



مطالعه ی نظری تعدادی از مشتقات ایمیدازول [۱,۲- a] پیریمیدین: بهینه سازی ساختار، مکانیسم

و طیف سنجی

مریم خاشی*^۱، صفرعلی بیرم آبادی^۲، ابوالقاسم داودنیا^۲، نیلوفر وفایی نژاد^۲

^۱باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

^۲گروه شیمی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۹/۰۶/۲۵، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۹/۰۹/۱۱، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۹/۱۰/۰۳

چکیده

در این تحقیق، از محاسبات نظریه تابعیت چگالی، برای بهینه سازی ساختاری مشتقاتی از ایمیدازول [۱,۲- a] پیریمیدین و مقایسه ی داده های نظری و تجربی طیف های NMR و FTIR استفاده شد. تمام ساختارها با استفاده از روش محاسباتی B3LYP/6-31+G(d,p) بهینه شدند. مقایسه سطح انرژی نشان داد که پیوند هیدروژنی می تواند نقش بسزایی در پایداری ایزومرها داشته باشد. همچنین، انرژی فعال سازی، ثابت تعادل و ثابت سرعت برای سه واکنش توسط بررسی سطح انرژی حالت گذار محاسبه شد. بررسی انرژی فعال سازی و همچنین ثابت سرعت نشان داد که ایزومرهای دارای عامل استر سریع تر از ایزومرهای دارای عامل اسید کربوکسیلیک در واکنش های جانشینی هسته دوستی آسیل شرکت می کنند. همچنین، مقایسه ی داده های نظری و تجربی طیف های NMR و FTIR، تطابق خوبی را با داده های تجربی نشان دادند.

واژه های کلیدی: نظریه تابعیت چگالی، نوآرایی دیمروث، ایمیدازول [۱,۲- a] پیریمیدین، واکنش جانشینی هسته دوستی آسیل

۱. مقدمه

در سال های اخیر مطالعات وسیعی بر روی مشتقات ایمیدازول [۱,۲- a] پیریمیدین انجام شده است. حلقه ی ایمیدازوپیریمیدین را می توان هم از واکنش حلقه زایی بر روی حلقه ی ایمیدازول و هم بر روی حلقه ی پیریمیدین به دست آورد [۶-۱]. مشتقات ایمیدازول [۱,۲- a] پیریمیدین خواص بیولوژیکی خوبی را نظیر ضد قارچ، ضد باکتری، ضد التهاب و بازدارنده از آنزیم از خود نشان

*عهده دار مکاتبات: مریم خاشی

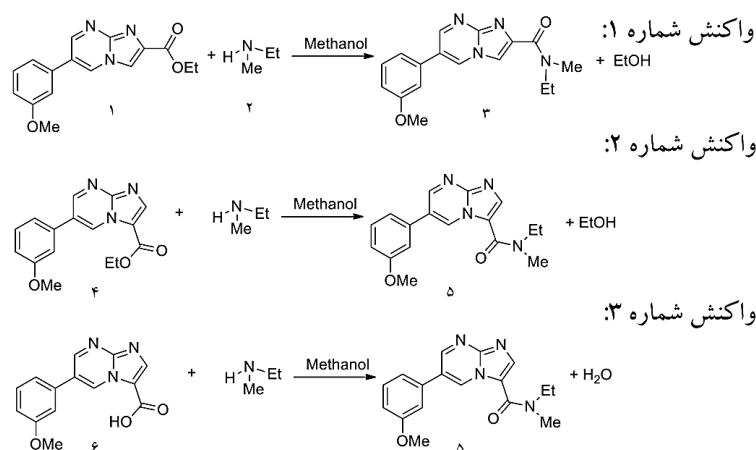
نشانی: گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

