



۱۳۵۴

بسمه تعالی



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد شاهرود

دانشکده علوم پایه، گروه شیمی

پایان نامه برای دریافت درجه ی کارشناسی ارشد (M.Sc.)

گرایش: شیمی فیزیک

عنوان:

بررسی توتومریزاسیون پروپیل تیواوراسیل و پایداری توتومرهای آن در فازگازی و  
حلال های مختلف با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی HF و B3LYP

استاد راهنما:

دکتر بهزاد چهکندی

استاد مشاور:

دکتر مجید محمد حسینی

۱۳۸۹ / ۳ / ۱۷

نگارش:

اعظم صادقی

ایران اطلاعات بزرگ میانه  
تیمبرگان

پاییز ۸۸

ب

۱۳۷۸۲۰



## دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود

دانشکده علوم پایه ، گروه شیمی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد (( M.Sc. ))

گرایش : شیمی فیزیک

عنوان :

بررسی توتومریزاسیون پروپیل تیو اوراسیل و پایداری توتومرهای آن در فاز گازی و حلال های

مختلف با استفاده از محاسبات کوانتومی HF و B3LYP

نگارش :

اعظم صادقی

پاییز ۸۸

۱. دکتر بهزاد چهکندی

۲. دکتر مجید محمد حسینی

۳. دکتر احسان زاهدی

هیأت داوران :

## سپاسگزاری

شکر بی پایان معبودی را که عاشقان در دل سیاه شب جستجویش می کنند

و غافلان در روز روشن او را نمی یابند.

الهی! نه شناخت تو را توان ، نه ثنای تو را زبان ، نه دریای جلال و کبریای تو را کران .

پس تو را مدح و ثنا چون توان؟! تو را که داند، که تو را تو دانی تو. تو را نداندکس، تو را تو دانی بس.

با سپاس و تقدیر فراوان از اساتید فرزانه و بزرگوارم :

- جناب آقای **دکتر بهزاد چهکندی** که به عنوان **استاد راهنما** در کمال صبوری ، علم و تجربه ی

خویش را در اختیارم نهاده ، در همه ی مراحل ، راهنمایی دانا برای من بوده اند.

- جناب آقای **دکتر مجید محمد حسینی** که به عنوان استاد مشاور و پشتوانه علمی مرا همراهی کردند.

- جناب آقای **دکتر احسان زاهدی** که مسئولیت **داوری** جلسه ی دفاع را قبول کردند و این کار را در

کمال دقت نظر انجام دادند.

تقدیم به پیشگاه مقدس او که جمعه ها را به امید دیدارش شماره می کنم.

تقدیم به :

او که چشمانش تفسیر واژه ی عشق و محبت است ، الهه ی مهر و وفا : مادرم

او که دستانش بهترین دلیل مردانگی و آزاد زیستن است ، مظهر صبر و بردباری : پدرم

همراه خوبم در فراز و نشیب زندگی : همسر مهربانم

گلهای بوستان زندگیم : محمد حسین و مهرناز

و تقدیم به همه ی آنها که طوق محبتشان

بر گردن آویخته ام .

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول : ترکیبات هتروسیکل ، توتومری شدن
۳	(۱-۱) مقدمه
۳	(۲-۱) ترکیبات هتروسیکل
۴	(۳-۱) شیمی هتروسیکل ها و خصلت آروماتیک
۷	(۴-۱) معرفی پروپیل تیواوراسیل
۷	(۵-۱) توتومری شدن
۹	(۶-۱) توتومرهای پروپیل تیواوراسیل و تعادلات میان آنها
	فصل دوم : مطالعات انجام شده پیرامون توتومریزاسیون بازهای آلی
۱۲	(۱-۲) مقدمه
۱۲	(۲-۲) مطالعات انجام شده پیرامون توتومریزاسیون بازهای آلی
	فصل سوم : روش های محاسباتی در شیمی کوانتوم
۲۲	(۱-۳) مقدمه
۲۳	(۲-۳) برنامه ی گوسین ۹۸
۲۳	(۱-۲-۳) توانایی های گوسین ۹۸

