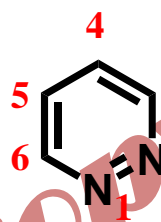


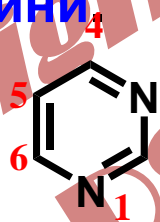
***Copyright* Stefan E. Boiadjiev, PhD**
© 2018

39. Хетероциклени съединения с шестатомен пръстен и два хетероатома. Диазини, оксазини и тиазини. Електронна структура и реакционна способност. Синтез на диазини и производните им. Пиримидини, азотни бази в нуклеинови киселини. Витамин В₁. Барбитурати. Хиनाзолин. Фенотиазин и негови производни.

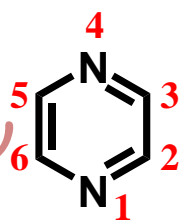
Характеристика: Шестатомни хетероциклени съединения с два хетероатома, единият от които е N се наричат азини. Когато и вторият хетероатом е N се наричат диазини. Хетероциклите с комбинация O,N са оксазини и с S,N – тиазини



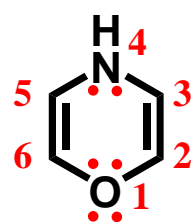
пиридазин
1,2-диазин



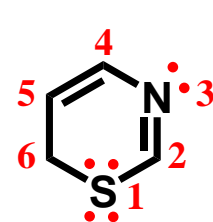
пиримидин
1,3-диазин



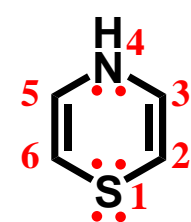
пиразин
1,4-диазин



1,4-оксазин



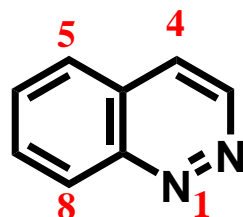
1,3-тиазин



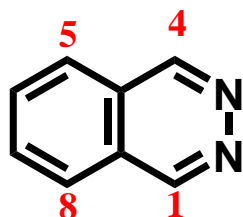
1,4-тиазин

Припомнете: Тема 36 – група на пиридина

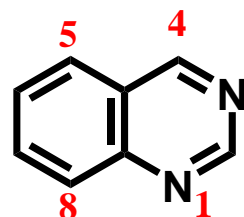
Наименованията на някои представителни диазини с кондензирано бензеново ядро са:



цинолин



фталазин



хиназолин



хиноксалин

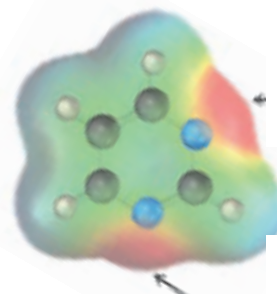
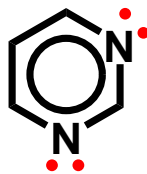
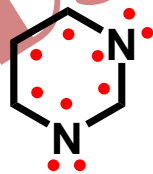
Диазините (пиридазин, пиримидин и пиразин) са подобни по структура и химични свойства на пиридин, но с много по-изявено влияние от двата азотни атома.

Най-голям интерес от тази група азини представляват пиримидините, които формират скелета на част от азотните бази в ДНК и РНК.

Всички диазини са изоелектронни с бензен.



изоелектронни с бензен

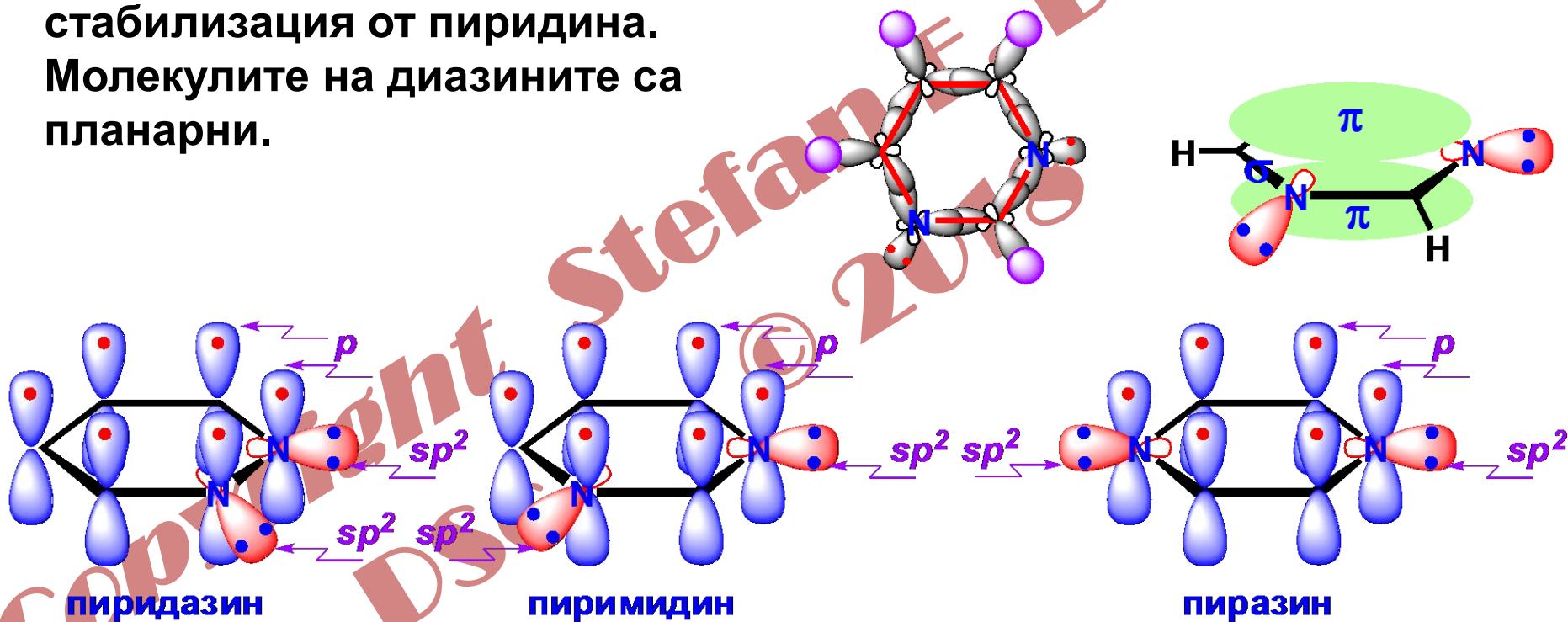


свободна електронна двойка на sp^2 орбитала

свободна електронна двойка на sp^2 орбитала

Електронна структура и реакционна способност

Четири С атома и двата N атома са sp^2 хибридизирани и образуват типичния σ скелет с C–N връзки. Всички шест атома в пръстена предоставят по един e^- на нехибридизирани $2p_z$ орбитали, които формират π електронен секстет и ароматна делокализирана система. Тя е с по-малка енергия на стабилизация от пиридина. Молекулите на diazinите са планарни.



Свободните електронни двойки на N атоми се намират на хибридни орбитали, не участват в спрежението и определят основни свойства на diazinите.

Поради симетрията, пиразинът е с много по-малък диполен момент от пиримидина.

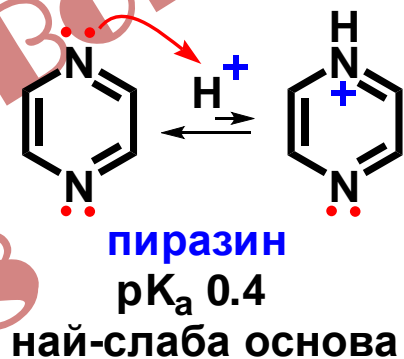
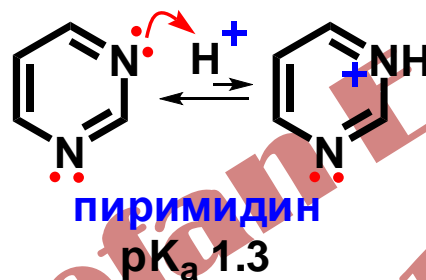
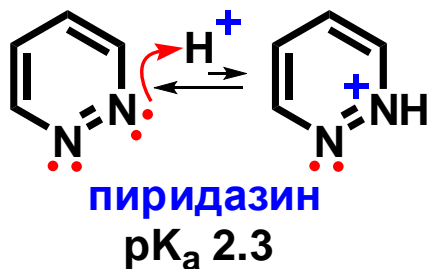
Присъствието на два N атома, и двата каквито са в пиридин, намалява драстично електронната плътност върху C атомите, които са по-склонни към нуклеofilна атака. Електрофилното заместване по C атом е силно затруднено и S_EAr не е типична реакция в диазини.



