

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد شاهرود

دانشکده علوم پایه، گروه شیمی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد <<M.Sc.>>

گرایش: شیمی فیزیک

عنوان:

مطالعه نظری توتومری در ۱ و ۲ و ۴ تری آزول ۵-ان با استفاده از نظریه تابعی چگال (DFT)

استاد راهنما:

دکتر سید سعید رضا امامیان

استاد مشاور:

دکتر بهزاد چهکندی

نگارش:

مبارکه شمسیان

تابستان ۱۳۹۱



ISLAMIC AZAD UNIVERSITY

Shahrood Brnch

Faculty of Science_Dempartment of Chemistry

<<M.Sc.>> Thesis

On Physical Chemistry

Subject:

**Theoretical Study On The Tautomerization of (1H),1,2,4 Triazole-5-one
using Density Functional Theory(DFT)**

Thesis Advisor:

Saeed reza Emamian Ph.D

Consulting Advisor:

Behzad Chehkandi Ph.D

By:

Mobarakeh Shamsian

Summer 2012

جناب آقای دکتر امامیان

شما روشنایی بخش تاریکی جان هستی و ظلمت اندیشه را نور می‌بخشی. چگونه سپاس گویم
مهربانی و لطف شما را که سرشار از عشق و یقین است.

چگونه سپاس گویم تأثیر علم‌آموزی شما را، که چراغ روشن هدایت را بر کلبه‌ی محقر وجودم
فروزان ساخته است.

آری در مقابل این همه عظمت و شکوه شما، مرا نه توان سپاس است و نه کلام و صف.

تقدیر و تشکر از

جناب آقای دکتر چهکندی که حمایتها و راهنمایی‌های ارزشمندشان در هرچه پربارتر شدن این مطالعه به چشم می‌آید.

تقدیر و تشکر

از جناب آقای دکتر طیار ی که زحمت داوری اینجانب بردوش ایشان بود.

با سپاس از سه وجود مقدس

آنان که ناتوان شدند تا ما به توانایی برسیم...

موهایشان سپید شد تا ما روسفید شویم...

و عاشقانه سوختند تا گرمابخش وجود ما و روشنگر راهمان باشند...

پدرانمان

مادرانمان

استادانمان

به پاس تعبیر عظیم و انسانی‌شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی.

به پاس عاطفه سرشار و گرمای امیدبخش وجودشان که در این سردترین روزگاران بهترین پشتیبان است.

به پاس قلب‌های بزرگشان که فریادرس است و سرگردانی و ترس در پناهشان به شجاعت می‌گراید.

و به پاس محبت‌های بی‌دریغشان که هرگز فروکش نمی‌کند.

این مجموعه تقدیم به همه‌ی کسانی که دوستشان دارم...

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده.....	۱
فصل اول: ترکیبات هتروسیکل	
۱-۱- مقدمه.....	۳
۲-۱- طبقه‌بندی ترکیبات هتروسیکل.....	۳
۱-۲-۱- هتروسیکل‌های غیرآروماتیک.....	۳
۱-۲-۲- هتروسیکل‌های آروماتیک.....	۳
۳-۱- موارد استفاده ترکیبات هتروسیکل.....	۴
۴-۱- هتروسیکل‌های پنج اتمی با شش الکترون π	۵
۵-۱- فعالیت شیمیایی ترکیبات آروماتیک.....	۷
۶-۱- توتومری شدن ترکیبات آروماتیک.....	۹
۷-۱- ترکیبات حلقوی پنج عضوی با دو یا چند هترواتم.....	۱۰
فصل دوم: پیرازول، تری‌آزول‌ها و تترازول‌ها	
۱-۲- مقدمه.....	۱۵
۲-۲- سنتز حلقه.....	۱۵
۳-۲- معرفی مولکول ۱و۲و۴ تری‌آزول ۵-ان.....	۱۷
فصل سوم: روش‌های محاسباتی	
۱-۳- مقدمه.....	۲۱

