

Е. В. Садчикова, Е. А. Куренева, Е. А. Штокарева, И. С. Селезнева

РЕАКЦИИ 5-ДИАЗОИМИДАЗОЛОВ С ГИДРАЗОНАМИ СТЕРОИДНОГО РЯДА

Изучено взаимодействие 5-диазоимидазолов с гидразонами стероидного ряда и показано, что на направление азапереноса в промежуточно образующемся неустойчивом тетразене существенно влияет структура стероидного производного. Установлено, что присутствие в реакционной массе подвижного протона стабилизирует одну из форм тетразена, в результате чего во всех изученных реакциях реализуется только одно направление азапереноса, приводящее к образованию азидов имидазола и иминопроизводных стероида.

Ключевые слова: 5-азидоимидазолы, 3-гидразоно-5 α -андростан-17 β -ол, 17-гидразоноэстра-1,3,5(10)-триен-3-ол, 5-диазоимидазолы, 3-имино-5 α -андростан-17 β -ол, 17-иминоэстра-1,3,5(10)-триен-3-ол, тетразены.

Реакции азапереноса между ароматическими диазосоединениями и алифатическими гидразинопроводными были исследованы авторами [1, 2]. В зависимости от природы реагентов, вступающих в химическое превращение, продуктом реакции может быть или устойчивый тетразен, который удастся выделить в твердом виде, или продукты его разложения. В последнем случае наблюдается так называемый азаперенос, приводящий к образованию либо ароматического азида и алифатического амина, либо, наоборот, ароматического амина и алифатического азида.

Целью настоящей работы является изучение взаимодействия 5-диазоимидазолов **1a–d**, обладающих противоопухолевым и антибактериальным действием [3–5], с гидразонами стероидов **2, 3**, также проявляющими противоопухолевую активность [6]. Образующиеся в результате такого взаимодействия тетразены **4, 5** могут представлять интерес, так как они способны обеспечить избирательное проникновение в опухоль как диазоимидазолов, так и стероидных гормонов.

В ходе реакции можно было ожидать образования многокомпонентной, трудноразделимой смеси, так как нельзя было исключить, что при распаде тетразена азаперенос пойдет по двум направлениям одновременно. Кроме того, 5-диазоимидазол-4-карбоксамид (**1a**) и 5-диазоимидазол-4-(N-метилкарбоксамид) (**1b**) могут подвергаться внутримолекулярной циклизации с образованием имидазотриазинов **6a,b** [5, 7, 8].

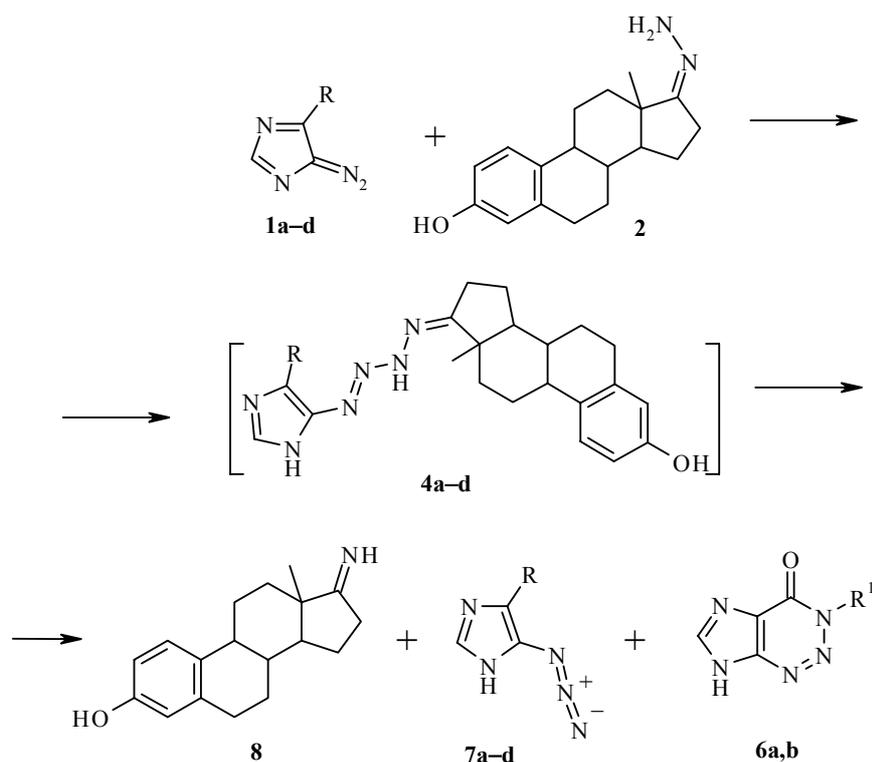
Ходом процесса и состав реакционной массы контролировали методом ТСХ в сравнении с веществами заведомого строения. Так, азидопроизводные имидазолов **7a–c** были получены по описанным ранее методикам [9, 10]. Этиловый эфир 5-азидоимидазол-4-карбоновой кислоты (**7d**) нами был

