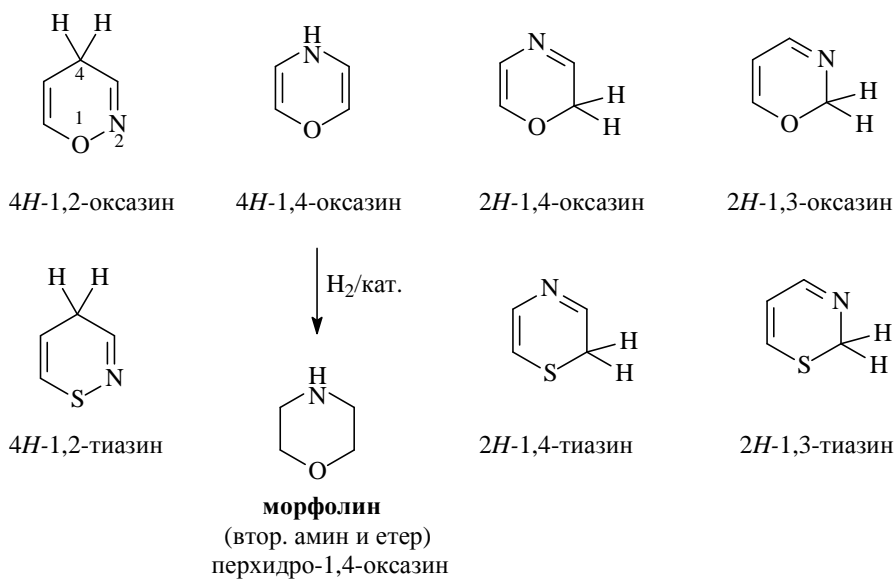


Хетероциклени съединения – шестатомни цикли с два хетероатома

ОКСАЗИНИ, ТИАЗИНИ, ДИАЗИНИ

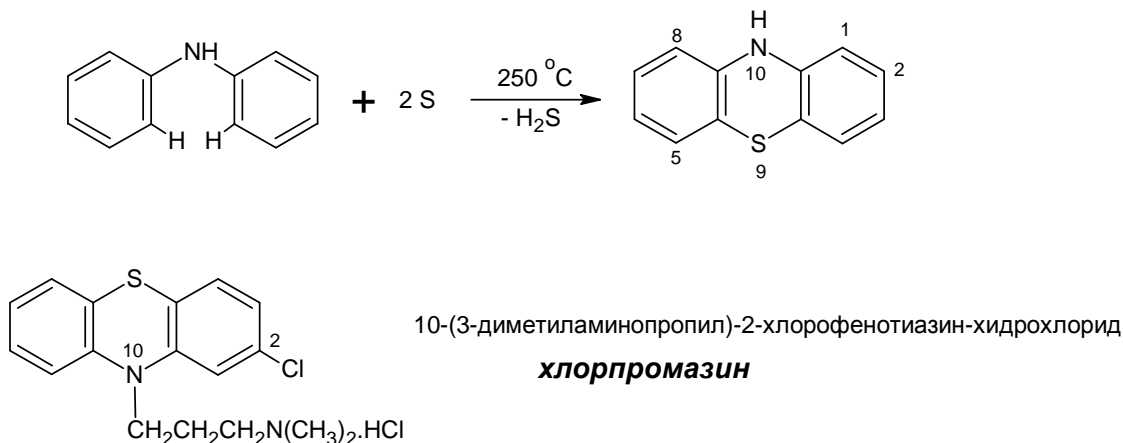
(вкл. хиназолини и диазепини)

1. **Оксазини, тиазини** – номерацията започва винаги от по-старшия хетероатом (кислород или сяра), а азотният атом следва да получи по-малък номер. Строежът им е неароматен, т. е. имат химични свойства на ненаситени съединения. Мястото на двойните връзки се означава в названието чрез посочване на „допълнителния“ водороден атом при наситен въглероден атом от пръстена. Следните примери илюстрират номенклатурните правила:

