

كَلَامُ الْإِسْلَامِ



دانشگاه آزاد اسلامی  
واحد شاهرود

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

عنوان:

مطالعه نظری اتیل-۶-متیل-۲-تیو-۴-فنیل-۱،۲،۳،۴-تتراهایدروپیری میدن-۵-کربوکسیلات  
با استفاده تابع تنوری چگال

استاد راهنما:

دکتر سعید جواد حسینی

استاد مشاور:

دکتر سعید رضا امامی‌ان

نگارنده:

نسری ن سادات حسینی

زمستان ۱۳۹۳



دانشگاه اراد اسلامی

واحد شاهرود شاهرود

### تعهد نامه اصالت نامه یا پایان نامه

ای‌نجانب نسری سادات حسینی 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-تیو-۴-فنیل-۱،۲،۳،۴-تتراهدروپیری میدن-۵-کربوکسیلات با استفاده تابع تئوری 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:  
نسری سادات حسینی  
تاریخ و امضاء

## تقدیم به

ماحصل آموخته هایم را تقدیم می کنم به آنان که مهر آسمانی شان آرام بخش آلام زمینی ام است  
به استوارترین تکیه گاهم، دستان پر مهر پدرم  
به سبزترین نگاه زندگی، چشمان سبز مادرم  
که هرچه آموختم در مکتب عشق شما آموختم و هرچه بکوشم قطره ای از دریای بی کران  
مهربانی تان را سپاس نتوانم بگویم .  
امروز هستی ام به امید شماست و فردا کلید باغ بهشتم رضای شما  
را آوردی گران سنگ تر از این ارزان نداشتم تا به خاک پایتان نثار کنم، باشد که حاصل تلاشم نسیم  
گونه غبار خستگی تان را بزداید .  
بوسه بر دستان پر مهرتان

سپاس

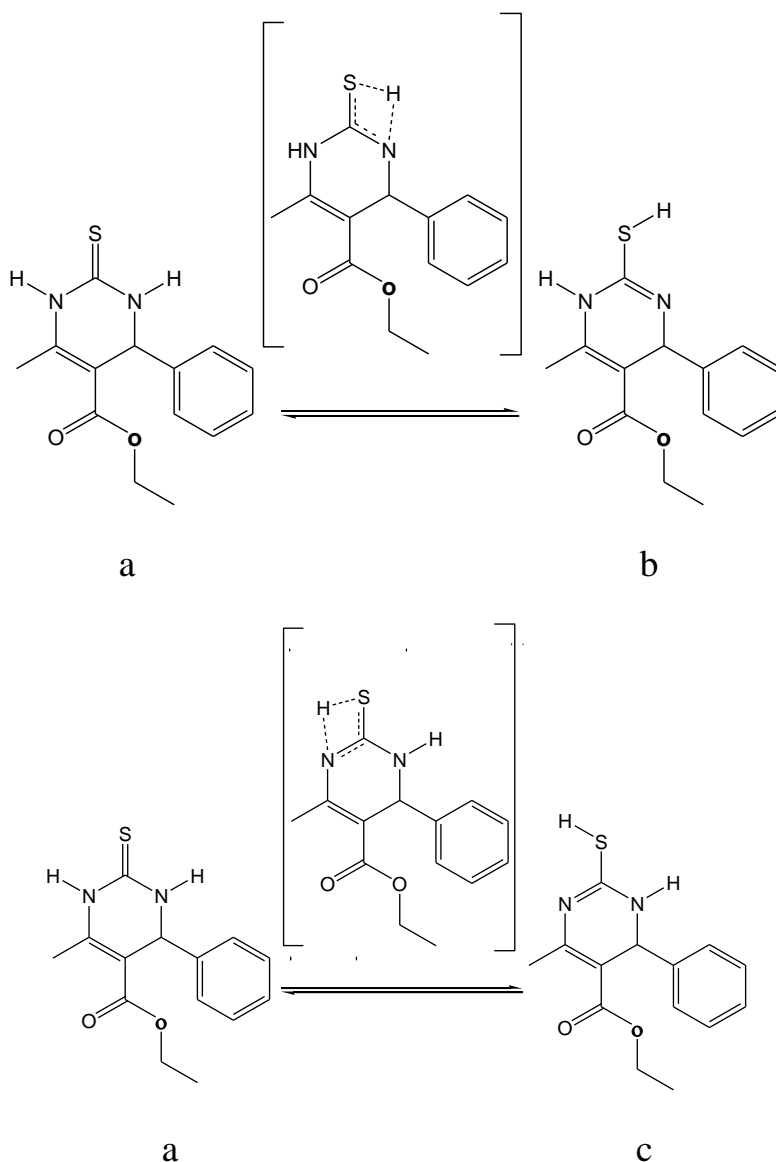
**جناب آقای دکتر سید جواد حسینی استاد ارجمند:**