получен впервые в результате взаимодействия этилового эфира 5-диазо-

имидазол-4-карбоновой кислоты (**1d**) с азидом натрия в среде этанол–вода. К сожалению, в данной работе не удалось получить соответствующих свидетелей стероидного ряда ни восстановлением (NaBH_4 , LiAlH_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, Ni/Re , Pd на угле), ни диазотированием гидразонов стероидов ввиду неустойчивости продуктов реакции – соответствующих аминов и азидов.

Взаимодействие 5-диазоимидазолов **1a–d** с 17-гидразоноэстра-1,3,5(10)-триен-3-олом (**2**) проводили при комнатной температуре в защищенном от света месте, добавляя хлороформный экстракт соответствующего диазопроизводного к раствору стероида **2** в этиловом спирте. При этом было установлено, что в реакциях 5-диазо-4-нитроимидазола (**1c**) и соединения **1d** образуются два вещества, одно из которых по хроматографической подвижности совпадает с соответствующим азидоимидазолом **7c,d**, полученным нами ранее, а значения R_f второго компонента реакционных масс были одинаковыми. Кроме того, при обработке хроматографической пластинки иодом пятна этих продуктов окрашивались в синий цвет, что характерно для стероидных производных [11].

Схема 1



1, 4, 7 a R = CONH₂, **b** R = CONHMe, **c** R = NO₂, **d** R = COOEt; **6 a** R¹ = H, **b** R¹ = Me

При анализе реакций 5-диазоимидазолов **1a,b** в составе реакционных масс нами были зафиксированы три вещества. Одно из них так же, как и в 1702

предыдущих случаях, совпадает по хроматографической подвижности с азидами **7a,b**, второе имеет стероидный характер, а третье по значению R_f соответствует имидазотриазину **6a,b**.