۲۴	(۲-۳) طبقه بندی روش های نظری
۲۴	(۳-۳) روش های مکانیک مولکولی
۲۵	(۴-۳) طبقه بندی روش های کوانتومی
۲۵	(۱-۴-۳) روش های اصول اولیه ساختار الکترونی یا محاسبات آغازین <b>ab initio</b>
۲۶	(۱-۱-۴-۳) تقریب بورن - اپنهایمر
۲۸	(۵-۳) روش میدان خود سازگار هارتری فاک (SCF)
۳۰	(۶-۳) نظریه ی اختلال مولر - پیلست (MPPT)
۳۱	(۷-۳) توابع پایه
۳۱	(۱-۷-۳) توابع اسلیتری
۳۲	(۲-۷-۳) توابع گوسینی
۳۳	(۳-۷-۳) سری های پایه
۳۴	(۱-۳-۷-۳) سری های پایه ی کمینه
۳۴	(۲-۳-۷-۳) سری های پایه ی توسعه یافته
۳۶	(۸-۳) روش های فوق هارتری - فاک (همبستگی الکترون)
۳۷	(۹-۳) نظریه تابعی چگال (DFT)
۳۹	(۱۰-۳) معرفی چند محاسبه ی <b>ab initio</b>

- ۴۱ (۱۱-۳) روش های نیمه تجربی
- ۴۳ (۱۲-۳) مقایسه روش های نیمه تجربی و **ab initio** ، محدودیت ها و نقاط قوت
- ۴۴ (۱۳-۳) آینده ی شیمی کوانتوم
- فصل چهارم : محاسبات و نتیجه گیری
- ۴۶ (۱-۴) مقدمه
- ۴۷ (۲-۴) بررسی توئومرهای **PTU** و واکنش های تعادلی میان آن ها در فاز گازی
- ۴۹ (۳-۴) محاسبات و نتایج در فاز گازی
- ۵۷ (۴-۴) پایداری نسبی توئومرهای **PTU** در فاز گازی
- ۵۷ (۵-۴) تعادلات موجود میان توئومرهای **PTU** در فاز گازی
- ۶۴ (۶-۴) محاسبات توئومریزاسیون **PTU** در فاز حلال و تعادلات میان توئومرها
- ۶۴ (۱-۶-۴) جداول مربوط به مقادیر توابع ترمودینامیکی توئومرهای مختلف در یک حلال
- ۷۴ (۲-۶-۴) پایداری نسبی توئومرهای **PTU** در فاز حلال
- ۷۶ (۳-۶-۴) بررسی انرژی و ممان دوقطبی توئومرهای **PTU** در حلال های مختلف
- ۷۹ (۴-۶-۴) بررسی تعادل های موجود میان توئومرهای مختلف **PTU** در حلال های مختلف
- ۸۲ (۵-۶-۴) نتایج حاصل از بررسی های ترمودینامیکی هر تعادل در حلال های مختلف
- ۸۷ (۶-۶-۴) نتایج حاصل از بررسی تعادل های مختلف در یک حلال معین



۹۲ (۷-۴) نتیجه گیری نهایی

منابع و مآخذ

۹۴ فهرست منابع فارسی

۹۵ فهرست منابع غیر فارسی

فهرست شکل ها

صفحه	عنوان
۴	شکل (۱-۱)
۴	شکل (۲-۱)
۵	شکل (۳-۱)
۵	شکل (۴-۱)
۵	شکل (۵-۱)
۵	شکل (۶-۱)
۵	شکل (۷-۱)
۶	شکل (۸-۱)
۶	شکل (۹-۱)
۶	شکل (۱۰-۱)
۶	شکل (۱۱-۱)
۸	شکل (۱۲-۱)
۸	شکل (۱۳-۱)
۱۰	شکل (۱۴-۱)
۳۲	شکل (۱-۳)

٣٣	شكل (٢-٣)
٤٤	شكل (١-٤)
٥٠	شكل (٢-٤)
٥١	شكل (٣-٤)
٥٩	شكل (٤-٤)

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۴۹	جدول (۱-۴)
۵۰	جدول (۲-۴)
۵۲	جدول (۳-۴)
۵۲	جدول (۴-۴)
۵۴	جدول (۵-۴)
۵۵	جدول (۶-۴)
۵۷	جدول (۷-۴)
۶۰	جدول (۸-۴)
۶۱	جدول (۹-۴)
۶۵	جدول (۱۰-۴)
۶۶	جدول (۱۱-۴)
۶۷	جدول (۱۲-۴)
۷۰	جدول (۱۳-۴)
۷۱	جدول (۱۴-۴)
۷۴	جدول (۱۵-۴)

٧٥	جدول (١٦-٤)
٧٦	جدول (١٧-٤)
٧٦	جدول (١٨-٤)
٧٧	جدول (١٩-٤)
٧٧	جدول (٢٠-٤)
٧٨	جدول (٢١-٤)
٨٢	جدول (٢٢-٤)
٨٣	جدول (٢٣-٤)
٨٤	جدول (٢٤-٤)
٨٥	جدول (٢٥-٤)
٨٦	جدول (٢٦-٤)
٨٧	جدول (٢٧-٤)
٨٧	جدول (٢٨-٤)
٨٨	جدول (٢٩-٤)
٨٨	جدول (٣٠-٤)
٨٩	جدول (٣١-٤)

