



عبدالله
الاحمد



دانشگاه آزاد اسلامی
واحد شاهرود

دانشکده علوم پایه ، گروه شیمی
پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد « M.Sc »
گرایش شیمی فیزیک

عنوان :

بررسی تعادلات توتومریزاسیون پیریمیدین - ۲، ۴ (1H,3H) - دیتیون با استفاده از محاسبات
کوانتومی در فاز گاز و حلال

استاد راهنما :

دکتر بهزاد چهکندی

استاد مشاور :

دکتر علیرضا جلالی

نگارش :

اسدالله شفقی

زمستان ۱۳۹۲



ISLAMIC AZAD UNIVERSITY
Shahrood branch

Faculty of Chemical engineering-Department of Chemical
((M.Sc.)) Thesis
On Physical Chemistry

Subject:

**investigation of tautomeric equilibriums of pyrimidine -
2,4(1H,3H)- dithione by using quantum calculations in gas phas and
solution**

Thesis Advisor:

Behzad Chahkandi Ph.D

Consulting Advisor:

AlirezaJalaliPh.D

By:

AsadollahShafaghi

Winter ۱۴۰۱

سپاسگزاری

از استاد راهنمای بزرگوارم آقای دکتر بهزاد چهکندی سپاسگزارم که
مرا در نگارش این تحقیق یاری رساند.

تقديم به

به پدر و مادر عزيزم

فهرست مطالب

عنوان

صفحه

۱	چکیده
	فصل اول : هتروسیکل ها
۱-۱	پیشگفتار..... ۳
۲-۱	ترکیبات حلقوی پنج ضلعی..... ۳
۳-۱	ترکیبات حلقوی شش ضلعی..... ۴
۴-۱	بازهای پیریمیدین..... ۴
۵-۱	بازهای پورین..... ۵
۶-۱	نوکلئوزیدها..... ۶
۷-۱	خواص نوکلئوزیدها..... ۶
۱-۷-۱	نوکلئوزیدهای دی و تری فسفات..... ۶
۸-۱	نوکلئوتیدها..... ۷
۹-۱	خواص نوکلئوتیدها..... ۸
۱۰-۱	عمل پلی نوکلئوتیدها..... ۸
۱۱-۱	سایر نوکلئوتیدها..... ۸
۱۲-۱	نوکلئوتیدهای کوآنزیمی..... ۹
۱۳-۱	پلی نوکلئوتیدها..... ۹
۱۴-۱	آدنین..... ۱۱
۱۵-۱	گوانین..... ۱۲
۱۶-۱	باز تیمین..... ۱۳
	فصل دوم: مطالعات تنوری و تجربی
۱-۲	مقدمه..... ۱۵
	فصل سوم: روشهای محاسبات کوانتومی
۱-۳	مقدمه..... ۲۳
۲-۳	روش هارتری-فاک..... ۲۴
۳-۳	مجموعه های پایه ای..... ۲۵