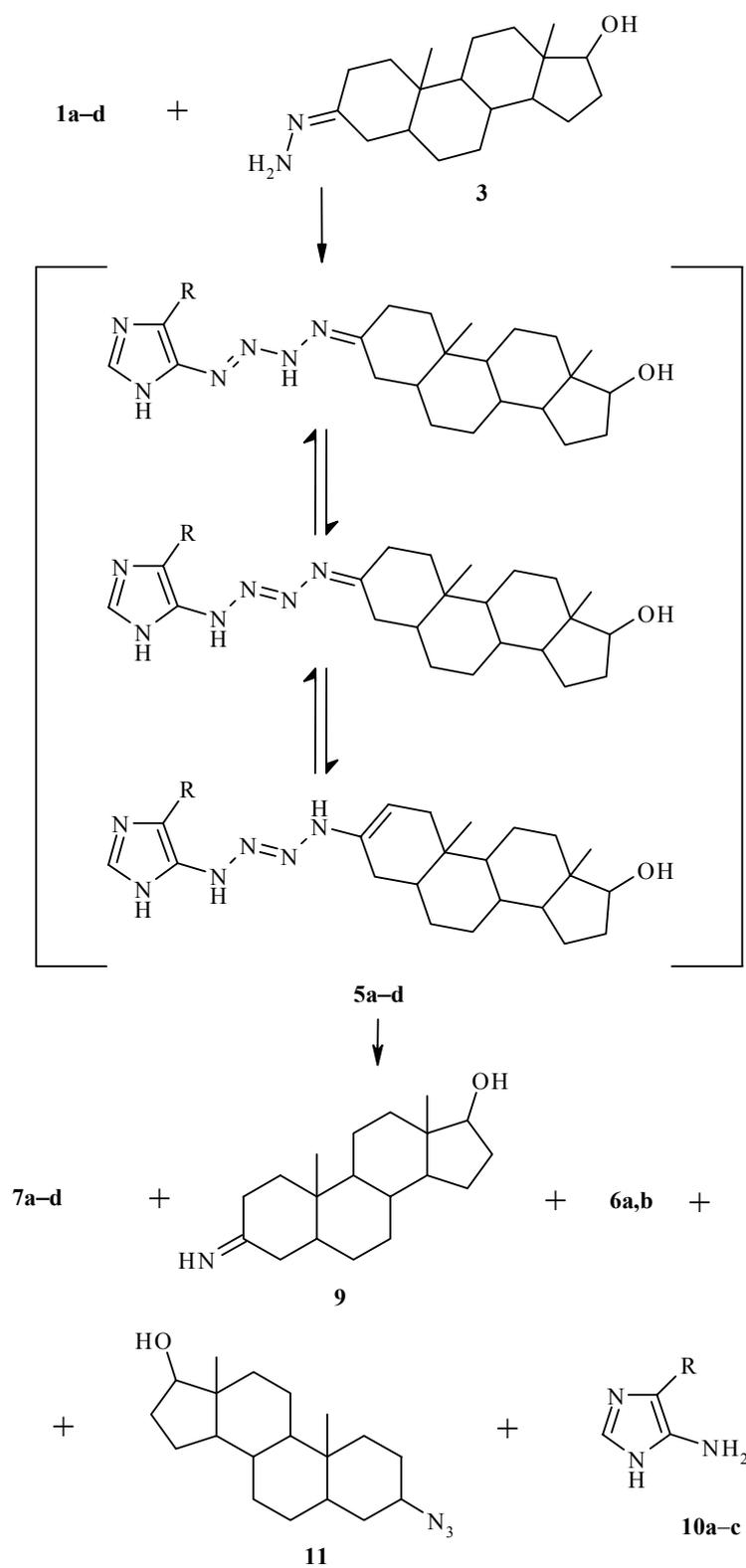
Во всех изученных случаях в результате реакции 5-диазоимидазолов с гидразоном **2** образуется одинаковый продукт стероидной природы. Из реакционных масс это вещество было выделено осаждением холодной водой в виде осадка белого цвета. На основании данных элементного анализа, спектроскопии ЯМР ^1H и ИК ему была приписана структура 17-иминоэстра-1,3,5-триен-3-ола (**8**).

В результате проведенных исследований было установлено, что в реакции диазоимидазолов **1a-d** с гидразоном стероидного ряда **2** промежуточные неустойчивые тетразены **4a-d** сразу же разлагаются с образованием азидов имидазола **7a-d** и эстратриенимина **8**. В отличие от данных [1, 2, 9], направление азапереноса в случае стероида **2** не зависит от строения вступающих в превращение диазоимидазолов (схема 1).

На следующем этапе данной работы нами было изучено взаимодействие диазопроизводных имидазола **1a-d** с 3-гидразоно-5 α -андростан-17 β -олом (**3**). Реакция проводилась аналогично реакции с гидразоном **2**, и при хроматографическом анализе реакционной массы в случае диазоимидазола **1c** был обнаружен азидоимидазол **7c**. Распад образующегося тетразена протекает в том же направлении, что и в случае реакции с соединением **2**. Доказательства этому факту были получены при выделении и идентификации второго продукта реакции, которым оказался имин **9** (схема 2).