- ۲-۳- طبقه‌بندی روش‌های کوانتومی..... ۲۲
- ۳-۳- تئوری گوسین..... ۲۴
- ۴-۳- روش‌های هارتری فاک..... ۲۹
- ۵-۳- روش هارتری فاک محدودشده (RHF) و غیرمحدودشده (UHF)..... ۳۱
- ۶-۳- گرادیان و مشتقات مرتبه دوم هارتری فاک..... ۳۱
- ۷-۳- توابع پایه..... ۳۲
- ۸-۳- سری‌های پایه..... ۳۲
- ۹-۳- همبستگی الکترونی..... ۳۶
- ۳-۹-۱- تئوری اختلال..... ۳۶
- ۳-۹-۲- روش برهمکنش پیکربندی (CI)..... ۳۸
- ۳-۹-۳- روش کلاستر جفت شده (CC)..... ۳۸
- ۳-۹-۴- روش میدان خودسازگار چندپیکربندی (MCSCF)..... ۳۹
- ۳-۹-۵- روش DFT..... ۴۰
- ۳-۱۰-۱- سازگاری اندازه..... ۴۱
- ۳-۱۱-۱- مروری بر نظریه سرعت مطلق..... ۴۲
- ۳-۱۲-۱- اثر حلال روی ثابت‌های ۴۵
- ۳-۱۳-۱- چگونگی انجام محاسبات شیمی کوانتومی..... ۴۵
- ۳-۱۴-۱- برنامه‌ها..... ۴۷
- ۳-۱۵-۱- آینده شیمی کوانتوم..... ۴۸

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

- ۴-۱- روش کار..... ۵۰
- ۴-۲- تحلیل داده‌ها..... ۵۷
- ۴-۲-۱- فاز گاز..... ۵۷
- ۴-۲-۲- عامل تونل‌زنی..... ۵۷
- ۴-۲-۳- مکانیسم دimer شدن..... ۵۸
- ۴-۲-۴- فاز حلال..... ۵۹
- ۴-۳- بررسی اثرات آروماتیسیته..... ۶۰
- ۴-۴- نتیجه‌گیری..... ۶۸
- چکیده (لاتین)..... ۶۹
- منابع..... ۷۰

فهرست شکل ها

عنوان صفحه

- ۱-۱. شکل: ارائه ساختمان آنیون سیکلوپنتادیان (الف) و پیرول (ب)..... ۶
- ۲-۱. شکل: تجمع الکترونی 2π برای پیرول، فوران و تیوفن..... ۷
- ۳-۱. شکل: مثال‌هایی از هتروسیکل‌های پنج عضوی آروماتیک با دو یا بیش از دو هترواتم..... ۷
- ۴-۱. شکل: توتومری شدن وابسته به پروتون در پریدین‌های ۲- یا ۴- استخلاف‌دار (S یا O و X=NR)..... ۹
- ۵-۱. شکل: مثال‌هایی از واکنش آزول که دارای حد واسط‌های با بار منفی می‌باشند..... ۱۱
- ۶-۱. شکل: توتومری در پیرازول‌ها و ایمیدازول‌ها..... ۱۳
- ۷-۱. شکل: ارجحیت برای ساختمان ۴-نیترو در (۵) ۴- نیترو ایمیدازول..... ۱۳
- ۱-۲. شکل: روش‌های تولید پیرازول..... ۱۶
- ۲-۲. شکل: روش‌های تولید ۱ و ۲ و ۴-تری آزول‌ها..... ۱۶
- ۳-۲. شکل: اشکال توتومری در ۱ و ۲ و ۳-تری آزول (الف) و ۱ و ۲ و ۴-تری آزول (ب)..... ۱۸
- ۱-۴. شکل: توتومری در فاز گاز (مکانیزم مستقیم)..... ۵۱
- ۲-۴. شکل: توتومری در فاز محلول..... ۵۱
- ۳-۴. شکل: توتومری در فاز گاز (مکانیزم غیرمستقیم)..... ۵۲

فهرست جدول‌ها

عنوان

صفحه

جدول ۴-۱: داده‌های استخراج شده از ساختارهای بهینه‌سازی شده در سطح B3LYP و سری پایه-6
**G++311 در فاز گاز..... ۵۳

جدول ۴-۲: داده‌های استخراج شده از ساختارهای بهینه‌سازی شده در سطح B3LYP و سری پایه-6
**G++311 در مکانیزم دایمر شدن..... ۵۳

جدول ۴-۳: داده‌های استخراج شده از ساختارهای بهینه‌سازی شده در سطح B3LYP و سری پایه-6
**G++311 در حلال آب+PCM..... ۵۳

جدول ۴-۴: داده‌های حاصل از انجام محاسبات در فاز گاز (مکانیسم مستقیم) و حلال آب..... ۵۵

