





دانشگاه آزاد اسلامی  
واحد شاهرود

دانشکده فنی و مهندسی، گروه شیمی  
پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد (M.Sc)  
گرایش: شیمی فیزیک

عنوان:

مطالعه ی نظری واکنش توتومری ۴و۶ دی متیل پیریمیدین ۲-اون  
با استفاده از تنوری تابعی چگال

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر امامیان

نگارش :

مریم دزیانی

تابستان ۹۱



**Islamic Azad University**

**Shahrood Branch**

**Faculty of Science Department of Chemistry**

**“M.Sc” Thesis**

**On physical . Chemistry**

**Subject:**

**Theoretical study on tautomerization of 4,6 dimethyl  
pyrimidine- 2-one using density functional theory**

**Thesise Advisor:**

**Saeed reza Emamian**

**By:**

**Maryam dezyani**

**summer 2012**

سپاسگزاری :

با تشکر فراوان از زحمات بی دریغ استاد ارجمند جناب آقای دکتر امامیان که در مراحل مختلف تکمیل این پایان نامه از راهنمایی های سودمندشان بهره مند بودم .

## تقدیم به :

ای پدر از تو هر چه می گویم باز هم کم می آورم  
خورشیدی شدی و از روشنایی ات جان گرفتم و در ناامیدی ها نازم را  
کشیدی و لبریزم کردی از شوق  
اکنون حاصل دستان خسته ات رمز موفقیتیم شد  
به خودم تبریک می گویم که تو را دارم و دنیا با همه بزرگیش مثل تو را  
ندارد.....

و تو ای مادر ، ای شوق زیبای نفس کشیدن  
ای روح مهربان هستی ام  
تو رنگ شادی هایم شدی و لحظه های تلخ را با تمام وجود از من دور کردی و  
عمری خستگی ها را به جان خریدی تا اکنون توانستی طعم خوش  
پیروزی را به من بچسانی

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
۲	فصل اول
۲	۱-۱- هدف
۳	۲-۱- موارد استفاده ترکیبات هتروسیکل
۴	۳-۱- توتومری شدن ترکیبات هتروآروماتیک
۵	۴-۱- ترکیبات حلقوی شش عضوی با دو هترواتم یا بیشتر
۶	۱-۴-۱- پیریمیدین ها
۷	۵-۱- سنتز پیریمیدین
۹	۶-۱- واکنش های پیریمیدین ها
۹	۷-۱- انواع ساختمان های عمومی
۹	۱-۷-۱- هتروسیکل های شش اتمی با شش الکترون $\pi$
۱۳	۲-۷-۱- سایر هتروبنزن ها
۱۴	۳-۷-۱- سیستم های حلقوی ادغام شده با بنزن
۱۵	۴-۷-۱- سایر هتروسیکل های ادغام شده
۱۷	۸-۱- برخی از شاخص های آروماتیک بودن در هتروسیکل ها
۱۷	۱-۸-۱- طول پیوندها
۱۹	۲-۸-۱- آثار جریان حلقه و جا به جایی شیمیایی در طیف H-NMR
۲۱	۳-۸-۱- اوربیتال های مولکولی و انرژی عدم استقرار
۲۵	۴-۸-۱- انرژی های تشدید
۲۷	۵-۸-۱- انرژی های تشدید دوار و سایر انرژی های تشدید محاسبه شده
۳۱	۶-۸-۱- نتیجه گیری کلی
۳۱	۹-۱- خاصیت آروماتیک و سایر انواع هتروسیکل های اشباع نشده
۳۱	۱-۹-۱- سیستم های تک حلقه ای سازگار با قانون هوکل
۳۴	فصل دوم
۳۴	۱-۲- مقدمه
۳۴	۲-۲- طبقه بندی روش های کوانتومی
۳۴	۳-۲- روشهای مکانیک مولکولی
۳۵	۴-۲- روش های نیمه تجربی
۳۶	۵-۲- روشهای آغازین abinitio
۳۷	۱-۵-۲- توابع اسلپتری
۳۸	۲-۵-۲- توابع گوسینی
۳۹	۱-۲-۵-۲- مجموعه های پایه کمینه
۳۹	۲-۲-۵-۲- مجموعه های پایه شکافته ظرفیتی
۳۹	۳-۲-۵-۲- مجموعه های پایه قطبشی