پست الکترونیک: E-mail: maryamkhashi@mshdiau.ac.ir

تلفن: ۰۵۱۳۸۴۴۱۳۲۴

دادند [۷-۱۰]. مطالعات نظری متعددی بر روی این نوع ترکیبات انجام شده است [۱۴-۱۱]. در سال ۲۰۱۸ تعدادی از مشتقات ایمیدازو[۱,۲-a]پیریمیدین توسط سه مسیر سنتز شدند [۱۵]. در یک مسیر، ترکیبات ایمیدازو[۱,۲-a]پیریمیدین با گروه عاملی استر سنتز شدند که در ادامه در حضور کلرید کلسیم به عنوان باز ضعیف و واکنشگر آمین، گروه عاملی استر به آمید تبدیل شد. اما در مسیر دیگر، با استفاده از شرایط باز قوی تر مانند سدیم هیدروکسید، نوآرایی دیمروث رخ داد و گروه عاملی استر به اسید کربوکسیلیک تبدیل شد. نوآرایی دیمروث توسط نشاندار کردن اتم نیتروژن در حلقه ی ایمیدازول به اثبات رسید. در ادامه، گروه عاملی اسید کربوکسیلیک در حضور واکنشگر آمین به عامل آمید تبدیل شد. در مسیر سوم هم مشتقاتی از ایمیدازو[۱,۲-a]پیریمیدین با عامل آمید توسط باز ضعیف مشابه مسیر اول سنتز شدند. ساختار تمام ترکیبات به دست آمده توسط طیف سنجی تایید شد.

در این تحقیق، مشتقاتی از ایمیدازو[۱,۲-a]پیریمیدین به همراه واکنش جانشینی هسته دوستی آسیل از مرجع [۱۵] انتخاب شدند (شکل ۱). ساختار هندسی تمام ایزومرها بهینه سازی شد. ساختار حالت گذار برای هر واکنش پیشنهاد شد و مورد ارزیابی قرار گرفت و انرژی ها محاسبه شدند. همچنین داده های طیفی نظری و تجربی با هم مقایسه شدند.



شکل ۱. مسیرهای انتخابی جهت بررسی نظری تعدادی از مشتقات ایمیدازو[۱,۲-a]پیریمیدین

هر سه واکنش از نوع جانشینی هسته دوستی آسیل می باشند. واکنش های شماره ی ۱ و ۳ در مقاله ی اشاره شده انجام شده بود تا دو مشتق از ایزومرهای نوآرایی دیمروث سنتز شوند. به طوری که، با نشان دار کردن اتم نیتروژن قابل شناسایی بودند. همچنین، ایزومر ۳ در محیط بازی قوی مانند: محلول سدیم هیدروکسید در اتانول نوآرایی دیمروث را انجام داد و به ایزومر ۵ تبدیل شد. ایزومرهای ۱ و ۴ و همچنین ایزومرهای ۳ و ۵، ایزومرهای حاصل از نوآرایی دیمروث می باشند. از طرفی، واکنش شماره ی ۲ پیشنهادی بوده و در مقاله گزارش نشده است. هدف از پیشنهاد این واکنش، محاسبه ی انرژی فعال سازی آن و مقایسه ی سینتیکی مسیر سنتزی ۲ با ۳ می باشد.