جدول ۴-۵: داده‌های حاصل از انجام محاسبات در فاز گاز (مکانیسم غیر مستقیم)..... ۵۶

جدول ۴-۶: ممان دوقطبی مواد اولیه و حالت گذر در فاز گاز+آب..... ۵۶

جدول ۴-۷: مقادیر حاصل از NICS برای ساختارهای T_1, T_2, T_3 در فاز
گاز..... ۶۱

جدول ۴-۸: مقادیر حاصل از NICS برای ساختار $2T_1(1)$ ۶۲

جدول ۴-۹: مقادیر حاصل از NICS برای ساختار $2T_1(2)$ ۶۳

جدول ۴-۱۰: مقادیر حاصل از NICS برای ساختارهای $2T_1(3)$ ۶۴

جدول ۴-۱۱: مقادیر حاصل از NICS برای ساختار $2T_2$ ۶۵

جدول ۴-۱۲: مقادیر حاصل از NICS برای ساختار $2T_3$ ۶۶

جدول ۴-۱۳: مقادیر حاصل از NICS برای ساختار T_2+T_3 ۶۷

فهرست نمودارها

عنوان

صفحه

- نمودار ۴-۱: تغییرات شیفیت شیمیایی غیروابسته هسته برای ساختارهای T_1, T_2, T_3 ۶۱
- نمودار ۴-۲: تغییرات شیفیت شیمیایی غیروابسته هسته برای ساختار $2T_1(1)$ ۶۲
- نمودار ۴-۳: تغییرات شیفیت شیمیایی غیروابسته هسته برای ساختار $2T_1(2)$ ۶۳
- نمودار ۴-۴: تغییرات شیفیت شیمیایی غیروابسته هسته برای ساختار $2T_1(3)$ ۶۴
- نمودار ۴-۵: تغییرات شیفیت شیمیایی غیروابسته هسته برای ساختار $2T_2$ ۶۵
- نمودار ۴-۶: تغییرات شیفیت شیمیایی غیروابسته هسته برای ساختار $2T_3$ ۶۶
- نمودار ۴-۷: تغییرات شیفیت شیمیایی غیروابسته هسته برای ساختار T_2+T_3 ۶۷

چکیده

ترکیبات آلی ساختارهای گوناگونی دارند و بسیاری از این ساختارها واجد سیستم حلقوی هستند. اگر سیستم حلقوی کربن دار حداقل یک هترواتم داشته باشد این ترکیب هتروسیکل محسوب می‌شود. ترکیبات هتروسیکل کاربرد وسیعی در ترکیبات دارویی، شیمی گیاهی و ... دارند. یکی از دلایل استفاده وسیع از این ترکیبات آن است که می‌توان ساختار آنها را برای دستیابی به تغییر دلخواه در عملکرد، دستکاری کرد. گروه وسیعی از ترکیبات هتروسیکل پنج عضوی که دارای سه هترواتم هستند، تری‌آزول‌ها می‌باشند. حلقه‌های تری‌آزول شامل سه اتم نیتروژن می‌باشد که به دو فرم اصلی ۱و۲و۳ تری‌آزول و ۱و۲و۴ تری‌آزول وجود دارد. با وقوع فرآیند توتومری شدن در تری‌آزول‌ها چندین فرم حاصل می‌شود. فرآیند توتومری شدن جزء واکنشهایی است که به سرعت انجام می‌پذیرد. این واکنشها نقش تعیین کننده در ساختارهای بیوشیمیایی و انواع دارو دارند. بنابراین شناخت مکانیسم آنها و سرعت انجام آنها خصوصاً در ترکیبات دارویی حائز اهمیت است. این واکنشها می‌توانند به شدت تحت تاثیر حلال، خصوصاً حلال‌هایی که قدرت ایجاد پیوند هیدروژنی دارند، واقع شوند.

در این تحقیق واکنش توتومری شدن در ۱و۲و۴ تری‌آزول-۵-ان در فاز گاز و حلال با روش B3LYP با استفاده از سری پایه $G^{**++}6-311$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. همچنین اثر حلالهای قطبی و پروتیک به ویژه آب بر تعادلات چه از نظر سینتیک و چه از منظر ترمودینامیک بررسی شد. در این مطالعه شاخص‌های بهینه مواد اولیه، محصولات و حالت‌گذر، همچنین توابع ترمودینامیکی و سینتیکی واکنش محاسبه شدند. علاوه بر این میزان تغییرات ممان دوقطبی در فاز حلال و اثرات شاخص آروماتیسیته نیز بررسی شد.

