

كَلَامُ الْإِسْلَامِ



دانشگاه آزاد اسلامی
واحد شاهرود

دانشکده علوم پایه ، گروه شیمی
پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته شیمی
گرایش شیمی آلی

عنوان:

مطالعه نظری اتیل-۶-متیل-۲-اکسو-۴-فدی-۱،۲،۳،۴-تتراهایدری پی-۵-کربوکسیلات
با استفاده از تئوری تابع چگال

استاد راهنما:

دکتر سید جواد حسینی

استاد مشاور :

دکتر سعیدرضا امامی‌ان

نگارنده:

سروربینی صفار

زمستان ۱۳۹۳



دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود شاهرود

تعهد نامه اصالت نامه یا پایان نامه

ای‌نجانب سرور بنی صفار دانش آموخته مقطع کارشناسی ارشد در رشته شیمی گرایش آلی که در تاریخ

۱۳۹۳/۱۰/۲۸ از پایان نامه/رساله خود تحت عنوان " مطالعه نظری اتیل-۶-متیل-۲-اکسو-۴-فنیل-۴،۳،۲،۱- تتراهیدروپیری میدن-۵-کربوکسیلات با استفاده از تئوری تابع چگال " با کسب نمره ۱۸ و درجه بسیار خوب دفاع نموده ام بدین وسیله متعهد می شوم (۱) این پایان نامه / رساله حاصل تحقیق و پژوهش انجام شده توسط ای‌نجانب بوده و در مواردی که از دستاوردهای علمی و پژوهشی دیگران (اعم از پایان نامه، کتاب، مقاله و ...) استفاده نموده ام، مطابق ضوابط و رویه موجود، نام منبع مورد استفاده و سایر مشخصات آن را در فهرست مربوطه ذکر و درج کرده ام.

(۲) این پایان نامه / رساله قبلاً "برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح، پایین تر یا بالاتر) در سایر دانشگاه ها و موسسات آموزش عالی ارائه نشده است.

(۳) چنانچه بعد از فراغت از تحصیل، قصد استفاده و هرگونه بهره برداری اعم از چاپ کتاب، ثبت اختراع و ... از این پایان نامه داشته باشم، از حوزه معاونت پژوهشی واحد مجوزهای مربوطه را اخذ نمایم.

(۴) چنانچه در هر مقطع زمانی خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن را می پذیرم و واحد دانشگاهی مجاز است با ای‌نجانب مطابق ضوابط و مقررات رفتار نموده و در صورت ابطال مدرک تحصیلی ام هیچ گونه ادعایی نخواهم داشت.

نام و نام خانوادگی:

سرور بنی صفار

تاریخ و امضاء

تقدیر و تشکر:

تقدیر و تشکر از استاد فرهیخته و فرزانه سید جواد حسینی که با نکته های دلاویز و گفته های بلند، صحیفه های سخن را علم پرور نمودند و همواره راهنما و راه گشای نگارنده در اتمام و اکمال پایان نامه بوده اند.

تقدیم به پدر بزرگوار و مادر مهربانم

آن دو فرشته ای که از خواسته هایشان گذشتند، سختی ها را به جان خریدند و خود را سپر بلای مشکلات و ناملامت کردند تا من به جایگاهی که اکنون در آن ایستاده ام برسم .

تقدیم به همسرم

به پاس قدر دانی از قلبی آکنده از عشق و معرفت که محیطی سرشار از سلامت و امنیت و آرامش و آسایش برای من فراهم آورده است

فهرست مطالب

چکیده.....	۱
فصل اول مقدمه ای بر ساختار خواص و کاربرد های پیریمییدین ها	
۱-۱- خصوصیات پیریمییدین :	۳
۲-۱- انواع دی آزین ها :	۳
۳-۱- تاریخچه	۴
۳-۱-۴-۱- هالوژناسیون.....	۸
۴-۱-۴-۱- ذیتراسیون	۸
۲-۴-۱- مهمترین واکنش های جانشینی هسته دوستی.....	۸
۱-۲-۴-۱- واکنش تبدیل هالو پیریمییدین ها به پیریمییدین تیول ها	۸
۵-۱- توتومریزاسیون	۸
۶-۱- سنتز پیریمییدین ها	۹
۱-۶-۱- مسیر اول :	۱۰
۲-۶-۱- مسیر دوم :	۱۰
۱۷-۱- پیریمییدین به عنوان واحد ساختاری مهم در ترکیبات بیولوژیکی :	۱۱
۱-۷-۱- آمینو اسید های دارای حلقه ی پیریمییدی :	۱۱
۲-۷-۱- آنتی بیوتیک های دارای حلقه ی پیریمییدی :	۱۲
۱-۲-۷-۱- آنتی بیوتیک باسیترین	۱۲
۳-۷-۱- نوکلئوزیدها	۱۳
۸-۱- مشتقات دی فسفات پیریمییدین.....	۱۵
۹-۱- واکنش های چند جزئی تشکیل مشتقات پیریمییدین :	۱۶
۱-۹-۱- واکنش بیجی نلی	۱۷
۱-۱۰-۱- سنتز مشتقات پیری دو پیریمییدین ها	۱۸
۱-۱۱-۱- پیریمییدین در سنتز پورین ها طی یک واکنش چند جزئی	۱۸