- ۲۶ ۱-۳-۳-۱- تابع پایه نوع اسلیتر (STO)
- ۲۶ ۴-۳-۱- روش بسط یک مرکزی (OCE)
- ۲۷ ۲-۴-۳-۲- توابع پایه نوع گوسی
- ۲۷ ۱-۳-۳-۱- اوربیتال های نوع گوسی (GTO)
- ۲۸ ۲-۳-۳-۲- اوربیتال های گوسی نوع فشرده (CGTO)
- ۲۸ ۴-۳-۱- طبقه بندی کلی مجموعه های پایه
- ۲۸ ۱-۴-۳-۱- مجموعه های پایه کمینه
- ۲۹ ۲-۴-۳-۲- مجموعه های پایه توسعه یافته
- ۲۹ ۱-۲-۴-۳-۱- مجموعه های پایه چند تائی - زتا
- ۳۰ ۲-۲-۴-۳-۲- مجموعه های پایه ظرفیت - شکافته
- ۳۰ ۳-۲-۴-۳-۳- مجموعه های پایه قطبیده
- ۳۱ ۴-۲-۴-۳-۴- مجموعه های پایه نفوذی
- ۳۱ ۵-۳-۱- همبستگی الکترونی
- ۳۳ ۱-۵-۳-۱- روش های ورای میدان خودسازگار Post-SCF
- ۳۳ ۱-۱-۵-۳-۱- برهمکنش پیکربندی با برانگیختگی یگانه (CIS)
- ۳۴ ۲-۱-۵-۳-۲- روش برهمکنش پیکربندی درجه دو با جانشینی یگانه و دوگانه (QCISD)
- ۳۴ ۳-۱-۵-۳-۳- نظریه اختلال مولر - پلیست
- ۳۶ ۲-۵-۳-۱- مجموعه های همبستگی سازگار (OC)
- ۳۶ ۱-۲-۵-۳-۱- شناخت مجموعه های همبستگی سازگار
- ۳۷ ۲-۶-۳-۱- مجموعه های سازگار همبستگی برای اتم ها
- ۳۸ ۳-۶-۳-۱- نظریه تابعی چگالی (DFT)
- ۴۱ ۷-۳-۱- ترمودینامیک
- ۴۱ ۱-۷-۳-۱- دسته بندی ترمودینامیک
- ۴۱ ۲-۷-۳-۱- نیروهای ترمودینامیک
- ۴۱ ۱-۲-۷-۳-۱- انرژی درونی
- ۴۲ ۲-۲-۷-۳-۱- آنتالپی
- ۴۳ ۲-۲-۷-۳-۲- الف: تغییرات آنتالپی
- ۴۳ ۲-۲-۷-۳-۲- آنتالپی های مهم در شیمی
- ۴۴ ۲-۲-۷-۳-۲- ب: تعیین گرمای واکنش های شیمیایی

چکیده

در این تحقیق مقادیر ترمودینامیکی و سینتیکی حالت های گذار واکنش های توتومری پیریمیدین- 2 و 4 -(H³وH¹)-دی تیون در فاز گازی و حلال بدون مولکول آب، و در حضور مولکول های آب با استفاده از محاسبات کوانتومی در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) محاسبه شد. ساختار های گذار با استفاده از روش های QST2 و QST3 بدست آمدند. سپس صحت ساختار های حالت گذار بدست آمده با استفاده از محاسبات فرکانس و IRC در سطح مشابه مورد تایید قرار گرفت.

نتایج بدست آمده نشان می دهند پایدارترین توتومر در فاز گاز و حلال های مختلف A ، و ناپایدارترین توتومر برای فاز گاز و حلال به ترتیب C و E می باشند. همچنین در حضور مولکول های آب سد انرژی برای مسیرهای رفت و برگشت کاهش می یابند و افزایش ثابت دی الکتریک حلال باعث افزایش سد انرژی برای مسیرهای رفت و برگشت تعادلات T2 و T5 و مسیر رفت تعادل T4 می شود و همچنین با افزایش ثابت دی الکتریک حلال سد انرژی برای مسیرهای رفت و برگشت تعادلات T1 و T3 و مسیر برگشت تعادل T4 کاهش پیدا می کند.

کلید واژه : نظریه تابعیت چگال ، توتومریزاسیون ، حالت گذار ، مقادیر ترمودینامیکی و سینتیکی ، پایداری ترمودینامیکی، با کمک آب

