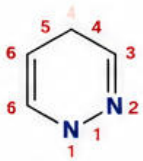
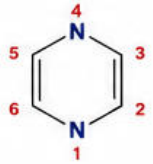
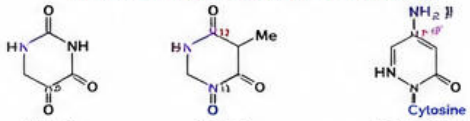
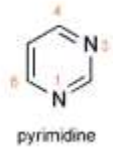
Typical Reactivity of the Diazines: Pyridazine, Pyrimidine and Pyrazine

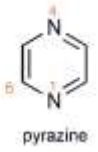
DIAZINES: PYRIDAZINE, PYRIMIDINE & PYRAZINE – SUMMARY OF STRUCTURE, PROPERTIES, REACTIONS & SYNTHESIS

COMPOUND	PYRIDAZINE (1,2-Diazine)	PYRIMIDINE (1,3-Diazine)	PYRAZINE (1,4-Diazine)
1. STRUCTURE & BASIC INFO	 • N atoms at positions 1 and 2 (adjacent). • Molecular formula: $C_4H_6N_2$ • Stable, colourless compound. • Soluble in water. • Highest boiling point among diazines. • More reactive toward electrophiles than other diazines.	• N atoms at positions 1 and 3. • Molecular formula: $C_4H_4N_2$ • Stable, colourless compound. • Soluble in water. • Most important naturally occurring diazine (basis of nucleic acids).	 • N atoms at positions 1 and 4 (opposite). • Molecular formula: $C_4H_4N_2$ • Stable, colourless compound. • Soluble in water. • Lowest basicity of the three. • Least reactive toward electrophilic reagents.
2. PHYSICAL PROPERTIES	• mp: 52 – 56 °C • bp: 207 °C (very high) • pK_{a_H} (conjugate acid): 2.3 • More polar (N–N unit) → extensive dipolar association in liquid.	• mp: 20 – 22 °C • bp: 123 °C • pK_{a_H}: 1.3 (weaker base than pyridazine) • Less polar than pyridazine.	• mp: –1 °C • bp: 118 °C • pK_{a_H}: 0.65 (weakest base) • Lowest polarity. **General Trend in Basicity** Pyridazine (2.3) > Pyrimidine (1.3) > Pyrazine (0.65)
3. BASICITY & GENERAL REACTIVITY	• Mono-basic (one N protonated). • N1 is the more basic site. • Form salts, N-alkyl quaternary salts and N-oxides. • Strongly electron-poor → prone to nucleophilic attack.	• Mono-basic (N3 more basic than N1). • Form salts, N-alkyl quaternary salts and N-oxides (less readily). • Strongly electron-poor → prone to nucleophilic attack.	• Mono-basic (both N equivalent). • Form salts, N-alkyl quaternary salts and N,N′-dioxides readily. • Strongly electron-poor → most stable toward nucleophilic attack (but most activated toward N-oxidation). **Key Feature of Diazines** • Very resistant to electrophilic substitution. • Readily attacked by nucleophiles. • Nucleophilic substitution occurs easily at α or γ positions to nitrogen.
4. IMPORTANT NATURAL / PHARMACEUTICAL	✕ No major naturally occurring compound based on pyridazine.	Present in nucleic acids (very important)  (RNA) (DNA) (DNA & RNA) Cytosine	✕ No major naturally occurring compound based on pyrazine.
5. ELECTROPHILIC REACTIONS	All three diazines are strongly deactivated toward electrophilic substitution. Nitration, sulfonation: do not occur with simple diazines. Halogenation: occurs only with activated diazines.		
6. ADDITION AT NITROGEN	Protonation: + HCl ⇌ Cl^- (N1 is preferred site) Alkylation: + R–X → X^- (mono-alkylation) Oxidation: + RCO_3H →	Protonation: + HCl ⇌ Cl^- (N3 more basic) Alkylation: + R–X → X^- (mono-alkylation) Oxidation: + RCO_3H → (less easily oxidized)	Protonation: + HCl ⇌ Cl^- (both N equivalent) Alkylation: + R–X → X^- (mono-alkylation) Oxidation: + RCO_3H → (forms N,N′-dioxide easily) **Notes** • Second quaternization on the second nitrogen is extremely difficult with simple alkyl halides (requires stronger reagents like trialkyloxonium salts). • N-oxides are important intermediates.
7. NUCLEOPHILIC REACTIONS	• Readily attacked by nucleophiles. • Halo derivatives (α or γ to N) undergo easy nucleophilic substitution.	• Readily attacked by nucleophiles. • Halo derivatives (α or γ to N) undergo easy nucleophilic substitution.	• Readily attacked by nucleophiles. • Halo derivatives (α or γ to N) undergo easy nucleophilic substitution. Adducts (addition products) require oxidation to complete overall substitution if no leaving group is present.
8. SYNTHESIS (IMPORTANT METHODS)	From 1,4-Dicarbonyl Compounds $R–CO–CH_2–CH_2–CO–R' + H_2NNH_2$ (hydrazine) → e.g. Acetylacetone + Hydrazine → 3,6-Dimethylpyridazine	From 1,3-Dicarbonyl Compounds + N–C–N Source $R–CO–CH_2–CO–R' + H_2N–C(=O)–NH_2$ (or amidine / guanidine) → e.g. β-Diketone + Urea → Dihydroxypyrimidine → Pyrimidine	From 2-Amino Carbonyl Compounds (Self-Condensation + Oxidation) 2 $H_2N–CH(R)–CO–R$ + [O] → e.g. 2-Aminoacetophenone → Pyrazine derivative **Other Methods** • From α-diazoketones • From di-imines • From nitriles + hydrazine (various conditions)
9. FUSED BICYCLIC SYSTEMS (WITH BENZENE)	Cinnoline (1,2-benzodiazine) Phthalazine (1,2-benzodiazine)	Quinazoline (1,3-benzodiazine)	Quinoxaline (1,4-benzodiazine) Only four possible benzene-fused diazines.

Legend: General Information · Physical Properties · Electrophilic Reactions · Addition at Nitrogen · Nucleophilic Reactions · Synthesis · Fused Systems · Notes / Key Points

1,2 1,3 1,4





• تحتوي الديازينات - البيريدازين والبيريميدين والبيرازين - على ذرتي نيتروجين إيمين.
• تسحب ذرتان غير متجانستين كثافة الإلكترون من ذرات الكربون الحلقية أكثر من ذرة واحدة في البيريدين، لذا فإن الديازينات غير المستبدلة أكثر مقاومة للاستبدال الإلكتروفيلي من البيريدين.

- The diazines – pyridazine, pyrimidine and pyrazine – contain two imine nitrogen atoms
- Two heteroatoms withdraw electron density from the ring carbons even more than one in pyridine, so unsubstituted diazines are even more resistant to electrophilic substitution than is pyridine.
- increased electron defi ciency at carbon makes the diazines more easily attacked by nucleophiles than pyridine.

زيادة نقص الإلكترون في الكربون يجعل الديازينات أكثر عرضة للهجوم من قبل النيوكليوفيلات من البيريدين.

- The availability of nitrogen lone pair(s) is also reduced: each of the diazines is appreciably less basic than pyridine, refl ecting the destabilising infl uence of the second nitrogen on the N - protocation.