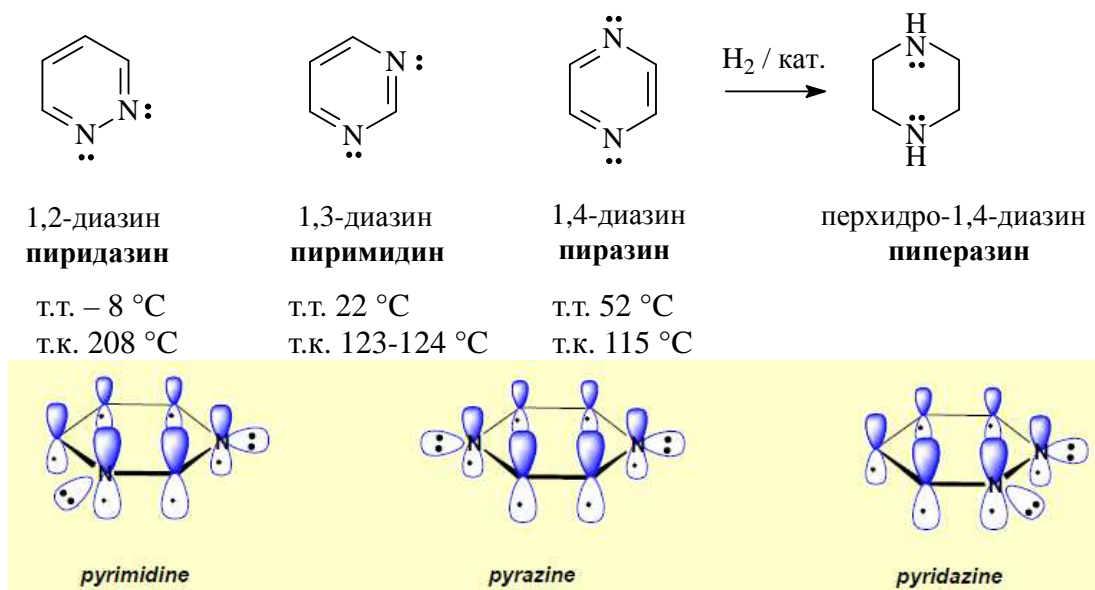


Морфолинът е често използван вторичен амин (силна база и добър нуклеофил) и участва в молекулите на редица лекарствени вещества. Получава се по-евтино от „диетаноламин“ $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ (вж. там) чрез циклизация с обезводняващо средство (сярна киселина).

В лекарствената химия е популярна молекулата на **фенотиазина** (10H-добензо-1,4-тиазин), чиито N-заместени производни от типа на *хлорпромазина*, посочен по-долу, се използват като психофармакологични средства (транквилизатори). Самият **фенотиазин** може да се получи при нагряване на дифениламин със сяра:



2. **Диазини** – те са ароматни съединения, могат да се разглеждат като аналози на бензена, в който две метиновни групи са заменени с азотни атоми. По *Ханч-Видман* се назовават като диазини, но имат и широко известни и *предпочитани* тривиални наименования:



При всеки от азотните атоми има по една свободна sp^2 -електронна двойка, извън π -електронния ароматен секстет, която може да координира по един протон. Това ще рече, че диазините са бази (основи), но те са значително по-слаби бази от пиридина (Таблица 1). Освен това – поради наличие на два електроотрицателни атома в пръстена си – са още по-силно дезактивирани ароматни системи, отколкото пиридина. Ето защо при тях реакциите на електрофилно заместване S_E (сулфониране, нитриране и др.) са неприложими, докато напротив, реакциите на нуклеофилно заместване S_N (от типа *реакция на Чичибабин*) протичат добре. Диазините са разтворими във вода, тъй като лесно образуват водородни връзки с нейните молекули и добре се солватират. Самият пиримидин например се топи при стайна температура ($22\text{ }^{\circ}\text{C}$) и кипи при $124\text{ }^{\circ}\text{C}$.