فصل دوم محاسبات کوانتومی

۲۰	۱-۲- مقدمه
۲۲	۲-۲- روش های حل معادله شرودی نگر
۲۳	۱-۲-۲- روش مکانیک مولکولی:
۲۴	۲-۲-۲- روش ساختار الکترونی :
۲۴	۳-۲- روش های نیمه تجربی و روش های آغازین
۲۴	۱-۳-۲- روش نیمه تجربی:
۲۴	۲-۳-۲- روش های آغازین:
۲۵	۴-۲- روشهای آغازین
۲۶	۱-۴-۲- اصول نظریه ی میدان خود سازگار
۲۷	۲-۴-۲- روش های هارتزی و هارتزی فاک
۳۲	۳-۴-۲- معادلات روتان
۳۳	۴-۴-۲- روش هارتزی فاک برای مولکول ها
۳۵	۵-۴-۲- اثرات همبستگی الکترونی
۳۶	۵-۲- نظریه ی تابعی دانسیته (DFT)
۳۶	۱-۵-۲- مروری کوتاه بر مدل تومسا - فرمی و تئوری او هنبرگ - کهن
۳۶	۱-۱-۵-۲- مدل توماس - فرمی
۳۷	۲-۲-۵-۲- تئوری او هنبرگ - کوهن
۳۹	۶-۲- تئوری تابعی دانسیته و ابیته به زمان (TD-DFT)
۴۱	۱-۷-۲- مجموعه پایه
۴۴	۳- مجموعه ی توابع پایه ی قطبیده
۴۵	۸-۲- مجموعه ی توابع پیشرفته
	فصل سوم بررسی تئوری توتومری هیدروژن در مولکول اتیل -۶- متیل -۲- اکسو -۴- فنیل - ۱،۲،۳،۴- تترا هیدرو پیری میدین -۵- کربوکسیلات
	۱-۳- واکنش توتومری توتومری هیدروژن در مولکول اتیل -۶- متیل -۲- اکسو -۴- فنیل -۱،۲،۳،۴- تترا هیدرو پیری میدین -۵- کربوکسیلات
۴۷	
۴۸	۲-۳- روابط مورد نیاز جهت محاسبات
۵۱	۴-۳- منحنی IRC
۵۳	۵-۳- مقایسه نتایج NMR حاصل محاسبات با داده های تجربی
۵۶	نتیجه گیری