• يقلّ توافر أزواج الإلكترونات الحرة على ذرة النيتروجين: فكلٌ من الديازينات أقل قاعديةً بشكلٍ ملحوظ من البيريدين، مما يعكس تأثير النيتروجين الثاني المُزعزع لاستقرار البروتون N-.

- Nevertheless, diazines will form salts and will react with alkyl halides and with peracids to give N - alkyl quaternary salts and N - oxides, respectively.

• مع ذلك، تُشكّل الديازينات أملاحًا وتتفاعل مع هاليدات الألكيل ومع الأحماض فوقية لتُعطي أملاح N-ألكيل رباعية وأكاسيد N-، على التوالي.

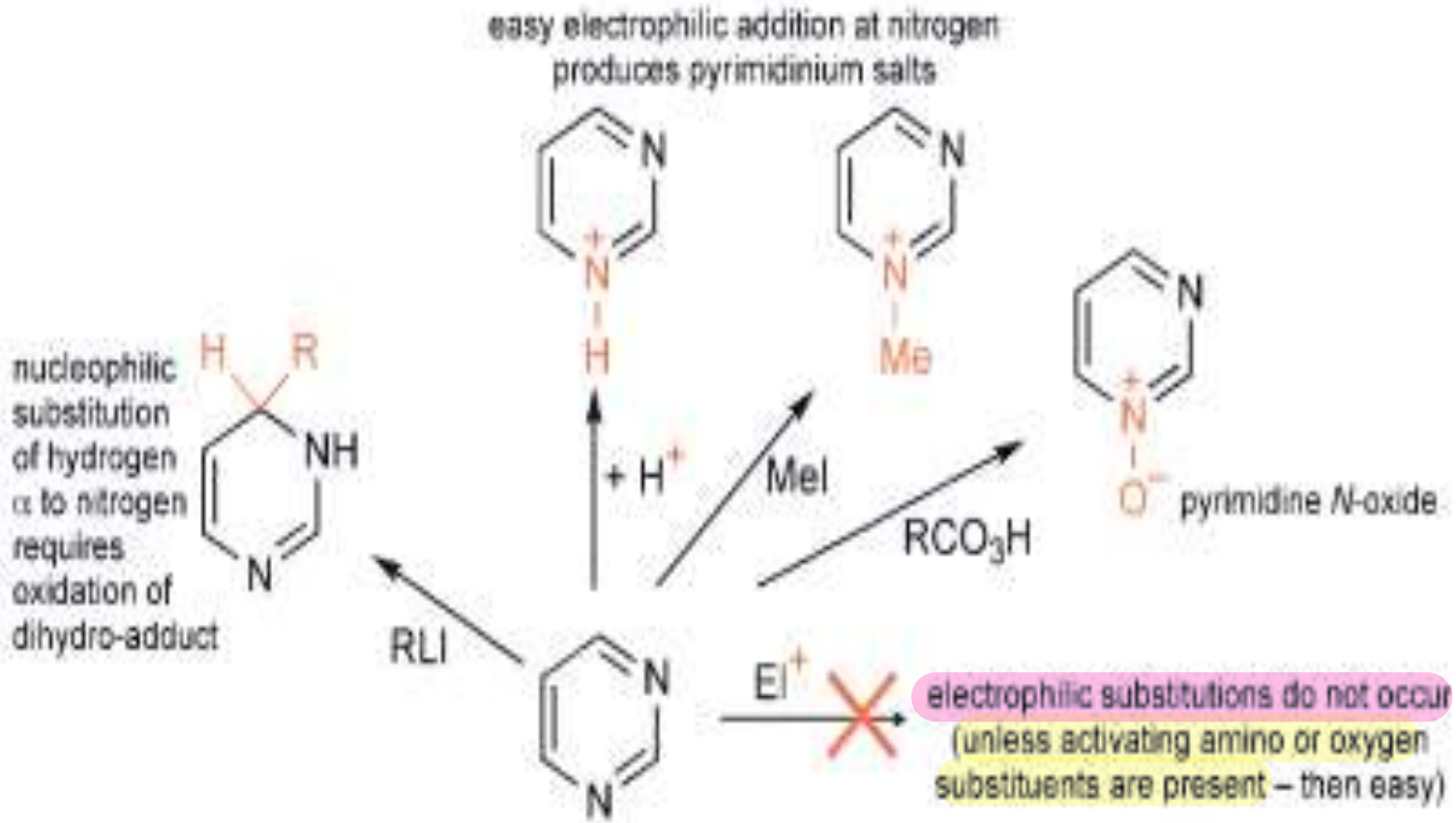
- Generally speaking, such electrophilic additions take place at one nitrogen only, because the presence of the positive charge in the products renders the second nitrogen extremely unreactive towards a second electrophilic addition.

• بشكل عام، تحدث هذه الإضافات المحبة للإلكترونات عند ذرة نيتروجين واحدة فقط، لأن وجود الشحنة الموجبة في النواتج يجعل ذرة النيتروجين الثانية غير نشطة للغاية تجاه إضافة محبة للإلكترونات ثانية.

• من السمات المميزة لكيمياء الديازينات، والمرتبطة بطبيعتها الفقيرة بالإلكترونات، أنها تضيف الكواشف المحبة للنواة بسهولة. وبدون هاليد ليتم استبداله، تتطلب هذه النواتج أكسدة لإكمال الاستبدال الكلي. ومع ذلك، فإن الهالو ديازينات، حيث يكون الهاليد مرتبطًا بالنيتروجين، تخضع لعمليات إزاحة نيوكليوفيلية سهلة للغاية، وتكون المركبات الوسيطة مستقرة بشكل خاص.

- A very characteristic feature of the chemistry of diazines, which is associated with their strongly electron - poor nature, is that they add nucleophilic reagents easily. Without halide to be displaced, such adducts require an oxidation to complete an overall substitution. However, halo - diazines, where the halide is α or γ to a nitrogen, undergo very easy nucleophilic displacements, the intermediates being particularly well stabilised.
- In line with their susceptibility to nucleophilic addition, diazines also undergo substitution by nucleophilic radicals, in acid solution, with ease.

• تماشيًا مع قابليتها للإضافة النيوكليوفيلية، تخضع الديازينات أيضًا للاستبدال بواسطة النيوكليوفيلية الجذور الحرة، في محلول حمضي، يسهولة



Typical reactions of a diazine illustrated with pyrimidine

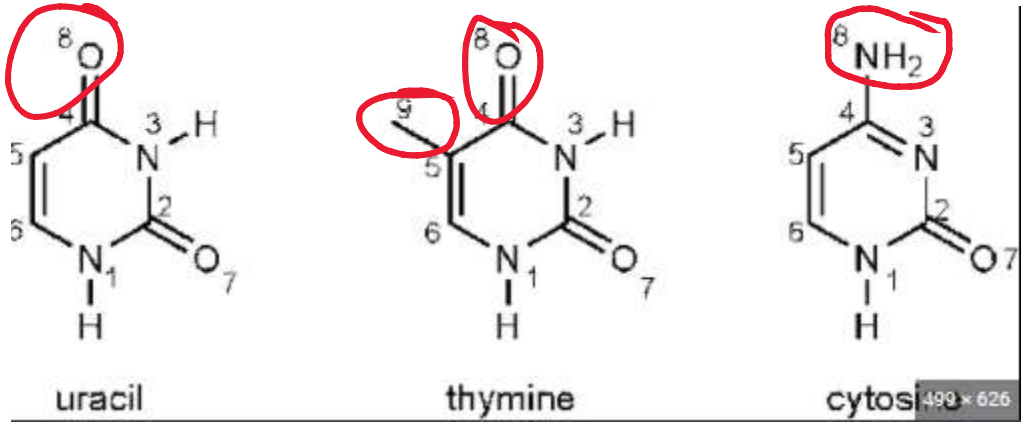
• الديازينات الثلاثة، بيريدازين، 1 بيريميدين، 2 وبيرازين 3 هي مركبات مستقرة عديمة اللون قابلة للذوبان في الماء.