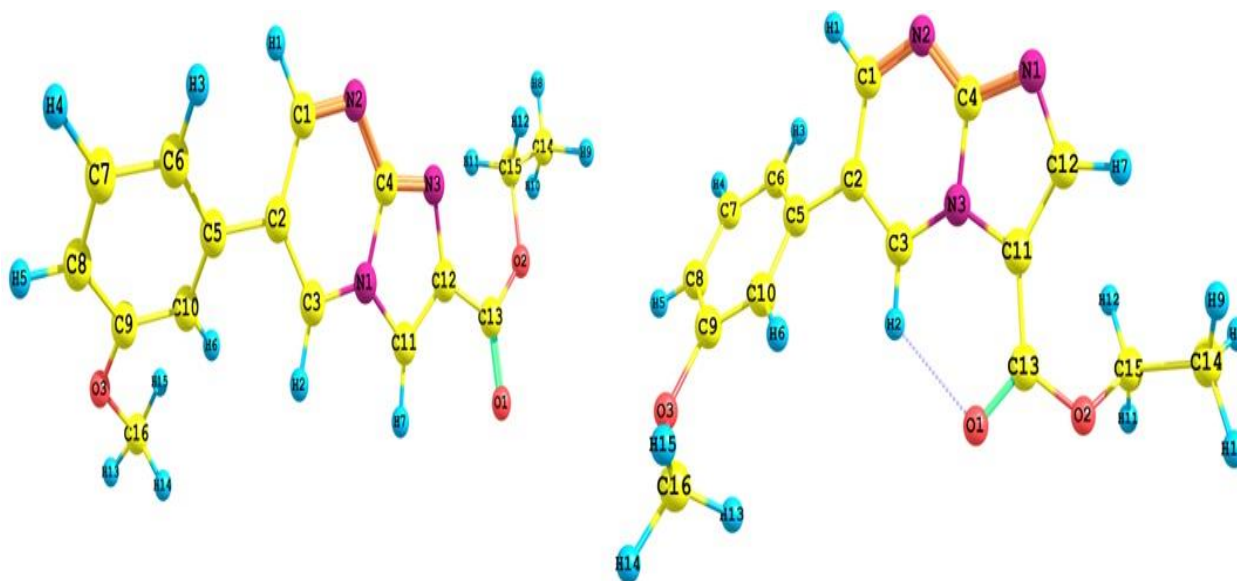
۲. روش های محاسباتی

تمامی ساختارهای گزارش شده در این تحقیق توسط نرم افزار گوسین ۰۹ (Gaussian 09) و با استفاده از نظریه ی تابعیت چگالی (Density Functional Theory) به روش محاسباتی B3LYP/6-31+G(d,p) در فاز حلال متانول در مدل PCM بهینه سازی شدند. حالت گذار برای هر واکنش توسط مدل QST3 بررسی شد. داده های نظری NMR در حلال کلروفرم به دست آمدند.

۳. نتایج و بحث

۳-۱. پارامترهای هندسی

بهینه سازی ساختار در دو گونه ی ۱ و ۴ اطلاعات خوبی را در ارتباط با طول پیوندها و زوایا داده است (شکل ۲).