۴۰	۲-۵-۲-۴- مجموعه پایه نفوذی-----
۴۰	۲-۶- نظریه تابعی چگالی (DFT)-----
۴۳	فصل سوم مدل و روشهای مورد استفاده -----
۴۳	۱-۳- روش محاسبه -----
۴۳	۳-۲- روش کار و تحقیق -----
۴۴	۳-۳- روش تجزیه و تحلیل -----
۴۴	۳-۴- شناسایی ساختار حالت گذار -----
۴۵	فصل چهارم : نتایج و بحث -----
۴۵	۴-۱ : مقدمه -----
۴۵	۴-۲- واکنش توتومری در حالت منومر -----
۴۶	۴-۳- واکنش توتومری در حالت دیمر -----
۴۶	۴-۴ محاسبات انجام شده : -----
۴۷	۴-۵ نتایج توابع ترمودینامیکی -----
۴۷	۴-۶ بررسی توابع ترمودینامیکی در واکنش توتومری ۴ و ۶ دی متیل پیریمیدین ۲ اون در حالت منومر -----
۴۹	۴-۷ بررسی توابع ترمودینامیکی در واکنش توتومری ۴ و ۶ - دی متیل پیریمیدین ۲ اون در حالت دیمر -----
۵۱	۴-۸ بررسی توابع ترمودینامیکی ۴ و ۶ - دی متیل پیریمیدین ۲- اون با يك مولکول اب ۳ -----
۵۳	۴-۸-۱ فاز گاز -----
۵۵	۴-۸-۲ فاز حلال -----
۵۶	۴-۹ بررسی توابع ترمودینامیکی ۴ و ۶ - دی متیل پیریمیدین ۲ اون با دو مولکول آب -----
۵۶	۴-۹-۱ فاز گاز -----
۵۷	۴-۹-۲ فاز حلال -----
۵۹	۴-۱۰ مقایسه توابع ترمودینامیکی یک مولکول آب با دو مولکول اب در فاز گاز -----
۵۹	۴-۱۱ بررسی توابع ترمودینامیکی ۴ و ۶ - دی متیل پیریمیدین ۲ اون با یک مولکول متانل -----
۶۰	۴-۱۱-۱ فاز گاز -----
۶۲	۴-۱۱-۲ فاز حلال -----
۶۳	۴-۱۲ بررسی توابع ترمودینامیکی ۴ و ۶ - دی متیل پیریمیدین ۲ اون با دو مولکول متانل -----
۶۳	۴-۱۲-۱ فاز گاز -----
۶۴	۴-۱۲-۲ فاز حلال -----
۶۶	۴-۱۳ مقایسه توابع ترمودینامیکی یک مولکول متانول با دو مولکول متانول در فاز گاز -----
۶۷	۴-۱۴ نتیجه گیری-----
۶۸	فهرست منابع فارسی -----
۶۹	فهرست منابع غیر فارسی-----
۷۳	چکیده انگلیسی-----

## فهرست اشکال

### عنوان

### صفحه

شکل ۱-۱). نمایش ساختار پیریدین	۱۱
شکل ۱-۲). اوربیتال های مولکولی $\pi$ بنزن (الف) و پیریدین (ب)	۱۳
شکل ۱-۳). مشتقات آزا شناخته شده بنزن	۱۳
شکل ۱-۴). تجمع الکترون $\pi$ برای آزين ها	۱۴
شکل ۱-۵). هتروبنزن هایی که واجد اتم هایی غیر از نیتروژن هستند	۱۴
شکل ۱-۶). هتروآروماتیک های نیتروژن دار شش عضوي ادغام شده با بنزن	۱۵
شکل ۱-۷). نمونه هایی از هتروسیکل های پنج عضوي ادغام شده با بنزن	۱۶
شکل ۱-۸). طول پیوند (انگستروم) در برخی ترکیبات هتروآروماتیک	۱۸
شکل ۱-۹). تغییر $J_{ab} : J_{bc}$ با ساختمان	۲۰
شکل ۱-۱۰). جریان القا شده توسط جریان حلقه دیامغناطیسی	۲۰
شکل ۱-۱۱). مقایسه جا به جایی های شیمیایی هتروسیکل های آروماتیک و غیر آروماتیک	۲۱
شکل ۱-۱۲). آثار جریان حلقه بر استخلافات متیل	۲۱
شکل ۱-۱۳). انرژی های هوکل اوربیتال های $\pi$ بنزن (الف) و اتیلن (ب)	۲۲
شکل ۱-۱۴). مثالی از واکنش انتقال هیدروژن فرضی	۲۷
شکل ۱-۱۵). طیف تشدید مغناطیسی هسته ای	۳۲
شکل ۱-۲). توابع اسلیتری -گوسینی	۳۹
شکل ۱-۴). منومر	۴۷
شکل ۲-۴). دایمر	۴۸
شکل ۳-۴). واکنش توتومری در حالت مونومر	۵۱
شکل ۴-۴). واکنش توتومری در حالت دایمر	۵۲
شکل ۴-۵). ۴ و ۶ دی متیل پیریمیدین ۲ - اول با یک مولکول آب (گاز)	۵۳
شکل ۴-۶). ۴ و ۶ دی متیل پیریمیدین ۲ - اول با یک مولکول آب (حلال)	۵۴
شکل ۴-۷). ۴ و ۶ دی متیل پیریمیدین ۲ - اول با دو مولکول آب در فاز گاز	۵۶
شکل ۴-۸). ۴ و ۶ دی متیل پیریمیدین ۲ - اول با یک مولکول آب (حلال)	۵۷
شکل ۴-۹). ۴ و ۶ دی متیل پیریمیدین ۲ اون با یک مولکول متانل در فاز گاز	۶۰
شکل ۴-۱۰). ۴ و ۶ دی متیل پیریمیدین ۲ - اول با یک مولکول متانول در فاز حلال	۶۱
شکل ۴-۱۱). ۴ و ۶ دی متیل پیریمیدین ۲ - مولکول متانل در فاز گاز	۶۳
شکل ۴-۱۲). ۴ و ۶ دی متیل پیریمیدین ۲ - دو با مولکول آب (حلال)	۶۴