با درودی جان فزاتر از گلشن بهاران و دعای روح بخش تر از نسیم جویباران حضور انور استاد گرانمایه جناب آقای دکتر حسینی که در تدوین این مکتوب، بسیار یاریگر اینجانب بودند و سپاسگزار همه آنهايي که خوشه چین معرفتشان بودیم و آموختن را به گونه ای مدیون فضل و کرم آنان هستیم.

## 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-تیو - ۴-فنیل - ۱ - ۲, 3, 4-تتراهیدرو پیریمیدین - 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: پیریمیدین ها - تئوری تابع چگالی - توتومریزاسیون



## فهرست مطالب

- ۱ چکیده..... ۱
- ۲ فصل اول مقدمه ای بر ساختار خواص و کاربرد های پیری‌میدین ها..... ۲
- ۳ ۱-۱- خصوصیات پیری‌میدین : ..... ۳
- ۳ ۲-۱- انواع دی‌آزین ها : ..... ۳
- ۴ ۳-۱- تاریخچه ..... ۴
- ۷ ۴-۱- واکنش های شیمیایی..... ۷
- ۷ ۱-۴-۱- مهمترین واکنش های جانشینی الکتروفیلی..... ۷
- ۷ ۱-۴-۱-۱- نی‌تروزودار شدن : مشتقات پیری‌میدین در مجاورت سدیم نی‌ترات در محیط آبی در موقعیت ۵ نی‌تروزودار می شوند. .... ۷
- ۸ ۱-۴-۱-۲- فرمیله شدن: پیری‌میدین ها تحت شرایط واکنش دی‌لسمیر فرمیل دار می شوند. .... ۸
- ۸ ۱-۴-۱-۳- هی‌دروکسی آلکیلاسیون: مشتقات پیری‌میدین در محیط اسیدی می تواند به عنوان نوکلئوفیل به آلدئید اضافه شوند. .... ۸
- ۹ ۲-۴-۱- مهمترین واکنش های جانشینی هسته دوستی ..... ۹
- ۹ ۱-۴-۱-۲- واکنش با معرف های گری‌نیارد: ۲،۴- کلروپیری‌میدین ها می توانند از طریق واکنش با معرف گری‌نیارد آلکیل دار می شوند ..... ۹
- ۹ ۱-۵- توتومریزاسیون ..... ۹
- ۱۰ ۱-۶- سنتز پیری‌میدین ها ..... ۱۰
- ۱۱ ۱-۶-۱- مسیر اول : ..... ۱۱
- ۱۱ ۲-۶-۱- مسیر دوم : ..... ۱۱
- ۱۲ ۷-۱- پیری‌میدین به عنوان واحد ساختاری مهم در ترکیبات بیولوژیکی: ..... ۱۲
- ۱۲ حلقه پیری‌میدینی می تواند در ساختار ترکیبات بیولوژیکی مانند آکالوئید، آنتی بیوتیک و وی‌تامینها وجود داشته باشد. .... ۱۲
- ۱۲ ۱-۷-۱- وی‌تامین دارای حلقه ی پیری‌میدینی : ..... ۱۲
- ۱۳ ۲-۷-۱- آنتی بیوتیک دارای حلقه پیری‌میدین ..... ۱۳
- ۱۳ ۱-۲-۷-۱- آنتی بیوتیک اسپار سومایسین ..... ۱۳
- ۱۴ ۲-۲-۷-۱- آنتی بیوتیک بلومایسین ..... ۱۴
- ۱۵ ۳-۷-۱- آکالوئیدهای (بازهای طبیعی) دارای حلقه پیری‌میدینی : ..... ۱۵
- ۱۵ ۱-۳-۷-۱- کر امبسین ..... ۱۵