- The three diazines, pyridazine, 1 pyrimidine, 2 and pyrazine 3 are stable, colourless compounds that are soluble in water.
- The three parent heterocycles, unlike pyridine, are expensive and not readily available and so are seldom used as starting materials for the synthesis of their derivatives.

• الحلقات غير المتجانسة الأصلية الثلاثة، على عكس البيريدين، باهظة الثمن وغير متوفرة بسهولة، ولذلك نادرًا ما تُستخدم كمواد أولية لتخليق مشتقاتها.

- There are only four ways in which a benzene ring can be fused to a diazine: cinnoline, phthalazine, quinazoline and quinoxaline are the bicyclic systems thus generated.

• توجد أربع طرق فقط لدمج حلقة البنزين مع الديازين: السينولين، والفثالازين، والكينازولين، والكينوكسالين هي الأنظمة ثنائية الحلقة الناتجة.



من أبرز خصائص ثلاثي الديازين الفيزيائية ارتفاع درجة غليان البيريدازين (207 درجة مئوية)، إذ تزيد درجة غليانه بمقدار 90-80 درجة مئوية عن درجة غليان البيريميدين (123 درجة مئوية) والبيرازين (118 درجة مئوية)، بل وحتى عن درجات غليان الأزينات الأخرى، بما في ذلك 1،3،5-تريازين، والتي تتراوح درجة غليانها بين 114 و124 درجة مئوية.

One striking aspect of the physical properties of the diazine trio is the high boiling point of pyridazine (207 ° C), 80 – 90 ° C higher than that of pyrimidine (123 ° C), pyrazine (118 ° C), or indeed other azines, including 1,3,5 - triazine, all of which also boil in the range 114 – 124 ° C.

The high boiling point of pyridazine is attributed to the polarisability of the N – N unit, which results in extensive dipolar association in the liquid.

يُعزى نقطة الغليان المرتفعة لبيريدازين إلى قابليته في الاستقطاب لوحدة النيتروجين - النيتروجين، مما يؤدي إلى تجميع ثنائي القطب الواسع في السائل.

The most important naturally occuring diazines are the pyrimidine bases uracil, thymine and cytosine, which are constituents of the nucleic acids

أهم الديازينات التي تحدث بشكل طبيعي هي القواعد البيريميدينية أوراسيل وثايمين وسيتوزين، وهي عناصر من الحمض النووي

Reactions with Electrophilic Reagents

- Addition at Nitrogen
- 14.1.1.1 Protonation
- The diazines, pyridazine (p KaH 2.3), pyrimidine (1.3), and pyrazine (0.65) are essentially mono - basic substances, and considerably weaker, as bases, than pyridine (5.2). This reduction in basicity is believed to be largely a consequence of destabilisation of the mono - protonated cations due to a combination of inductive and mesomeric withdrawal by the second nitrogen atom

• الديازينات، والبيريدازين (p KaH 2.3)، والبيريميدين (1.3)، والبيرازين (0.65) هي مواد أحادية القاعدة بشكل أساسي، وأضعف بكثير، كقواعد، من البيريدين (5.2). يُعتقد أن هذا الانخفاض في القاعدية هو إلى حد كبير نتيجة لعدم استقرار الكاتيونات أحادية البروتون بسبب مزيج من السحب الاستقرائي والميزوميري بواسطة ذرة النيتروجين الثانية

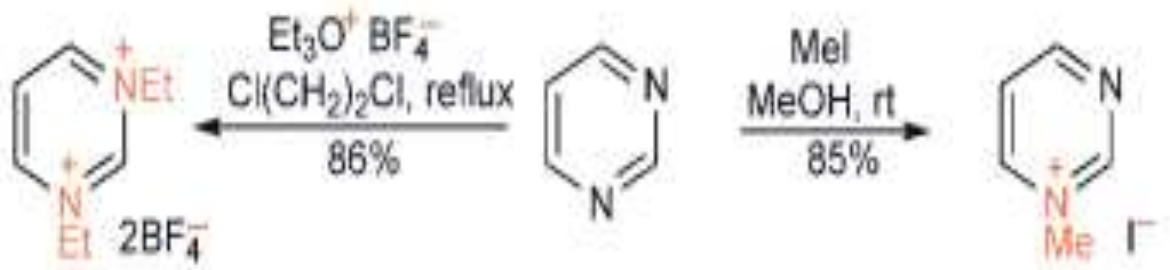
• مع ذلك، تحدد التأثيرات الثانوية ترتيب القاعدية للأنظمة الثلاثة: التنافر بين الأزواج الإلكترونية الحرة على ذرتي النيتروجين المتجاورتين في البيريدازين يعني أن البروتنة تحدث بسهولة أكبر مما لو كانت التأثيرات الحثية فقط هي التي تعمل.

- Secondary effects, however, determine the order of basicity for the three systems: repulsion between the lone pairs on the two adjacent nitrogen atoms in pyridazine means that protonation occurs more readily than if inductive effects, only, were operating.
- In the case of pyrazine, mesomeric interaction between the protonated and neutral nitrogen atoms probably destabilises the cation

• في حالة البيرازين، من المحتمل أن يؤدي التفاعل الميزومي بين ذرات النيتروجين المبرتنة والمتعادلة إلى زعزعة استقرار الكاتيون

- N,N′ - Diprotonation is very much more diffi cult and has only been observed in very strongly acidic media

• إن بروتنة N,N'- الثنائية أكثر صعوبة بكثير، وقد لوحظت فقط في أوساط حمضية قوية جدًا



• تتفاعل الديازينات مع هاليدات الألكيل لإعطاء أملاح أحادية رباعية، وإن كان ذلك بدرجة أقل من البيريدينات المماثلة. لا يمكن تحقيق الألكلة الثنائية باستخدام هاليدات الألكيل البسيطة، ومع ذلك، فإن رباعي فلوروبورات ثلاثي ألكيل أوكسونيوم الأكثر تفاعلية تحول جميع الأنظمة الثلاثة إلى أملاح ثنائية رباعية

- Alkylation
- The diazines react with alkyl halides to give mono - quaternary salts, though somewhat less readily than comparable pyridines. Dialkylation cannot be achieved with simple alkyl halides, however the more reactive trialkyloxonium tetrafl uoroborates do convert all three systems into di - quaternary salts
- Pyridazine is the most reactive in alkylation reactions and this again has its origin in the lone - pair/lone - pair interaction between the nitrogen atoms