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۵۶	نمودار (۱-۴)
۵۸	نمودار (۲-۴)
۶۲	نمودار (۳-۴)
۶۸	نمودار (۴-۴)
۶۹	نمودار (۵-۴)
۷۲	نمودار (۶-۴)
۷۳	نمودار (۷-۴)
۹۱	نمودار (۸-۴)

## چکیده

توتومریزاسیون یک ترکیب شیمیایی و پایداری گونه های مختلف آن از مهمترین موضوعاتی است که امروزه در علم شیمی مورد مطالعه قرار می گیرد.

در این تحقیق پنج توتومر پروپیل تیو اوراسیل (PTU) و تعادلات موجود میان آنها در فاز گازی و حلال های دی متیل سولفوکساید، استون، کلروفرم، کربن تترا کلرید و سیکلو هگزان که ضرایب دی الکتریک و ممان دو قطبی های متفاوت دارند، بررسی شده است. به این منظور ساختارهای هندسی بهینه شده ی توتومرهای مختلف و انرژی آنها با استفاده از محاسبات کوانتومی در سطوح تئوری HF و B3LYP با سری پایه  $6-311++G^*$  در فاز گازی و سری پایه  $6-31G^*$  در فاز محلول به دست آمده اند. همچنین با استفاده از محاسبات فرکانس در سطوح مشابه، مقادیر خواص ترمودینامیکی از قبیل  $\Delta H$ ،  $\Delta E$ ،  $\Delta G$ ،  $\Delta S$  و ثابت تعادل (K) واکنش تعادلی میان توتومرهای مختلف محاسبه شده است و به کمک نتایج حاصل، پایدارترین و ناپایدارترین توتومر در فاز گازی و حلال های مختلف تعیین شده و عوامل تاثیر گذار بر روی پایداری آنها مورد بررسی قرار گرفته است.

از محاسبات انجام شده معلوم می شود که در فاز گازی و همه ی حلال های نام برده شده PTU1 پایدارترین توتومر و PTU2 ناپایدارترین توتومر پروپیل تیو اوراسیل می باشند.

نتایج نشان می دهد که  $\Delta G$  تعادل  $PTU1 \rightleftharpoons PTU2$  هم در فاز گازی و هم در فاز محلول از سایر تعادل ها کمتر است.

بررسی انرژی توتومرهای مختلف در حلال های گوناگون، این موضوع را به خوبی نشان می دهد که، ممان دو قطبی توتومرهای مختلف، تحت تاثیر ممان دو قطبی و ضریب دی الکتریک حلالی است که توتومر در آن بررسی می شود، همچنین عوامل نام برده شده، بر پایداری توتومرها نیز اثر می گذارند.

# فصل اول:

ترکیبات هتروسیکل

توتومری شدن



## ۱-۱- مقدمه

توتومری شدن یک ترکیب شیمیایی و بررسی پایداری توتومرهای حاصل از آن، یکی از مباحث مهم در علم شیمی است. در این فصل به توتومری شدن ترکیبات هتروسیکل از جمله اوراسیل و مشتقات آن و ترکیب پروپیل تیو اوراسیل که موضوع مورد بررسی در این تحقیق می باشد، می پردازیم و از آنجا که این ترکیبات نقش ویژه ای در فرآیندهای بیولوژیکی دارند، لذا بررسی پایداری توتومرهای آنها در محیط های مختلف نیز حائز اهمیت فراوان است. به این منظور از محاسبات کوانتومی استفاده کرده، ضمن تعیین پایدارترین و ناپایدارترین توتومر در محیط گازی و حلال های مختلف و عوامل موثر بر پایداری آن ها، تعادلات میان توتومرها را نیز با استفاده از مقادیر ترمودینامیکی مورد بررسی قرار داده ایم.