۱۸	۸-۱- نوکلئوزی‌دها
۲۰	۹-۱- کاربرد مشتقات پیری‌میدینی
۲۰	۱-۹-۱- سنتز مشتقات پیری‌دو پیری‌میدین‌ها
۲۲	فصل دوم محاسبات کوانتومی
۲۳	۲-۱- شیمی محاسباتی
۲۳	۲-۱-۱- روشهای مکانیک کوانتومی:
۲۴	۲-۱-۲- روشهای نیمه تجربی
۲۵	۲-۱-۳- روشهای آغازین
۲۶	۲-۱-۴- روش میدان خودسازگار هارتری-فوک
۲۷	۲-۱-۴-۱- محاسبات هارتری-فوک محدود شده و محدود نشده:
۲۸	۲-۱-۵- روشهای تابعیت از چگالی (DFT)
۲۹	۲-۱-۶- روشهای اختلال مولر-پلاست <sup>۱</sup>
۳۰	۲-۲- مجموعه پایه
۳۲	۲-۲-۱- اوربیتال اسلیتری (STO)
۳۲	۲-۲-۲- مجموعه های پایه گوسی
۳۳	۲-۲-۲-۱- اوربیتال گوسی منطبق (CGTO)
۳۳	۲-۲-۳- مجموعه های پایه می‌ذی‌مال
۳۴	۲-۲-۴- مجموعه های پایه ظرفیتی مجزا
۳۴	۲-۲-۵- مجموعه های پایه قطبی‌ده
۳۴	۲-۲-۶- توابع پخش شده
۳۵	۲-۳- محاسبات فرکانس
۳۵	۲-۴- ترموشیمی در گوسین
۳۵	۲-۴-۱- انرژی الکترونی
۳۶	۲-۴-۲- انرژی ارتعاشی
۳۶	۲-۴-۳- تصحیح انرژی کل
۳۶	۲-۴-۴- تصحیح گرمایی انرژی داخلی
۳۶	۲-۴-۵- آنتالپی
۳۷	۲-۵- مدل‌های حلال پوشی



۳۸	۲-۵-۱ مدل‌های میدان واکنش خودسازگار (SCRF).....
۳۹	۲-۶ تحلیل اوربیتال پیوندی طبیعی (NBO).....
۴۱	فصل سوم: بررسی تئوری توتومری هیدروژن در مولکول اتیل -۶- متیل -۲- تیو -۴- فنیل - ۴،۳،۲،۱- تترا هیدرو پیری میدین -۵- کربوکسیلات.....
۴۳	۳-۱- واکنش توتومری در اتیل -۶- متیل -۲- تیو-۴- فنیل - ۴،۳،۲،۱- تترا هیدرو پیری میدین- ۵- کربوکسیلات.....
۴۴	۳-۲ روابط مورد نیاز جهت محاسبات.....
۴۷	۳-۴ منحنی IRC.....
۴۹	۳-۵ مقایسه نتایج NMR حاصل محاسبات با داده های تجربی.....
۶۰	نتیجه گیری.....
۶۱	پیشنهادات.....
۶۲	منابع و مراجع.....