При изучении состава реакционных масс в реакции 5-диазоимидазолов **1a** и **1b** с гидразоном **3** неожиданно хроматографически мы обнаружили образование не трех, как в случае со стероидом **2**, а пяти веществ. По хроматографической подвижности три из них были охарактеризованы как азидоимидазолы **7a,b**, амины имидазола **10a,b** и продукты азоаминосочетания **6a,b**. На основании этих данных, а также исходя из возможностей распада тетразена, нами было сделано предположение, что два оставшихся продукта могут быть имином **9** и азидом **11**. Таким образом, распад промежуточного тетразена **5a,b** протекает, по-видимому, одновременно по двум противоположным направлениям. К сожалению, разделить эту смесь и идентифицировать ее отдельные компоненты не удалось из-за их близкой хроматографической подвижности и малой устойчивости.

В результате реакции между эфиром **1d** и стероидом **3** было зафиксировано образование двух веществ, одно из которых удалось выделить. Им оказался этиловый эфир 5-аминоимидазол-4-карбоновой кислоты (**10c**), идентичный продукту заведомого строения. Согласно схеме распада, вторым продуктом может быть азид стероида **11**. К сожалению, выделить в чистом виде и идентифицировать это вещество так же, как и в ранее предпринятых попытках при диазотировании гидразона **3**, не удалось.



5, 10 a R = CONH₂, **b** R = CONHMe; **5c** R = NO₂; **5d, 10c** R = COOEt

При изучении взаимодействия диазоимидазолов **1a–d** с гидразоном стероидного ряда **3** было показано, что направление азапереноса в данном случае меняется в зависимости от строения исходного диазосоединения, и при этом реализуются все три возможные направления распада тетразена (схема 2).

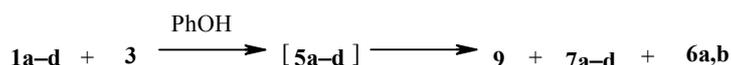
Анализ полученных данных показал, что при взаимодействии этилового эфира имидазолкарбоновой кислоты **1d** с гидразонами **2** и **3** направления азапереноса прямо противоположны. Попытаться объяснить этот факт в изучаемых процессах можно исходя из структуры исходных гидразонов стероидов.

Так, в молекуле гидразона **3** гидроксигруппа связана с насыщенным алифатическим кольцом, тогда как в молекуле стероида **2** она связана с ароматическим кольцом, что, вероятно, может влиять на устойчивость той или иной формы промежуточного тетразена **4a–d**. Исходя из этого предположения, было решено попытаться экспериментально смоделировать стабилизацию одной из форм промежуточного тетразена за счет добавления в реакцию диазоимидазолов с гидразоном **3** вещества, имеющего в составе молекулы аналогичный структурный фрагмент. В качестве такой простейшей модели нами был выбран фенол.

В реакцию диазоимидазолов **1a–d** с гидразоном **3** добавили фенол (1:1 к исходному стероиду) при комнатной температуре в системе растворителей хлороформ–этанол, в защищенном от света месте (схема 3). Анализировать реакционную массу начали непосредственно после смешения реагентов и установили, что в случае диазоимидазола **1c** образуются те же продукты, что и без добавления фенола.

При анализе реакции 5-диазоимидазолов **1a,b** со стероидом **3** в присутствии фенола хроматографически обнаружено образование не пяти, а трех продуктов: азида **7a,b**, имина стероида **9** и соответствующего имидазотриазинона **6a,b**, т. е. произошло смещение направления азапереноса.

Схема 3



В реакции диазоэфира **1d** с гидразоном **3** также имеет место изменение направления азапереноса при добавлении в реакционную массу фенола. В реакционной массе хроматографически было зафиксировано наличие азидоэфира **7d** и стероидного имина **9**, в то время как в аналогичной реакции без фенола образуется аминозфир **10c**.