۵۷.....	پیشنهادهات
۵۸.....	منابع و مراجع

فهرست طرح ها

- طرح ۱-۱: ساختار پیری‌میدین ۳
- طرح ۱-۲: انواع دی‌آزین ها ۳
- طرح ۱-۳: پیری‌میدین ۲- آمین ۴
- طرح ۱-۴: حلقه های پیری‌میدین آروماتیک مسطح ۴
- طرح ۱-۵: آلکوکسان (مشتقات پیری‌میدین) ۴
- طرح ۱-۶: واکنش تراکمی اتیل استو استات با آمیدین ۵
- طرح ۱-۷: کربوکسیلاسیون پیری‌میدین ها ۷
- طرح ۱-۸: کاربامویلاسیون پیری‌میدین ها ۷
- طرح ۱-۹: هالوژناسیون پیری‌میدین ها ۸
- طرح ۱-۱۰: نیتراسیون پیری‌میدین ها ۸
- طرح ۱-۱۱: واکنش تبدیل هالو پیری‌میدین ها به پیری‌میدین تیول ها ۸
- طرح ۱-۱۲: توتومری شدن در حلقه های دارای استخلاف آمینو هیدروکسیل و سولفونیل ۹
- طرح ۱-۱۳: سنتز پیری‌میدین ۹
- طرح ۱-۱۴: واکنش آمیدین ها با ۳ و ۱ دی کربونیل ها ۱۰
- طرح ۱-۱۵: سنتز مشتقات پیری‌میدین با حد واسط آمونیاک و ای‌مین ۱۰
- طرح ۱-۱۶: تشکیل حلقه پیری‌میدینی با استفاده از ترکیبات سیانو دارای هیدروژن ۱۰
- طرح ۱-۱۷: پیری‌میدین در ساختار ترکیبات بیولوژیکی ۱۱
- طرح ۱-۱۸: ساختار آمینو اسید تی‌نگی‌تازین ۱۱
- طرح ۱-۱۹: سنتز تی‌نگی‌تازین ۱۲
- طرح ۱-۲۰: مشتقات آمینو اسید ها ی پیری‌میدینی ۱۲
- طرح ۱-۲۱: باسی‌مترین ۱۳
- طرح ۱-۲۲: سنتز باسی‌مترین ۱۳
- طرح ۱-۲۳: ساختار یک نوکلوزید ۱۴
- طرح ۱-۲۴: نوکلوزیدها ی پیری‌میدینی به عنوان DNA و RNA ۱۴
- طرح ۱-۲۵: نوکلوزیدهای پیری‌میدینی زی‌دوودین و لامی‌وودین ۱۵
- طرح ۱-۲۶: سنتز زی‌دوودین ۱۵

- طرح ۱-۲۷: مشتقات دی فسفات پیری می‌دین ۱۶
- طرح ۱-۲۸: تشکیل پیوند گلی کوزی دی ۱۶
- طرح ۱-۲۹: واکنش بی‌جینی ۱۷
- طرح ۱-۳۰: سنتز مشتقات پیری دو پیری می‌دین ها ۱۷
- طرح ۱-۳۱: نقش پیری می‌دین در سنتز پورین ها ۱۸
- طرح ۲-۱: روش های شیمی محاسباتی ۲۱
- طرح ۲-۲: مراحل حل معادله مستقل از زمان شرودی نگر بر پایه ی تقریب بورن-اینهایمر ۲۳
- طرح ۲-۳: طرح کلی روش میدان خود سازگار هارتری فاک ۳۵
- طرح ۲-۴: طرح اصلی روش کوهن -شام ۳۹
- طرح ۲-۵: توابع پایه ی 6-311G ۴۴
- طرح ۳-۱: مسیرهای ممکن برای توتومری هیدروژن در مولکول اتیل - ۶- متیل - ۲- اکسو- ۴- فنیل - ۴،۳،۲،۱- تترا هیدروپیری می‌دین - ۵- کربوکسیلات ۴۸
- طرح ۳-۲: ساختار های بهینه شده در توتومری مسیر a ۵۰
- طرح ۳-۳: ساختار های بهینه شده در توتومری مسیر b ۵۱
- طرح ۳-۴: منحنی IRC برای توتومری زاسیون اتیل - ۶- متیل - ۲- اکسو- ۴- فنیل - ۴،۳،۲،۱- تترا هیدروپیری می‌دین - ۵- کربوکسیلات از مسیر a ۵۲
- طرح ۳-۵: منحنی IRC برای توتومری زاسیون اتیل - ۶- متیل - ۲- اکسو- ۴- فنیل - ۴،۳،۲،۱- تترا هیدروپیری می‌دین - ۵- کربوکسیلات از مسیر b ۵۲