Например, пиримидинът е значително по-реактантен в S_N реакции, като нуклеофилната атака е най-благоприятна на C-2, следван от C-4 и C-6. Електрофилното заместване ще протича предпочетено по C-5 в пиримидин.

Базични свойства

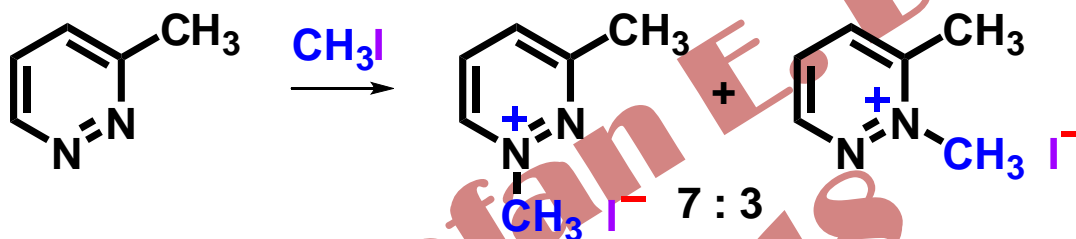
И трите диазина са значително по-слаби основи от пиридина ($pK_a = 5.2$ на протониран пиридин). Причината е отрицателният индукционен ефект на втория N атом.



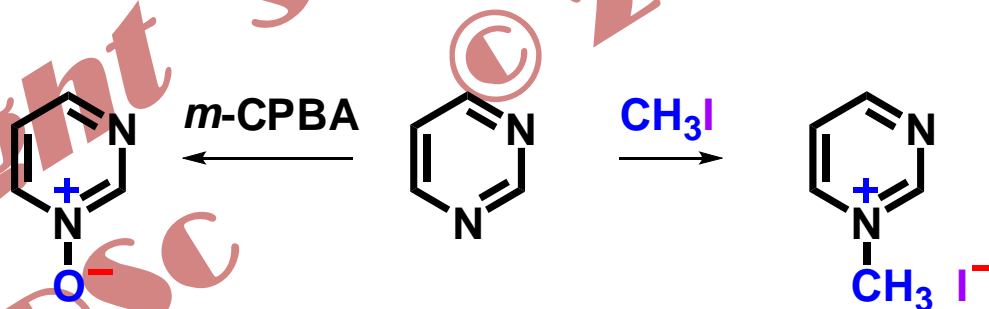
Само в много силна киселина може да се протонират и двата N.

Електрофилно присъединяване към азота

Диазините реагират с алкилхалогениди до кватернерни соли, но по-трудно от пиридин. Пиридазинът е най-реактантен и евентуално налично стерично пречене определя региоселективността.

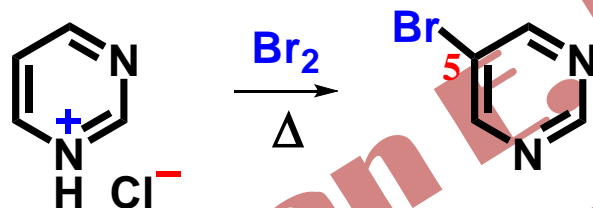


И трите диазина реагират с перкиселини до N-оксиди.

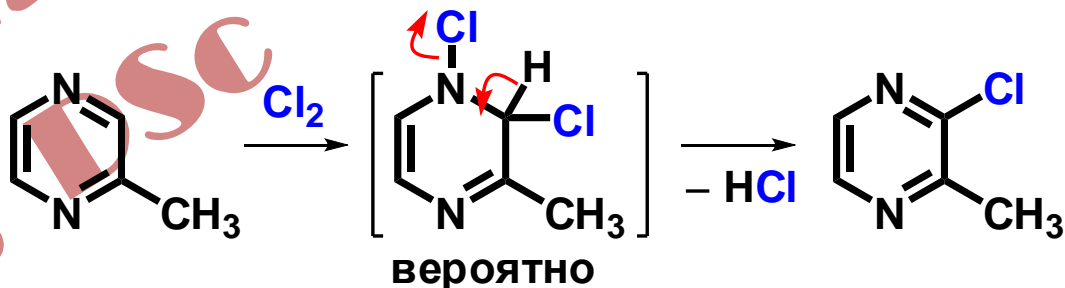


Електрофилно заместване на въглероден атом

Директна електрофилна атака по С в просто построени диазини е много трудна и необичайна поради дезактивацията им от N. Пиримидин може да се бромира в твърди условия, както пиридин. Реакцията е по С-5 – единственият С, който не е α - или γ - спрямо N.

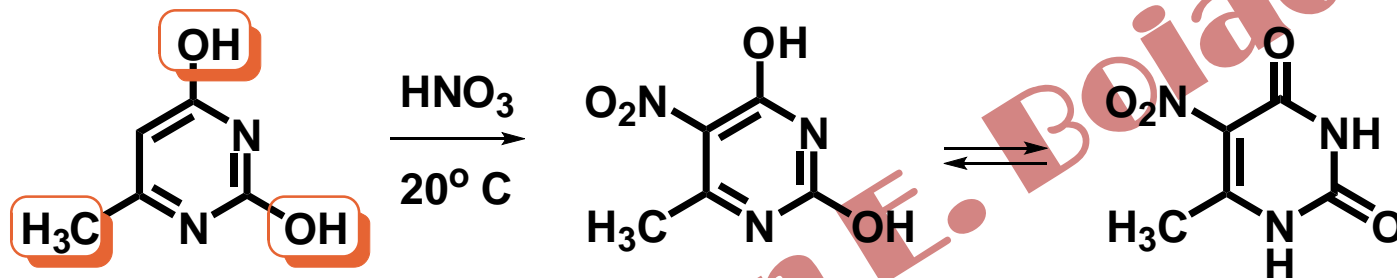


Хлорирането на 2-метилпирозин става в толкова меки условия, че се приема различен от S_{EAr} механизъм – вероятно, присъединяване на хлор, иницирано от електрофилна атака по N, и загуба на хлороводород.

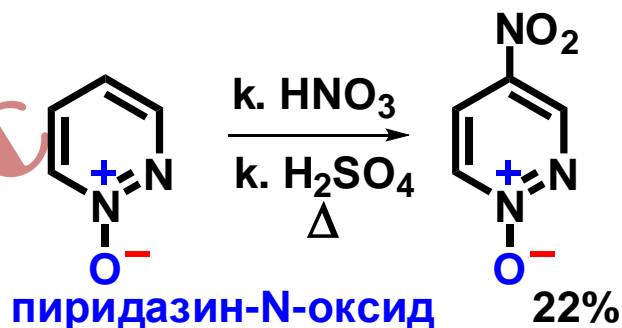


2-Аминопиримидин е активиран от NH_2 групата и се бромира на С-5 значително по-лесно.

Тройно активираният пиримидин се нитрира леко, но реакцията не протича със самия незаместен пиримидин.

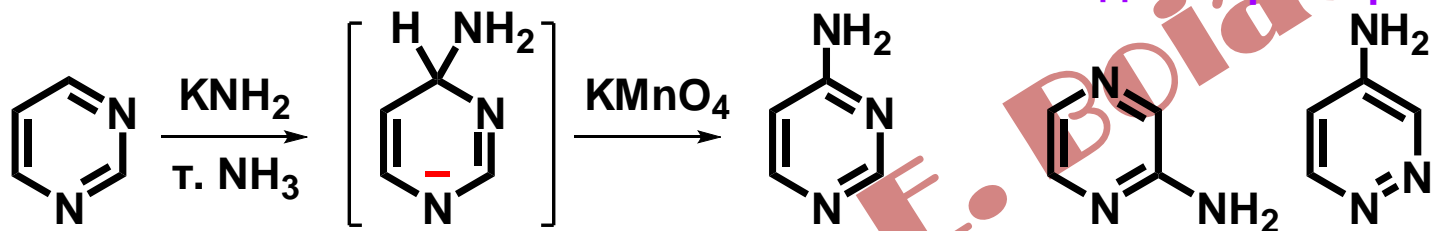


N-Оксидите са по-подходящи за електрофилно заместване (също за $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) отколкото самите диазини, в паралел с пиридина.