Следовательно, при добавлении фенола происходит стабилизация другой формы тетразена, отличной от структуры, образующейся при взаимодействии этих же реагентов без фенола. Выделенное из этой реакции стероидное производное оказалось идентичным по своим физико-химическим свойствам, данным элементного анализа и хроматографической подвижности полученному нами ранее 3-имино-5 α -андростан-17 β -олу (**9**).

По-видимому, в случае 5-диазо-4-нитроимидазола **1c** роль кислого

фрагмента играет группа NH имидазола, аналогично ароматической группе OH фенола или гидразона **2**.

Было интересно выяснить, влияет ли количество фенола на ход процесса и состав реакционной массы. Для этого из четырех изучаемых диазосоединений выбрали диазоэфир **1d**, так как в случае 5-диазо-4-нитроимидазола **1c** изменения направления азапереноса в реакции со стероидом **3** и фенолом не наблюдается, а в случае соединений **1a,b** образуется побочный продукт азоаминосочетания, что осложняет анализ и контроль процесса.

Так, в реакцию диазоэфира **1d** с гидразоном **3** добавляли фенол в следующих соотношениях: 1:1; 0.8:1; 0.6:1; 0.4:1; 0.3:1; 0.2:1 к исходному стероиду и установили, что при соотношениях 1:1; 0.8:1; 0.6:1; 0.4:1 изменяется направление азапереноса, а при меньших количествах добавляемого фенола в результате реакции образуются те же вещества, что и без него. Следовательно, соотношение фенол–исходный стероид 0.4:1 является достаточным для изменения направления азапереноса.

Следующим этапом работы было изучение влияния структуры фенола на скорость и направление азапереноса. С этой целью в качестве фенольного компонента были использованы 2,4-диаминофенол, 3,4-диметилфенол и *n*-нитрофенол. Реакции проводили по разработанной ранее методике и установили, что во всех случаях за одинаковые промежутки времени образуются те же продукты, что и в реакции с фенолом. Таким образом, строение добавляемого фенола не влияет на направление азапереноса.

Интересно также отметить, что при взаимодействии диазоимидазолов **1a–d** с соединением **2** добавление фенола и его производных не вызывает изменений в составе реакционных масс. Это подтверждает нашу гипотезу об участии гидроксигруппы, связанной с бензольным кольцом, в стабилизации одной из форм промежуточного тетразенопроизводного в реакциях диазосоединений **1a–d** с гидразонами **2, 3**.

Роль фенола, по-видимому, можно объяснить либо стабилизацией енаминной формы тетразена **5a–d** за счет присоединения кислого протона из фенола или ароматической группы OH соединения **2** к C–N при двойной связи, либо образованием промежуточного комплекса исходного стероида с фенолом, который в дальнейшем реагирует с диазосоединением. При этом образуется промежуточный тетразен **5a–d**, главным образом, в такой форме, распад которой приводит к образованию азидов имидазолов **7a–d** и имидамина стероида **9**. В случае гидразона **2**, вероятно, аналогичный комплекс образуется из двух молекул исходного стероида **2** за счет группы OH в ароматическом кольце.

Следует отметить, что аналогично влияют на исход процесса взаимодействия диазоимидазолов **1a–d** с соединением **3** не только фенолы и его производные, но и концентрированная уксусная кислота, которую добавляли в соотношении 1:1 к исходному стероиду в тех же условиях. Таким образом, при изучении азапереноса в кислой среде была подтверждена наша гипотеза о стабилизации одной из форм промежуточного тетразена под влиянием ионов водорода.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений записаны на приборе Specord IR-75 (в таблечках KBr). Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Bruker WR-80 (80 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и чистотой соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Sorbfil UV-254 (тип сорбента – силикагель СТХ-1А) в системе растворителей: а) хлороформ–этанол, 3:1, б) хлороформ–этанол, 6:1, в) хлороформ–этанол, 15:1, г) бутанол–уксусная кислота–вода, 4:1:1.