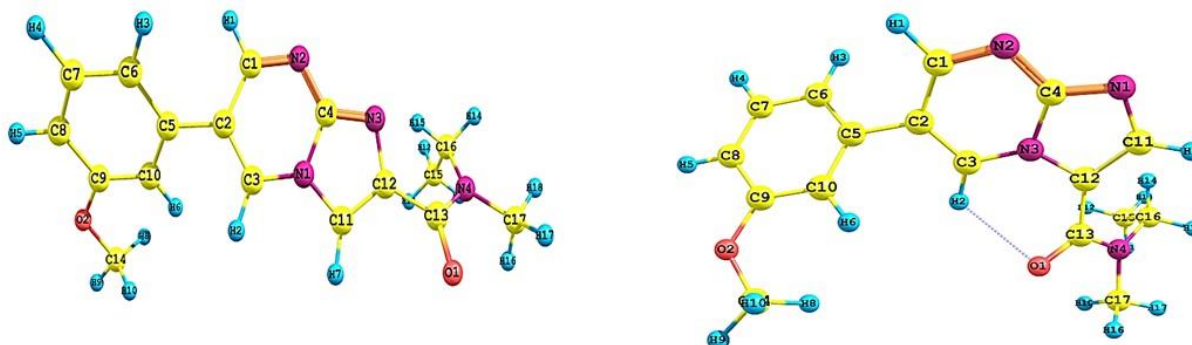
شکل ۲. ساختار بهینه ی ایزومرهای ۱ و ۴

همان طور که در جدول (۱) مشاهده می شود، طول پیوندها و زوایا در هر دو گونه تقریباً یکسان است. به طور مثال: طول پیوند دوگانه ی $C13=O1$ برای هر دو ایزومر حدود $122/1 \text{ \AA}$ می باشد که با مقدار استاندارد $122/1 \text{ \AA}$ مطابقت دارد. همچنین، طول پیوند $C5=C6$ در حلقه ی آروماتیک بنزن حدود $140/1 \text{ \AA}$ می باشد که با مقدار استاندارد آن مطابقت دارد. طول پیوند ساده ی $C9-O3$ حدود $136/1 \text{ \AA}$ می باشد که به دلیل اثرات الکترون دهنده گی گروه $-OCH3$ و رزونانس با حلقه ی بنزن این مقدار به دست آمده است. بررسی زوایا در دو ایزومر ۱ و ۴ نشان می دهد که حلقه ی بنزن به اندازه ی حدود 40° درجه با حلقه ی ایمیدازوپیریمیدین در هر دو ایزومر زاویه دارد ($C3-C2-C5-C10$) همچنین، استخلاف استری در ساختار اول حدود 10° درجه ($C11-C12-C13-O1$) و در ساختار دوم حدود 22° درجه ($C11-C12-C13-O2$) با حلقه ی ایمیدازوپیریمیدین اختلاف زاویه دارد. نتایج نشان می دهند که، حلقه ی ایمیدازوپیریمیدین مسطح بوده و با دو گروه عاملی مسطح دیگر یعنی عامل استر و فنیل زاویه می سازد.

جدول ۱. پارامترهای ساختاری بهینه شده ایزومرهای ۱ و ۴

زاویه دو وجهی (°) در ایزومر			زاویه (°) در ایزومر		طول پیوند (Å) در ایزومر	طول پیوند (Å) در ایزومر		اتم
۴	۱	زاویه دو وجهی	۴	۱		۴	۱	
۱۷۹/۸	۱۸۰	C1-N2-C4-N3	۱۱۷/۳	۱۱۷/۴	۱/۳۲	۱/۳۱	C1-N2	
۱۷۴/۸	-۱۷۸/۲	C4-N3-C12-C13	۱۲۱/۸	۱۲۸	۱/۳۴	۱/۳۵	N2-C4	
-۴۳/۲۵	-۸/۱	C12-C13-O2-C15	۱۱۷/۱۳	۱۱۰/۸	۱/۳۳	۱/۴۱	C4-N1	
-۱۷۳/۱	۱۷۸/۶	N1-C11-C12-C13	۱۳۴/۲	۱۲۲/۵	۱/۴۰	۱/۳۲	C4-N3	
---	۱۸۰	N1-C3-C2-C5	۱۲۰/۶	۱۲۲/۲	---	۱/۳۷	N3-C12	
۱۸۰	۱۸۰	N2-C1-C2-C5	۱۲۵/۶	۱۲۵/۹	۱/۳۹	۱/۳۹	C12-C11	
-۱۷۹/۵	۱۷۹/۳	C2-C5-C10-C9	۱۱۰/۲	۱۰۶/۶	۱/۳۵	۱/۳۷	C11-N1	
-۱۷۹/۸	۱۷۹/۸	C5-C10-C9-O3	۱۲۱/۴	۱۲۶/۴	---	۱/۳۷	N1-C3	
-۰/۷	-۰/۸	C10-C9-O3-C16	۱۲۰	۱۲۰	۱/۳۸	۱/۳۷	C3-C2	
---	-۰/۹	C3-H2-C11-H7	۱۲۴/۱	۱۲۴/۱	۱/۴۸	۱/۴۸	C2-C5	
۱۲۲/۷	-۱۰/۵	C11-H7-O1-C13	۱۱۸/۸	۱۱۸/۸	۱/۴۰	۱/۴۰	C5-C6	
۳۹/۵	-۴۰/۲	C2-C3-C5-C10			۱/۴۰	۱/۴۰	C9-C10	
۱۵۴/۸	-۱۰/۸	C11-C12-C13-O1			۱/۳۶	۱/۳۶	C9-O3	
-۲۲/۸	۱۶۹/۶	C11-C12-C13-O2			۱/۴۳	۱/۴۳	O3-C16	
					۱/۰۹	۱/۰۹	C16-H13	
					۱/۰۸	۱/۰۸	C8-H5	
					۱/۱۰	۱/۰۸	C1-H1	
					۱/۰۸	۱/۰۷	C11-H7	
					۱/۴۶	۱/۴۸	C12-C13	
					۱/۲۲	۱/۲۳	C13-O1	
					۱/۳۵	۱/۳۴	C13-O2	
					۱/۴۶	۱/۴۶	O2-C15	
					---	۲/۸۰	O1-H7	