فصل اول

هتروسیکل ها

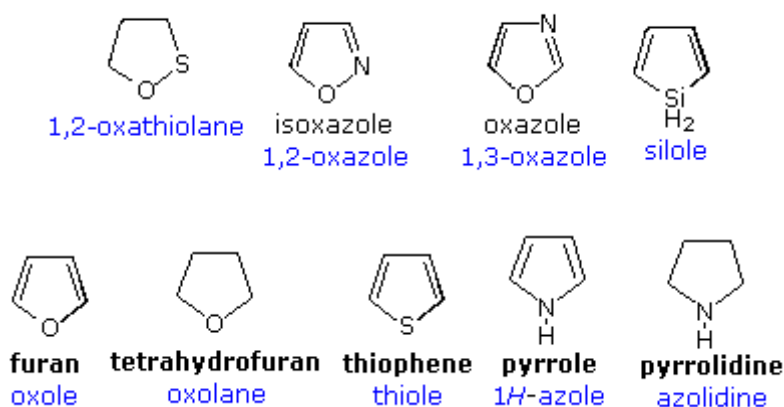
۱-۱- پیشگفتار

بسیاری از ترکیبات آلی شناخته شده دارای سیستم حلقوی اند. هرگاه این سیستم حلقوی فقط از اتم های کربن تشکیل شده باشد مانند بنزن، نفتالن و سیکلوپنتادی ان که به این ترکیبات هموسیقلی گویند. اما اگر این سیستم متشکل از اتم های کربن و حداقل یک عنصر دیگر باشد به آنها ترکیبات هتروسیکل گویند.

۲-۱- ترکیبات حلقوی پنج ضلعی

از ترکیبات حلقوی پنج ضلعی که دارای یک عنصر غیر متشابه هستند می توان پیروول ، تیوفن و فوران را نام برد .

۱- سردسته ترکیبات ازت دار ، پیروول است و این جسم در ساختمان بسیاری از ترکیبات طبیعی مانند الکلونیدها ، پورفیرین ها ، هموگلوبین و کلروفیل شرکت دارد . هیدروژن عامل NH دارای خاصیت آمین های نوع دوم نبوده بلکه خاصیت اسیدی ضعیفی دارد و با فلز پتاسیم استخلاف می گردد . پیروول در اثر هیدروژنه کردن ، ابتدا به پیروولین و بعد به پیرولیدین تبدیل می شود . [۱]



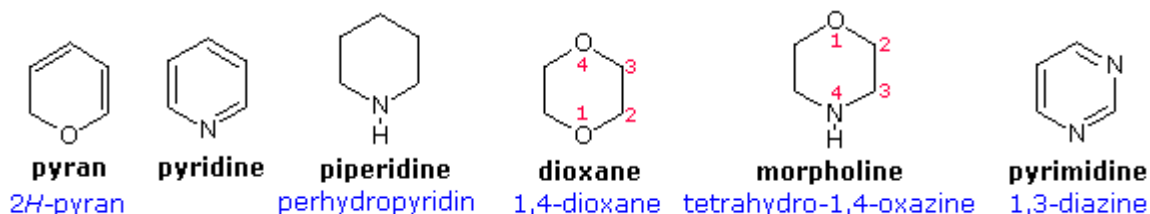
شکل (۱-۱). ترکیبات حلقوی ۵ عضوی

از پیرولیدین اسیدهای آمینه پرولین و هیدروکسی پرولین مشتق می شوند. حلقه پیروول یکی از گروه های $-CH=$ توسط ازت جانشین گردد حلقه ایمیدازول به دست می آید.
۲- تیوفن سردسته ترکیبات ۵ ضلعی گوگرددار است اگر یکی از گروه های $-CH=$ تیوفن توسط ازت جانشین شود حلقه تiazol به دست می آید . حلقه تiazol در ساختمان ویتامین B_1 شرکت می کند .
۳- فوران سردسته اجسام حلقوی اکسیژن دار است و آلدئید مشتق از آن به فورفورال موسوم است .

۳-۱- ترکیبات حلقوی شش ضلعی

مهمترین ترکیب حلقوی شش ضلعی با یک عنصر غیر متشابه پیریدین است که از جانشین کردن گروه $-CH=$ در حلقه بنزن توسط ازت به وجود آمده است. از استخلاف یک گروه دیگر $-CH=$ ترکیباتی به نام دیازین به وجود می آیند.

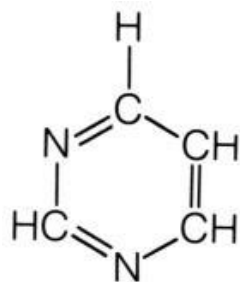
مشقات پیریمیدین در ترکیبات زیستی دارای اهمیت بیشتری هستند زیرا که در ساختمان بازهای پیریمیدین شرکت می کنند [۲].