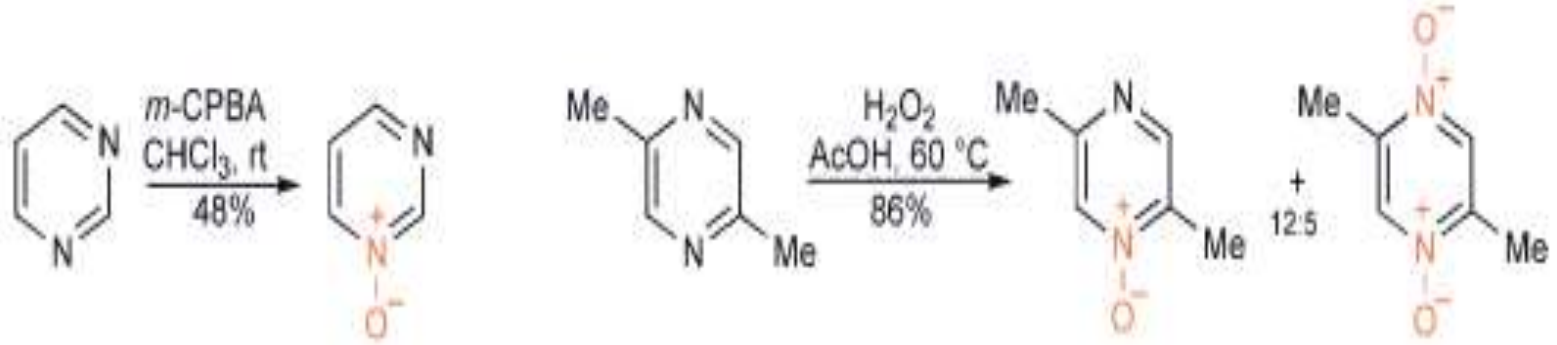
• البيريدازين هو الأكثر تفاعلية في تفاعلات الألكلة، وهذا يعود مرة أخرى إلى تفاعل الزوج الإلكتروني الحر بين ذرات النيتروجين

• الأكسدة تتفاعل جميع الأنظمة الثلاثة مع الأحماض فوقية، مما ينتج عنه أكاسيد النيتروجين، ولكن يجب توخي الحذر مع البيريميدينات بسبب عدم استقرار المنتجات نسبيًا في ظل الظروف الحمضية.

- Oxidation All three systems react with peracids, giving N - oxides, but care must be taken with pyrimidines due to the relative instability of the products under the acidic conditions.
- Pyrazines form N,N′ - dioxides the most easily,
- but pyridazine requires forcing conditions,
- and pyrimidines, apart from some examples in which further activation is present, give poor yields

تشكل البيرازينات N,N'- أكاسيد بسهولة أكبر،
• لكن البيريدازين يتطلب ظروفًا قاسية،

• والبيريميدينات، باستثناء بعض الأمثلة التي يوجد فيها تنشيط إضافي، تعطي عوائد ضعيفة



• الاستبدال عند ذرة الكربون: بالنظر إلى مقاومة البيريدينات للاستبدال الإلكتروفيلي، فليس من المستغرب أن نجد أن إدخال نيتروجين أزوميثين ثانٍ في أي من التوجهات الثلاثة الممكنة، يزيد هذه المقاومة بشكل كبير:

- Substitution at Carbon Recalling the resistance of pyridines to electrophilic substitution, it is not surprising to fi nd that introduction of a second azomethine nitrogen, in any of the three possible orientations, greatly increases this resistance:

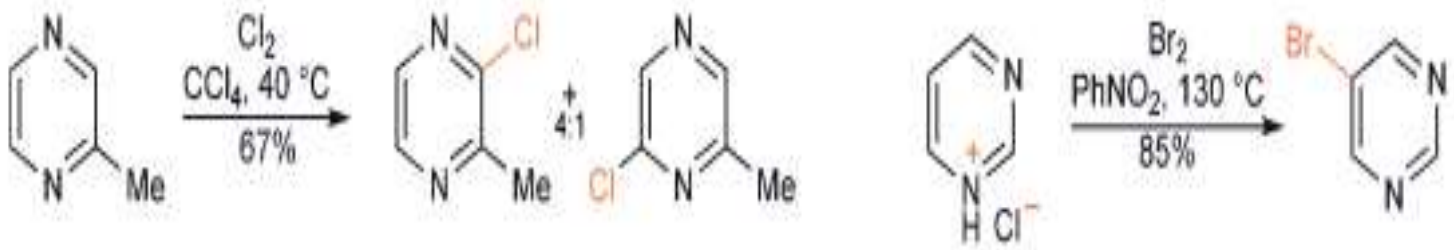
• لم يتم الإبلاغ عن أي نترجة أو سلفنة للديازين أو ألكيل-ديازين بسيط، على الرغم من أن بعض الهلجنة معروفة.

- no nitration or sulfonation of a diazine or simple alkyl - diazine has been reported, though some halogenations are known.
- It is to be noted that C - 5 in pyrimidine is the only position, in all three diazines, which is not in an α - or γ - relationship to a ring nitrogen, and is therefore equivalent to a β - position in pyridine. Diazines carrying electron - releasing (activating) substituents undergo electrophilic substitution much more easily

تجدر الإشارة إلى أن ذرة الكربون رقم 5 في البيريميدين هي الموضع الوحيد، في جميع الديازينات الثلاثة، الذي لا يرتبط بذرة نيتروجين حلقية برابطة ألفا أو ياء، وبالتالي فهو يُعادل الموضع بيتا في البيريدين. تخضع الديازينات الحاملة لمجموعات مانحة للإلكترونات (منشطة) لتفاعلات الاستبدال الإلكتروفيلي بسهولة أكبر بكثير

تحدث كلورة 2-ميثيل بيرازين في ظل ظروف معتدلة لدرجة أنه من شبه المؤكد أن تسلسل إضافة/إزالة متضمن، بدلاً من استبدال إلكتروفيلي عطري كلاسيكي. قد تتضمن هلجنة البيريميدينات أيضًا مثل هذه العمليات

- Halogenation
- Chlorination of 2 - methylpyrazine occurs under such mild conditions that it is almost certain that an addition/elimination sequence is involved, rather than a classical aromatic electrophilic substitution. Halogenation of pyrimidines may well also involve such processe



- Reactions with Oxidising Agents

• الديازينات مقاومة بشكل عام للهجوم التأكسدي على ذرات الكربون الحلقية.

• يمكن لعوامل الأكسدة القلوية أن تُحدث تحللًا عبر وسائط ناتجة عن الإضافة النيوكليوفيلية الأولية

- The diazines are generally resistant to oxidative attack at ring carbons
- alkaline oxidising agents can bring about degradation via intermediates produced by initial nucleophilic addition .
- Alkyl substituents and fused aromatic rings can be oxidised to carboxylic acid residues, leaving the heterocyclic ring untouched.

• يمكن أكسدة بدائل الألكيل والحلقات العطرية المندمجة إلى بقايا حمض الكربوكسيل، تاركة الحلقة غير المتجانسة دون تغيير.