## فهرست طرح ها

- طرح ۱-۱. ساختار پیری میدین ..... ۳
- طرح ۱-۲. انواع دی آزی ن ها ..... ۳
- طرح ۱-۳. پیری میدین ۲- آمین ..... ۴
- طرح ۱-۴. حلقه های پیری میدین آروماتیک مسطح ..... ۴
- طرح ۱-۵. آلکوکسان (مشتقات پیری میدین) ..... ۵
- طرح ۱-۶. واکنش تراکمی اتیل استواسنات با آمیدی ..... ۵
- طرح ۱-۷. نیتروزودار شدن پیری میدین ها ..... ۷
- طرح ۱-۸. فرمیله شدن پیری میدینی ..... ۸
- طرح ۱-۹. هی دروکسی الکی لاسیون ..... ۸
- طرح ۱-۱۰. آمین دار شدن پیری میدین ها ..... ۹
- طرح ۱-۱۱. واکنش پیری میدین با استفاده از معرف گری نید یارد ..... ۹
- طرح ۱-۱۲. توتومری شدن در حلقه های دار ای استخلاف آمینو هی دروکسی ل و سولفونیل ..... ۱۰
- طرح ۱-۱۳. سنتز پیری میدینی ..... ۱۰
- طرح ۱-۱۴. واکنش آمیدی نها با ۱ و ۳ دی کربونیل ..... ۱۱
- طرح ۱-۱۵. سنتز مشتقات پیری میدینی با حد واسط آمونیاک و ای مین ..... ۱۱
- طرح ۱-۱۶. تشکیل حلقه پیری میدینی با استفاده از ترکیب سیانیو دار ای هی دروژن ..... ۱۲
- طرح ۱-۱۷. پیری میدین در ساختار ترکیبات بیولوژیکی ..... ۱۲
- طرح ۱-۱۸. تی آمین (وی تامین B<sub>1</sub>) ..... ۱۳
- طرح ۱-۱۹. آنتی بیوتیک اسپار سومای سین ..... ۱۳
- طرح ۱-۲۰. سنتز آز مای شگاهی اسپار سومای سین ..... ۱۴
- طرح ۱-۲۱. آنتی بیوتیک بلومای سین ..... ۱۴
- طرح ۱-۲۲. داکسی ری پوز ..... ۱۵
- طرح ۱-۲۳. هترو مین (دار ای حلقه پیری میدین) ..... ۱۵
- طرح ۱-۲۴. ساختار انواع کرامبسی ن ..... ۱۶
- طرح ۱-۲۵. سنتز آز مای شگاهی کرامبسی ن B ..... ۱۷
- طرح ۱-۲۶. مهمترین آلکالوئید های پیری میدینی ..... ۱۸
- طرح ۱-۲۷. ساختار یک نوکلئوزید ..... ۱۹

- طرح ۱-۲۸. مهمترین نوکلئوزیدهای پیری می‌دین ..... ۱۹
- طرح ۱-۲۹. سنتز آزمایشگاهی لامی‌ودین ..... ۲۰
- طرح ۱-۳۰. انواع داروها با ساختار نوکلئوزیدی ..... ۲۰
- طرح ۱-۳۱. سنتز مشتقات پیری‌دوپیری می‌دین ..... ۲۱
- طرح ۱-۲. مدل‌های حلال پوشی انزاگر (الف)، PCM، (ب) و I-PCM (ج) ..... ۳۹
- طرح ۱-۳. مسی‌های ممکن برای توتومری هیدروژن در مولکول اتیل -۶- متیل -۲- تیو-۴- فنیل -۴،۳،۲،۱- ..... ۴۴
- طرح ۲-۳. ساختارهای بهینه شده در توتومری مسی a ..... ۴۶
- طرح ۳-۳. ساختارهای بهینه شده در توتومری مسی b ..... ۴۷
- طرح ۳-۴. منحنی IRC برای توتومری زاسیون اتیل -۶- متیل -۲- تیو-۴- فنیل -۴،۳،۲،۱- تترا هیدرو پیری می‌دین -۵- کربوکسیلات از مسی a ..... ۴۸
- طرح ۳-۵. منحنی IRC برای توتومری زاسیون اتیل -۶- متیل -۲- تیو-۴- فنیل -۴،۳،۲،۱- تترا هیدرو پیری می‌دین -۵- کربوکسیلات از مسی b ..... ۴۹
- طرح ۳-۶. فرم‌های انولی و کتونی از مولکول اتیل -۶- متیل -۲- تیو-۴- فنیل -۴،۳،۲،۱- تترا هیدرو پیری می‌دین -۵- کربوکسیلات همراه با شماره اتم‌ها ..... ۵۰