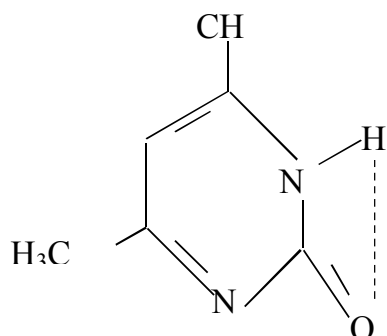
## فهرست جداول

عنوان  
صفحه

- جدول ۱-۱). طول معمولی پیوندهای اتم ها در پیوندهای ساده و دو گانه (انگستروم) با هیبرید  $SP^2$  ۱۷
- جدول ۲-۱). شاخص های آروماتیک بودن هتروسیکل ها بر اساس ساختمان (%) --- ۱۹
- جدول ۳-۱). طیف جذب فرابنفش برخی ترکیبات هتروآروماتیک (در حلال هیدروکربن آلیفاتیک) --- ۲۴
- جدول ۴-۱). انرژی های تشدید تجربی --- ۲۶
- جدول ۵-۱). انرژیهای تشدید به ازای هر الکترون (Repe) و انرژیهای آروماتیک برخی هتروکسیل --- ۲۹
- جدول ۱-۴). مقادیر توابع ترمودینامیکی واکنشهای توتومری ۴ و ۶-دی متیل پیریمیدین ۲اون --- ۵۰
- جدول ۲-۴). توابع ترمودینامیکی در حالت منومر --- ۵۱
- جدول ۳-۴). توابع ترمودینامیکی در حالت دایمر --- ۵۲
- جدول ۴-۴). توابع ترمودینامیکی با یک مولکول آب در فاز گاز --- ۵۳
- جدول ۵-۴). ممان دو قطبی با یک مولکول آب در فاز گاز --- ۵۳
- جدول ۶-۴). توابع ترمودینامیکی با یک مولکول آب در فاز حلال --- ۵۴
- جدول ۷-۴). توابع ترمودینامیکی با دو مولکول آب در فاز گاز --- ۵۵
- جدول ۸-۴). ممان دو قطبی با دو مولکول آب در فاز گاز --- ۵۵
- جدول ۹-۴). توابع ترمودینامیکی با دو مولکول آب در فاز حلال --- ۵۷
- جدول ۱۰-۴). مقایسه توابع ترمودینامیکی یک مولکول آب با دو مولکول آب --- ۵۸
- جدول ۱۱-۴). توابع ترمودینامیکی با یک مولکول متانل در فاز گاز --- ۵۹
- جدول ۱۲-۴). ممان دو قطبی با یک مولکول متانل در فاز گاز --- ۵۹
- جدول ۱۳-۴). توابع ترمودینامیکی با یک مولکول متانل در فاز حلال --- ۶۱
- جدول ۱۴-۴). توابع ترمودینامیکی با دو مولکول متانل در فاز گاز --- ۶۲
- جدول ۱۵-۴). ممان دو قطبی با دو مولکول متانل در فاز گاز --- ۶۲
- جدول ۱۶-۴). توابع ترمودینامیکی با دو مولکول متانل در فاز حلال --- ۶۳
- جدول ۱۷-۴). مقایسه توابع ترمودینامیکی با یک مولکول متانل با دو مولکول متانل --- ۶۵

## چکیده:

از آنجا که انواع ترکیبات هتروسیکل پیریمیدین، دارای فرمهای توتومری مختلفی می باشند، یافتن پایدارترین فرم توتومری به لحاظ خواص بیولوژیک زیاد آنها بسیار با اهمیت است. در این تحقیق، ساختار بهینه و انرژی آزاد و ثابت سرعت برای ترکیب در حالت منومر، دایمر، در حلال و در گاز به وسیله محاسبات مکانیک کوانتومی به روش DFT با استفاده از سری پایه  $6-311++G^{**}$  محاسبه شدند در بخش دوم این تحقیق انرژی ها و ثابت سرعت برای ترکیب هنگامی که با یک مولکول آب و بعد با دو مولکول آب پیوند هیدروژنی تشکیل می دهد در گاز و حلال در سری پایه  $6-311++G^{**}$  محاسبه شدند. در بخش سوم هم محاسبات در سری پایه 6- $311++G^{**}$  هنگامی که ترکیب با یک مولکول متانل و بعد با دو مولکول متانل پیوند هیدروژنی تشکیل می دهد انجام شدند.



4,6-dimethyl Pyrimidin-2 (1H) - one

## فصل اول

## ۱-۱- هدف

بی گمان ۵۰ سال پیش که کامپیوترها پا به عرصه علم و فن آوری گذاشتند هیچ کس حتی تصور هم نمی کرد که روزی فرا برسد که علوم تجربی همچون شیمی، فیزیک و حتی زیست شناسی تا این حد وابسته به کامپیوتر شوند.

علم شیمی در این زمینه گوی سبقت را از سایر علوم ربوده است نگاهی گذرا به هزاران مقاله علمی که سالانه در سرتاسر جهان منتشر می شود موید این ادعاست این مقالات در شاخه های گوناگون شیمی انتشار می یابد اما ناگفته پیداست که شاخه شیمی فیزیک بویژه مباحث شیمی کوانتمی در این میانه بیشترین سهم را به خود اختصاص داده اند. از جمله مهمترین و پرکارترین نرم افزارها در زمینه بکارگیری کامپیوترها در پژوهش های شیمی، نرم افزار قدرتمند Gauss an است.

در این تحقیق با استفاده از نرم افزار گوسین 09 به بررسی و محاسبه انرژی ترکیب هتروسیکل 4 ، 6- دی متیل پیریمیدین 2- اون در حالات مختلف پرداختیم. در این فصل به ترکیبات هتروسیکل و پیریمیدینها اشاره ای می کنیم.