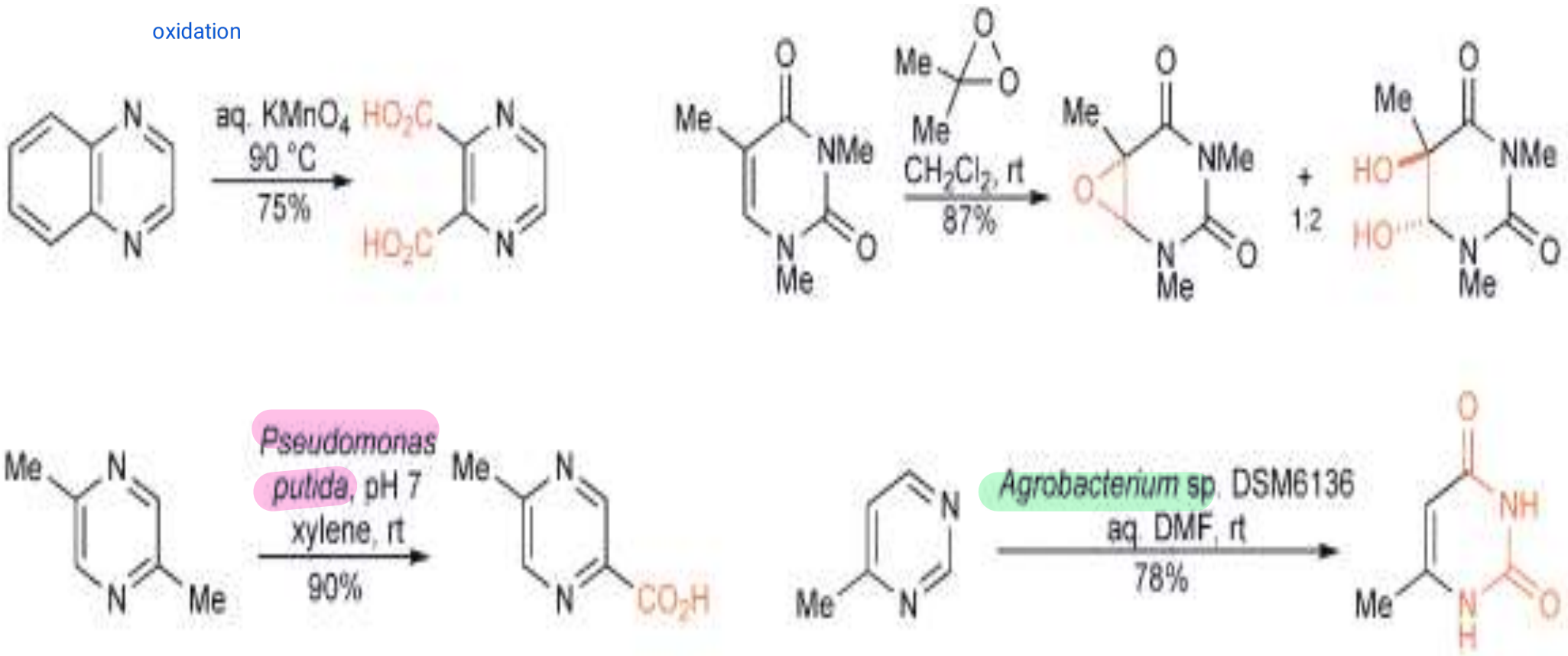
- An oxygen can be introduced into pyrimidines at vacant C - 2 and/or C - 4 positions using various bacteria.

• يمكن إدخال الأكسجين في البيريميدينات في المواضع الشاغرة C - 2 و/أو C - 4 باستخدام أنواع مختلفة من البكتيريا.

- Dimethyldioxirane converts N,N - dialkylated uracils into 5,6 - diols probably via 5,6 - epoxides

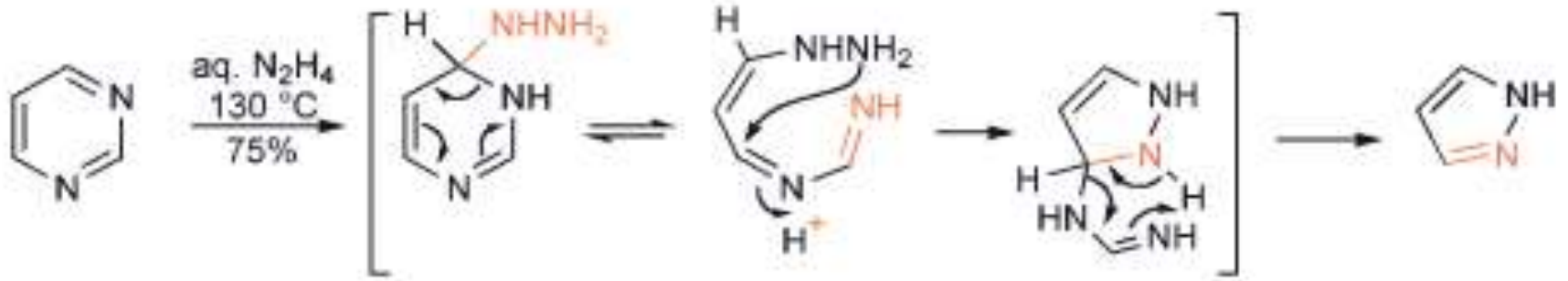
• يحول ثنائي ميثيل ديوكسيران اليوراسيل ثنائي الألكلة N,N إلى 5,6- ديولات على الأرجح عبر 5,6- إيبوكسيدات

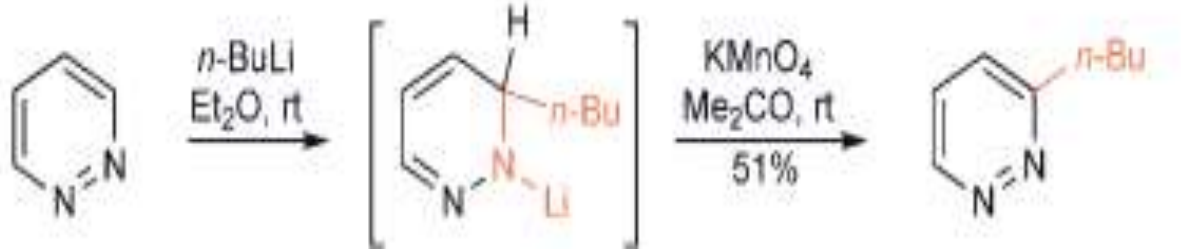
oxidation


aq. KMnO4
90 °C
75%
HO2C
CH2Cl2, rt
87%
1:2
Pseudomonas putida, pH 7
xylene, rt
90%
Agrobacterium sp. DSM6136
aq. DMF, rt
78%

• التفاعلات مع الكواشف المحبة للنواة: الديازينات شديدة الحساسية للإضافة المحبة للنواة: البيريميدين، على سبيل المثال، يتحلل عند تسخينه مع قلوي مائي من خلال عملية تتضمن إضافة الهيدروكسيد كخطوة أولى. يتم تحويله إلى بيرازول عن طريق التفاعل مع الهيدرازين الساخن.

- Reactions with Nucleophilic Reagents The diazines are very susceptible to nucleophilic addition: pyrimidine, for example, is decomposed when heated with aqueous alkali by a process that involves hydroxide addition as a fi rst step. It is converted into pyrazole by reaction with hot hydrazine.





