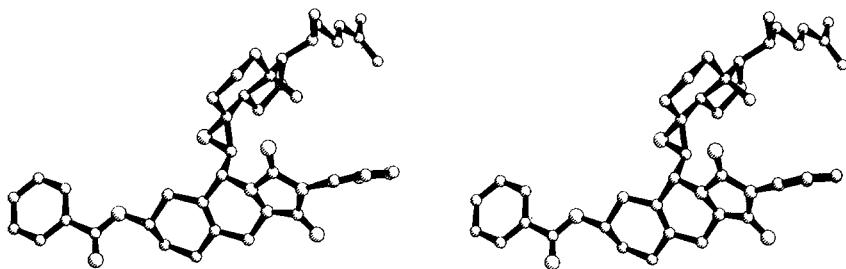


Abb. 1. Stereographische Abbildung der asymmetrischen Einheit in der Kristallstruktur von **2b**

herangezogen zu werden, was die Fehlinterpretation der in Lit.⁷ publizierten Daten verursachte. In Lit.⁷ wurde des weiteren im Schema 3 über regiochemisch und stereospezifisch überschaubare Ringöffnungsreaktionen berichtet. Auf Grund der eben referierten Röntgenstrukturanalyse ist die Stereochemie der dort beschriebenen Verbindung **6a** am C-7 umzukehren. Hingegen muß nun ebenfalls das im Schema 3 abgebildete, aus dem zweiten stereoisomeren Oxiran stammende Öffnungsprodukt **6b** bezüglich seiner Konfiguration am C-7 als ungeklärt betrachtet werden.

Die eben vorgestellten Ergebnisse der regio- und stereoselektiven Epoxidierung der Δ 7-Doppelbindung von Vitamin D_3 selbst bzw. seines α -Triazolindionaddukts, aber auch einiger seiner 3-O-Derivate* lassen deutlich erkennen, daß dieses Verhalten der genannten Doppelbindung weder von der freien 3-OH-Gruppe noch durch dessen Derivatisierung oder die Unterbrechung des Trienchromophors durch Adduktbildung zu beeinflussen ist**.

* Sowohl das 3-O-*t*-Butyldimethylsilyl- als auch das 2,4-Dinitrobenzoyl-3-O-Vitamin D_3 gaben ausschließlich die analogen Oxidationsprodukte.

** Während der Drucklegung des vorliegenden Manuskripts erschien eine Arbeit¹¹, in welcher die Stereochemie des 7,8-Epoxids **1a** durch Röntgenstrukturanalyse von dessen *p*-Br-Benzoats ebenfalls aufgeklärt wurde.

Dank

C. K. dankt dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt 3763 und 4873). Die Hoffmann-La Roche & Co AG stellte in dankenswerter Weise Vitamin D₃ zur Verfügung. E. Z. und W. R. danken für die Bereitstellung von Förderungsmitteln aus der Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen siehe Lit.⁷.

(7R, 8R)-7,8-Epoxy-9,10-seco-5,10(19)-cholestadien-3 β -ol **1a**

Zu einer Lösung von 0,5 g Vitamin D₃ (1,3 mmol) in 200 ml CHCl₃ wurde unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 0,254 g MCPBA (83%ig, 1 Äqu.) in 50 ml CHCl₃-Lösung langsam zugetropft. Nach ca. einer Stunde wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und intensiv gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, nochmals mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Petrolether: Ether 1:1 chromatographiert und ergab 0,463 g **1a** (85%) als farbloses Glas. $[\alpha]_D^{22} = +36,9$ ($c = 1,11$, CHCl₃) $R_F = 0,22$ (Petrolether: Ether 1:1).

IR (CH₂Cl₂): 3 610, 3 480, 2 930, 2 880, 1 475, 1 450, 1 380, 1 370, 1 260, 1 165, 1 055, 1 010, 965, 915, 870 cm⁻¹.

PMR (80 MHz): $\delta = 0,70$ (s, 3 H, 3 H-C-18), 0,85 (d, $J = 6$ Hz, 6 H, 3 H-C-26, 3 H-C-27), 0,90 (d, $J = 6$ Hz, 3 H, 3 H-C-21), 3,85 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, H-C-7), 3,90 (br. m, 1 H, H-C-3), 4,95 (br. s, 1 H, H-C-19), 5,00 (br. s, 1 H, H'-C-19), 5,20 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, H-C-6).

MS (70 eV, 100 °C) $m/e = 400$ (M^+ , 7), 166 (60), 135 (100), 55 (98).

(7R, 8R)-7,8-Epoxy-6,19-(4'-phenyl-1',2'-urazolo)-9,10-seco-5(10)-cholesten-3 β -ol **2a**

Zu einer Lösung von 0,120 g **1a** (0,3 mmol) in 10 ml CH₂Cl₂ wurde portionsweise 0,053 g PTAD (0,3 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde konzentriert und die Chromatographie des Rückstandes über Kieselgel (Petrolether: Ether 1:1) lieferte 0,093 g **2a** (51%). Die spektroskopischen Daten von **2a** sind ident mit Verbindung **3a** in Lit.⁷.