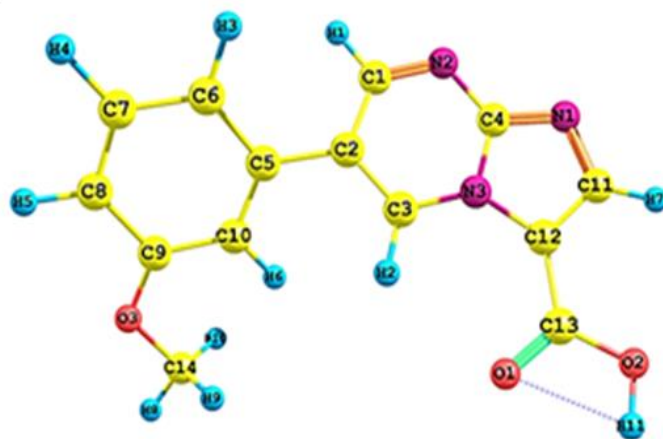
ساختار دو ایزومر ۳ و ۵ هم به همین ترتیب بهینه سازی شده و مورد بررسی قرار گرفته است (شکل ۳).



شکل ۳. ساختارهای بهینه شده ی ایزومرهای ۳ و ۵

این دو ایزومر از واکنش جانشینی هسته دوستی آسیل اتیل متیل آمین به عامل استری در ایزومرهای ۱ و ۴ سنتز شده بودند و دارای یک عامل آمید هستند. جدول پارامترهای ساختاری آن‌ها در ادامه ی متن آمده است. بهینه سازی ساختار در دو ایزومر ۳ و ۵ اطلاعات خوبی را در ارتباط با طول پیوندها و زوایا داده است. همان طور که در جدول (۲) مشاهده می شود، طول پیوندها و زوایا در هر دو ایزومر تقریباً یکسان است. به طور مثال: طول پیوند دوگانه ی $C13=O1$ برای هر دو ایزومر حدود $1/25 \text{ \AA}$ می باشد که با مقدار استاندارد $1/21 \text{ \AA}$ مطابقت دارد. همچنین، طول پیوند $C5=C6$ در حلقه ی آروماتیک بنزن حدود $1/40 \text{ \AA}$ می باشد که با مقدار استاندارد آن مطابقت دارد. طول پیوند ساده ی $C9-O2$ حدود $1/36 \text{ \AA}$ می باشد. بررسی زوایا در دو ایزومر ۳ و ۵ نشان می دهد که در ایزومر ۳ حلقه ی بنزن با حلقه ی ایمیدازوپیریمیدین به اندازه ی حدود 40° درجه زاویه دارد ($C3-C2-C5-C10$). همچنین، استخلاف استری با حلقه ی ایمیدازوپیریمیدین در ساختار اول حدود 31° درجه ($C11-C12-C13-O1$) و در ساختار دوم حدود 35° درجه اختلاف زاویه دارد ($C11-C12-C13-N4$). نتایج نشان می دهند که، حلقه ی ایمیدازوپیریمیدین مسطح بوده به طوری که با استخلاف های متصل به آن زاویه می سازد.