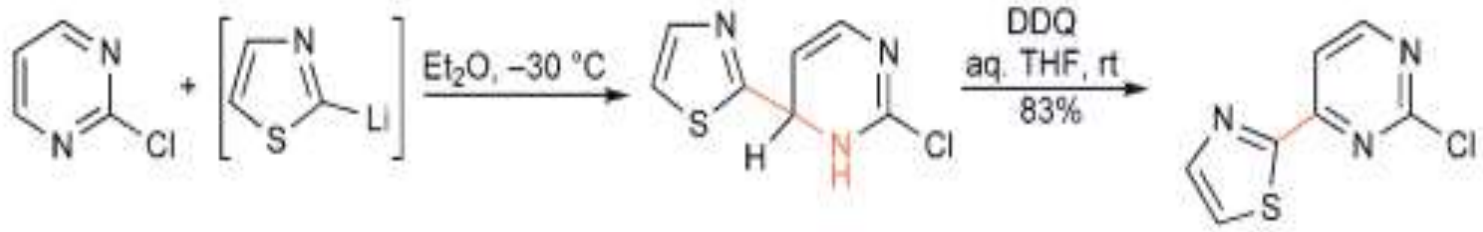
- Nucleophilic Substitution with ‘ Hydride ’ Transfer
- 14.3.1.1 Alkylation and Arylation The diazines readily add alkyl - and aryllithiums, and Grignard reagents, to give dihydro - adducts that can be aromatised by oxidation with reagents such as potassium permanganate or 2,3 - dichloro - 5,6 - dicyano - 1,4 - benzoquinone (DDQ).
- In reactions with organolithiums, pyrimidines react at C - 4, and pyridazines at C - 3, but Grignard reagents add to pyridazines at C - 4

• 14.3.1.1 الألكلة والأريلة: تتفاعل الديازينات بسهولة مع ألكيل الليثيوم وأريل الليثيوم، وكواشف غرينيارد، لتكوين نواتج ثنائية الهيدروجين التي يمكن أرمنتها بالأكسدة باستخدام كواشف مثل برمنجنات البوتاسيوم أو 2،3-ثنائي كلورو-5،6-ثنائي سيانو-1،4-بنزوكينون (DDQ).

• في التفاعلات مع مركبات الليثيوم العضوية، تتفاعل البيريميدينات عند ذرة الكربون رقم 4، والبيريدازينات عند ذرة الكربون رقم 3، ولكن كواشف غرينيارد تتفاعل مع البيريدازينات عند ذرة الكربون رقم 4.

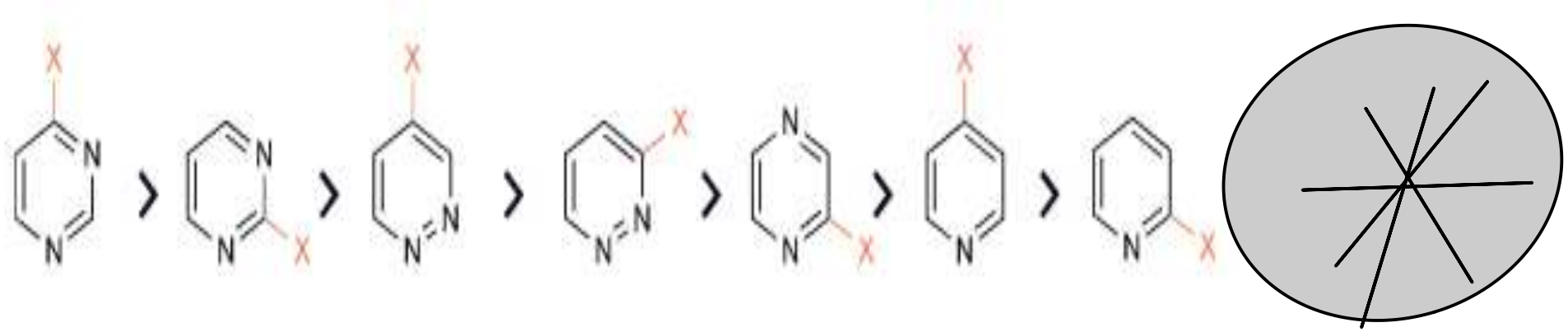
• نقطة مهمة هي أنه في الديازين الذي يحمل مستبدلات الكلور أو ميثيل ثيو، لا يحدث الهجوم عند ذرة الكربون الحاملة للهالوجين أو ميثيل ثيو، وبالتالي يتم الحصول على منتجات تحتوي على الهالوجين والميثيل ثيو.

- An important point is that in diazines carrying chlorine or methylthio substituents, attack does not take place at the halogen - or methylthio - bearing carbon; halogen and methylthio - containing products are therefore obtained



• الاستبدال النيوكليوفيلي مع إزاحة المجموعات المغادرة الجيدة. تتفاعل جميع الهالوديازينات، باستثناء 5-هالو-بيريميدينات، بسهولة مع النيوكليوفيلات "الليئة"، مثل الأمينات والثيولات وأنيونات المالونات، مع استبدال الهاليد. حتى 5-بروموبيريميدين يمكن إدخاله في تفاعل مع النيوكليوفيلات باستخدام التسخين بالميكروويف.
جميع الحالات أكثر تفاعلية من 2-هالو-بيريدينات: يمكن تلخيص التفاعلية النسبية على النحو التالي:

- Nucleophilic Substitution with Displacement of Good Leaving Groups
  All the halo - diazines, apart from 5 - halo - pyrimidines, react readily with ‘ soft ’ nucleophiles, such as amines, thiolates and malonate anions, with substitution of the halide. Even 5 - bromopyrimidine can be brought into reaction with nucleophiles using microwave heating. All cases are more reactive than 2 - halo - pyridines: the relative reactivities can be summarised:



• التفاعلات مع عوامل الاختزال نظرًا لانخفاض عطريتها،
• يتم اختزال الديازينات بسهولة أكبر من البيريدينات.

• يمكن اختزال البيرازين والبيريدازين إلى مشتقات سداسية الهيدروجين باستخدام الصوديوم في الإيثانول الساخن، وفي ظل هذه الظروف، يميل البيريدازين إلى الانشطار الاختزالي اللاحق لرابطة N-N.

- Reactions with Reducing Agents Due to their lower aromaticity,
- diazines are more easily reduced than pyridines.
- Pyrazine and pyridazine can be reduced to hexahydro - derivatives with sodium in hot ethanol; under these conditions pyridazine has a tendency for subsequent reductive cleavage of the N – N bond.
- Partial reductions of quaternary salts to dihydro - compounds can be achieved with borohydride, but such processes are much less well studied than in pyridinium salt chemistry

• يمكن تحقيق الاختزالات الجزئية للأملاح الرباعية إلى مركبات ثنائية الهيدروجين باستخدام البوروهيدريد، ولكن هذه العمليات أقل دراسة بكثير من تلك الموجودة في كيمياء أملاح البيريدينيوم

- 1,4 - Dihydropyrazines have been produced with either silicon 68 or amide 69 protection at the nitrogen atoms, and all the diazines can be reduced to tetrahydro derivatives with carbamates on nitrogen, which aids in stabilisation and thus allows isolation.
- 2 - Amino - pyrimidines are reduced to 3,4,5,6 - tetrahydro derivatives with triethylsilane in trifl uoroacetic acid at room temperature, the products thus retaining a guanidine unit

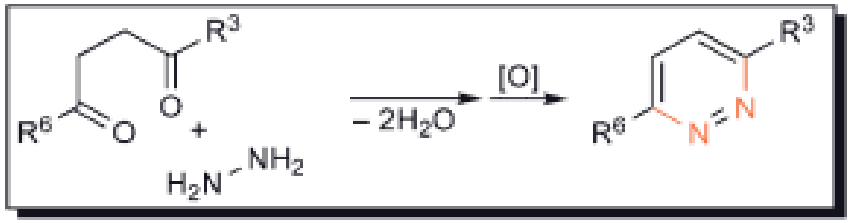
• تم إنتاج 1،4- ثنائي هيدرو بيرازينات مع حماية إما بالسيليكون 68 أو الأميد 69 على ذرات النيتروجين، ويمكن اختزال جميع الديازينات إلى مشتقات رباعية الهيدروجين مع الكربامات على النيتروجين، مما يساعد في الاستقرار وبالتالي يسمح بالعزل.