شکل (۲-۱). ترکیبات حلقوی ۶ عضوی

۴-۱- بازهای پیریمیدین

بازهای اصلی پیریمیدین شامل اوراسیل (۲ و ۴ اکسی پیریمیدین) ، تیمین (۲ و ۴ اکسی ۵ متیل پیریمیدین) و سیتوزین (۲ اکسی ۴ آمینو پیریمیدین) می باشند که بازهای اصلی نیز نامیده می شوند . علامات اختصاری این بازها به ترتیب U، T، C است .



شکل (۳-۱). پیریمیدین

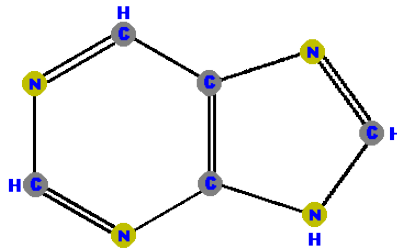
این اجسام دارای ساختمان ملکولی مسطح بوده و به اشکال توتومری لاکتیم و لاکتام موجودند . اوراسیل بیشتر به شکل لاکتام است .

بازهای پیریمیدین شرکت کننده در ساختمان اسیدهای نوکلئیک پرتو فرابنفش را جذب می کنند و حداکثر جذب نوری آنها در طول موج ۲۷۰ نانومتر است . از این خاصیت در تشخیص و اندازه گیری بازهای مزبور چه به حالت آزاد و چه به حالت ترکیب در نوکلئوزیدها و نوکلئوتیدها و اسیدهای نوکلئیک استفاده می شود [۳].

۵-۱- بازهای پورین

هسته پورین از پیوستن حلقه های پیریمیدین و ایمیدازول به وجود می آید بازهای اصلی مشتق از پورین عبارتند از آدنین (۶ آمینوپورین) و گوانین (۲ آمینو ۶ اکسی پورین) که بازهای طبیعی نامیده می شوند .

این بازها نیز مانند بازهای پیریمیدین پرتو فرابنفش را جذب می کنند و حداکثر جذب نوری آنها در طول موج ۲۶۰ نانومتر است و به این وسیله به حالت آزاد یا به صورت ترکیب در ساختمان نوکلئوتیدها ، پلی نوکلئوتیدها و اسیدهای نوکلئیک شناخته شده و اندازه گیری می شوند .

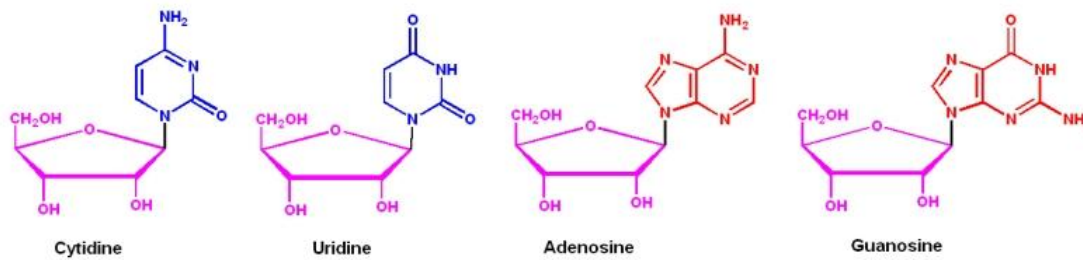


شکل (۴-۱). پورین

علاوه بر بازهای فوق بازهای دیگری از مشتقات پیریمیدین و پورین در ساختمان اسیدهای نوکلئیک شرکت می جویند که آنها را بازهای نادر نیز می نامند . مهمترین این گونه بازها ۵ متیل سیتوزین و ۵ هیدروکسی متیل سیتوزین و از مشتقات پورین ۲ متیل آدنین ، ۶ متیل آدنین ، یک متیل گوانین و دی متیل گوانین است .