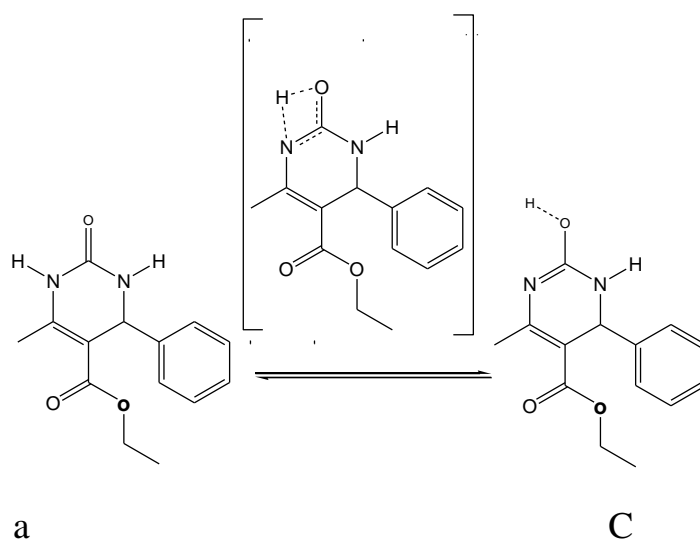
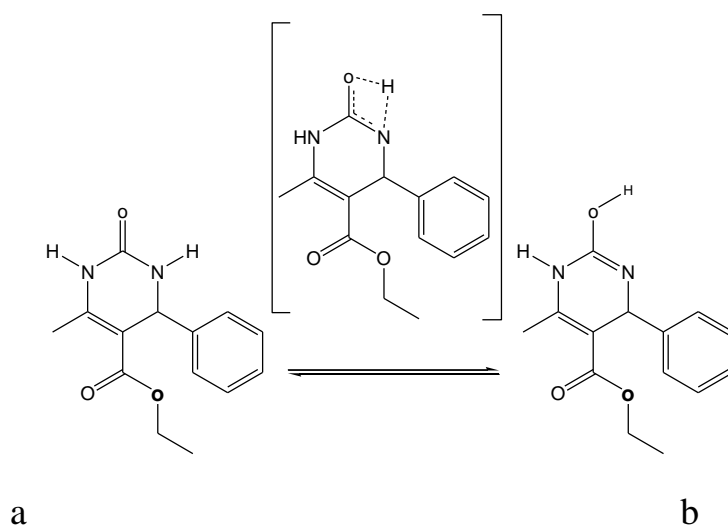
فهرست جداول

- جدول ۱-۱: مشتقات پیری‌میدینی ترکیباتی که توسط کوزل استخراج شد. ۶
- جدول ۱-۳: مقادیر توابع ترمودینامیکی و سینتیکی توتومری اتیل - ۶- متیل - ۲- اکسو- ۴- فنیل - ۴،۳،۲،۱- تترا‌هیدروپیری‌میدین - ۵- کربوکسیلات. ۴۷
- جدول ۲-۳: مقادیر جابجایی شیمیایی برای مولکول اتیل - ۶- متیل - ۲- اکسو- ۴- فنیل - ۴،۳،۲،۱- تترا‌هیدروپیری‌میدین - ۵- کربوکسیلات در دو فرم انولی و یک فرم کتونی در فاز گاز و مقایسه آن با مقادیر تجربی. ۵۳

چکیده

انتقال پروتون یکی از واکنش های مهم در فرآیند بیولوژیکی شیمیایی است. در این تحقیق، پارامتر های سینتیکی و ترمودینامیکی در واکنش انتقال پروتون بین اشکال توتومری از اتیل - ۶-متیل - ۲-اکسو - ۴- فزیل - ۱ - ۲, 3, 4-تتراهدرو پیری میدین - ۵- کربوسیلات با استفاده از روش تئوری تابع چگالی (DFT) در سطح محاسبات B_3LYP و سری پایه $6-311^{++}g^{**}$ مورد بررسی قرار می گیرد.

کلمات کلیدی: پیری میدین ها - تئوری تابع چگالی - توتومریزاسیون

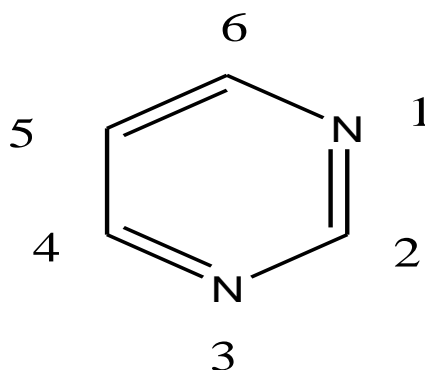


فصل اول

مقدمه ای بر ساختار خواص و کاربرد های پوری می دین ها

۱-۱- خصوصیات پیری‌مدین :

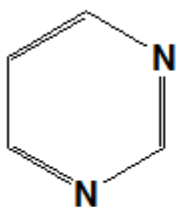
پیری‌مدین ها با فرمول عمومی $C_4H_4N_2$ به دسته ای از هتروکسیل های آروماتیک اطلاق می شوند که از لحاظ ساختاری مشابه پیری‌دین می باشند. اما برخلاف آنها دارای ۲ اتم نیتروژن در حلقه می باشند و به نوعی دی آزین محسوب می شوند [۱].



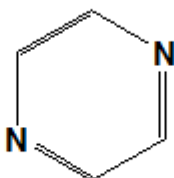
طرح ۱-۱: ساختار پیری‌مدین

۱-۲- انواع دی آزین ها :

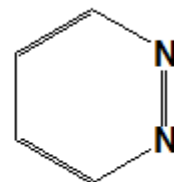
دی آزین ها بسته به موقعیت نیتروژن در حلقه به سه دسته زیر تقسیم می شوند.