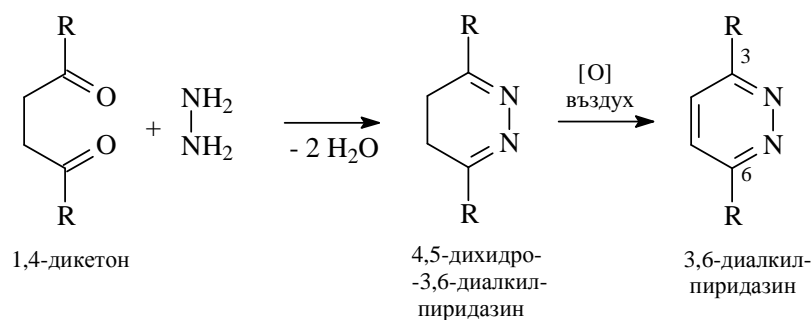
Таблица 1: Базичност на диазините в сравнение с пиридина

Диазин	пиридазин	пиримидин	пиразин	<i>пиридин</i> (срв.)
Базичност* (pK_B)	11.7	12.7	13.35	8.9

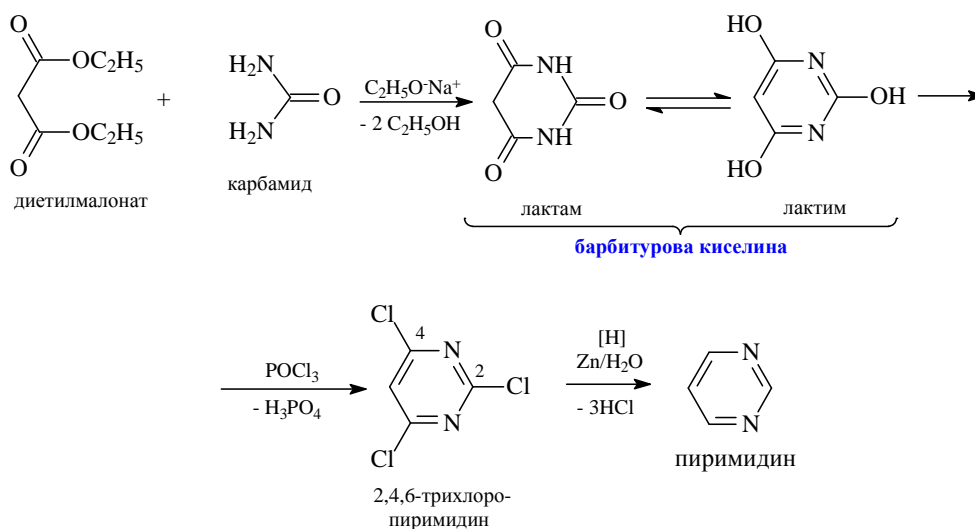
* По-ниски стойности на pK_B съответстват на по-силна основа.

3. Синтез на диазини:

(а) **синтез на пиридазини** – от 1,4-дикетони с хидразин. Образува се цикличен хидразон, който лесно се окислява на въздуха до ароматно съединение:

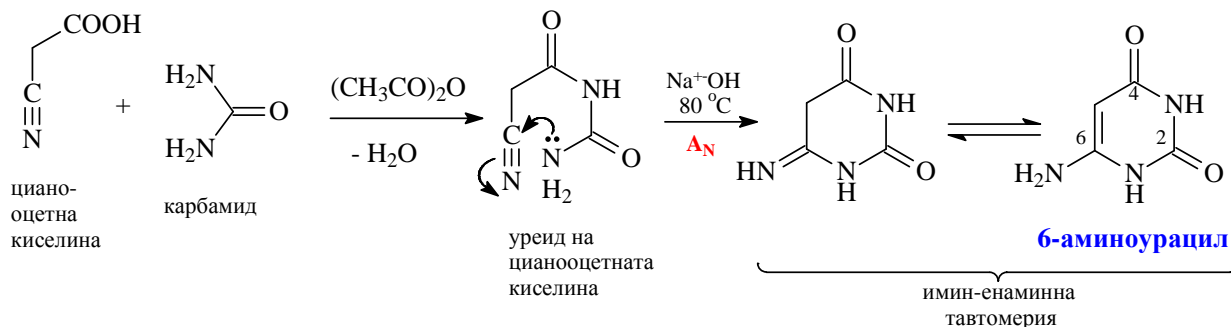


(б) синтез на пиримидини – от малонов естер и карбамид в присъствие на кондензационно средство натриев етоксид през **барбитурова киселина**:

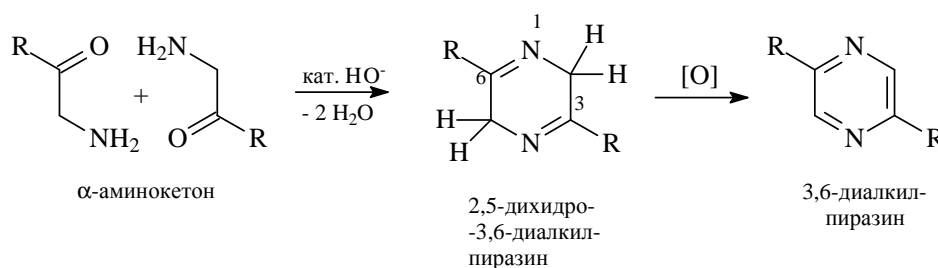


Лактимният тавтомер в горната схема дава с фосфорилхлорид 2,4,6-трихлоропиримидин, трите хлорни атома на който се отстраняват чрез редукция с цинк и вода. Самата барбитурова киселина е синтезирана за пръв път от *Адолф фон Байер* (1864 г.) по този метод.

Специален случай е синтезът на 6-аминоурацил, който е важен продукт и може по-нататък да се използва, например за получаване на *пуринови производни* чрез синтеза на Траубе (вж. там). 6-Аминоурацилът се образува лесно в два стадия от цианооцетна киселина и карбамид по схемата:

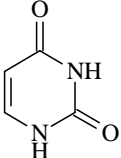
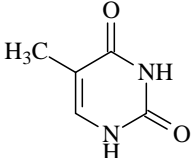
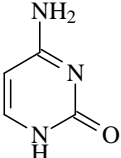
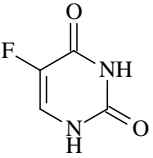


(в) синтез на пиазини – от две молекули α -аминокетони, които търпят двойна взаимна азометинова кондензация и се циклизират отначало до 3,6-дихидро-производно, което се окислява до ароматен 2,5-дизаместен пиазин:

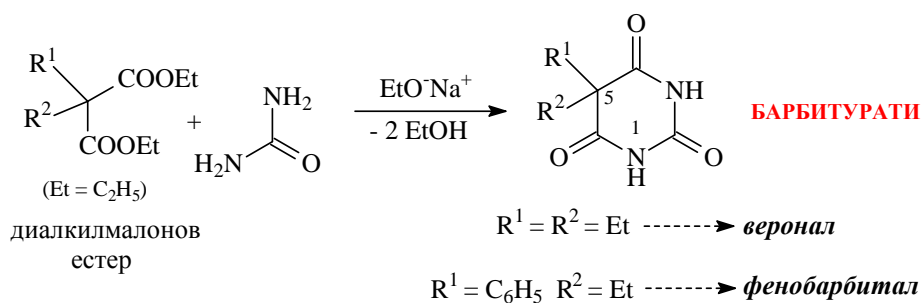


4. Производни с биологична активност:

(а) пиримидинови бази в нуклеиновите киселини (нуклеобазы) и техни аналози:

Урацил [2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-пиримидиндион] съдържа се в РНК	
Тимин [5-метил-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -пиримидин-2,4-дион] съдържа се в ДНК	
Цитозин [4-амино-1 <i>H</i> -пиримидин-2-он] съдържа се в РНК и в ДНК	
5-Флуороурацил (5-FU) – антиметаболит, използва се широко за химиотерапия на ракови заболявания*.	