## ۱-۲- موارد استفاده ترکیبات هتروسیکل

ترکیبات آلی شناخته شده، ساختمان های گوناگونی دارند و بسیاری از این ساختمان ها واجد سیستم حلقوی هستند. اگر سیستم حلقوی، متشکل از اتم های کربن و حداقل یک عنصر دیگر باشد، این ترکیب به عنوان هتروسیکل طبقه بندی می گردد. عناصری که معمولاً به همراه کربن در سیستم حلقوی وجود دارند، نیتروژن، اکسیژن و گوگرد می باشند. حدود نیمی از ترکیبات آلی شناخته شده دارای حداقل یک جزء هتروسیکل هستند.

ترکیبات هتروسیکل محدوده استفاده وسیعی دارند و در میان انواع ترکیبات دارویی [۱]، دامپزشکی و شیمی گیاهی سهم عمده ای دارند. آن ها به عنوان شفاف کننده نوری، ضد اکسایش، ضد خوردگی، افزودنی ها و بسیاری از عوامل دیگر به کار می روند. [۲]

یکی از دلایل استفاده وسیع از ترکیبات هتروسیکل آن است که می توان ساختمان آن ها را برای دستیابی به تغییر دلخواه در عملکرد، ماهرانه دستکاری کرد بسیاری از هتروسیکل ها را می توان در یک گروه ساختمانی قرار داد که روی هم رفته دارای تشابهاتی هستند، اما اختلافات عمده ای درون هر گروه وجود دارد. چنین اختلافاتی شامل اختلاف در خاصیت اسیدی یا بازی، اختلاف در قابلیت حمله توسط الکترون دوست ها یا هسته دوست ها و اختلاف قطبیت می باشد. اختلافات ساختمانی ممکن، شامل جابه جایی یک هترو اتم با هترو اتم دیگر در یک حلقه و موقعیت های متفاوت همان هترو اتم داخل حلقه می باشد. [۳]

خصوصیت ساختمانی مهم دیگر در بسیاری از ترکیبات هتروسیکل این است که امکان دارد گروه های فعال به عنوان استخلاف یا بخشی از خود سیستم حلقوی ظاهر شوند. برای مثال، اتم های نیتروژن بازی می توانند هم به صورت استخلاف آمینو و هم به صورت بخشی از حلقه ظاهر شوند.

ترکیبات هتروسیکل به عنوان حد واسط های سنتزهای آلی نیز استفاده فزاینده ای یافته اند. در بسیاری از موارد این مسئله به این دلیل است که یک سیستم حلقوی مناسب می تواند در شماری از مراحل سنتز وارد شده و سپس در مرحله دلخواه برای آزاد کردن سایر گروه های فعال، به کار رود.

ترکیبات هتروسیکل به طور وسیعی در طبیعت پراکنده شده اند. بسیاری از آن ها دارای اهمیت اساسی در سیستم زنده می باشند: هر روزه یکی از ترکیبات هتروسیکل به عنوان یک جزء کلیدی در فرایندهای زیستی شناخته می شود. به عنوان مثال، می توان به اسیدهای نوکلئیک اشاره کرد که مشتقاتی از سیستم های پیریمیدین و پورین هستند.

بسیاری از داروها و عمده ترکیبات هتروسیکل دیگر که دارای کاربرد عملی هستند، از منابع طبیعی استخراج نشده بلکه ساخته می شوند. می توان گفت که اساس شیمی آلی به واقع در مطالعه محصولات طبیعی نهفته است، چرا که این ترکیبات پایه گذار طراحی بسیاری از ترکیبات مفیدی هستند که متعاقباً تکوین می یابند.

### ۳-۱- توتومری شدن ترکیبات هتروآروماتیک [۴] و [۵]

بسیاری از ترکیبات هتروآروماتیک می توانند به صورت دو یا چند شکل توتومری وجود داشته باشند. هنگامی که سایر نقاط قابل پروتونه شدن، هترواتم باشند، به طور معمول در اثر انتقال سریع بین مولکولی پروتون میان یک اتم نیتروژن درون حلقه و یک استخلاف نیتروژن، اکسیژن یا گوگرد، حالت تعادل برقرار می گردد.

این تعادل در مشتقات پیریمیدین و پورین اهمیت زیادی می یابد، زیرا این هتروسیکل ها در ساختمان اسیدهای نوکلئیک شرکت دارند. هنگامی که یک توتومر در محلول غالب می شود، ساختمان آن را می توان با مقایسه طیف های زیر قرمز، فرابنفش یا NMR آن با مشتقاتی که به طور مناسب آلیله شده اند، تعیین کرد. برای مثال، طیف فرابنفش ۲- پیریدون، ۱۹، در انواع حلال ها بسیار شبیه ۱- متیل ۲- پیریدون، ۲۰، است، اما کاملاً با طیف ۲- متوکسی پیریدین، ۲۱، تفاوت دارد، بنابراین می توان نتیجه گرفت که تعادل بین ۲- پیریدون و ۲- هیدروکسی پیریدین در این محلول ها کاملاً (حداقل با نسبت ۹:۱) تمایل به تشکیل توتومر ۲- پیریدون دارد.