فصل اول
ترکیبات هتروسیکل

هتروسیکل‌ها ترکیبات حلقوی هستند که در آن یک یا چند کربن حلقه با اتم غیرکربن مانند نیتروژن، اکسیژن، گوگرد یا اتم‌های فلزی و... جایگزین شده‌است. متداول‌ترین ترکیبات هتروسیکل، دارای نیتروژن یا اکسیژن یا هر دو آنها در ترکیب حلقه هستند. بسیاری از ترکیبات طبیعی هتروسیکل هستند مانند انواع آکالوئیدهای موجود در گیاهان. همچنین بسیاری از ترکیبات دارویی مهم مانند آنتی-بیوتیک‌ها هم جزء هتروسیکل‌ها هستند. بسیاری از ترکیبات هتروسیکل، نام متداول دارند. اما در نام-گذاری آیوپاک، هتروسیکل‌های اشباع را مشتقاتی از سیکلوآلکان‌ها در نظر گرفته، با استفاده از پیشوندهای (آزا) برای N، (اکسا) برای O، (تیا) برای S، حضور هترواتم را مشخص و محل استخلاف‌ها هم با شماره‌گذاری مشخص می‌شوند.

۱-۲- طبقه‌بندی ترکیبات هتروسیکل

۱-۲-۱- هتروسیکل‌های غیرآروماتیک

هتروسیکل‌های غیرآروماتیک، مشتقاتی از سیکلونها هستند. هتروسیکل‌های کوچک مانند مشتقات هتروسیکل سیکلوپروپانها یا سیکلوبوتانها، به علت کشش حلقه، نسبتا واکنش‌پذیرند، زیرا با انجام واکنش‌های هسته‌دوستی، دچار باز شدن حلقه شده، از کشیدگی رها می‌شوند. هتروسیکل‌های سه ضلعی به علت اندازه کوچک حلقه، واکنش‌پذیرتر از همتاهای چهار ضلعی خود هستند. هتروسیکل‌های با حلقه بزرگتر به علت نبودن کشش حلقه، نسبتا بی‌اثرند و نسبت به هتروسیکل‌های کوچکتر واکنش-پذیری کمتری دارند. اما به هر حال وجود هترواتم در ساختمان این ترکیبات می‌تواند باعث انجام واکنش‌های خاصی شود. در این ترکیبات، باز شدن حلقه همراه با کشش پیوند هترو اتم رخ نمی‌دهد، مگر اینکه ابتدا به گروه ترک‌کننده خوبی تبدیل شوند.

۱-۲-۲- هتروسیکل‌های آروماتیک

ترکیباتی مثل هتروسیکلوپنتادی‌انها، جزء ترکیبات آروماتیکی شش الکترونی طبقه‌بندی می‌شوند. این ترکیبات، دارای یک واحد بوتادی‌ان بوده، در حلقه آنها یک هترواتم حامل زوج الکترونی تنها وجود دارد. این ترکیبات سیر نشده، دارای الکترونی نامستقر می‌باشند. این هتروسیکل‌ها از لحاظ

الکترونی دارای کمبود بوده و کربن‌ها دارای بار منفی جزئی می‌باشند. بنابراین وارد واکنش‌های هسته-دوستی می‌شوند. این ترکیبات، تحت شرایط ملایم هیدرولیز شده، متحمل باز شدن حلقه می‌شوند. همچنین واکنش‌های حلقه‌زایی هم انجام می‌دهند.