### فهرست جداول

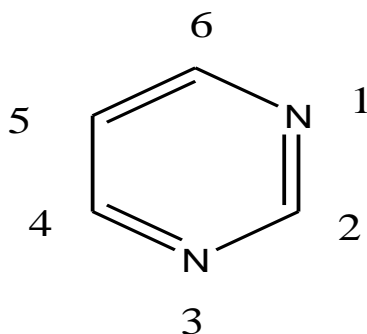
- جدول ۱-۱. مشتقات پیری‌میدینی ترکیباتی که توسط کوزل استخراج شد..... ۶
- جدول ۱-۳. مقادیر توابع ترمودی‌نامیکی و سنتیکی توتومری اتیل - ۶ - متیل - ۲ - تیو - ۴ - فنیل - ۴،۳،۲،۱ - تترا هیدرو پیری‌میدین - ۵ - کربوکسیلات در دو مسیر a و b در فاز گازی..... ۴۷
- جدول ۲-۳: مقادیر جابجایی شیمیایی برای مولکول اتیل - ۶ - متیل - ۲ - تیو - ۴ - فنیل - ۴،۳،۲،۱ - تترا هیدرو پیری‌میدین - ۵ - کربوکسیلات در دو فرم انولی و یک فرم کتونی در فاز گاز و مقایسه آن با مقادیر تجربی..... ۵۳

## فصل اول

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

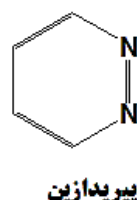
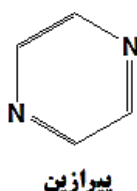
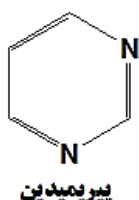
### ۱-۱. خصوصیات پیری میدین :

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



طرح ۱-۱. ساختار پیری میدین

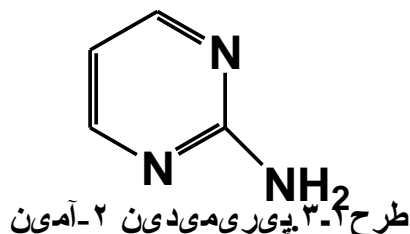
### ۲-۱. انواع دی آزین ها :



### طرح ۲-۱. انواع دی آزین ها

دی آزین ها بسته به موقعیت نیتروژن در حلقه به سه دسته زیر تقسیم می شوند (طرح ۲-۱). در مولکول پیری میدین کربن های شماره ۴، ۲ 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.

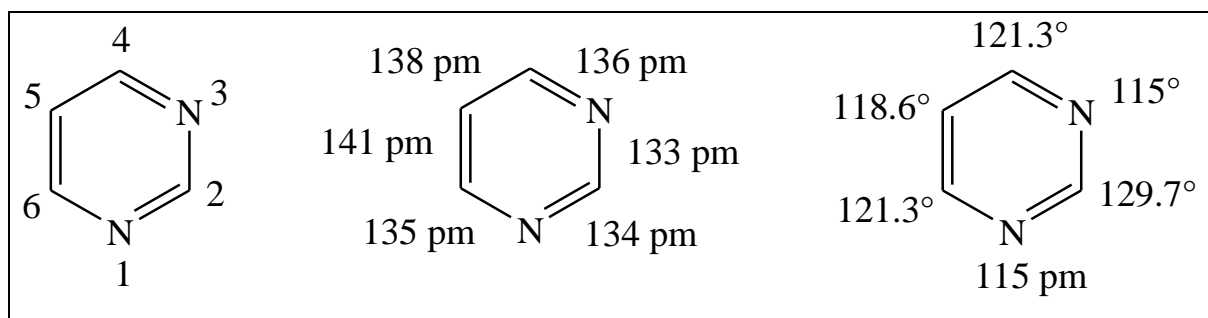
این ترکیبات به دلیل وجود ساختار مشابه آمیدها و آروماتیسیته دارای پایداری حرارتی بالایی می باشند و با  $Pka = 1/31$  بازهای بسیار ضعیفی محسوب می شوند اما در صورت وجود گروه های الکترون دهنده بر روی حلقه می توانند خاصیت بازی خود را افزایش دهند.



جابجایی شیمیایی هیدروژن های این ترکیب در طیف HNMR تحت اثرات خاصیت الکترون گذرندگی نیتروژن ها قرار می گیرد (طرح ۳-۱) [۱].