۶-۱- نوکلئوزیدها

این ترکیبات از اتصال یکی از بازهای پورین با پیریمیدین با یک قند پنج کربنی به نام ریبوز (در RNA) و یا داکسی ریبوز (در RNA) تولید می شوند . پیوند ازیدی بین باز آلی و قند توسط کربن شماره یک قند و ازت شماره یک باز پیریمیدین و یا ازت شماره ۹ باز پورین صورت می گیرد . به منظور جلوگیری از هر گونه اشتباه در شماره گذاری معمولاً شماره کربن های قند را با علامت پریم (1 , 2 , ... 5) مشخص می سازند [۴] .



شکل (۱-۵). نوکلئوزیدها

۷-۱- خواص نوکلئوزیدها

این اجسام به خوبی در آب محلولند و آنها را می توان به کمک کروماتوگرافی کاغذی یا نازک لایه از همدیگر جدا ساخت. نوکلئوزیدها در محیط قلیائی نسبتاً پایدار هستند ولی اگر در محیط اسیدی حرارت داده شوند هیدرولیز شده به اجزاء سازنده خود تبدیل می شوند. نوکلئوزیدهای مشتق از بازهای پیریمیدین مقاوم تر از نوکلئوزیدهای مشتق از بازهای پورین هستند و هر دو دسته به وسیله آنزیم های نوکلئوزید هیدرولیز می شوند.

۱-۷-۱- نوکلئوزیدهای دی و تری فسفات

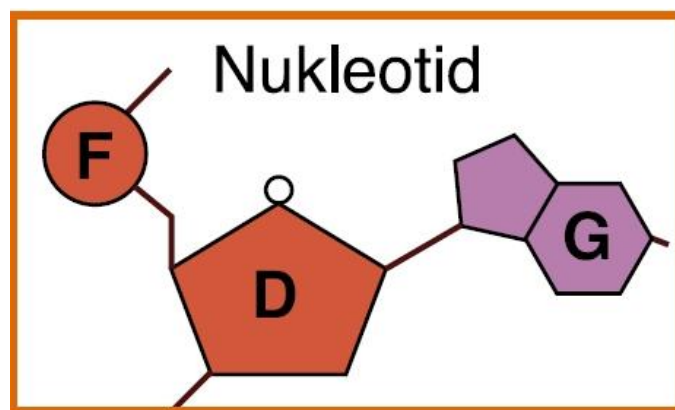
علاوه بر نوکلئوزیدهای منو فسفات نوکلئوزیدهای دی و تری فسفات نیز در داخل سلول وجود دارند که مهمترین آنها عبارتند از آدنوزین دی فسفات یا ADP و آدنوزین تری فسفات یا ATP و همانطور که قبلاً نیز اشاره شد این ترکیبات نقش بسیار مهمی در حمل انرژی شیمیائی داخل سلولی به عهده دارند. مشتقات دی و تری فسفات سایر نوکلئوزیدها نیز در داخل سلول وجود دارند که به موقع خود آنها را بررسی خواهیم کرد.

این ترکیبات در حضور اسید کلریدریک نرمال و به کمک حرارت به سرعت هیدرولیز می شوند. در این عمل پیوند آزیدی نیز هیدرولیز می شود. پیوندهای استری منو، دی و تری - فسفات در حضور آنزیم های خاصی به طور جداگانه هیدرولیز می شوند.

نوکلئوتیدهای فوق را می توان با استفاده از روش های کروماتوگرافی از یکدیگر جدا ساخت.

۸-۱- نوکلئوتیدها

این اجسام استر اسید فسفریک نوکلئوزیدها هستند که آنها را نوکلئوزید منو فسفات نیز می نامند. پیوند استری بین عامل هیدروکسیل کربن 5' قند و اسید فسفریک صورت می گیرد. استر حاصل برحسب نوع قند ریبونوکلئوتید و یا داکسی ریبونوکلئوتید نامیده می شود. نوکلئوتیدها در داخل سلول به حالت آزاد یا به حالت پلیمریزه شدن یعنی اسیدهای نوکلئیک وجود دارند.