17-Гидразоноэстра-1,3,5(10)-триен-3-ол (**2**) и 3-гидразоно-5 α -андростан-17 β -ол (**3**) получены по описанной ранее методике [6]. 5-Диазоимидазолы **1a–d** были синтезированы по методикам [9, 12–15], 5-аминоимидазолы – по методикам [16–19].

Этиловый эфир 5-азиоимидазол-4-карбоновой кислоты (7d). К раствору 0.23 г (1.39 ммоль) этилового эфира 5-азиоимидазол-4-карбоновой кислоты **1d** в 5 мл этилового спирта при охлаждении добавляют раствор 0.09 г (1.39 ммоль) азида натрия в 3 мл воды. Выдерживают 15 мин на холоду. Продукт экстрагируют эфиром, растворитель отгоняют. Выход 0.1 г (40%). R_f 0.71 (б). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1705 (C=O), 2125 (N_3), 3350 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 4.42 (2H, д, $J = 7.0$, CH_2); 7.81 (1H, с, $\text{H}_{(2)}$); 12.76 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 39.58; H 3.74; N 38.84. $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 39.78; H 3.89; N 38.66.

17-Иминоэстра-1,3,5-триен-3-ол (8). А. К суспензии 1 ммоль гидразона **2** в 5 мл этилового спирта добавляют раствор 1 ммоль диазоимидазола **1a–d** в хлороформе. Смесь выдерживают при комнатной температуре и перемешивании в темноте, осадок отфильтровывают, кристаллизуют из 96% этилового спирта. Выход 75–80%. Т. пл. выше 300 °С. R_f 0.91 (а); 0.73 (г). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1040–1150 (C–C), 1370 (OH), 1610 (аром. CH), 1440, 2860 (CH_3), 3270–3440 (NH_2), 3270 (C=NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.9 (1H, с, CH_3); 1.0–3.0 (15H, м, CH, CH_2); 6.45 (1H, с, $\text{H}_{(4)}$), 6.5 (1H, д, $J = 8.2$, $\text{H}_{(1)}$); 7.1 (1H, д, $J = 8.2$, $\text{H}_{(2)}$); 8.95 (1H, с, OH). Найдено, %: C 80.13; H 3.81; N 5.19. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}$. Вычислено, %: C 80.26; H 8.61; N 5.20.

Б. К суспензии 1 ммоль гидразона **2** в 5 мл этилового спирта добавляют 1 ммоль фенола, а затем раствор 1 ммоль диазоимидазола **1a,c,d** в хлороформе. Смесь выдерживают при комнатной температуре и перемешивании в темноте, осадок отфильтровывают, кристаллизуют из 96% этилового спирта. Выход 70–75%.

Взаимодействие диазоимидазолов 1a,b,d с гидразоном. К суспензии 1 ммоль гидразона **3** в 5 мл этилового спирта добавляют раствор 1 ммоль диазоимидазола **1a,b,d** в хлороформе. Смесь выдерживают при комнатной температуре и перемешивании в темноте.

3-Имино-5 α -андростан-17 β -ол (9). А. К суспензии 0.3 г (0.99 ммоль) гидразона **3** в 5 мл этилового спирта добавляют раствор 0.14 г (0.99 ммоль) 5-диазо-4-нитроимидазола **1c** в хлороформе. Смесь выдерживают при комнатной температуре и перемешивании в темноте, добавляют 10 мл холодной воды, осадок отфильтровывают, кристаллизуют из 96% этилового спирта. Выход 0.2 г (70%). Т. пл. 235–238 °С. R_f 0.72 (б). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1050 (OH), 1050–1110 (C–C), 1380, 1440 (CH_3), 1640, 3400 (C=NH), 2850 (CH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.64 (1H, с, CH_3); 0.89 (1H, с, CH_3); 0.7–3.0 (23H, м, CH, CH_2); 3.43 (1H, м, NH); 4.22 (1H, д, OH). Найдено, %: C 77.68; H 10.12; N 5.28. $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}$. Вычислено, %: C 78.80; H 10.73; N 4.84.