(б) барбитурати – лекарствени вещества със сънотворно действие. Между тях има също анксиолитици, антиконвулсанти и анестетици. Получават се по общата реакция за синтез на барбитурова киселина, като се излиза от подходящо заместени диалкилмалонов естери:



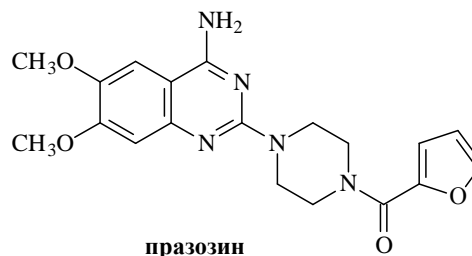
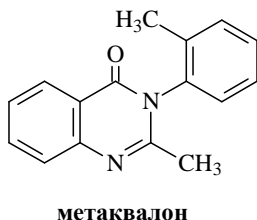
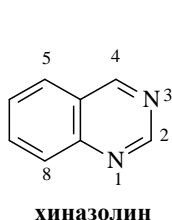
Барбитуровите киселини ($pK_A \sim 4$) са силни почти колкото оцетната киселина ($pK_A = 4.75$) и техните алкални соли са добре разтворими във вода. Например натриевата сол на вероната се нарича *барбитал* (1902 г. – *Емил Фишер*). До 2007 г. са били синтезирани повече от 2550 барбитурати, от които само около 50 са намерили клинично приложение по света досега. Най-напред в медицината е бил използван барбиталът (1903 г.), а фенобарбиталът е пуснат на пазара през 1912 г.

По-късно някои от барбитуратите са били изместени от бензодиазепините (вж. стр. 5), които са по-малко токсични при свръхдозирание.

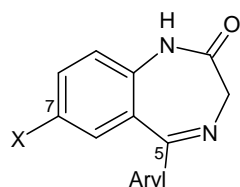
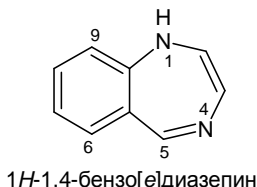
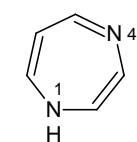
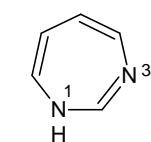
* Като флуорен аналог на урацила, 5-флуороурацилът инхибира ензима *тимидилат-синтаза* и така блокира синтеза на нуклеозида *тимидин*. Това възпрепятства репликацията на ДНК и води до умирање на клетките.

5. Хиназолин – представлява бензо[*d*]пиримидин (вж. формулата по-долу).

От тази група са известните лекарствени вещества **метаквалон** (хипнотик) и **празозин** (анти-хипертензивен препарат на *Pfizer* под името *Minipress*[®]).

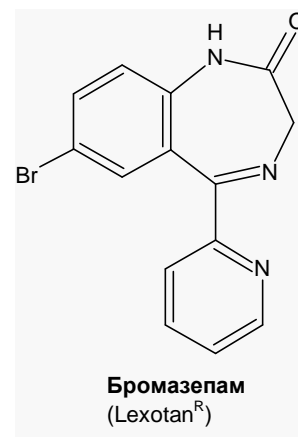


6. Диазепини – седематомни пръстени с два азотни хетероатома. По-долу са илюстрирани два от възможните многобройни изомери: **1*H*-1,3-дiazепин** и **1*H*-1,4-дiazепин**. Важни лекарствени средства са производните на **1*H*-1,4-бензо[*e*]дiazепин**^{*}, т. нар. бензодиазепино-ви транквилизатори:



7-**X** = Cl, Br, NO₂ и др.

5-**Aryl** = C₆H₅, заместен фенил, 2-пиридил и др.



По IUPAC наименованието на **бромазепама** ще бъде:

7-бромо-5-(пиридин-2-ил)-1,3-дихидро-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-он

* В литературата се срещат още следните систематични наименования:
1*H*-1,4-бензодиазепин, 1*H*-бензо[*e*][1,4]дiazепин и др.