پیریمیدین



پیرازین

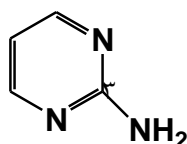


پیریدازین

طرح ۱-۲: انواع دی آزین ها

در مولکول پیری‌مدین کربن های شماره ۲، ۴ و ۶ قابلیت حمله توسط نوکلئوفیل ها را دارند. در صورت وجود حداقل یک گروه الکترون دهنده بر روی حلقه برخی واکنش های جانشینی الکتروفیلی همانند هالوژناسیون و نیتراسیون می تواند در موقعیت ۵ تحت شرایط ملایم صورت گیرد.

این ترکیبات به دلیل وجود ساختار مشابه آمی‌دها و آروماتیسیتیته دارای پایداری حرارتی بالایی می باشند و با $Pka = 1.31$ بازهای بسیار ضعیفی محسوب می شوند اما در صورت وجود گروه های الکترون دهنده بر روی حلقه می توانند خاصیت بازی خود را افزایش دهند. [۱]

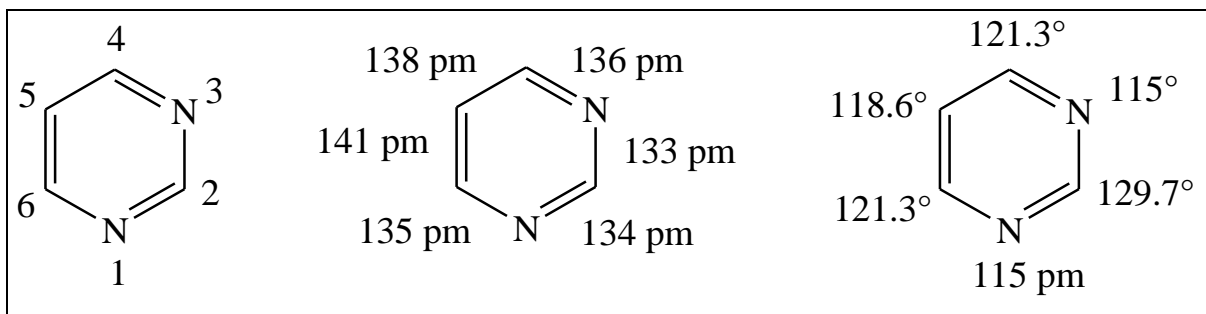


طرح ۱-۳. پیری‌میدین ۲- آمین

جابجایی شیمیایی هیدروژن های این ترکیب در طیف های HNMR تحت اثرات خاصیت الکترون کشندگی نیتروژن ها قرار می گیرد [۱].

$$\delta_H: H_2 > H_4 = H_6 > H_5$$

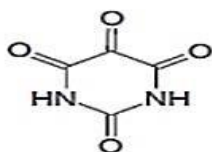
حلقه های پیری‌میدینی آروماتیک و مسطح می باشند اما بدلیل وجود هترواتم در ساختارشان بر خلاف بنزن، شش ضلعی با طول پیوندی متفاوت و با زوایای پیوندی مختلف می باشند [۲].



طرح ۱-۴. حلقه های پیری‌میدین آروماتیک مسطح

۱-۳- تاریخیچه

در سال ۱۸۱۸ نخستین بار توسط بروگناتلی^۱ یکی از مشتقات پیری‌میدین به نام آلکوکسان را از اوریک اسید استخراج کرد.

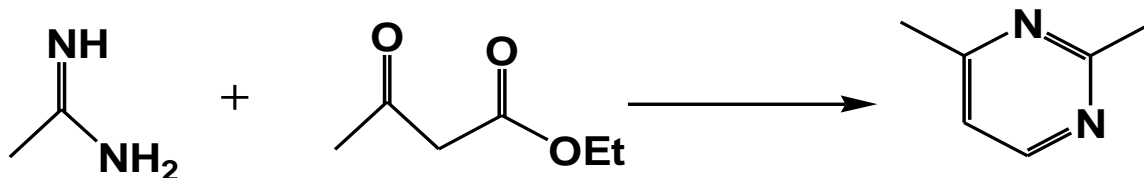


طرح ۱-۵: آلکوکسان (مشتقات پیری‌میدین)

مطالعات سیستماتیک در خصوص این ترکیبات در سال ۱۸۸۴ میلادی توسط پینر آغاز شد. او مشتقاتی از پیری‌میدین را در اثر واکنش تراکمی اتیل استو استات با آمیدین ها بدست آورد.