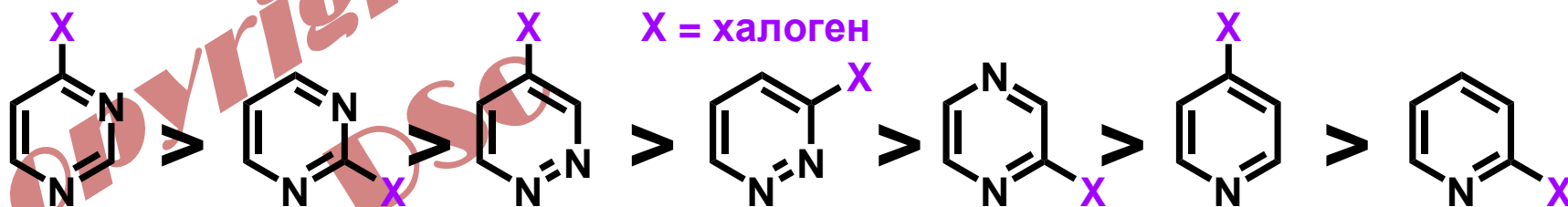
Нуклеофилно заместване

Заместване на водороден атом е ефективно с амиден анион, но за разлика от пиридина (реакция на Чичибабин), е необходим окислител за крайната ароматизация.



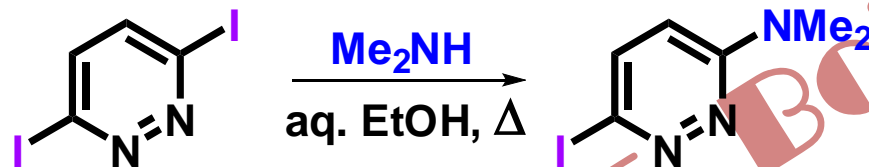
Заместване на напускаща група

Нуклеофилното заместване на халоген или друга напускаща група с амин, тиол, алкоксид, енолат и др. е важен метод за манипулиране на диазини. Тяхната относителната реактантност в S_NAr следва реда:

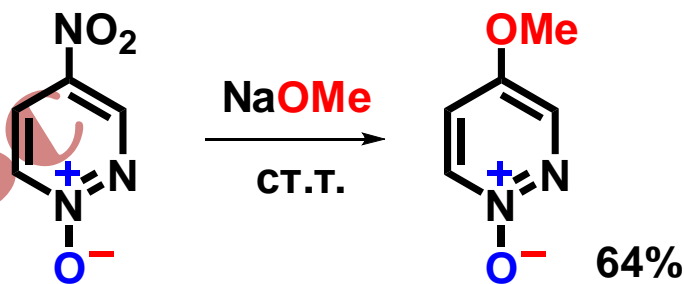


Единствено 5-халогенопиримидини не реагират успешно. Всички останали халогенодиазини са по-реактантни от пиридините.

Трябва да се помни, че електронодонорни групи, особено амино група, намаляват реактантността на халогена в S_NAr . Затова моно-заместване в дихалогенодиазин е удачно, но второто заместване на халоген не се извършва.

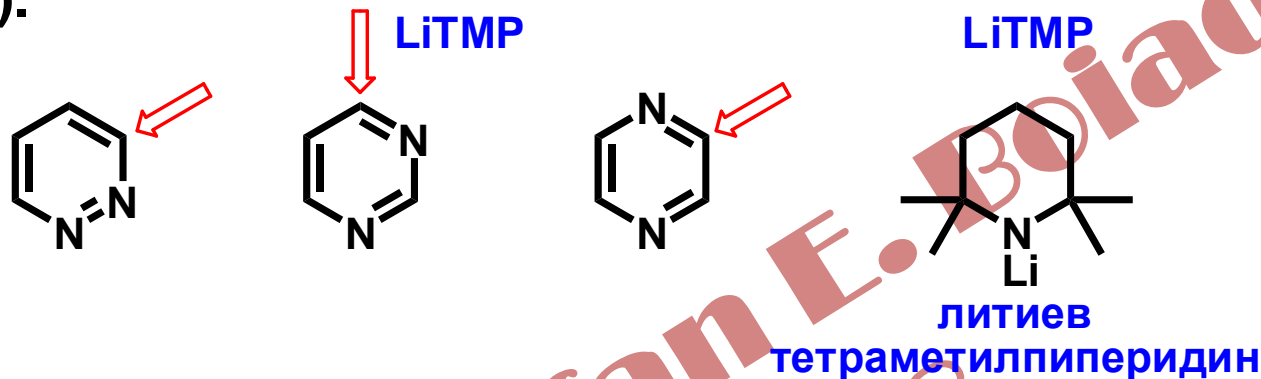


Във вече показания 4-нитропиридазин-N-оксид се осъществява много лесно заместване на нитро групата, но в самия 4-нитропиридазин то изисква висока температура.

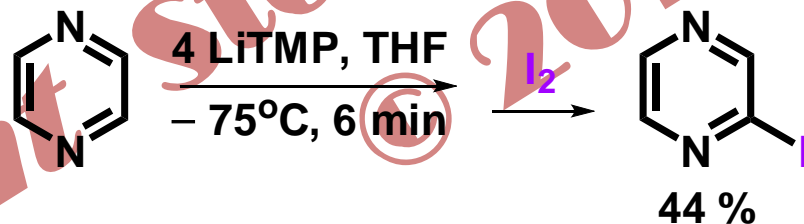


Металиране

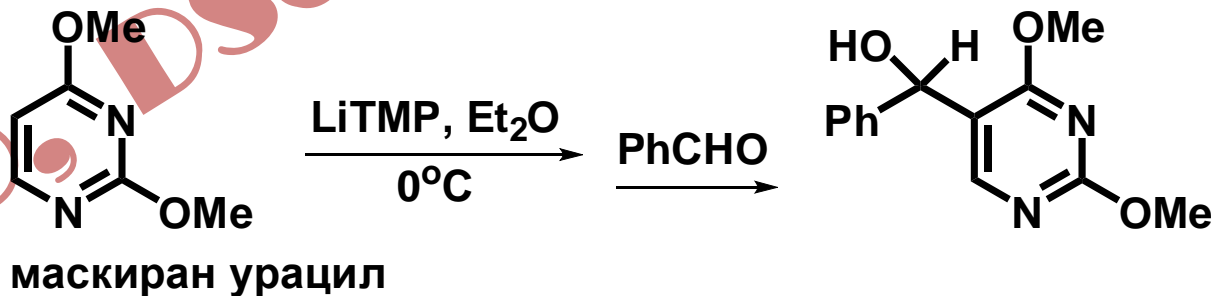
Всички диазини могат да се металират с LiTMP, литиев тетраметилпиперидин, *орто*- до N атом (пиримидинът на C-4, но не на C-2).



Получените карбаниони реагират успешно с електрофили.

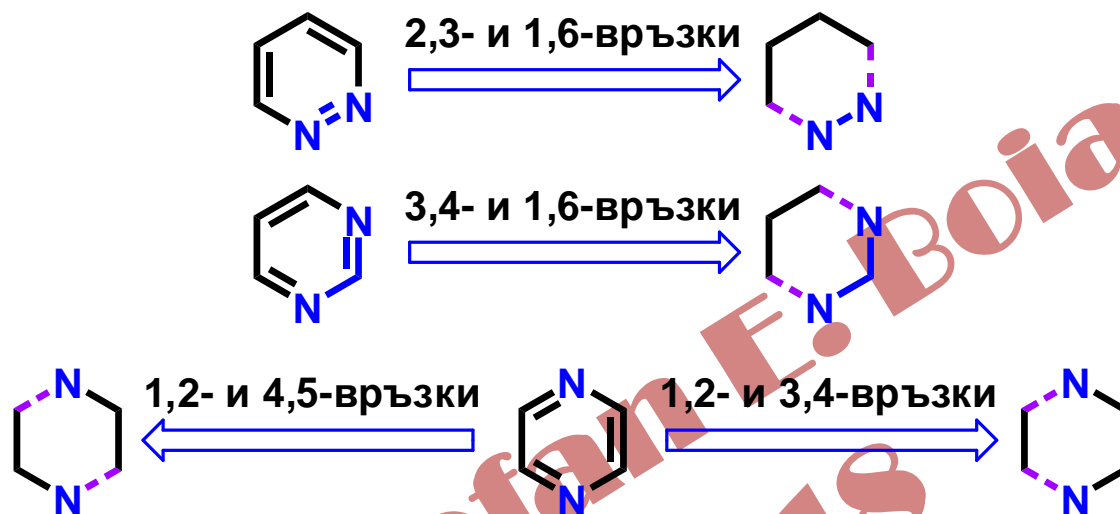


Литирането на диазин с *орто*- насочваща група дава очаквания продукт.