وضعیت این تعادل های وابسته به پروتون می تواند تحت تأثیر طبیعت حلال و غلظت محلول قرار گیرد. مشخص شده است که در مورد ۲- هیدروکسی پیریدین-۲- پیریدون در محلول های خیلی رقیق ( $10^{-7}$  مولار) یا در محیط گازی، ۲- هیدروکسی پیریدین، توتومر غالب است. اما چون در حلال های غیر قطبی ۲- پیریدون به صورت مجتمع (دی مر دارای پیوند هیدروژنی) وجود دارد، در غلظت های معمولی این توتومر، شکل دلخواه موجود در این گونه محلول ها خواهد بود. در مورد ۴- پیریدون، امکان جلوگیری از تجمع حتی در غلظت های بسیار کم وجود ندارد. بنابراین نمی توان حالت تعادل واقعی برای گونه های مونومری آن یافت. در هر حال، توتومر هیدروکسی پیریدین شکل پایدارتر در محیط گازی می باشد. [۶]

حلال های قطبی می توانند وضعیت تعادل را تحت تأثیر قرار دهند زیرا توتومرها در درجات مختلف حلال پوشیده می گردند. توتومرها معمولاً از نظر قطبیت و توانایی تشکیل پیوند هیدروژنی با حلال تفاوت دارند. بنابراین، تنها در محیط گازی است که می توان اطلاعات واقع گرایانه در مورد اختلاف در انرژی های پیوند شیمیایی توتومرها به دست آورد.

در مورد این اختلاف، تا حدی وابسته به اختلاف در درجه خصوصیت آروماتیکی توتومرهاست. برای مثال، در سیستم ۲- هیدروکسی پیریدین-۲- پیریدون، ۲- هیدروکسی پیریدین به طور آشکار یک ترکیب آروماتیک با یک ساختمان  $6\pi$  الکترونی است. توتومر ۲- پیریدون نیز دارای درجه قابل توجه آروماتیکی است، زیرا به هر حال دارای یک آرایش حلقوی با شش اوربیتال P به عنوان بخشی از سیستم پیوندی  $\pi$  می باشد.

مشخص است که آروماتیک بودن نسبی توتومرهای مختلف ارتباط اندکی با ساختمان توتومر غالب در محلول دارد. این موضوع با غلظت محلول و طبیعت حلال بهتر تعیین می گردد. البته واکنش های شیمیایی مخلوط توتومری لزوماً مرتبط با ساختمان توتومر غالب نمی باشد، بخصوص اگر انتقالات پروتونی بین توتومرها سریع رخ دهد.

#### ۴-۱- ترکیبات حلقوی شش عضوی با دو هترواتم یا بیشتر [ ۷ ]

هتروسیکل های شش عضوی که دارای دو، سه و چهار اتم نیتروژن در حلقه هستند به طور سیستماتیک دی آزین ها، تری آزین ها و تترازین ها نامیده می شوند.

همچنین هتروسیکل های شش عضوی مختلفی وجود دارند که محتوی ترکیبی از اتم های اکسیژن و نیتروژن، یا اتم های گوگرد و نیتروژن هستند. این سیستم های حلقوی دارای ماهیت عطری نیستند و به همین دلیل خواص آن ها به ترکیبات زنجیره باز گروه های عامل مشابه شباهت دارد.

پیریمیدین ها، بویژه به علت نقششان در اسید نوکلئیک حائز اهمیت هستند.

تمامی این هتروسیکل ها ویژگی عطری دارند. اگر چه انرژی های رزونانس آن ها از بنزن کمتر است شیمی آن ها اشتراک خیلی کمی با بنزن دارد. اختلافات بین بنزن و پیریدین زمانی که بیش از یک اتم نیتروژن در حلقه وجود دارد تشدید می شود. تعدادی از جنبه های عمومی شیمی آن ها به صورت زیر خلاصه می شود:

- با افزایش تعداد اتم های نیتروژن، انرژی اوربیتال های مولکولی  $\pi$ ، بویژه اوربیتال هایی که ضریب نیتروژن بزرگ دارند کم می شود، در نتیجه تهاجم الکترون دوستی روی اتم های کربن حلقه به میزان فزاینده ای مشکل تر شده و تهاجم هسته دوستی راحت تر می شود.
- به استثنای کربن شماره ۵ پیریمیدین، تمامی اتم های کربن در این هتروسیکل ها حداقل نسبت به یک اتم نیتروژن در موقعیت ارتویاپارا قرار دارند. حد واسط های تشکیل شده به وسیله تهاجم هسته دوستی در این موقعیت ها یا به وسیله پروتون برداری از استخلاف های آلکیل در این مکان ها، کاملاً پایدار می باشند. به این ترتیب مکان های مزبور روی

سیستم حلقه به طور انتخابی فعال می گردند. برای مثال، تمام اتم های کربن در پیریدازین و پیرازین نسبت به یکی از اتم های نیتروژن ارتویاپارا هستند. در پیریمیدین C-2 ، C-4 و C-6 به وسیله هترو اتم نیتروژن حلقه فعال می شود، حال آنکه C-5 نسبت به هر دو اتم متا است. فعال شدن اتم های کربن حلقه در ۱ و ۳ و ۵- تری آزین از این هم بیشتر می باشد، چرا که اتم های نیتروژن بیشتری در حلقه وجود دارند، و اتم های کربن به وسیله هر سه اتم نیتروژن فعال می شوند.

کاتیون های حاصل از تهاجم الکترون دوستی روی نیتروژن این هتروسیکل ها کمتر از کاتیون پیریدینیوم معادلشان پایدار می شوند. بنابراین این هتروسیکل ها عموماً سخت تر از پیریدین های معادلشان N- آلکیل یا N- اکسیده می شوند.