¹ I.Brugnattelli

همچنین او نخستین کسی بود که نام پیریمی‌دین را با ترکیب نام پیری‌دین و آمی‌دین پیشنهاد کرد [۲].



طرح ۱-۶: واکنش تراکمی اتیل استواسات با آمی‌دین

وجود دو اتم نیتروژن در حلقه پیریمی‌دینی باعث کاهش غنای الکترونی این ترکیب گشته و آنرا از لحاظ واکنش در برابر الکترون دوست‌ها همانند دی‌نیترو بنزن می‌کند. با توجه به ساختار پیریمی‌دین حملات نوکلئوفیلی در موقعیت‌های C-2، C-4 و C-5 رخ می‌دهد. اما حملات الکترون دوست‌ها در صورتی که گروه‌های الکترون دهنده (EDG)^۱ روی حلقه وجود داشته باشد در موقعیت C-5 صورت می‌گیرد.

در سال ۱۹۱۰ م کوزل^۲ جایزه نوبل پزشکی را به دلیل تحقیقاتش در مورد هسته سلول‌ها و پروتئین‌ها دریافت کرد. در این بین او بسیاری از بازها را که دارای واحد پیریمی‌دینی بودند از منابع طبیعی استخراج کرد. جدول (۱-۱) [۲].

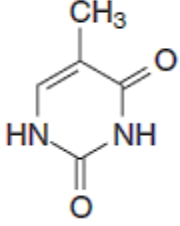
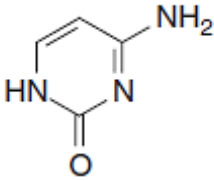
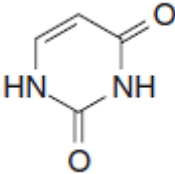
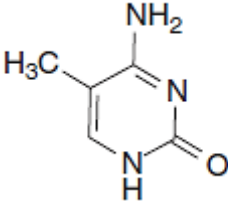


A. Kossel

^۱ EDG: Electron With Drowing Group

^۲ A.Kossel

جدول ۱-۱: مشتقات پیری میدینی ترکیباتی که توسط کوزل استخراج شد.

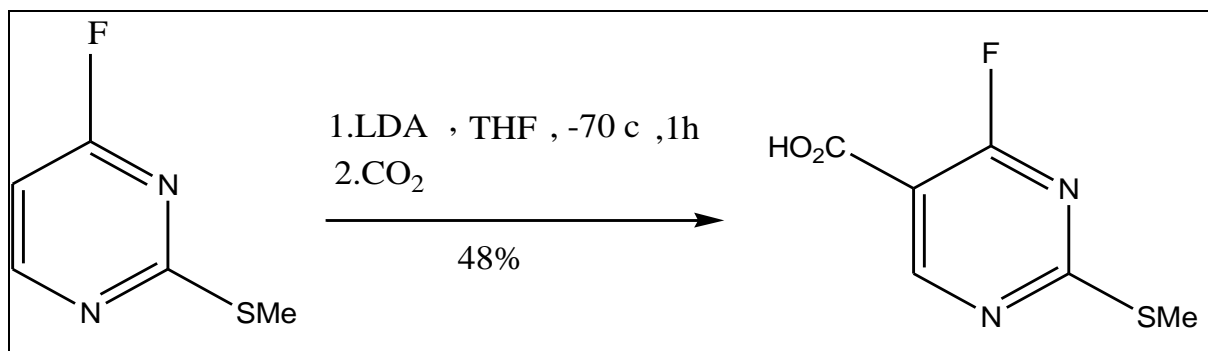
نام ترکیب	نحوه استخراج	ساختار
تیمین	تجزیه غده تیموس یا طحال گاو	
سیتوزین	تجزیه غده تیموس گوساله	
اوراسیل	تجزیه اسپرم شاه ماهی	
۵-متیل سیتوزین	نوعی باکتری به نام (tubercule bacilli)	

۴-۱ واکنش های شیمیایی

۱-۴-۱ مهمترین واکنش های جانشینی الکترونی

۱-۴-۱-۱ کربوکسیلاسیون

مشتقات هالو پیری میدین در مجاورت یک باز قوی و کربن دی اکسید کربوکسیل دار می شوند. [۳]