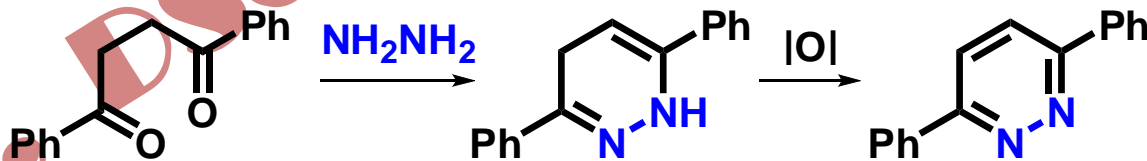


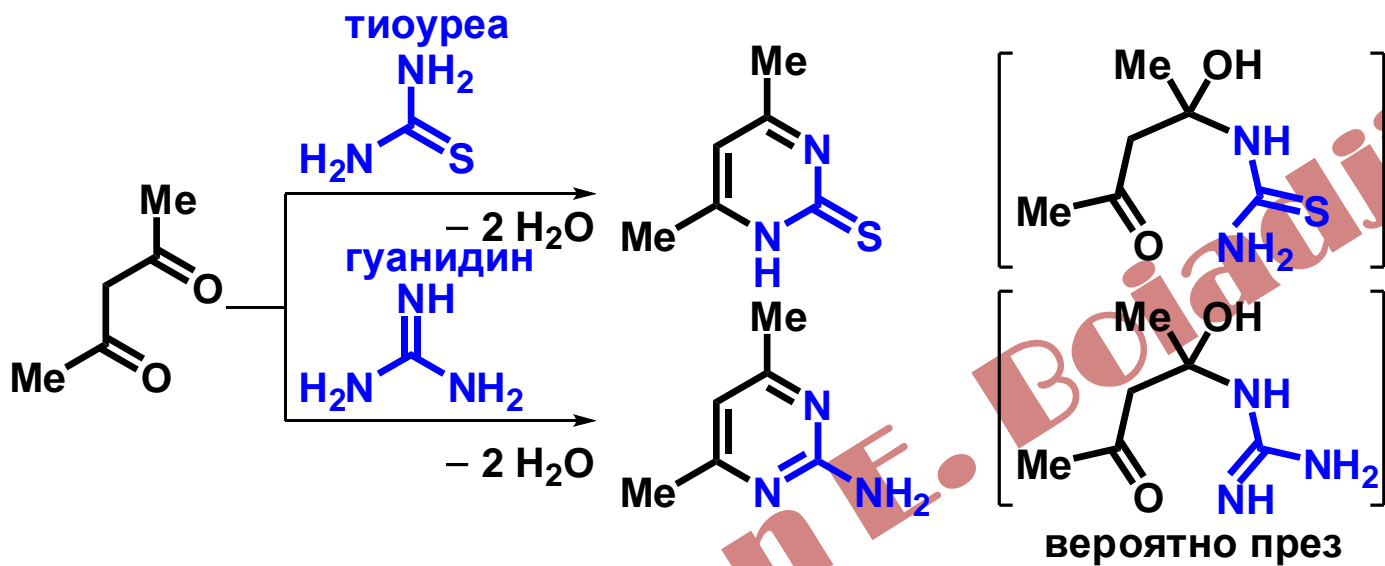
Синтез на диазини и производните им

Ретросинтетично:

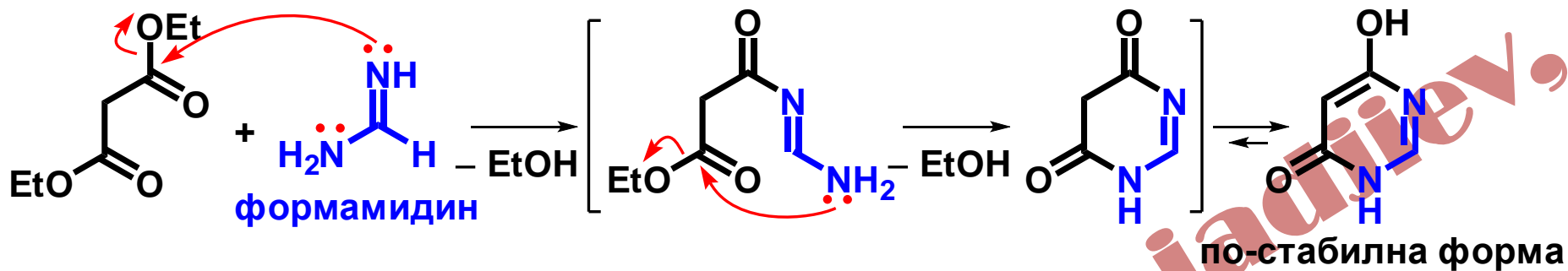


Пиридазини се синтезират често от 1,4-дикарбонилни съединения и хидразин (аналогия с Паал-Кнор синтез на пироли, Тема 33). Необходима е окислителна стъпка за ароматизацията или се избира синтон с C=C двойна връзка между C=O групите, който дава направо ароматния пръстен на пиридазин.

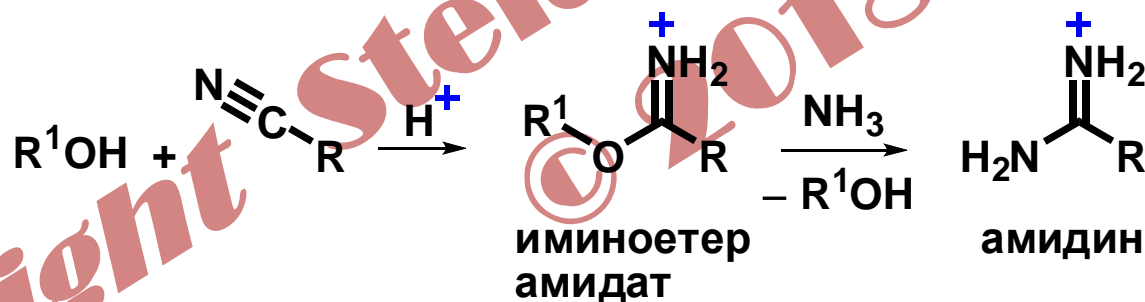




Пиримидини се получават от кондензация на 1,3-дикарбонилно съединение и синтон с N–C–N скелет, обикновено уреа, тиоуреа, амидин $\text{RC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, гуанидин $\text{RHNC}(=\text{NH})\text{NH}_2$. Кондензацията започва с присъединяване на amino група към карбонилна, но не се уточнява последователността на стъпките сключване на пръстена и елиминиране на H_2O .

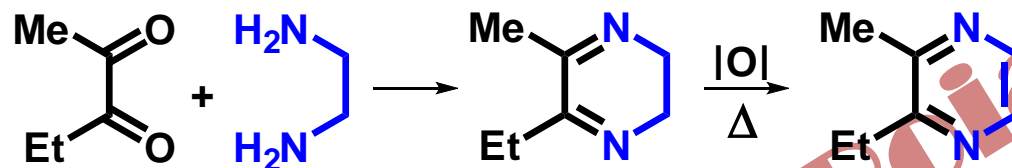


Когато 1,3-дикарбонилният фрагмент е в по-окислено ниво (естер, киселина) се получават оксо-пиримидини. Забележете по-стабилната енолна форма на продукта, за разлика от урацила.

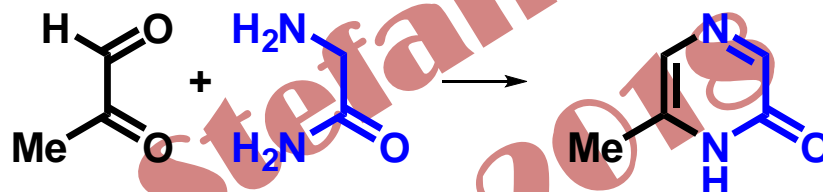


Амидини се синтезират по реакция на Пинер от киселинно-катализирано присъединяване на алкохол към нитрил, следвано от третиране на образувания иминоестер с амоняк.

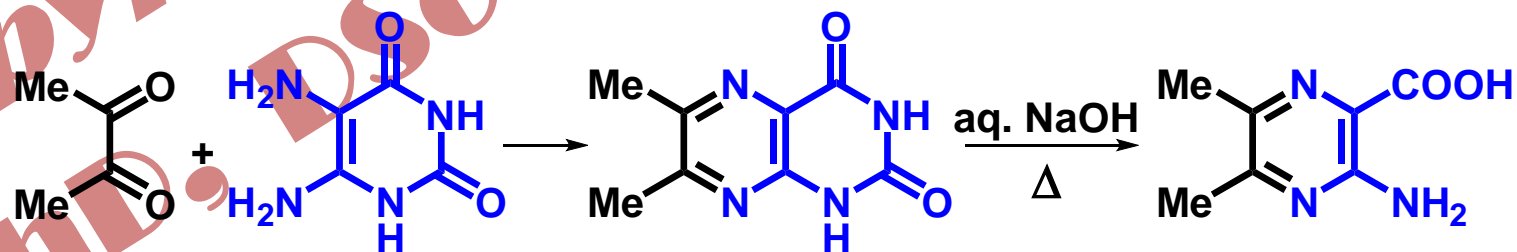
Пиразини се синтезират (с формиране на 1,2- и 3,4-връзки) чрез кондензация на 1,2-дикарбонилно съединение и 1,2-диамин, следвана от окислителна стъпка.