2a wurde in der üblichen Weise mit Benzoylchlorid/Pyridin zu **2b** verestert. Umkristallisation von **2b** aus Methanol/Aceton lieferte Kristalle vom Schmp.: 193–195 °C, die einer Röntgenstrukturanalyse zugänglich waren.

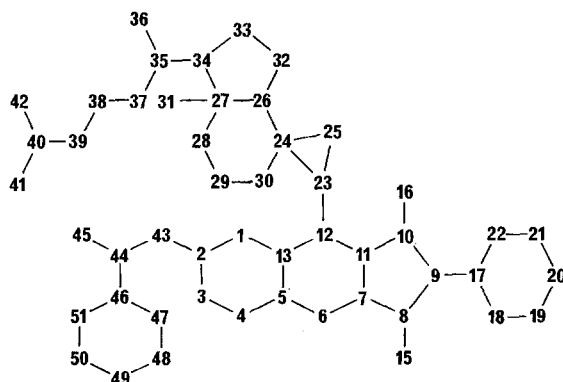
Röntgenkristallstrukturanalyse von **2b**

Modifiziertes Stoe 4-Kreis Diffraktometer, MoK α -Strahlung ($\lambda = 0,71069$ Å), Graphitmonochromator, Nonius Tieftemperatureinrichtung. Kristallgröße 0,15 $\times$ 0,25 $\times$ 0,3 mm, angezeigte Meßtemperatur 92 K. Zelldimensionen durch „least squares“ Anpassung an die Einstellungswinkel von 24 Reflexen ($10^\circ \leq 2\theta \leq 20^\circ$), Raumgruppe P 2₁2₁2₁, $a = 7,402(1)$, $b = 14,050(3)$, $c = 35,487(21)$ Å, $V = 3 691$ Å³, $z = 4$.

Datensammlung (ω -scan, $\Delta\omega = 1,2$) für alle Reflexe eines Oktanten mit $2\theta \leq 50^\circ$ ($0 \leq h \leq 8$, $0 \leq k \leq 16$, $0 \leq l \leq 42$). 3 Standardreflexe (1 1 12, 0 3 06, 2 0 2) nach jeweils 100 Reflexen, maximale Schwankungen 3%. 3 853 beobachtete, 3 704 unabhängige, 1 824 signifikante [$I > 2\sigma(I)$] Reflexe. Keine Extinktions- oder Absorptionskorrektur.

Tabelle 1. Atomkoordinaten und isotrope bzw. äquivalent-isotrope (siehe experimenteller Teil) Temperaturkoeffizienten ($\times 10^4$, U-Werte in $\text{\AA}^2$) für die Kristallstruktur von **2b**. Standardabweichungen in Klammern. Der äquivalent-isotrope Temperaturkoeffizient wurde als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors berechnet. Die Form des isotropen Temperaturfaktors ist $T = \exp(-8\pi^2 \cdot U \cdot \sin^2\theta/\lambda^2)$

Atom	X/a	Y/b	Z/c	U iso
C-1	1148(11)	-4919 (5)	-6555 (2)	213 (18)
C-2	-103(10)	-5582 (5)	-6762 (2)	175 (18)
C-3	-1984(11)	-5183 (5)	-6784 (2)	228 (19)
C-4	-1946(11)	-4265 (5)	-7016 (2)	221 (18)
C-5	-417(10)	-3613 (5)	-6911 (2)	157 (17)
C-6	-568(10)	-2643 (4)	-7075 (2)	160 (17)
N-7	829 (8)	-2016 (4)	-6921 (1)	170 (15)
C-8	1175(10)	-1133 (5)	-7071 (2)	178 (17)
N-9	3025 (8)	-970 (4)	-7014 (2)	186 (15)
C-10	3855(10)	-1777 (5)	-6867 (2)	181 (18)
N-11	2534 (8)	-2449 (4)	-6855 (1)	154 (14)
C-12	2500(10)	-3240 (5)	-6591 (2)	174 (18)
C-13	955(10)	-3895 (5)	-6698 (2)	178 (17)
O-15	103 (7)	-605 (3)	-7221 (1)	203 (12)
O-16	5432 (7)	-1872 (3)	-6773 (1)	212 (12)
C-17	3927(10)	-99 (5)	-7115 (2)	184 (17)
C-18	5418(10)	-127 (5)	-7349 (2)	213 (19)
C-19	6205(11)	731 (5)	-7459 (2)	297 (21)
C-20	5504(11)	1575 (5)	-7337 (2)	268 (21)
C-21	4013(11)	1592 (5)	-7097 (2)	275 (20)
C-22	3245(10)	736 (5)	-6982 (2)	191 (18)
C-23	2195(11)	-2872 (5)	-6186 (2)	226 (19)
C-24	3536(10)	-2893 (5)	-5879 (2)	192 (19)
O-25	2134 (7)	-3615 (3)	-5905 (1)	227 (13)
C-26	3355(10)	-2248 (5)	-5542 (2)	177 (18)
C-27	4669(10)	-1411 (5)	-5525 (2)	152 (17)
C-28	6602(10)	-1844 (5)	-5531 (2)	226 (20)
C-29	6889(11)	-2490 (5)	-5878 (2)	280 (20)
C-30	5435(10)	-3271 (5)	-5918 (2)	227 (19)
C-31	4435(11)	-718 (5)	-5859 (2)	196 (18)
C-32	1502(10)	-1811 (5)	-5459 (2)	189 (19)
C-33	1983(10)	-989 (5)	-5175 (2)	171 (17)
C-34	4056(10)	-947 (5)	-5152 (2)	148 (17)
C-35	4744(11)	52 (5)	-5038 (2)	257 (19)
C-36	6813(12)	123 (7)	-5039 (3)	404 (25)
C-37	4007(12)	332 (6)	-4644 (2)	280 (21)
C-38	2372(16)	1000 (8)	-4645 (3)	606 (74)
C-39	1719(13)	1227 (7)	-4253 (2)	398 (58)
C-40	231(20)	1900(13)	-4197 (3)	1385(135)
C-41	-255(16)	2098(13)	-3786 (3)	821 (92)
C-42	-587(32)	2406(13)	-4471 (4)	1607(163)
O-43	-89 (7)	-6466 (3)	-6543 (1)	193 (12)
C-44	-576(10)	-7252 (5)	-6726 (2)	196 (19)
O-45	-982 (7)	-7293 (3)	-7054 (1)	294 (14)
C-46	-578(11)	-8110 (5)	-6472 (2)	216 (19)
C-47	-1278(10)	-8959 (5)	-6613 (2)	244 (19)
C-48	-1322(11)	-9764 (6)	-6387 (2)	304 (21)
C-49	-674(11)	-9697 (6)	-6022 (2)	324 (22)
C-50	25(11)	-8862 (5)	-5881 (2)	314 (20)
C-51	55(11)	-8055 (5)	-6102 (2)	274 (20)