۱-۳- موارد استفاده ترکیبات هتروسیکل

ترکیبات آلی شناخته شده، ساختارهای گوناگونی دارند و بسیاری از این ساختارها واجد سیستم حلقوی هستند. اگر سیستم حلقوی، متشکل از اتم‌های کربن و حداقل یک عنصر دیگر باشد، این ترکیب به عنوان هتروسیکل طبقه‌بندی می‌گردد. عناصری که معمولا به همراه کربن در سیستم حلقوی وجود دارند، نیتروژن، اکسیژن و گوگرد می‌باشند. حدود نیمی از ترکیبات آلی شناخته شده دارای حداقل یک جزء هتروسیکل هستند. ترکیبات هتروسیکل محدوده استفاده وسیعی دارند. در میان انواع ترکیبات دارویی (۱)، دامپزشکی و شیمی گیاهی سهم عمده‌ای دارند. آنها به‌عنوان عوامل شفاف‌کننده نوری، ضد اکسایش، افزودنی‌ها و بسیاری از عوامل دیگر به‌کار می‌روند (۲). بسیاری از ترکیبات هتروسیکل در طبیعت یافت می‌شوند و خاصیت دارویی دارند، مانند کینین که به عنوان ماده ضد-مالاریا شناخته شده است. ویتامین B₁₂، هتروسیکلی با سه حلقه می‌باشد. فولیک‌اسید که برای درمان کم‌خونی به‌کار می‌رود نیز یک هتروسیکل نیتروژن‌دار می‌باشد. آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند پنی‌سیلین هم جزء ترکیبات هتروسیکل دو حلقه‌ای هستند. رسرپین، یک آکالوئید طبیعی با فعالیت آرام‌بخش و ضد فشارخون می‌باشد.

گذشته از ترکیبات مفید، ترکیبات مضر مانند هروئین و مرفین هم جزء ترکیبات هتروسیکل می‌باشند. این داروها به دلیل خاصیت زیان‌آور، خطرناک می‌باشند. نیکوتین که از برگ توتون یافت می‌شود، کوکائین که محرک و تسکین‌دهنده موضعی می‌باشد و LSD که یک ترکیب توهم‌زا است، جزء ترکیبات هتروسیکل به‌شمار می‌روند.

یکی از دلایل استفاده وسیع از ترکیبات هتروسیکل آن است که می‌توان ساختار آنها را برای دستیابی به تغییر دلخواه در عملکرد، ماهرانه دستکاری کرد. بسیاری از هتروسیکل‌ها را می‌توان در یک گروه ساختاری قرار داد که روی هم رفته دارای تشابهاتی هستند، اما اختلافات عمده‌ای درون هر گروه وجود دارد. چنین اختلافاتی شامل اختلاف در خاصیت اسیدی یا بازی، اختلاف در قابلیت حمله توسط الکترون‌دوست‌ها یا هسته‌دوست‌ها و اختلاف قطبیت است. اختلافات ساختاری ممکن، شامل

جابه‌جایی یک هترواتم با هترواتم دیگر در یک حلقه و موقعیت‌های متفاوت همان هترواتم داخل حلقه است.

خصوصیت ساختاری مهم دیگر در بسیاری از ترکیبات هتروسیکل این است که امکان دارد گروه‌های فعال به‌عنوان استخلاف یا بخشی از خود سیستم حلقوی ظاهر شوند. برای مثال، اتم‌های نیتروژن بازی می‌توانند هم به صورت استخلاف آمینو و هم به صورت بخشی از حلقه ظاهر شوند. این بدان معناست که ساختارها کاملاً متنوع هستند و به این وسیله گروه‌های فعال را در دسترس قرار داده یا تقلید می‌کنند.

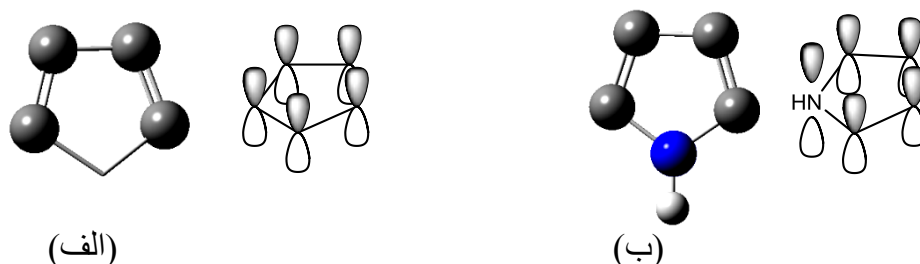
ترکیبات هتروسیکل به عنوان حد واسط‌های سنتزهای آلی نیز استفاده فزاینده‌ای یافته‌اند (۳). در بسیاری از موارد این مسئله به این دلیل است که یک سیستم حلقوی مناسب می‌تواند در شماری از مراحل سنتز وارد شده و سپس در مرحله دلخواه برای آزاد کردن سایر گروه‌های فعال، به‌کار رود. ترکیبات هتروسیکل به طور وسیعی در طبیعت پراکنده شده‌اند. بسیاری از آنها دارای اهمیت اساسی در سیستم زنده می‌باشند.