شکل (۱-۶). نوکلئوتیدها

استثنائاً در یک نوع RNA که آن را RNA حامل می نامند نوکلئوتیدهای غیرطبیعی مانند اسید پزودو اوریدیلیک و اسید ریبوتیمیدیلیک وجود دارند. اسید پزودو اوریدیلیک را که از پیوند کربن ۱ ریبوز و کربن ۵ اوراسیل تولید می شود به صورت Ψ (Psi) نمایش می دهند. ساختمان اسید ریبوتیمیدیلیک مشابه اسید تیمیدیلیک می باشد با این تفاوت که قند آن ریبوز است

۹-۱- خواص نوکلئوتیدها

نوکلئوتیدهای پورین و پیریمیدین دارای خاصیت اسیدی هستند و PK آنها در دو مرحله یونیزاسیون اسید فسفریک ۱ و ۶ می باشد. حداکثر جذب نوری نوکلئوتیدهای مشتق از بازهای پورین یا پیریمیدین ۲۶۰ نانومتر می باشد و می توان آنها را به وسیله الکتروفورز یا کروماتوگرافی از یکدیگر جدا ساخت.

در هیدرولیز نوکلئوتیدها در محیط اسید، پیوند 5 فسفات نوکلئوتیدها مقاوم است ولی آنزیم 5 نوکلئوتیداز می تواند پیوند مزبور را بدون آنکه بر پیوند ازیدی اثری داشته باشد هیدرولیز کند.

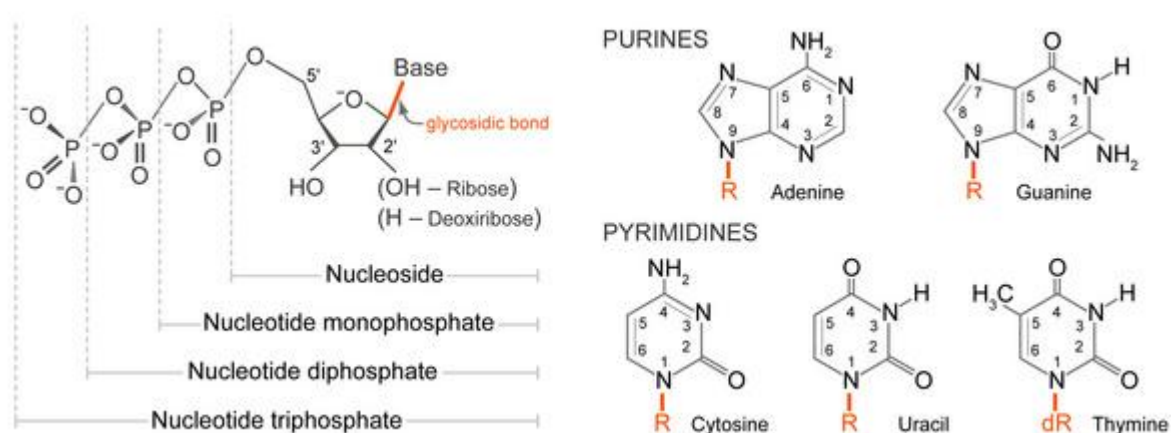
۱۰-۱- عمل پلی نوکلئوتیدها

عمل پلی نوکلئوتیدها همانند سازی از اطلاعات سلولی موجود در هسته است. بطوری که شبیه، شبیه را بوجود می آورد. گوناگونی ساختارهای نوع اول پلی نوکلئوتیدها تقریباً بی نهایت است و این گوناگونی امکان می دهد که اطلاعات بی نهایت گوناگون در ساختارهای مولکولی رشته های اسید نوکلئیک ثبت شود. آرایشهای گوناگون فقط چند باز متفاوت ساختارهای بسیار گوناگونی ایجاد می کند. امروزه باور دانشمندان این است که اطلاعات کد شده با همانند سازی DNA آغاز می شود و با سنتز پروتئین طبیعی و همچنین با سنتز بافتهای بدن ادامه می یابد.

۱-۱-۱- سایر نوکلئوتیدها

علاوه بر نوکلئوزید 5 فسفات ها که تاکنون مورد بحث قرار گرفته اند دو نوکلئوتید مهم دیگر یکی آدنوزین 3-5 فسفات حلقوی (Cyclic AMP) و دیگری گوانوزین 3-5 فسفات حلقوی (Cyclic GMP) نقش اساسی در واکنش های بیوشیمیایی به عهده دارند .