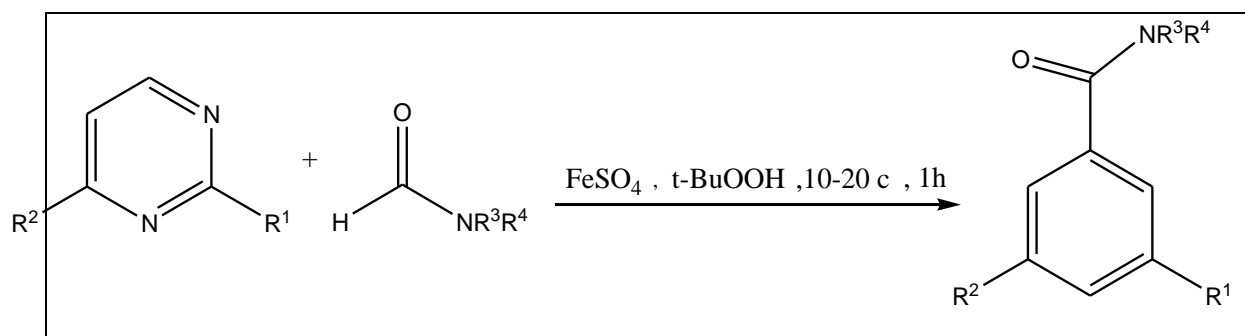


طرح ۱-۷: کربوکسی لاسیون پیری میدین ها

۱-۴-۲-۱: کارباموی لاسیون

پیری میدین ها در مجاورت سولفات آهن با دی الکیل آمیدها تشکیل کاربامات مربوطه را می

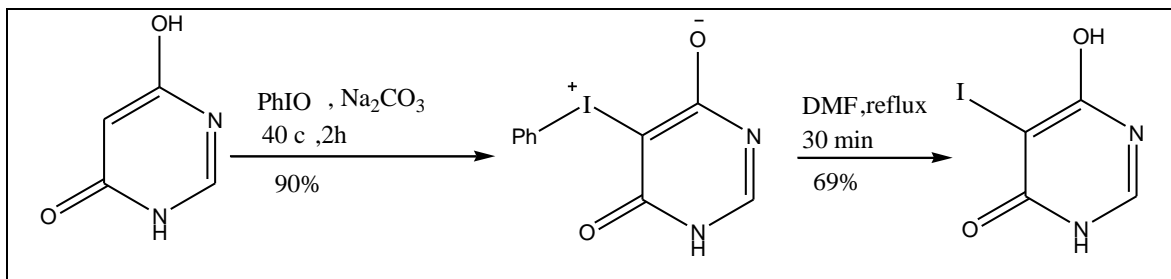
دهد. [۳]



طرح ۱-۸: کارباموی لاسیون پیری میدین ها

۱-۴-۳-هالوژناسیون

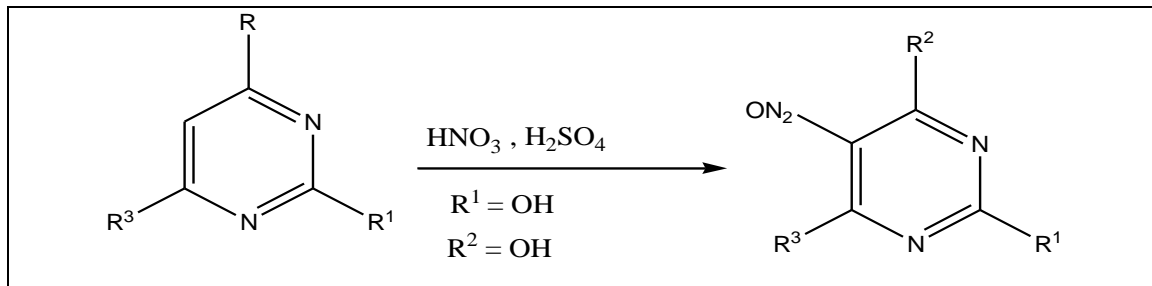
هیدروکسی پیری میدین ها در مجاورت فنیل هیپو یدیت ید دار می شوند.



طرح ۱-۹: هالوژناسیون پیری میدین ها

۱-۴-۴-نیتراسیون

پیری میدین ها مشابه حلقه تیول در مجاورت نیتریکی اسید و سولفوریک اسید نیتر و دار می شوند [۳].