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

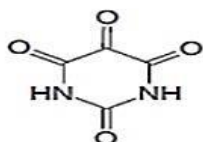
حلقه های پیری میدینی آروماتیک و مسطح می باشند اما بدلیل وجود هترواتم در ساختارشان بر خلاف بنزن، شش ضلعی با طول پیوندی متفاوت و بازوای پیوندی مختلف می باشند [۲].



طرح ۴-۱. حلقه های پیری میدین آروماتیک مسطح

### ۳-۱. تاریخیچه

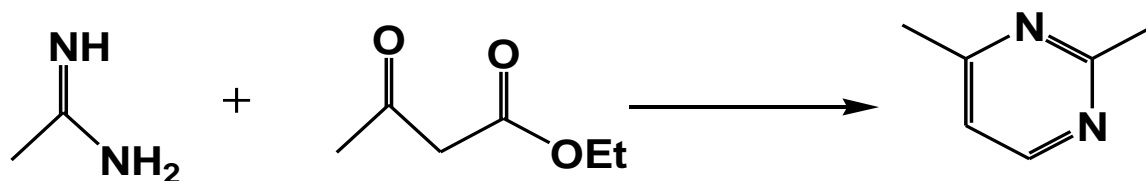
در سال ۱۸۱۸ نخستین بار توسط بروگناتلی<sup>۱</sup> یکی از مشتقات پیری میدین به نام آلوکسان را از اوریک اسید استخراج کرد.



<sup>۱</sup> L.Brugnateli

### طرح ۱-۵. آلکوکسان (مشتقات پیری میدین)

مطالعات سیستماتیک در خصوص این ترکیبات در سال ۱۸۸۴ میلادی توسط پینر<sup>۱</sup> آغاز شد. او مشتقاتی از پیری میدین را در اثر واکنش تراکمی اتیل استو استات با آمیدین ها بدست آورد. همچنین او نخستین کسی بود که نام پیری میدین را با ترکیب نام پیری دین و آمیدین پیشنهاد کرد [۲].



### طرح ۱-۶. واکنش تراکمی اتیل استو استات با آمیدین

وجود دو اتم نیتروژن در حلقه پیری میدینی باعث کاهش غنای الکترونی این ترکیب گشته و آنرا از لحاظ واکنش در برابر الکترون دوست ها همانند دی نیترو بنزن می کند. با توجه به ساختار پیری میدین حملات نوکلئوفیلی در موقعیت های C-2 ، C-4 و C-5 رخ می دهد. اما حملات الکترون دوست ها در صورتی که گروه های الکترون دهنده (EDG)<sup>۲</sup> روی حلقه وجود داشته باشد در موقعیت C-5 صورت می گیرد.

در سال ۱۹۱۰ میلادی کوزل<sup>۳</sup> جایزه نوبل پزشکی را به دلیل تحقیقاتش در مورد هسته سلول ها و پروتئین ها دریافت کرد. در این بین او بسیاری از بازها را که دارای واحد پیری میدینی بودند از منابع طبیعی استخراج کرد (جدول ۱-۱) [۲].

<sup>1</sup> piner

<sup>2</sup> A.Kossel

<sup>3</sup> electron donor group

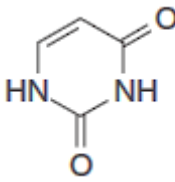
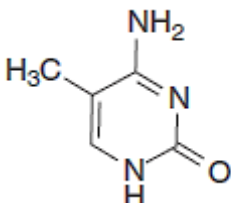