جاننشینی الکترون دوستی در این هتروسیکل ها غیر معمول است، مگر آنکه گروه های الکترون دهنده قوی مثل هیدروکسی یا آمینو وجود داشته باشند تا با اثر اتم های نیتروژن حلقه مخالفت کنند. تمایل در برابر تهاجم هسته دوست ها با افزایش تعداد اتم های نیتروژن حلقه افزایش می یابد. این تهاجم در موقعیت های فعال شده انجام می شود. به علت انرژی تشدید پایین سیستم های حلقوی مزبور ممکن است تهاجم هسته دوستی به جای استخلاف منجر به افزایش یا باز شدن حلقه بشود. [۸]

#### ۱-۴-۱- پیریمیدین ها [۹]

پیریمیدین های اوراسیل، تیمین، و سیتوزین، به دلیل آنکه اجزای اسیدهای نوکلئیک هستند به صورت مشتقات N- استخلاف شده قندی (نوکلئوزیدها) در سطح وسیعی در طبیعت وجود دارند. خصوصیات فیزیکی و شیمیایی این ترکیبات و پیریمیدین های وابسته مورد مطالعه وسیعی قرار گرفته است. تعدادی از آنالوگ ها به عنوان ترکیباتی که با سنتز و عملکرد اسیدهای نوکلئیک مقابله می کنند به کار برده می شوند، فلورواوراسیل، و داروی ضد ایدز AZT مثال هایی در این زمینه هستند. گروه های متعدد مهم دیگری از پیریمیدین ها با خواص دارویی وجود دارند. باربیتورات ها برای مدت طولانی، مهم ترین داروهای مسکن- خواب آور بوده اند. اما به علت مشکلاتی نظیر سمیت، وابستگی و سوء استفاده بتدریج توسط سایر داروها جایگزین شدند. تعدادی از دی آمینو پیریمیدین ها شامل پیریمتامین، و تری متوپریم، عوامل ضد مالاریا هستند. تری متوپریم زمانی که توأم با یک سولفونامید مصرف شود یک عامل ضد باکتری موثر خواهد بود.

پیریمیدین یک ترکیب جاذب الرطوبه محلول در آب با نقطه ذوب  $22^{\circ}C$  و نقطه جوش  $124^{\circ}C$  می باشد. پیریمیدین های زیستی به دلیل آنکه پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی تشکیل می دهند

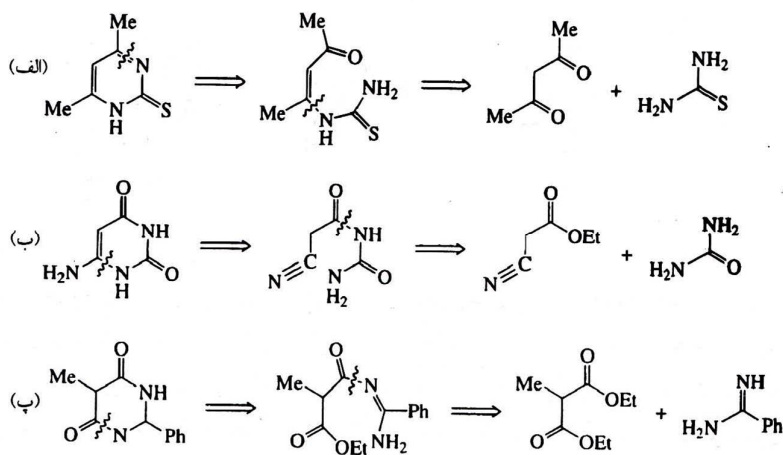


نقاط ذوب خیلی بالاتری دارند. برای مثال اوراسیل، تیمین و سیتوزین همگی به صورت هیدراته با نقاط ذوب بالای  $300^{\circ}\text{C}$  بلوری می شوند. پیریمیدین یک قلبایی ضعیف است ( $pK_a = 1/23$ ). اوراسیل به میزان قابل ملاحظه ای ضعیف تر است ( $pK_a = 4/61$ ) و این به دلیل اثر پایدار کننده گروه ۴- آمینو روی کاتیون ۹ می باشد.  $pK_a$  اوراسیل ۹/۵ است.

### ۵-۱ سنتز پیریمیدین

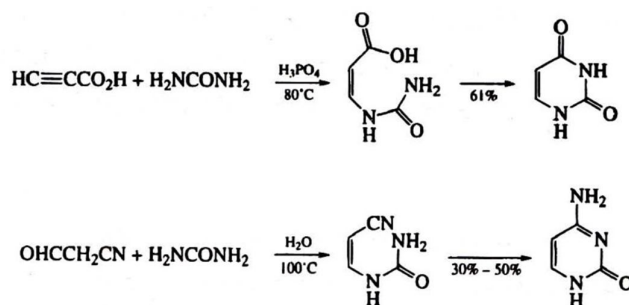
روشی که به طور معمول برای سنتز پیریمیدین ها به کار می رود مستلزم ترکیب یک واکنشگر دارای واحد N-C-N با یک واکنشگر دارای واحد C-C-C است. هر دو نیتروژن واحد N-C-N هسته دوست و هر دو کربن موجود در دو طرف واحد به عنوان الکترون دوست عمل می کنند. روش مزبور نمونه ای از روش کلی ترکیب دو هسته دوست با دو الکترون دوست در ساخت ترکیبات هتروسیکل می باشد. نیاوره، گوانیدین عموماً به عنوان واکنشگر N-C-N به کار برده می شوند. کتون های  $\alpha$ ،  $\beta$  - غیر اشباع یا مشتقات اسید نیز می توانند قطعه C-C-C سیستم حلقه را فراهم کنند. انتخاب نوع واکنشگرها بستگی به استخلاف های مورد نظر در محصول نهایی دارد.