AMP حلقوی ترکیبی است که در غشاء سلولی از ATP سنتز می شود و از لحاظ ساختمانی شبیه به AMP می باشد با این تفاوت که اسید فسفریک علاوه بر کربن 5 ریبوز ، کربن 3 را نیز استریفیه کرده و بدین ترتیب اسید فسفریک توسط دو پیوند استر ، حلقوی می شود . AMP حلقوی نقش بسیار مهمی را به عنوان پیک دوم در انجام عمل فیزیولوژی برخی از هورمون ها به عهده دارد .



شکل (۷-۱). سایر نوکلئوتیدها

۱-۲-۱- نوکلئوتیدهای کوآنزیمی

این گونه نوکلئوتیدها با ساختمانی مشابه نوکلئوتیدهای پورین و پیریمیدین هسته فعال چندین ویتامین را تشکیل می دهند . تعداد زیادی از این کوآنزیم ها از مشتقات آدنوزین منوفسفات هستند و اختلاف آنها در نوع ریشه هائی است (سولفات ، فسفات ، مشتقات ویتامین های گروه B) که در محل R'، R و R'' قرار می گیرند .

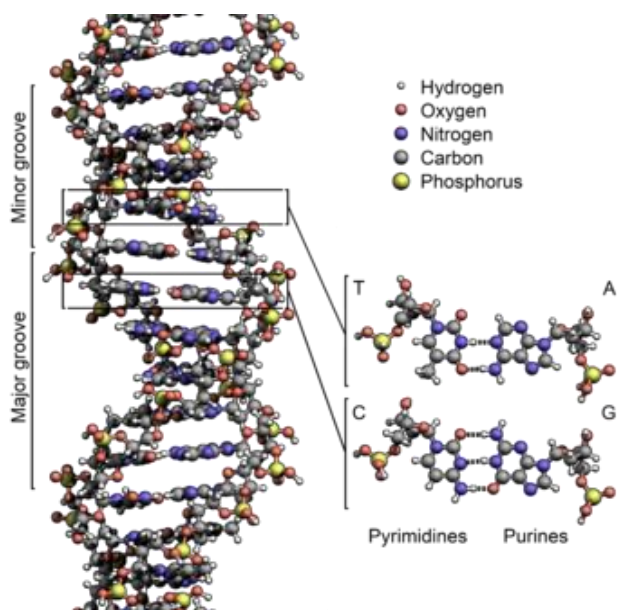
۱-۳-۱- پلی نوکلئوتیدها

هنگامی که تعداد زیادی نوکلئوتید به یکدیگر متصل شوند پلیمر حاصل را یک پلی نوکلئوتید می نامند . اگر نوکلئوتیدهایی که به یکدیگر متصل شده اند از نوع داکسی ریبو نوکلئوتید باشند پلی نوکلئوتید حاصل را اسید داکسی ریبونوکلئیک (DNA) و هر گاه نوکلئوتیدهایی که پلیمریزه شده اند از نوع ریبو نوکلئوتید باشند پلی نوکلئوتید حاصل را اسید ریبونوکلئیک (RNA) می نامند . در مقایسه با زنجیرهای پلی پپتیدی می توان گفت که اسیدهای نوکلئیک نیز شامل زنجیری می باشند که از اتصال

ملکول های اسید فسفریک و ملکول های ریبوز و یا داکسی ریبوز حاصل شده و این زنجیر استخوان بندی ملکول هر اسید نوکلئیک را تشکیل داده است . بازهای آلی پورین و پیریمیدین که نوع اسید نوکلئیک را تعیین می نمایند به روی استخوان بندی مزبور قرار گرفته اند .

اسید داکسی ریبونوکلئیک یکی از مهمترین ترکیبات شیمیائی اصلی است که در سلول های جانداران و بعضی ویروس ها وجود دارد . در اوکاریوت ها قسمت اعظم DNA در هسته سلول قرار دارد به اضافه مقداری DNA نیز در میتوکندری و کلروپلاست یافت می شود . باکتری ها و بعضی از ویروس ها نیز دارای DNA می باشند اما در اینها DNA در یک مکان محدودی قرارنگرفته است .