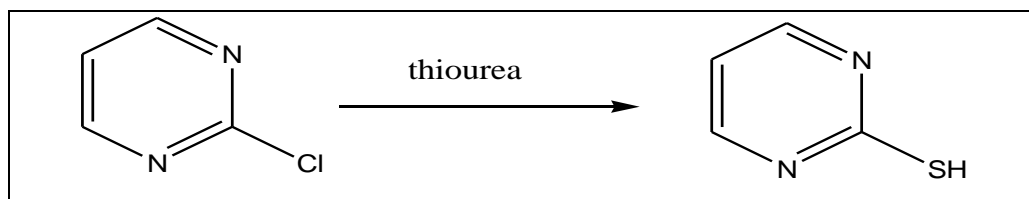


طرح ۱-۱۰: نیتراسیون پیری میدین ها

۱-۴-۲-مهمترین واکنش های جانمایی هسته دوستی

۱-۴-۲-۱-واکنش تبدیلی هالو پیری میدین ها به پیری میدین تیول ها

۲-هالو پیری میدین ها مشابه آمین هالید ها در مجاورت تیو اور تیول مربوطه را تشکیل می دهند [۳].

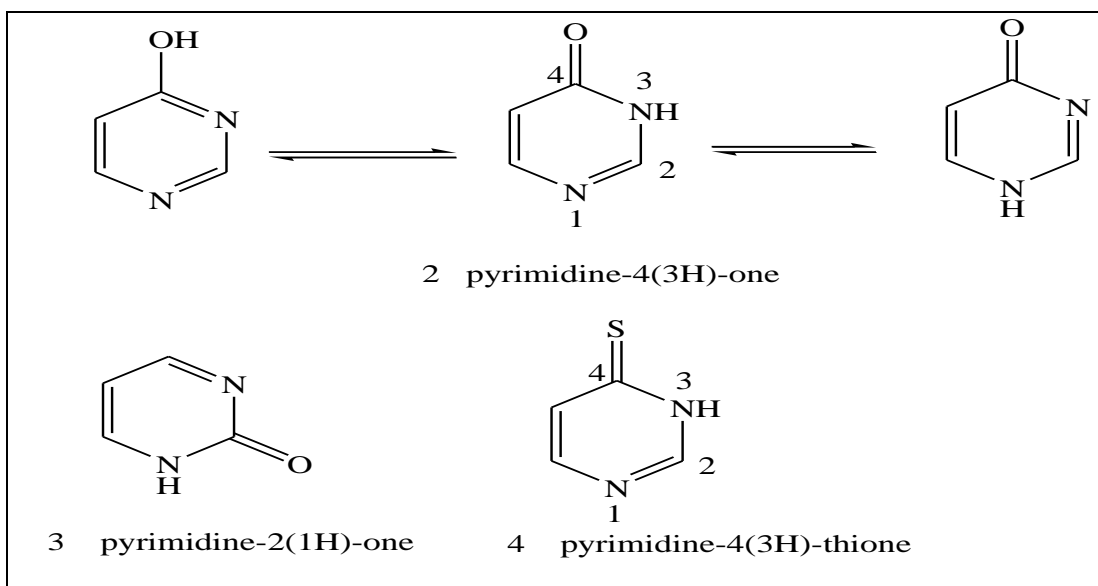


طرح ۱-۱۱: واکنش تبدیلی هالو پیری میدین ها به پیری میدین تیول ها

۱-۵-توتومریزاسیون

توتومری شدن می تواند در حلقه های که دارای استخلاف آمینو، هیدروکسیل و سولفونیل هستند صورت گیرد. در اکثر موارد در حلقه های دارای گروه های OH و SH این تعادل بیشتر به سمت

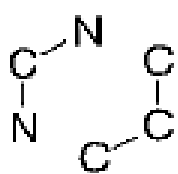
پیری میدون - اون ها و پیری میدین - تیون ها متماثل است. اما در آمینو پیری میدین ها این تعادل به سمت ای میدینو پیری میدین ها متماثل نیست [۴].



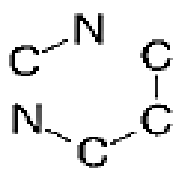
طرح ۱-۱۲: توتومری شدن در حلقه های دارای استخلاف آمینو هیدروکسیل و سولفونیل

۱-۶- سنتز پیری میدین ها

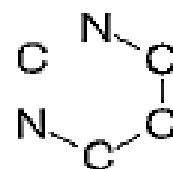
سه روش عمده برای سنتز پیری میدین ها وجود دارد که نوع برهمکنش واکنشگرها در شکل زیر نمایش داده شده است.



Type 1



Type 2



Type 3

طرح ۱-۱۳. سنتز پیری میدین