در شکل سنتز سه نوع پیریمیدین از روش مزبور نمایش داده شده است.



### فرمول (۱-۱)

تمامی این سنتزها در عمل براحتی به وسیله واکنش اجزای نشان داده شده قابل انجام هستند واکنش (الف) در اسیدکلریدریک غلیظ و تحت رفلو انجام می شود و واکنش های (ب) و (پ) با سدیم اتوکسید در اتانول تحت رفلو انجام می گردند. این روش سنتز بی نهایت انعطاف پذیر و کاملاً شناخته شده است. دو مثال دیگر سنتز اوراسیل و سیتوزین است. [۱۰] و [۱۱]



فرمول ( ۲-۱ )

یک روش که کاملاً با سنتز پیریمیدین ها مرتبط است سنتز بیجی نلی دی هیدروپیریدین می باشد. این واکنش در نوع مرسوم خود شامل تراکم سه جزئی  $\beta$ -کتواستر، یک آلدئید آروماتیک و اوره است. نخستین مرحله واکنش احتمالاً یک واکنش آلدول بین آلدئید و کتواستر است، مرحله بعدی همان روش استاندارد تهیه پیریمیدین هاست.

#### ۱-۶-۱- واکنش های پیریمیدین ها [۱۲] و [۱۳]

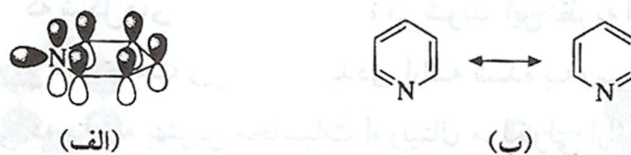
اتم های نیتروژن حلقه پیریمیدین ها هسته دوست هستند و قادرند برای مثال با یدومتان آلکیل شوند. پیریمیدین ها با استخلاف های آزاد کننده الکترون می توانند N-آسیله شوند. جانشینی الکترون دوستی در پیریمیدین های ساده، دشوار است. لیکن واکنش های جانشینی در پیریمیدینون ها و آمینو پیریمیدین ها انجام می شود. جانشینی الکترون دوستی تقریباً همیشه در موقعیت ۵ رخ می دهد، مگر آنکه این موقعیت قبلاً استخلاف دار شده باشد. دلیل این امر، این است که کربن شماره ۵ توسط اتم های نیتروژن حلقه غیر فعال می گردد، زیرا نسبت به هر دو نیتروژن در موقعیت متا قرار گرفته است و مهم تر از آن نسبت به استخلاف های فعال کننده در موقعیت ارتو یا پارا می باشد. برای انجام واکنش هالوژنه کردن یا نیترو کردن معمولاً یک استخلاف فعال کننده (مثل گروه آمینو) کافی است. اما برای نیتروزه شدن، مزدوج شدن دی آزو و واکنش مانیش حداقل دو استخلاف فعال کننده لازم است. واکنش های نیتروزه شدن کربن ۵ حائز اهمیت ویژه ای هستند، چرا که مسیری برای تهیه پیریمیدین هایی فراهم می کنند که متعاقباً در سنتز پورین ها به کار می روند.

#### ۱-۷-۱- انواع ساختمان های عمومی

##### ۱-۷-۱-۱- هتروسیکل های شش اتمی با شش الکترون $\pi$

گروه های مهمی از هتروسیکل ها هستند که از نظر ساختمانی آنالوگ های بنزن به شمار می آیند اما یک یا بیش از یک اتم کربن از حلقه بنزن توسط هترو اتم ها جایگزین شده اند. پیریدین (آزبنزن)، با یک نیتروژن در حلقه، بهترین نمونه شناخته شده از این ترکیبات است. پیریدین نیز

مانند بنزن مسطح است اما سیستم حلقوي آن اندكي از حالت شش ضلعي منظم خارج شده زیرا طول پیوند کربن - نیتروژن کوتاه تر از کربن - کربن می باشد. شکل ۱-۱ (الف) شمایی از ساختمان پیریدین است که نشان دهنده یک ساختمان حلقوي متشکل از پنج اتم کربن با هیبرید  $SP^2$  که به هر کدام یک اتم هیدروژن متصل شده (در شکل نیامده) و یک اتم نیتروژن با هیبرید  $SP^2$  می باشد. هر یک از شش اتم حلقه دارای یک اوربیتال P عمود بر صفحه حلقه می باشند. این ساختمان از این جهت که دارای یک حلقه کامل اوربیتال های P شکل حاوی ۶ الکترون می باشد، مشابه بنزن و از این جهت که یک جفت الکترون تنها در صفحه حلقه دارد با آن متفاوت است. پیریدین را نیز می توان مانند بنزن توسط یکی از دو ساختمان معادل ککوله نشان داد. [شکل ۱-۱ (ب)]