## ۱-۲- ترکیبات هتروسیکل

هرسیستم حلقوی شامل حداقل یک هترواتم (یعنی اتمی به غیر از اتم کربن) را می توان هتروسیکل نامید. [۱] ترکیبات هتروسیکل در طبیعت نیز یافت می شوند، به عنوان مثال می توان اسیدهای نوکلئیک و اجزای سازنده ی آن ها یعنی نوکلئوتیدها را نام برد. نوکلئوتیدها اعمال متعددی را در متابولیسم سلولی انجام می دهند و به عنوان رابط های شیمیایی ضروری در پاسخ سلول ها به هورمون ها و سایر محرک های خارج سلولی عمل می کنند، همچنین به دلیل این که نوکلئوتیدها از اجزای سازنده ی اسیدهای نوکلئیک شامل DNA و RNA به شمار می آیند و این ترکیبات نیز مخازن مولکولی اطلاعات ژنتیکی در بدن هستند، لذا بررسی ساختار نوکلئوتیدها حائز اهمیت می باشد. نوکلئوتیدها از سه جزء ساختمانی اصلی تشکیل شده اند:

۱- یک باز نیتروژنی ( حاوی نیتروژن ) .

۲- یک پنتوز

۳- یک فسفات

مولکول فاقد گروه فسفات را یک نوکلئوزید گویند. بازهای نیتروژنی موجود در نوکلئوتیدها، از دو ترکیب مادر به نام های پیریمیدین و پورین مشتق می شوند. بازها و پنتوزهای موجود در نوکلئوزیدهای معمول، ترکیبات هتروسیکلیکی هستند که در حلقه ی آن ها علاوه بر اتم کربن، اتم نیتروژن نیز وجود دارد.

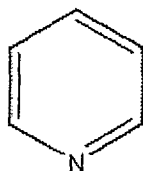
مولکول های DNA و RNA دارای دو باز پورینی اصلی، شامل آدنین (A) و گوانین (G) و همچنین دوباغز اصلی پیریمیدینی هستند. در هر دو این مولکول ها یکی از بازهای پیریمیدینی سیتوزین (C) است ولی دومین باز پیریمیدینی اصلی موجود در DNA و RNA را به ترتیب تیمین (T) و اوراسیل (U) تشکیل می دهند. [۲]

ترکیبات هتروسیکل سنتزی نیز در جاهای مختلف کاربرد دارند، از جمله می توان به علف کش ها، قارچ کش ها، حشره کش ها، رساناهای آلی و فرآورده های دارویی مانند داروی زخم معده و داروهای آنتی تیروئیدی اشاره کرد.

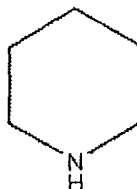
### ۱-۳- شیمی هتروسیکل ها و خصیلت آروماتیک

شیمی هتروسیکل ها شاخه ی گسترده و مهمی از شیمی آلی است. تعریفی که از ترکیبات هتروسیکل ارائه شد، هم هتروسیکل های آروماتیک مانند پیریدین (شکل ۱-۱) و هم هتروسیکل های غیر آروماتیک مانند پیریدین (شکل ۲-۱) را شامل می شود. هتروسیکل های آروماتیک را با واژه ی هتروآروماتیک تعریف

می کنیم .



(شکل ۱-۱)

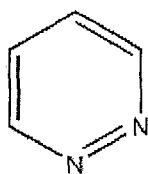


(شکل ۲-۱)

با جایگزین کردن یک واحد CH در بنزن به وسیله ی یک اتم N با هیبرید  $sp^2$ ، پیریدین حاصل می شود. در نتیجه پیریدین به جای یک اتم H یک جفت الکترون ناپیوندی دارد. اما در عین حال شش الکترون  $\pi$  دست نخورده اند و پیریدین هتروسیکلی آروماتیک است. (پیروی از قاعده ی هوکل  $4n+2$  و  $n=1$ )

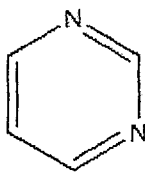
با تعویض یک واحد دیگر CH با اتم N به سه ترکیب از سری ترکیبات دی آزین دست می یابیم، که عبارتند از پیریدازین (شکل ۳-۱) پیریمیدین (شکل ۴-۱) پیرازین (شکل ۵-۱). این ترکیبات همانند

پیریدین سیستم‌هایی کاملاً آروماتیک هستند اما در مقایسه با پیریدین، اثر یک اتم نیتروژن اضافی موجب می‌شود که ویژگی‌های خاص شیمیایی پیریدین تشدید شود. مثلاً واکنش جانشینی الکتروفیلی در دی‌آزین‌های ساده‌ی فعال نشده، به سختی صورت می‌گیرد اما جانشینی نوکلئوفیلی نسبتاً آسان‌تر انجام می‌شود.