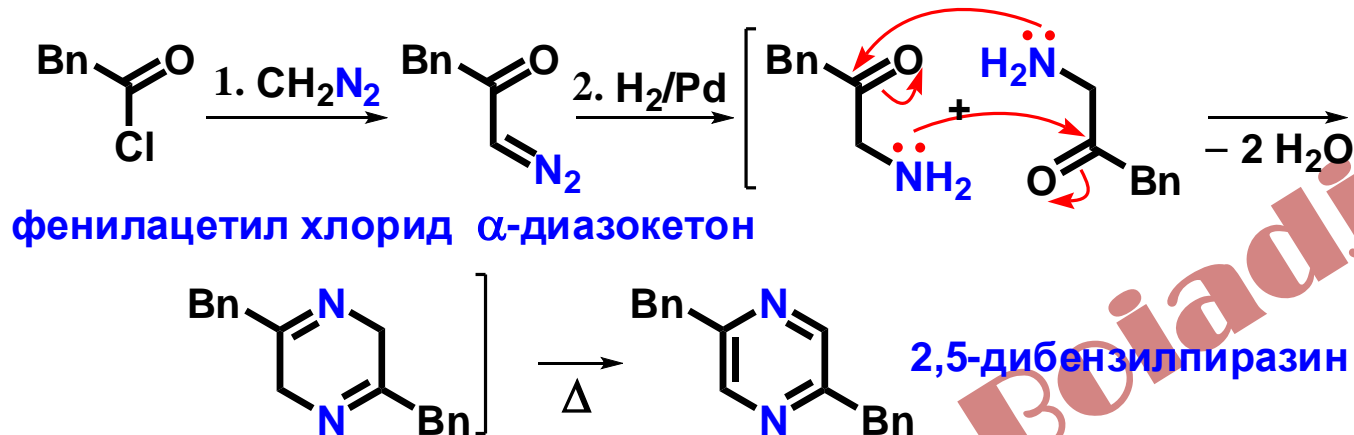
Ароматизация не се налага когато една от amino групите е от амид. Продуктът в този случай е пиразинон.



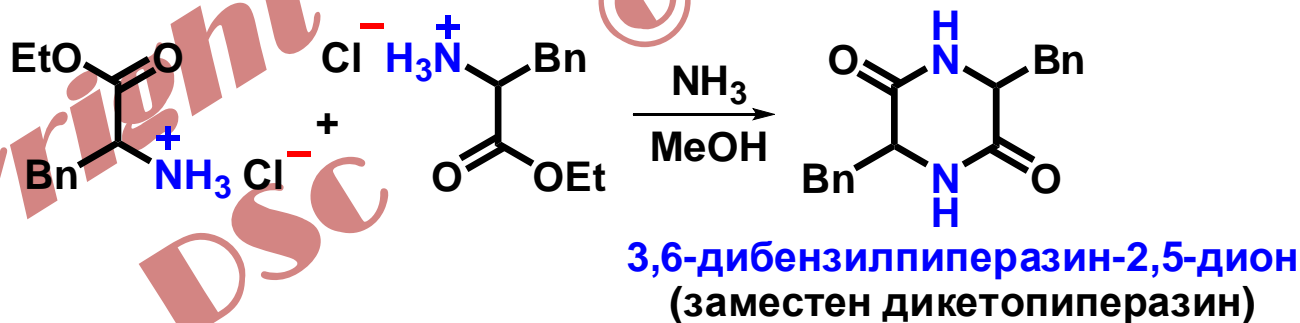
5,6-Диаминоурацил се използва като стабилен, маскиран ендиамин (без ароматизация). Междинният птеридин, след хидролиза, разкрива 3-аминопиразин-2-карбоксилна к-на. (урацил – следва; птеридин – Тема 40)



заместен птеридин
пиразино[2,3-*d*]пиримидин



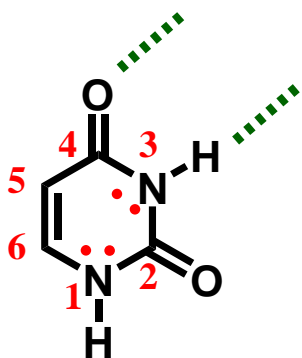
Пиразини се синтезират от α -аминокетони с формиране на 1,2- и 4,5-връзки. Изходните кетони са стабилни само като соли и се получават *in situ* чрез редукция на 2-дIAзо-, оксимино- или азидо-кетони. Кондензацията на две молекули α -аминокетон води до симетрично заместени дихидропиразини, които лесно се ароматизират при нагряване.



α -Аминоестерите са стабилни (Тема 45) и тяхната кондензация дава хетероцикли, познати като 2,5-дикетопиперазини (подвеждащо име защото C=O е в amidна група, а в кето).

Пиримидини, азотни бази в нуклеинови киселини

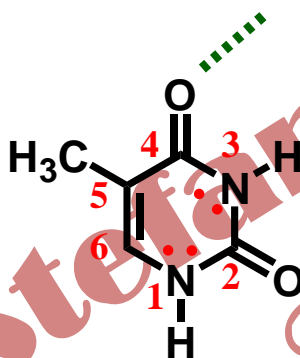
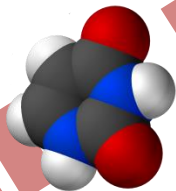
С изключително важно значение в живата Природа са производните на пиримидина, наречени **пиримидинови бази**, които участват в състава на нуклеиновите киселини (Тема 42).



Урацил (U)

Пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

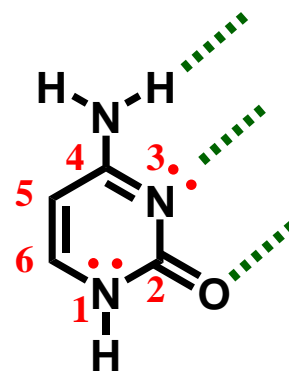
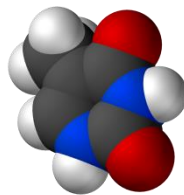
само в РНК



Тимин (Т)

5-Метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион

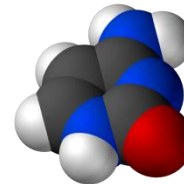
само в ДНК



Цитозин (С)

4-аминопиримидин-2(1H)-он

в РНК и ДНК

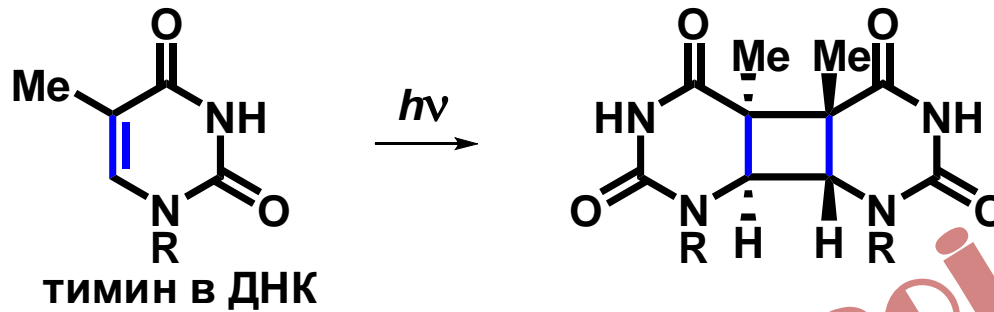


Тези съединения може да се представят като хидрокси- и аминок-заместени пиридины, но такава представяне има само илюстративна стойност за пиримидиновите бази. **Трябва да се запомни, че 2- и 4-аминопиримидины съществуват като аминок тавтомери и 2- и 4-оксипиримидины – като карбонилни тавтомери (лактамна форма).**

Тавтомерните предпочитания са от първостепенно значение за ролята на нуклеобазите в ДНК където водородни връзки поддържат двете вериги заедно в двойната спирала.

Пиримидиновите бази урацил и цитозин са свързани към рибоза (РНК) или към 2-дезоксирибоза тимин и цитозин (ДНК) използвайки азотния атом 1.

Copyright
PhD, DSC



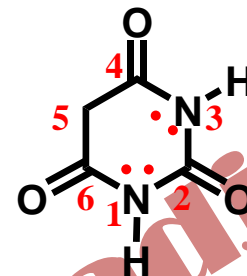
R = дезоксирибоза

Съседни остатъци от тимин или цитозин в ДНК може да димеризират по фотохимична, електроциклична реакция. Тя е отговорна за точкова мутация, която е основната причина за злокачествен рак на кожата – меланома.