هر روزه یکی از ترکیبات هتروسیکل به عنوان یک جزء کلیدی در فرایندهای زیستی شناخته می‌شود. بسیاری از داروها و عمده ترکیبات هتروسیکل دیگر که دارای کاربرد عملی هستند، از منابع طبیعی استخراج نشده بلکه ساخته می‌شوند. می‌توان گفت که اساس شیمی آلی به‌واقع در مطالعه محصولات طبیعی نهفته است، چرا که این ترکیبات پایه‌گذار طراحی بسیاری از ترکیبات مفیدی هستند که متعاقباً تکوین می‌یابند. به عنوان مثال تولید اولیه رنگ‌های خمره‌ای بر اساس ساختار نیل صورت گرفته و همچنین کشف پی‌درپی عوامل ضد باکتریایی بر اساس ساختار بتالاکتام پنی‌سیلین بوده است.

۱-۴- هتروسیکل‌های پنج اتمی با شش الکترون π

هتروسیکل‌های اشباع شده مسطح را که واجد پنج اتم باشند، می‌توان یک سیستم آروماتیک در نظر گرفت، به شرط اینکه دارای یک حلقه نامنقطع از اوربیتال‌های P با شش الکترون باشند. آنالوگ حلقوی کربنی این هتروسیکل‌ها آنیون سیکلوپنتادی‌ان است. این ترکیب یک پنج ضلعی متقارن مسطح است که دارای پنج اتم کربن با هیبرید SP و حلقه‌ای از اوربیتال‌های P دارای شش الکترون است (شکل ۱-۱ الف).

پیرول را به عنوان نمونه‌ای از هتروسیکل‌های پنج عضوی آروماتیک در نظر می‌گیریم. پیرول یک مولکول مسطح است که در آن نیتروژن هیبرید sp دارد. سه پیوند سیگمای متصل به نیتروژن در صفحه مولکول قرار دارند و اوربیتال p که عمود بر صفحه است دارای جفت الکترون‌های تنهای باقیمانده است. این اوربیتال p نیتروژن با چهار اوربیتال p اتم‌های کربن تداخل کرده و منجر به ایجاد یک سیستم حلقوی الکترون π می‌شود که متشکل از پنج اوربیتال p است اما جمعاً شش الکترون دارد (شکل ۱-۱-ب).



شکل ۱-۱ ارائه ساختمان آنیون سیکلوپنتادیان (الف) و پیرول (ب)

اختلافی که از وجود هترواتم به وجود می‌آید اختلاف بین سطوح π_2 و π_3 می‌باشد چرا که اوربیتال π_2 که دارای ضریب بالایی از نیتروژن است، سطح انرژی پایین‌تری از π_3 دارد. محاسبه توزیع الکترون π در پیرول (شکل ۱-۲) نشان می‌دهد که سیستم حلقوی غنی از الکترون است (شش الکترون π بر روی پنج اتم توزیع شده اند). هر چهار اتم کربن، چگالی الکترونی بیشتری در مقایسه با بنزن دارند، اگرچه چگالی الکترون π در نیتروژن بیشتر است. به دلیل همین افزایش چگالی الکترون در اتم‌های حلقه، پیرول، به عنوان یک هتروسیکل آروماتیک π شناخته می‌شود.

گروه هتروسیکل‌های آروماتیک پنج عضوی بسیار بزرگتر از گروه هتروسیکل‌های شش عضوی است. تنها یکی از اتم‌های حلقه باید دو ظرفیتی باشد و بنابراین هترواتم‌های بیشتری می‌توانند در حلقه‌های پنج عضوی بی‌بار شرکت کنند. برای مثال، یک اکسیژن می‌تواند جایگزین یک گروه CH از آنیون سیکلوپنتادیان شود. هتروسیکل ناشی از این جایگزینی فوران است که یک مولکول مسطح است و مانند پیرول ساختمان غیر مستقر دارد، به شرط آنکه یکی از زوج‌های الکترونی ناپیوندی اکسیژن در شش گانه الکترونی آروماتیک شرکت کند. در حقیقت میزان این عدم استقرار به

اندازه پیرول نیست، زیرا اکسیژن الکترون‌گاتر است و زوج الکترون ناپیوندی اکسیژن محکم‌تر به هترواتم متصل می‌شود (شکل ۱-۲).