• يتم اختزال 2- أمينو- بيريميدينات إلى مشتقات 3،4،5،6- رباعية الهيدروجين باستخدام ثلاثي إيثيل سيلان في حمض ثلاثي فلورو أسيتيك في درجة حرارة الغرفة، وبالتالي تحتفظ المنتجات بوحدة غوانيدين

Synthesis of Diazines

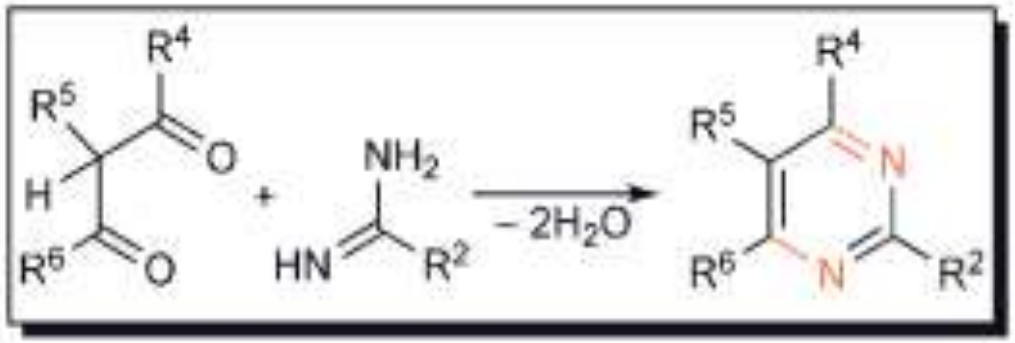
• من مركب ثنائي الكربونيل 1،4 والهيدرازين. تتضمن إحدى الطرق الشائعة لتخليق البيريدازينات تفاعل مركب ثنائي الكربونيل 1،4 مع الهيدرازين، ما لم يكن مكون الكربون الرباعي غير مشبع، فإن خطوة أكسدة نهائية مطلوبة لإعطاء بيريدازين عطري.

- Pyridazines
- From a 1,4 - Dicarbonyl Compound and a Hydrazine A common method for the synthesis of pyridazines involves a 1,4 - dicarbonyl compound reacting with hydrazine; unless the four - carbon component is unsaturated, a fi nal oxidative step is needed to give an aromatic pyridazine.



• من مركب ثنائي الكربونيل 1،3 وجزء N-C-N،
يتضمن التخليق الأكثر عمومية لحلقة البيريميدين
دمج مكون ثنائي الكربونيل 1،3 مع جزء N-C-N مثل
اليوريا أو الأميدين أو الغوانيدين

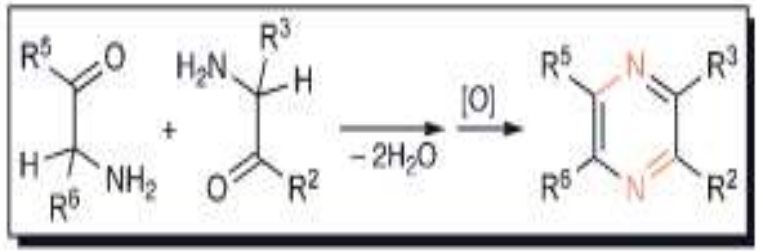
- Pyrimidines
- From a 1,3 - Dicarbonyl Compound and an N – C – N Fragment The most general pyrimidine ring synthesis involves the combination of a 1,3 - dicarbonyl component with an N – C – N fragment such as a urea, an amidine or a guanidine



• البيرازينات: لا يُصنع البيرازين بسهولة في المختبر. تجاريًا، تُستخدم عملية نزع الهيدروجين الحلقي عند درجة حرارة عالية للمواد الأولية مثل N-هيدروكسي إيثيل إيثان-1،2-ديامين.

- Pyrazines Pyrazine is not easily made in the laboratory. Commercially, the high temperature cyclodehydrogenation of precursors such as N - hydroxyethylethane - 1,2 - diamine is used.
- From the Self - Condensation of a 2 - Amino - Ketone Symmetrical pyrazines result from the spontaneous self condensation of two mole equivalents of a 2 - amino - ketone, or 2 - amino - aldehyde, followed by an oxidation

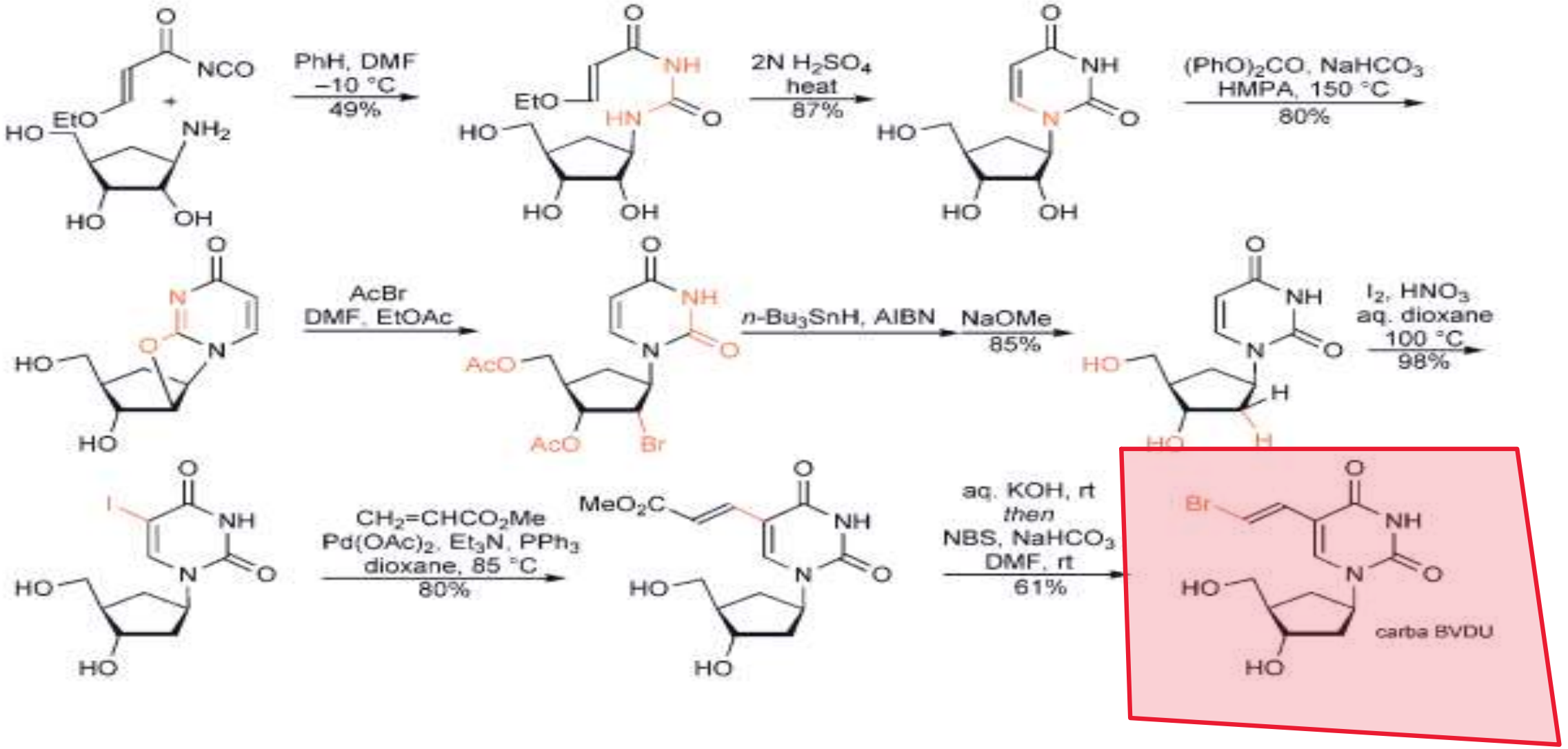
• من التكثيف الذاتي لـ 2-أمينو-كيتون: تنتج البيرازينات المتناظرة من التكثيف الذاتي التلقائي لمكافئين موليين من 2-أمينو-كيتون، أو 2-أمينو-ألديهيد، متبوعًا بالأكسدة