اسیدهای نوکلئیک DNA از نوکلئوتیدهای به هم پیوسته ای تشکیل شده اند که قند آنها از نوع داکسی ریبوز باشد. این نوع نوکلئوتیدها دارای بازهای آلی A،G،C،T می توانند باشند. که در به هم پیوستن آنها بازهای A و T مقابل هم و بازهای G و C مقابل هم قرار می گیرند.

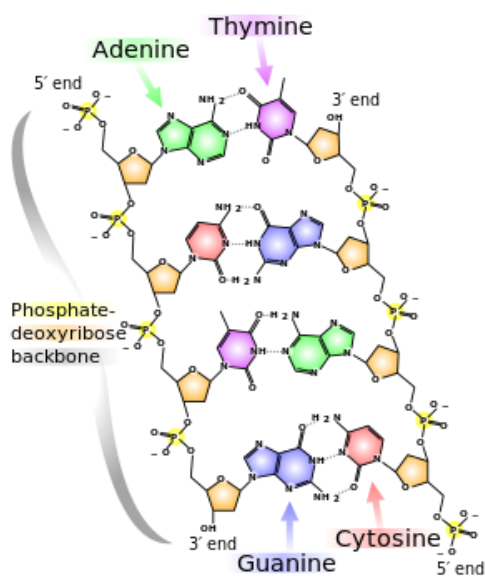


شکل (۸-۱). DNA

مقدار DNA در سلول های پیکری (سلول هایی که جنسی نیستند) یک گونه معین جانداران همیشه ثابت بوده و بستگی به تعداد کروموزوم ها دارد و به همین دلیل است که مقدار DNA از یک گونه به گونه دیگر متفاوت است .

در اوکاریوت ها مقدار DNA هسته در حدود پیکوگرم است . مثلاً در پستانداران مقدار آن دو پیکوگرم است در پروکاریوت ها مقدار DNA در حدود چند هزارم پیکوگرم می باشد ، مثلاً در بیشتر

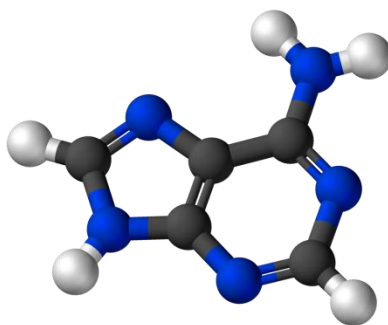
باکتری ها 10^{-20} تا 10^{-25} پیکوگرم و در نزد ویروس ها مقدار DNA بسیار کم و در حدود 10^{-20} تا 10^{-25} پیکوگرم است.



شکل (۹-۱). DNA

۱۴-۱- آدنین

آدنین یک باز نوکلئوتیدی و از مشتقات پورین است. در دنا با باز تیمین و در رنا با باز یوراسیل پیوند برقرار می‌کند؛ هم‌چنین از راه نیتروژن شماره ۹ خود به کربن شماره ۱ قند متصل می‌شود. در محیط اسیدی این باز در نیتروژن شماره یک پروتون دار می‌شود؛ این ویژگی کمک می‌کند تا در دماهای بالا پیوند میان قند و باز شکسته شود.



شکل (۱۰-۱). آدنین

آدنین نسبت به پیریمیدین‌ها دارای ضریب خاموشی بالاتری است و هم چنین جذب نوری بالاتری نیز دارد. هیپوزانتین از جایگزینی 2NH آدنین با گروه OH و تاتومریزاسیون آن ایجاد می‌شود. استخلاف بیشتر یعنی گروه OH به جای کربن ۲ و تاتومریزاسیون تولید زانتین می‌کند. جایگاه ۲ و ۶ و ۸ این باز دچار فقر الکترون بوده و بنابراین قادر است با واکنشگرهای هسته دوست واکنش دهد.