Abb. 2. Atomnumerierung für die Kristallstruktur von **2b**

Die Struktur ist weitgehend isomorph mit jener der Verbindung **5b** aus Lit.⁸, deren Koordinaten daher als Ausgangspunkt für die Verfeinerung dienten: C-38, C-39, C-40, C-41 und C-42 mit anisotropen, alle anderen Atome mit isotropen Temperaturkoeffizienten, H-Atome fix an berechneten Positionen mit Ausnahme von Methylgruppen, die als starre Gruppen verfeinert wurden. $R = 0,058$, $R_w = 0,057$, 291 Parameter, 1824 Observable, Gewichtssystem $w_i = 1,5/(\sigma^2(F_i) + 0,0007 F_i^2)$. Höchstes Maximum/tiefstes Minimum in letzter Differenzfouriersynthese: $0,27/-0,34 \text{ \AA}^{-3}$. Atomkoordinaten in Tabelle 1, Atomnumerierung (in Übereinstimmung mit jener in Lit.⁸) in Abb. 2. Verwendete Rechenprogramme in Lit.¹⁰.

Literatur

- ¹ a) Norman A. W., Vitamin D, the Calcium Homeostatic Steroid Hormone, Academic Press: New York, 1979. b) De Luca H. F., Paaren H. E., Schnoes H. K., Top. Curr. Chem. **83**, 1 (1979). c) Georgiou P. E., Chem. Soc. Rev. **6**, 83 (1977).
- ² Koshy K. T., Journal of Pharmaceutical Sciences **71**, 137 (1982).
- ³ De Luca H. F., Schnoes H. K., Tanaka Y., Alper J. B., U.S. 4, 229.359 (Cl. 260-397.2, C 07J 9/00, 21. Oct. 1980), referiert in CA-Selects Issue 13, June 29, 1981. **94**: 20981 n.
- ⁴ Reischl W., Zbiral E., Liebigs Ann. Chem. **1978**, 745.
- ⁵ Reischl W., Zbiral E., Helv. Chim. Acta **62**, 1763 (1979). Reischl W., Zbiral E., Monatsh. Chem. **110**, 1463 (1979).
- ⁶ a) Velluz L., Amiard G., Goffinet B., Bull. Soc. Chim. **1955**, 1341. b) Baron Ch., Didallier J., Bull. Soc. Chim. **1959**, 1330. c) Le Boulch N., Raoul Y., Ourisson G., Bull. Soc. Chim. **1964**, 646.
- ⁷ Reischl W., Altmann E., Zbiral E., Monatsh. Chem. **113**, 427 (1982).
- ⁸ Kratky C., Reischl W., Altmann E., Zbiral E., Monatsh. Chem. **113**, 439 (1982).
- ⁹ v. Ammon R., Fischer R. D., Angew. Chem. **84**, 737 (1972).
- ¹⁰ Sheldrick G. M., SHELX 76, a program for crystal structure determination, University of Cambridge, England; Motherwell S., Program PLUTO, University of Cambridge, England.
- ¹¹ Nakayama K., Yamada S., Takayama H., Nawata Y., Iitaka Y., J. Org. Chem. **49**, 1537 (1984).