14.13.4.2 بروموفينيل ديوكسيوريدين الحلقي
الكربوني هو عامل مضاد للفيروسات.21

14.13.4.2 *Carbocyclic bromovinyldeoxyuridine*

Carbocyclic bromovinyldeoxyuridine (CarbaBVDU) is an anti-viral agent.[221]

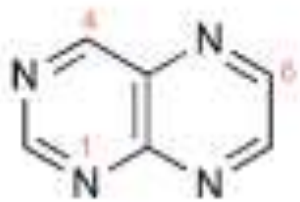


Pteridines

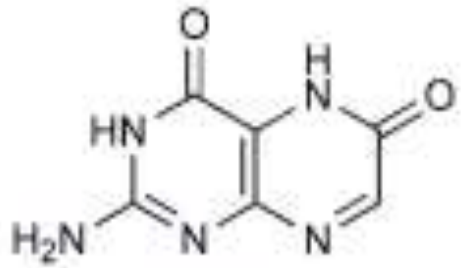
• تُعرف بيريميدينات (بيرازينو)2،3-د باسم البتريدينات، 223 لأن الأمثلة الأولى لنظام الحلقة، كمنتجات طبيعية، وُجدت في أصباغ، مثل زانثوبترين (أصفر)، في أجنحة الفراشات (حرشفيات الأجنحة).

- Pyrazino[2,3 - d]pyrimidines are known as ‘ pteridines ’, 223 because the fi rst examples of the ring system, as natural products, were found in pigments, like xanthopterin (yellow), in the wings of butterfl ies (Lepidoptera).
- The pteridine ring system has subsequently been found in coenzymes that use tetrahydrofolic acid (derived from the vitamin folic acid), and in the cofactor of the oxomolybdoenzymes 224 and comparable tungsten enzymes.

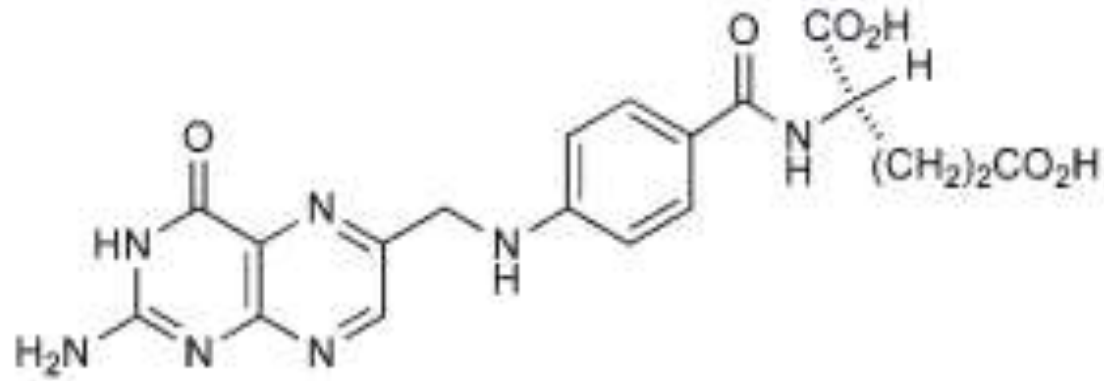
• تم العثور لاحقًا على نظام حلقة البتريدين في الإنزيمات المساعدة التي تستخدم حمض رباعي هيدروفوليك (المشتق من فيتامين حمض الفوليك)، وفي العامل المساعد لإنزيمات أوكسوموليبدو 224 وإنزيمات التنجستن المماثلة.



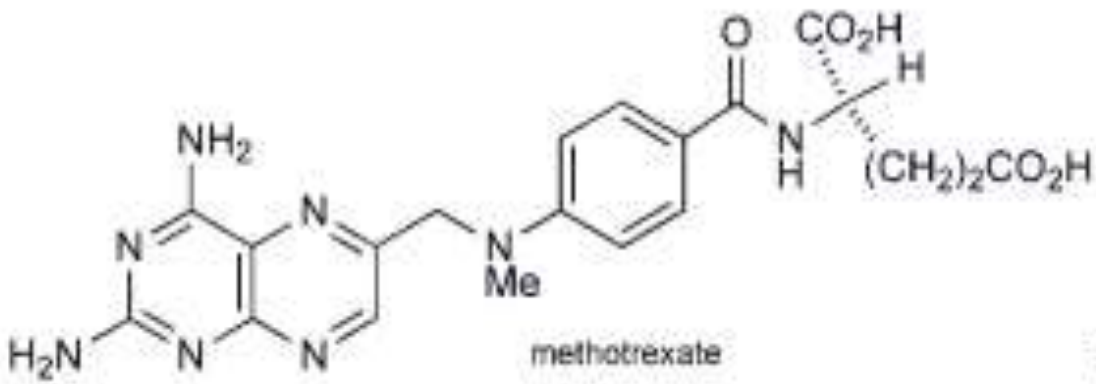
pteridine



xanthopterin

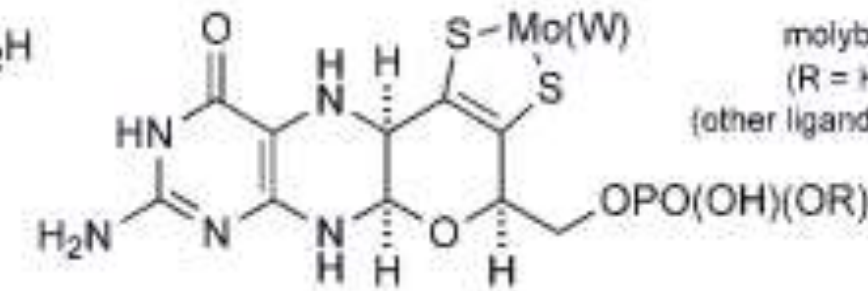


folic acid



methotrexate

عامل مساعد للموليبدينوم (R=Hor nucdeosde)
(الروابط الأخرى على المعدن غير موضحة)



molybdenum cofactor
(R = H or nucleoside)
(other ligands on metal not shown)