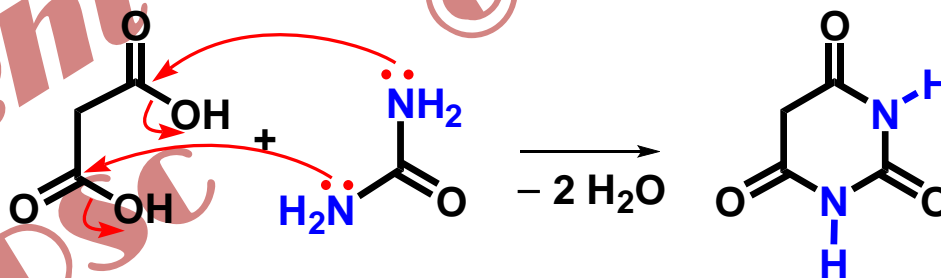
Барбитурати

Барбитуровата киселина е пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион. Въпреки че тя може да се опише като 2,4,6-трихидрокси-пиримидин, предпочетеният тавтомер е **бис-лактам-кето форма**. Възможно е наименованието да идва от деня на нейното откриване от Адолф фон Байер в 1863 г. – 4 декември е ден на Св. Барбара.

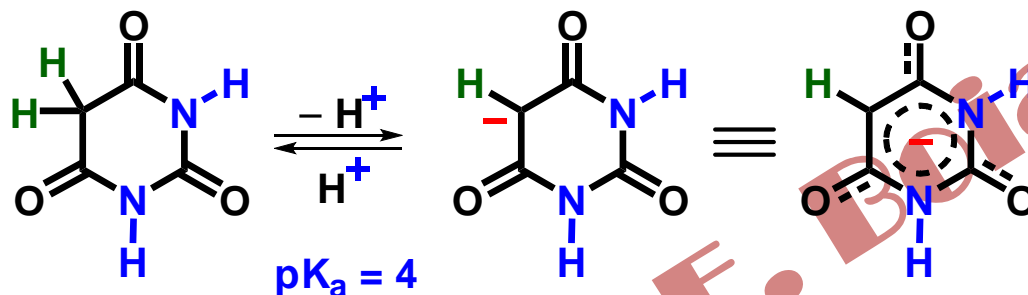


барбитурова киселина

Синтез от 1879 г. използва двойна кондензация на маленова киселина и уреа, а по-късно, за удобство, и от диетилмалонат.

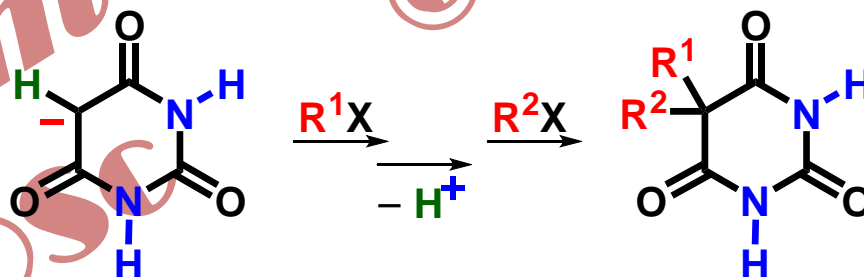


Барбитуровата киселина е силна C–H киселина, по-силна от оцетната. Следователно, може да се депротонира дори от ацетатен анион.



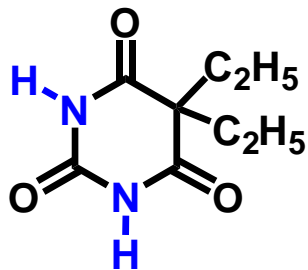
Барбитуратният анион е стабилизирен чрез делокализация на отрицателния заряд, който се разпределя между O атоми поради техния електрон-акцепторен ефект в C=O групите.

Анионът се алкилира лесно и двукратно на позиция C-5.

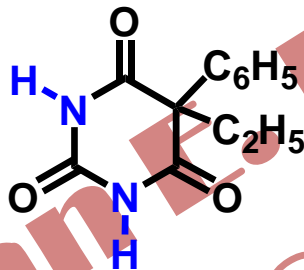


Барбитуровата киселина е в основния скелет на лекарствен клас барбитурати, но самата киселина не е фармакологично активна.

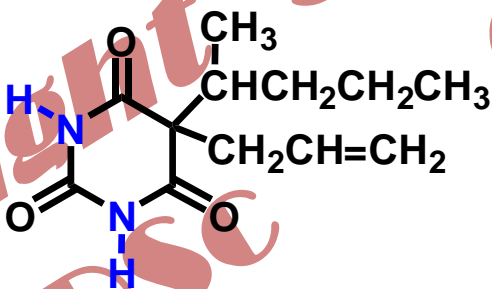
Барбитуратите са лекарства, които са **депресанти на ЦНС** (намаляват реактивността на ЦНС, допринасят за заспиване, сънотворни средства). Те имат широк спектър на действие – от леко **успокоително (седативно)**, **хипнотично**, **преанестетично** до пълна **анестезия, антиконвулсантно**.



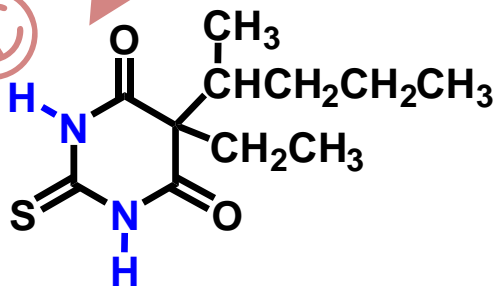
5,5-диетилбарбитурова
киселина
(**Веронал**, Барбитал)



5-етил-5-фенилбарбитурова
киселина
(**Луминал**, Фенобарбитал)



(**Секобарбитал**, Секонал)

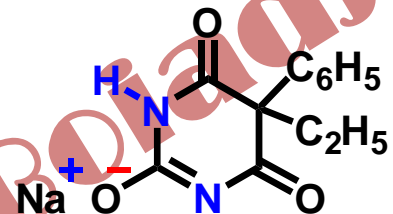


(**Тиопентал**, Пентотал)

Дълго действащи барбитурати, като **Луминал**, се приемат вечер срещу безсъние. През **деня те имат седативен ефект**, който спомага за потискане на напрегнатост и тревожност.

Бързо действащи са Пентобарбитал (с 2-пентилова и етилова групи на С-5) и Секобарбитал. Много бързо действащ е Тиопентал – предизвиква безсъзнание минута след IV инжекция за оперативна подготовка.

Барбитурати се използват както в киселинна форма, така и като Na, K, Ca, Li соли за по-добра усвояемост.

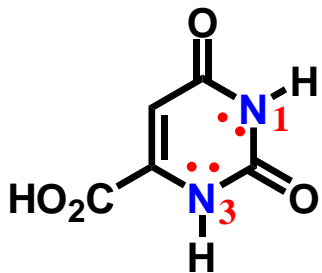


Луминал натрий
(Фенобарбитал натрий)

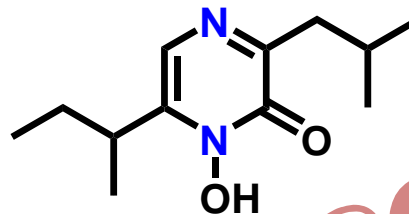
Тиопентал натрий се прилага понякога като “серум на истината”. Той смъква задръжките и разпитвани хора биха отговаряли по-правдиво.

С барбитурати може да се злоупотребява както с алкохол. Те интоксикират с подобни на алкохол ефекти. **Барбитуратите могат да създадат пристрастеност**, както физическа, така и психологическа. Затова те вече са заменени до голяма степен с бензодиазепини (Тема 41), като транквилизатори в рутинната медицинска практика.

Примери за природни съединения



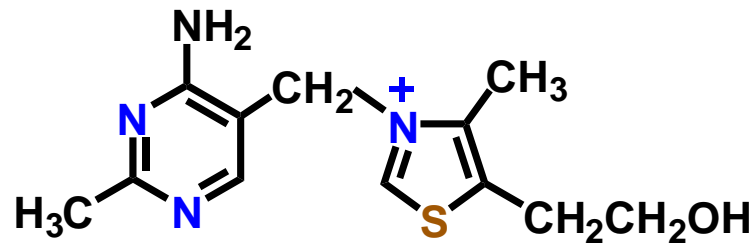
оротова киселина



аспергилова киселина

Оротовата киселина (1,2,3,6-тетрахидро-2,6-диоксо-4-пиримидинкарбоксилна киселина) е биосинтетичен предшественик на природни пиримидини.

Аспергиловата киселина е антибиотик и антигъбичен агент от някои микрогъбички.