شکل ۱-۱. نمایش ساختار پیریدین

برای تفسیر ساختمان بنزن، پیریدین و ترکیبات آلی حلقوي وابسته، از نظریه اوربیتال مولکولي استفاده زیادی می شود. در تقریب هوکل، با الکترون هایی که در اوربیتال های P هستند، جدا از سایر الکترون هایی که در صفحه حلقه پیوند تشکیل می دهند برخورد می شود. ۶ اوربیتال P جهت تشکیل شش اوربیتال  $\pi$  نامستقر با هم ترکیب می شوند که هر یک از آنها حداکثر دو الکترون دارد. محاسبه انرژی های این اوربیتال ها منجر به این نتیجه گردید که ۳ عدد از آنها انرژی پایین تری از اوربیتال های P مجزا و ۳ عدد دیگر انرژی بالاتری دارند. سه اوربیتال پیوندی  $\pi$  که انرژی پایین تری دارند حاوی شش الکترون بوده و اوربیتال های با انرژی بالا یعنی اوربیتال های ضد پیوندی  $\pi^*$  خالی می باشند. قانون هوکل که بر پایه محاسبات ساده مولکولي استوار است بیان می کند که مولکول های مسطحی که حلقه اوربیتال های P متصل دارند، هنگامی که دارای  $(4n+2)$  الکترون  $\pi$  هستند از نمونه های غیر حلقويشان پایدارترند (n می تواند صفر یا هر عدد صحیحی باشد). بنابراین، بنزن، پیریدین و سایر ترکیباتی که شش الکترون  $\pi$  داند از قانون هوکل با  $n = 1$  پیروی می کنند. این ساختمان های حلقوي شش  $\pi$  الکترونی بیشترین و مهمترین دسته ای هستند که از قانون هوکل پیروی کرده و ما آنها را به عنوان آروماتیک می شناسیم.

اوربیتال های مولکولی  $\pi$  بنزن و پیریدین در شکل (۱-۲) نشان داده شده اند. در این اشکال اندازه دایره تقریباً نشان دهنده ضریب نسبی اوربیتال و دایره های باز و سایه دار نشان دهنده فازهای متضاد تابع موج است. اوربیتال های پیریدین از نظر کیفی خیلی شبیه بنزن بوده، ولی دو تفاوت مهم دارند، اول اینکه اوربیتال های  $\pi$  پیریدین انرژی پایین تری از اوربیتال های بنزن دارند چون نیتروژن از کربن الکترونگاتیوتر است. دومین اختلاف اینکه بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده بنزن (HOMOs) یعنی اوربیتال های  $\pi_2$ ،  $\pi_3$  هم انرژی هستند، در حالی که اوربیتال های مشابه در پیریدین انرژی های مختلف دارند. اوربیتال  $\pi_3$  دارای فقط ضریب کربن است اما  $\pi_2$  ضریب نیتروژن بیشتری دارد. به همین دلیل اوربیتال  $\pi_2$  دارای انرژی کمتری نسبت به اوربیتال  $\pi_3$  می باشد. اوربیتال  $\pi_3$ ، HOMO است. انرژی های HOMO بالاخص قابل توجه می باشند، زیرا پایه ای برای تخمین فعالیت شیمیایی هستند.

تفسیر دیگری که برای ساختمان های این مولکول ها ارائه می شود نظریه ظرفیت پیوند است. توابع موجی مولکولها از ترکیب توابع موجی اتم های جزء اصلی یا اجزا ساخته می شود. در مورد بنزن و مولکول های مشابه این مسئله منجر به تشریح ساختمانی به عنوان میانگین وزنی چندین ساختمان پیوندی کلاسیک می گردد که شکل های رزونانسی نامیده می شوند. این نظریه از نظر شیمیدانان آلی کمتر از نظریه اوربیتال مولکولی مفید است زیرا نتایج عددی ارائه شده به وسیله آن برای خصوصیات فیزیکی، به خوبی نتایجی که بر پایه بهترین محاسبات اوربیتال مولکولی ارائه می گردد، نیست. در هر حال این نظریه قادر به ارائه یک پایه نظری برای نشان دادن ساختمان ترکیبات بوده که در مورد پیریدین در شکل (۱-۱) (ب) ارائه گردیده است. پیریدین به صورت یک هیبرید تشدید از این دو ساختمان به همراه برخی از انواع کم اهمیت تر در نظر گرفته می شود. محاسباتی که بر پایه پیشرفت های اخیر در نظریه ظرفیت پیوند – که اصطلاحاً به نام نظریه ظرفیت پیوند «جفت اسپین» نامیده می شود ارائه شده است نسبت به گذشته تخمین دقیقتری از خصوصیات فیزیکی ارائه می کند. در مقایسه با آنچه نظریه اوربیتال مولکولی پیشنهاد می کند، این نظریه تصویر کاملاً متفاوتی از ساختمان بنزن و پیریدین نشان می دهد. شش الکترونی که نسبت به صفحه عمود هستند در شش اوربیتال نوع  $\pi$  هم پوشاننده قرار گرفته اند که اساساً به شکل اوربیتال های P پیچ خورده بر روی هر یک از اتم های حلقه وجود دارند.

خصوصیات ویژه سیستم های آروماتیک با جفت شدن متقارن اسپین های الکترونی حول حلقه بروز می کند. این محاسبات در مورد پیریدین نشان دهنده این مسئله هستند که دو ساختمان ککوله که در شکل (۱-۱) (ب) نشان داده شده اند، بیشترین ساختمان هایی هستند که از این جفت شدن