*A. Kossel*

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	

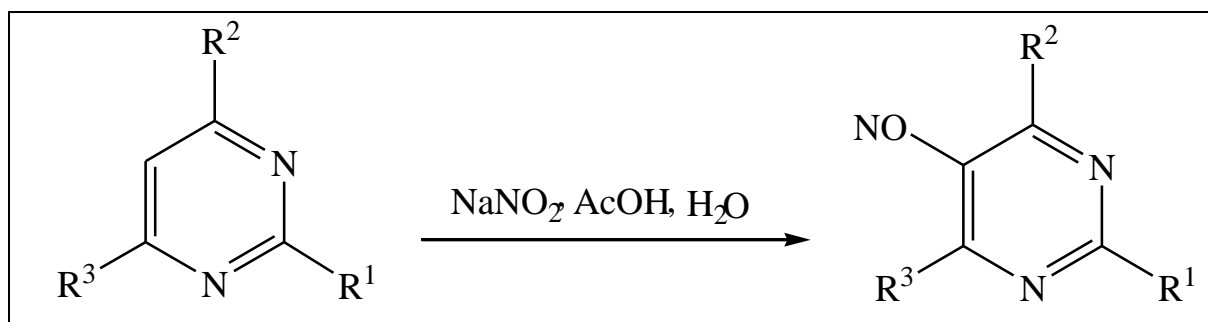
	<p>تجزیه اسپرم شاه ماهی</p>	<p>اوراسیل</p>
	<p>نوعی باکتری به نام (tubercle bacilli)</p>	<p>۵ - متیل سیتوزین</p>

۱-۴-۴- واکنش های شیمیایی

۱-۴-۱- مهمترین واکنش های جانمایی الکتروفیلی

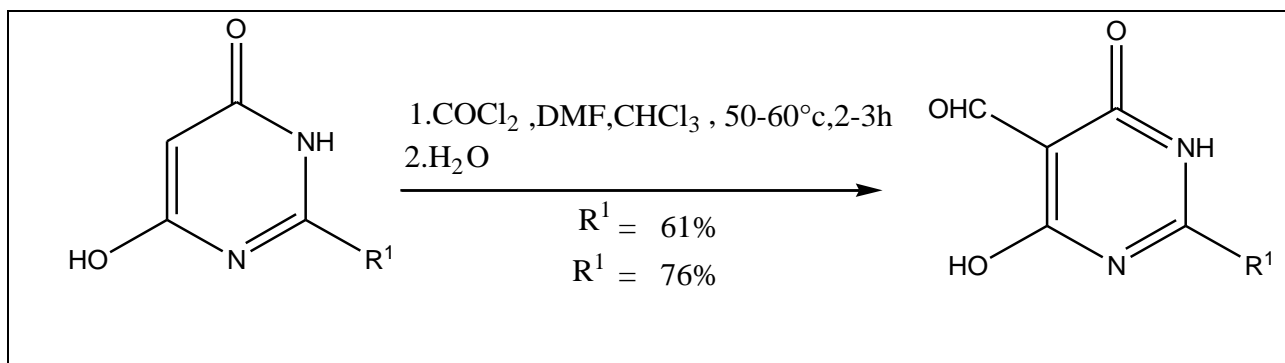
۱-۴-۱-۱- نیتروزودار شدن: مشتقات پیری میدین در مجاورت سدیم نیترات در محوطه آبی در

موقعیت ۵ نیتروزودار می شوند (طرح ۱-۷) [۳].



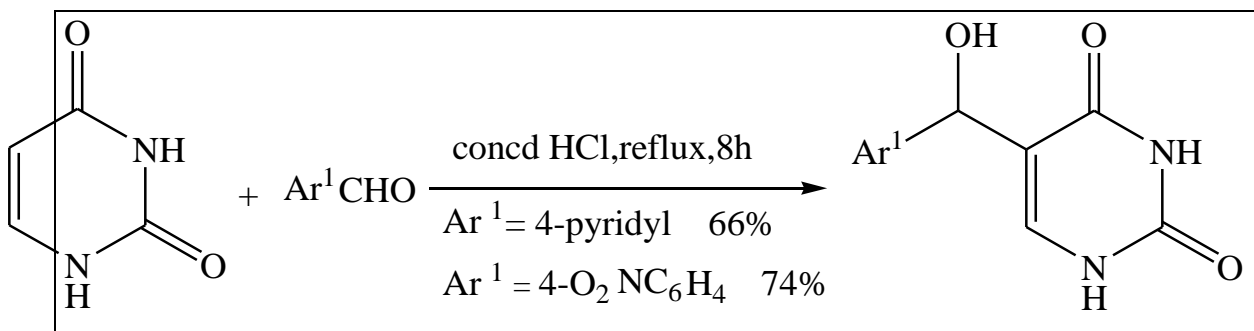
طرح ۱-۷. نیتروزودار شدن پیری میدین ها

۲-۱-۴-۱. فرمیله شدن: پیری میدین ها تحت شرایط واکنش دی لسمیر فرمیل دار می شوند (طرح ۸-۱) [۳].