витамин В₁ ; тиамин

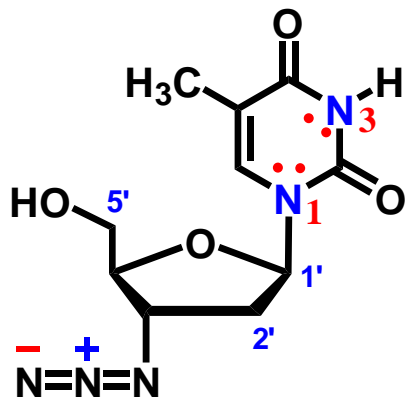
Витамин В₁ (тиамин, аневрин, показан също в Тема 35) е първият изолиран водоразтворим витамин от групата В, които се обединяват по сходството в съдържанието си във водоразтворимата част на млякото.

Още в 1884 г. японски учен предполага, че заболяването берибери (отслабване, увреждане на сърцето, нервни смущения) у моряци се дължи на еднообразна храна с лющен ориз.

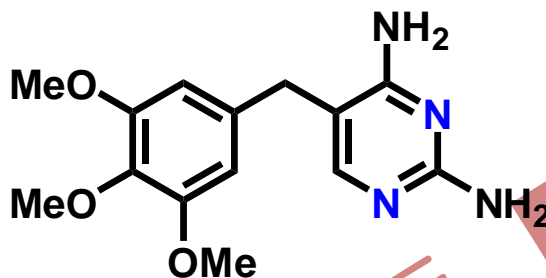
Включването на продукти от цели зърна ориз почти елиминирало берибери в 9-месечно плаване. Витамин В₁ се среща в оризови люспи, фъстъци, соя, житни зърна, жълтъци, черен дроб и др. Дефицитът му води до увреждане на нервната система.

Установеният лечебен компонент за берибери в екстракт от оризови люспи е дал основание на Казимир Функ (изолирал в 1911 г. антинеуритното съединение) да въведе понятието **витамин** (*vita* – живот + амин).

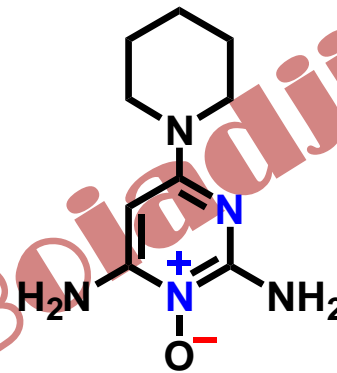
Фармацевтични препарати



AZT; азидотимидин
(Зидовудин)



Триметоприм; Триприм



Миноксидил

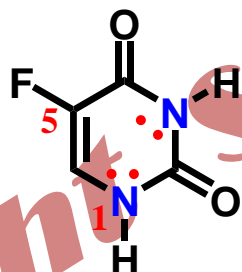
Зидовудин (AZT) е антивирусен препарат, използван в комплексни схеми за лечение на ХИВ-инфекции, СПИН.

Триметоприм е антибиотик, предимно за справяне с инфекции на пикочните пътища.

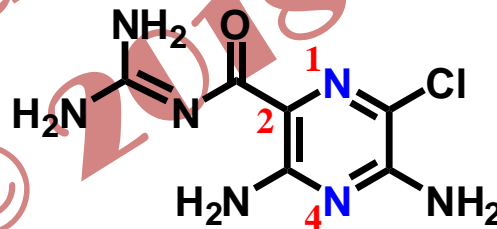
Миноксидил е вазодилататор, първоначално използван като антихипертензивен препарат. Впоследствие се предлага като стимулатор за растеж на косата, в някои случаи на косопад.

5-Флуороурацил е химиотерапевтик прилаган за лечение на рак на гърдата, дебелото черво, стомаха, панкреаса, кожата и др. Съединението потиска синтеза на ДНК чрез включване във веригата или нейното разкъсване, с което се намалява честотата на делене на раковите клетки.

Амилорид (Мидамор) е съхраняващ калия диуретик за справяне с хипертония и отоци вследствие сърдечна недостатъчност и чернодробна цироза.



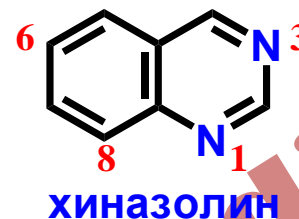
5-флуороурацил



Амилорид (Мидамор)

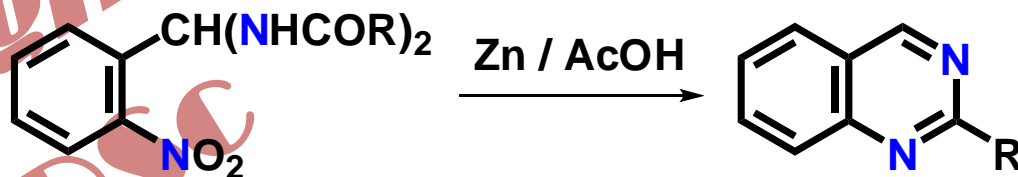
Хиназолин

Нарича се също бензопиримидин или бензо-1,3-дiazин.



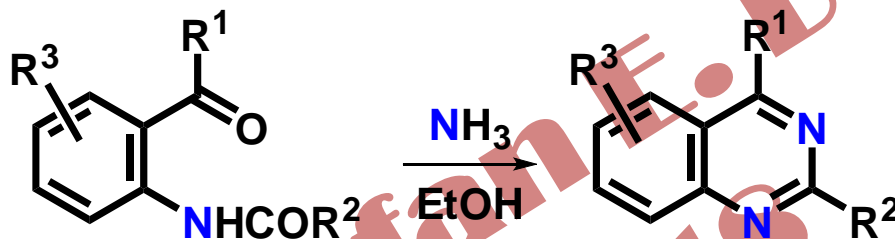
Незаместен хиназолин се синтезира рядко, а се получава от негови производни.

2-Заместени хиназолини се синтезират чрез редуктивна циклизация на бис-формаמידни производни на *o*-нитробензалдеhid. Методът позволява синтез на заместени в бензеновото ядро аналози, но позиция C-4 остава винаги свободна, защото *o*-нитроацетофенони не кондензират с алифатни амиди.



От уретан или амидуретан на антраниловата киселина се получават 4-оксохиназолини.

В подобна циклизация, когато изходните съединения са N-ацилиран о-аминобензалдехид или о-аминоацетофенон Бишлер е синтезирал много просто хиначолини.

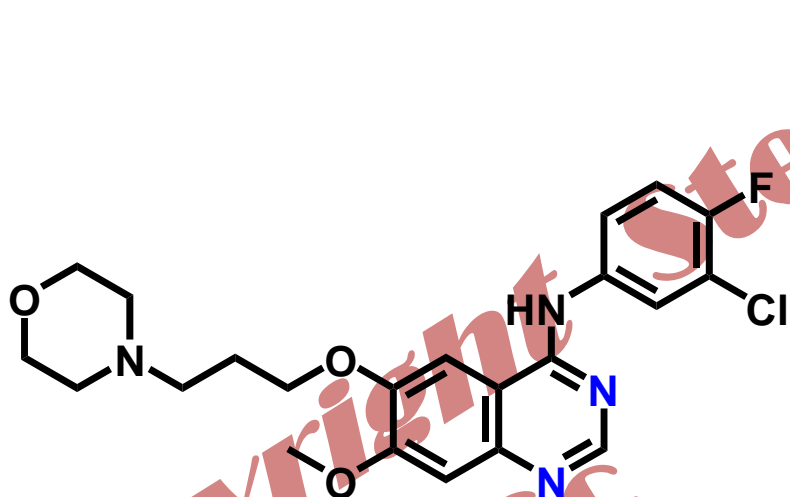


Пиримидиновият пръстен не се поддава на $S_{E}Ar$, затова електрофилно заместване се осъществява в бензеновото ядро – главно на C-8 и на C-6.

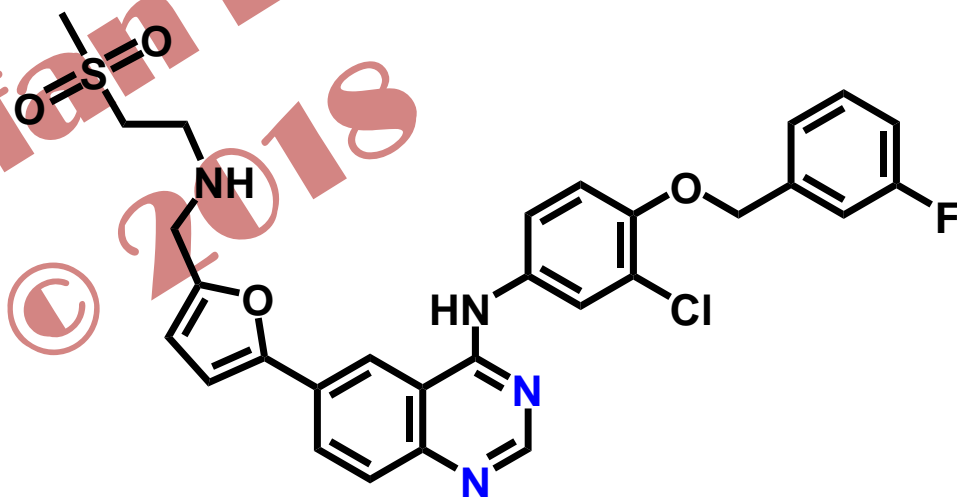
Хиназолинът е включен тук не толкова поради химията му, колкото заради присъствието на това ядро в структурата на модерни и ефективни антитуморни лекарства.