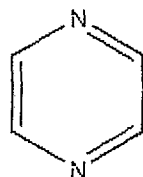
(شکل ۱-۳)

پیریدازین



(شکل ۱-۴)

پیریمیدین



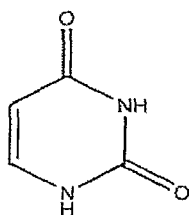
(شکل ۱-۵)

پیرازین

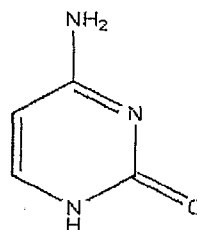
نکته‌ی جالب این‌که هترواتم الکترون‌گاتیو دوم موجب کاهش توانایی دی‌آزین‌ها نسبت به تحمل بار مثبت حاصل از پروتون‌دار شدن می‌شود.

پیریدازین با  $pK_a = 2.24$ ، پیریمیدین با  $pK_a = 1.23$  و پیرازین با  $pK_a = 0.51$  خصلت بازی بسیار کمتری نسبت به پیریدین با  $pK_a = 5.23$  دارند.

پیریمیدین مهم‌ترین دی‌آزین است. مشتقات پیریمیدین مانند اوراسیل (شکل ۱-۶) و سیتوزین (شکل ۱-۷) بازهای تک حلقه‌ای اسیدهای نوکلئیک هستند. [۱]



(شکل ۱-۶)



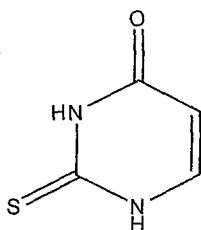
(شکل ۱-۷)

پورین‌های آدنین و گوانین بازهای دو حلقه‌ای‌اند. حلقه‌ی پورین در واقع حاصل جوش خوردگی حلقه‌های پیریمیدین و ایمیدازول است. مهم‌ترین گروه‌های عاملی پورین‌ها و پیریمیدین‌ها شامل نیتروژن‌های حلقه، گروه‌های کربونیل و گروه‌های آمینو خارج حلقه می‌باشند. پیوند‌های هیدروژنی بین گروه‌های آمینو و کربونیل، دومین راه مهم واکنش‌های متقابل بین بازها در مولکول‌های اسید نوکلئیک است. [۲]

اوراسیل باز تک حلقه ای از مشتقات پیریمیدین با نام شیمیایی ۲و۶-دی اکسی تترا هیدروپیریمیدین می باشد و از نظر فیزیکی گرد بلوری بی رنگی است که در دمای ۲۸۰ درجه ی سانتی گراد به رنگ قهوه ای درمی آید و در دمای ۳۳۸ درجه همراه با تجزیه شدن ذوب می شود.

تیواوراسیل نیز گرد سفید رنگی است که از واکنش تراکمی سدیم اتیل فرمیل اتانوات و تیواوره به دست می آید.

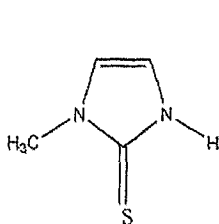
[۳]



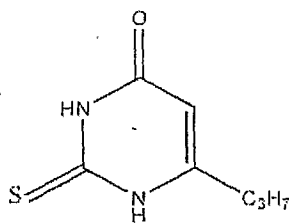
شکل (۸-۱) تیواوراسیل

تیو اوراسیل و مشتقات آن همچون برخی از ترکیبات سولفیدریل علاقمندان ویژه ای دارد که شیفته ی شیمی دارویی هستند. [۸] اولین داروهای آنتی تیروئیدی که در ایالات متحده ی آمریکا استفاده شد، متی مازول و پروپیل تیو اوراسیل از دسته ی تیونامیدها بودند. مفیدترین تیونامیدهای دارویی تیوریلین ها (تیواوریلین) هستند که مشتقات پنج یاشش عضوی هتروسیکلی از تیواوره می باشند.

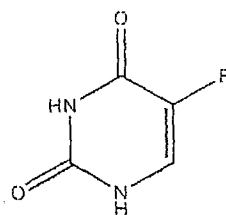
متی مازول (شکل ۹-۱) و پروپیل تیواوراسیل (شکل ۱۰-۱) در همین خانواده قرار می گیرند که هر دو در درمان پرکاری تیروئید آماده سازی بیماران برای درمان با، یدرادپوکتیو یا عمل جراحی استفاده می شوند. ترکیبات اوراسیل به پیریمیدین های دی هیدروکسیله شده تعلق دارند و علاوه بر متی مازول و پروپیل تیواوراسیل می توان ۵- فلوئورو اوراسیل (شکل ۱۱-۱) را نام برد که در درمان برخی از انواع سرطان کاربرد دارد. [۳-۶]



(شکل ۹-۱)  
متی مازول



(شکل ۱۰-۱)  
پروپیل تیواوراسیل



(شکل ۱۱-۱)  
۵- فلوئورو اوراسیل