طرح ۸-۱. فرمیله شدن پیری میدینی

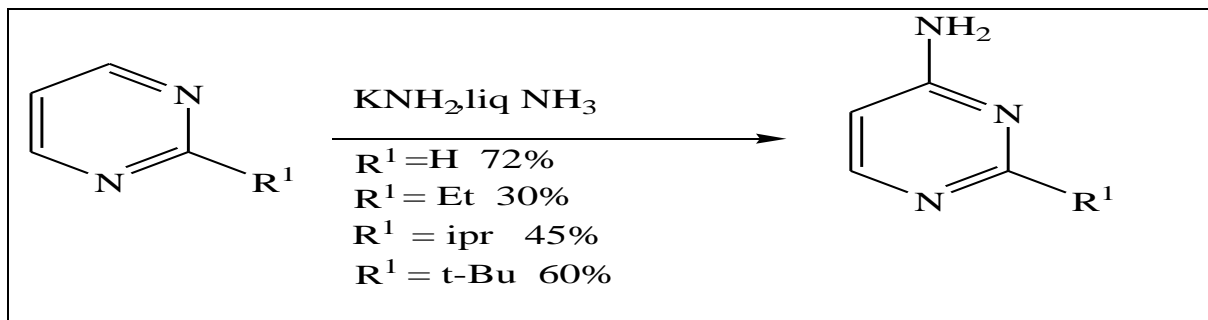
۳-۱-۴-۱. هی دروکسی آلکی لاسیون: مشتقات پیری میدین در محیط اسیدی می تواند به عنوان نوکلئوفیل به آلدی د اضافه شوند (طرح ۹-۱) [۳].



طرح ۹-۱. هی دروکسی آلکی لاسیون

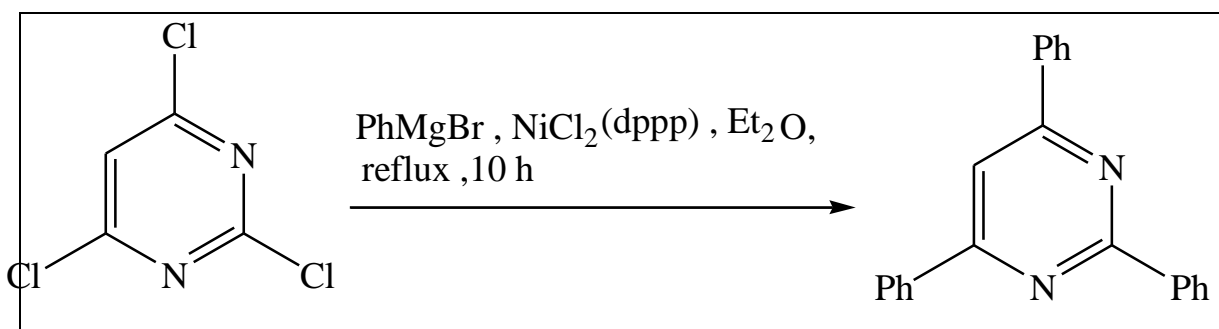
### ۲-۴-۱- مهمترین واکنش های جانمایی هسته دوستی

۱-۲-۴-۱- آمین دار شدن (واکنش چی چی بابتی): پیری میدین ها در آمونیاک مایع با مجاورت پتاسیم آمید آمینو پیری میدین تشکیل می دهند (طرح ۱۰-۱) [۳].



طرح ۱۰-۱. آمین دار شدن پیری میدین ها

۲-۲-۴-۱- واکنش با معرف های گریزید: ۲، ۴- کلروپیری میدین ها می توانند از طریق واکنش با معرف گریزید آلکیل دار می شوند (۱۱-۱) [۳].



طرح ۱۱-۱. واکنش پیری میدین با استفاده از معرف گریزید

### ۵-۱- 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 متمایل است. اما در آمینو پیری میدین ها این تعادل به سمت ای آمینو پیری میدین ها متمایل نیست (طرح ۱۲-۱) [۴].