Гефитиниб (Иреса, 2002 г., AstraZeneca) е протеинкиназен инхибитор на епидермалния растеж. Прилага се в случаи на карцином на белите дробове, гърдата, хранопровода и др.

Лапатиниб (Тикерб, 2007 г., GlaxoSmithKlyne) също е тирозинкиназен инхибитор. Прилага се в напреднал стадий на метастазиращ, агресивен рак на гърдата и други твърди тумори.



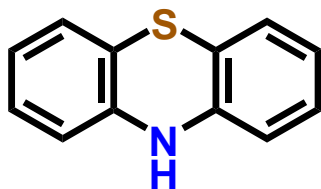
Гефитиниб; Иреса



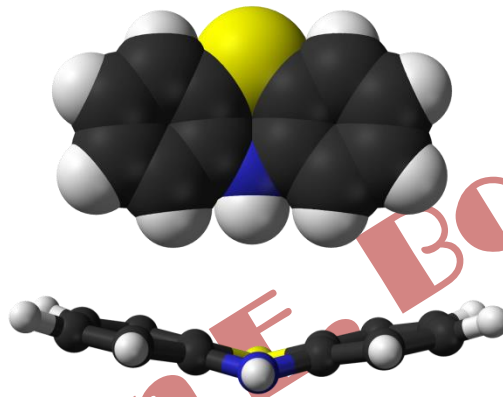
Лапатиниб

Фенотиазин и негови производни

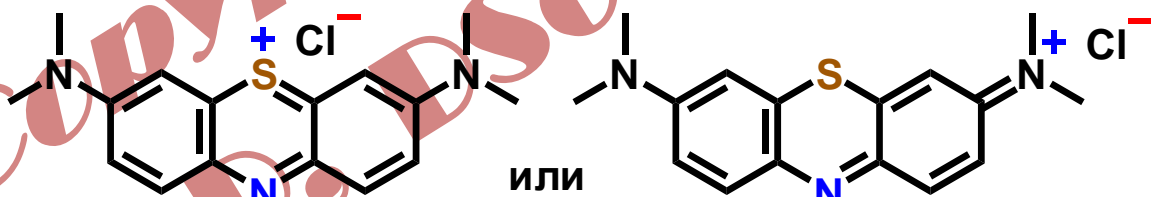
Тиазинов пръстен с две кондензирани бензенови ядра образуват фенотиазин.



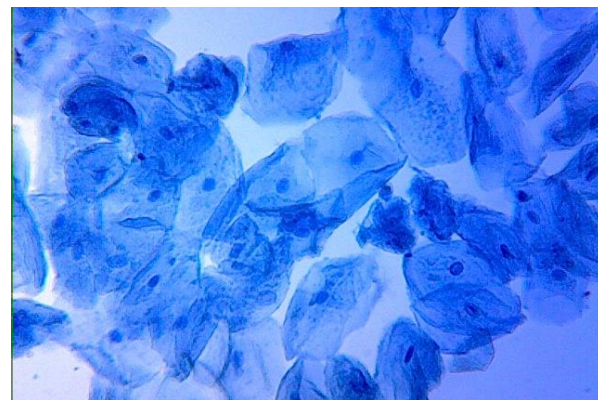
фенотиазин



Метиленово синьо (Methylene blue) е тиазинов пигмент, например за хистологично оцветяване на клетки (от човешка буза на фотографията). Инжектира се *IV* в случаи на метхемоглобинемия (Fe^{3+} вместо Fe^{2+} в хем) и хипоксия в тъканите. Най-напред е било използвано като антималярно лекарство.



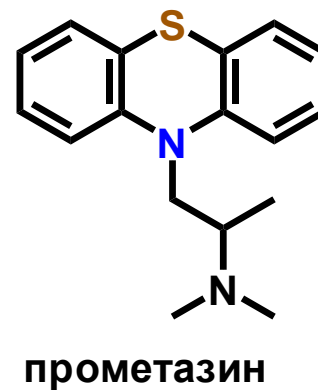
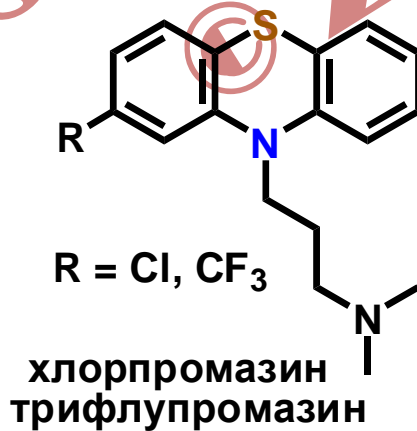
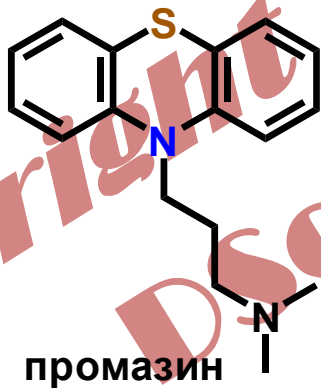
метиленово синьо

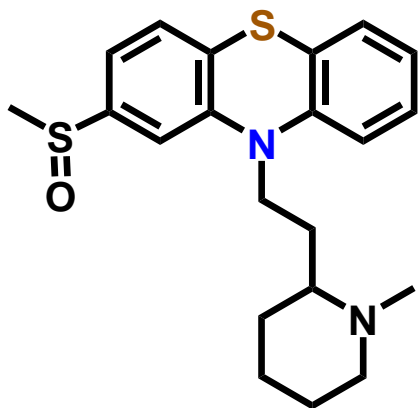


Лекарства с фенотиазинов скелет

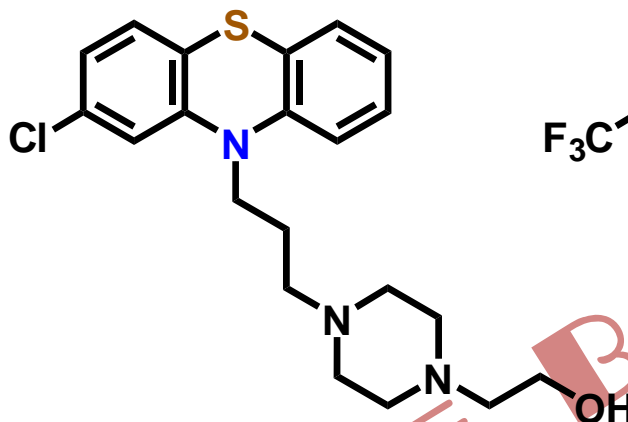
Промазин, хлорпромазин и трифлупромазин са антипсихотични и невролептични препарати, които се прилагат за лечение на редица психични заболявания, напр. шизофрения. Повлияват главно халюцинации (чуване, виждане и усещане на несъществуващи неща).

Прометазин е от първото поколение антихистамини – антиалергично и противосърбежно средство. Съединението има силно седативно и слабо антипсихотично действие.

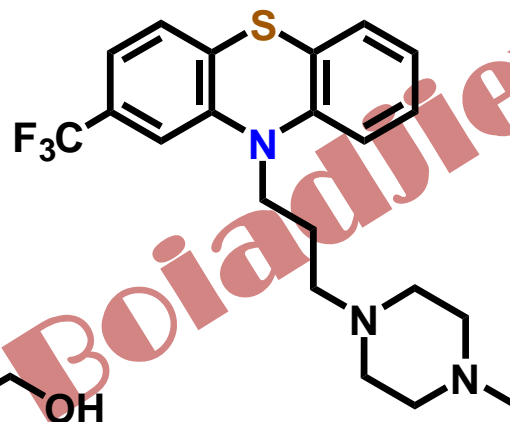




мезоридазин



перфеназин



трифлуперазин

Съществуват още редица фармацевтични препарати с модифицирани заместители във фенотиазиновото ядро и в страничната верига с пиперидинов пръстен (**мезоридазин**) или с пиперазинов пръстен (**перфеназин, трифлуперазин**). Те се прилагат също като антипсихотици срещу психози – шизофрения, маниакално биполарно разстройство, депресия, но проявяват по-голяма активност, напр. перфеназинът е петкратно по-активен антипсихотик от хлорпромазина.

***Copyright* Stefan E. Boiadjiev, PhD**
© 2018