Б. К суспензии 1 ммоль гидразона **3** в 5 мл этилового спирта добавляют 1 ммоль фенола, а затем раствор 1 ммоль диазоимидазола **1a–d** в хлороформе. Смесь выдерживают при комнатной температуре и перемешивании в темноте, добавляют 10 мл холодной воды, осадок отфильтровывают, кристаллизуют из 96% этилового спирта. Выход 50%.

Взаимодействие диазоимидазолов 1a–d с гидразоном 3 в присутствии уксусной кислоты. К суспензии 1 ммоль гидразона **3** в 10 мл этилового спирта добавляют 1 ммоль уксусной кислоты, а затем раствор 1 ммоль диазоимидазола **1a–d** в хлороформе. Смесь выдерживают при комнатной температуре и перемешивании в темноте.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 01-03-96433а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Tishler, B. Stanovnik, *Heterocycles*, **4**, 1115 (1976).
2. М. Тишлер, Б. Становник, *ХГС*, 579 (1980).
3. J. Yamamoto, *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 1463 (1969).
4. H. Iwata, J. Yamamoto, H. Muraki, *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 297 (1971).
5. Y. F. Shealy, R. F. Struck, L. B. Holum, J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.*, **26**, 2396 (1961).
6. Е. А. Шгокарева, В. И. Нифонтов, Н. Д. Лагова, З. П. Софьина, В. И. Киселев, З. С. Смирнова, А. Б. Сыркин, О. И. Коняева, Л. Н. Воловельский, В. В. Натаров, И. А. Растрепина, А. с. СССР 1240038 (1986); *Chem. Abstr.*, **126**, 305673 (1997).
7. J. K. Horton, M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1433 (1981).
8. В. С. Мокрушин, Е. Ф. Головина, В. И. Нифонтов, В. А. Бакулев, Т. А. Поспелова, В. К. Усова, *ХГС*, 1552 (1983).
9. В. С. Мокрушин, И. С. Селезнева, Т. А. Поспелова, В. К. Усова, С. М. Малинская, Г. М. Аношина, Т. Э. Зубова, З. В. Пушкарева, *Хим.-фарм. журн.*, 303 (1982).
10. В. С. Мокрушин, И. С. Селезнева, В. И. Нифонтов, З. В. Пушкарева, *ХГС*, 1536 (1980).
11. Л. Физер, М. Физер, *Стероиды*, Мир, Москва, 1964, 375 с.
12. M. F. G. Stevens, G. U. Baig, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 665 (1981).
13. M. Kocovar, D. Kolman, H. Krajnc, S. Polanc, B. Porovne, B. Stanovnik, M. Tisler, *Tetrahedron*, **32**, 725 (1976).
14. В. С. Мокрушин, В. И. Офицеров, Т. В. Рапакова, А. Г. Цаур, З. В. Пушкарева, *ХГС*, 556 (1976).
15. В. И. Нифонтов, И. С. Селезнева, В. С. Мокрушин, З. В. Пушкарева, В. А. Трофимов, *ХГС*, 984 (1979).
16. W. E. Allsebrook, J. M. Gulland, L. F. Story, *J. Chem. Soc.*, 232 (1942).
17. В. С. Мокрушин, Н. А. Беляев, М. Ю. Колобов, А. Н. Федотов, *ХГС*, 808 (1983).
18. В. С. Мокрушин, В. И. Нифонтов, З. В. Пушкарева, В. И. Офицеров, *ХГС*, 1421 (1971).
19. Р. Н. Гирева, Н. С. Добычина, *Изв. Томск. политех. ин-та*, **102**, 108 (1959).

Уральский государственный
технический университет,
Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: selen@htf.ustu.ru

Поступило в редакцию 28.02.2002
После доработки 26.11.2003