بهینه سازی ساختار ۶ نشان می دهد که، طول پیوند دوگانه ی $C13=O1$ حدود $1/23 \text{ \AA}$ می باشد که با مقدار استاندارد $1/21 \text{ \AA}$ مطابقت دارد. همچنین، طول پیوند $C5=C6$ در حلقه ی آروماتیک بنزن حدود $1/40 \text{ \AA}$ می باشد که با مقدار استاندارد آن مطابقت دارد. طول پیوند ساده ی $C9-O3$ حدود $1/36 \text{ \AA}$ می باشد. بررسی زوایا در ترکیب نشان می دهد که حلقه ی بنزن به اندازه ی حدود 40° درجه با حلقه ی ایمیدازوپیریمیدین زاویه دارد ($C10-C5-C2-C3$). همچنین، استخلاف اسید کربوکسیلیک حدود $0/1^\circ$ درجه با حلقه ی ایمیدازوپیریمیدین اختلاف زاویه دارد ($N3-C12-C13O1$). نتایج نشان می دهند که، حلقه ی ایمیدازوپیریمیدین مسطح بوده به طوری که با استخلاف های متصل به آن زاویه می سازد (شکل ۴).



شکل ۴. ساختار بهینه شده ی ترکیب ۶

جدول ۲. پارامترهای ساختاری بهینه شده ایزومرهای ۳ و ۵

زاویه دو وجهی (°) در ایزومر			زاویه (°) در ایزومر			طول پیوند (Å) در ایزومر		
۵	۳	اتم	۵	۳	اتم	۵	۳	اتم
-۰/۴	۱۷۹/۹	C1-N2-C4-N3	۱۱۷/۴	۱۱۷/۳	C1-N2-C4	۱/۳۲	۱/۳۲	C1-N2
۱۷۲/۶	-۱۷۵/۹	C4-N3-C12-C13	۱۲۱/۶	۱۲۷/۸	N2-C4-N3	۱/۳۴	۱/۳۵	N2-C4
-۲۱/۹	-۱۷/۱	C12-C13-N4-C16	۱۱۱	۱۱۰/۹	N1-C4-N3	۱/۳۵	۱/۴۱	C4-N1
-۱۷۰/۶	۱۷۶/۵	N1-C11-C12-C13	۱۳۳/۷	۱۲۱/۸	C11-C12-C13	۱/۴۱	۱/۳۳	C4-N3
---	۱۷۹/۶	N1-C3-C2-C5	۱۱۹/۵	۱۲۰/۷	C12-C13-N4	۱/۳۹	۱/۳۷	N3-C12
۱۸۰	-۱۷۹/۹	N2-C1-C2-C5	۱۲۵/۶	۱۲۵/۴	C13-N4-C16	۱/۳۹	۱/۳۸	C12-C11
۳۹/۵	-۴۰/۲	C3-C2-C5-C10	۱۱۲/۹	۱۱۲/۹	N4-C16-C15	۱/۳۶	۱/۳۷	C11-N1
-۱۷۹/۴	۱۷۹/۸	C5-C10-C9-O2	۱۲۱/۵	۱۲۱/۷	C3-C2-C5	---	۱/۳۷	N1-C3
-۰/۸	۰/۷	C10-C9-O2-C14	۱۲۰	۱۲۰	C2-C5-C10	۱/۳۸	۱/۳۷	C3-C2
۱۳۸/۷	-۳۱/۴	C11-C12-C13-O1	۱۲۴/۱	۱۲۴/۱	C10-C9-O2	۱/۴۸	۱/۴۸	C2-C5
-۳۵/۳	۱۱۸/۵	C11-C12-C13-N4	۱۱۸/۸	۱۱۸/۸	C9-O2-C14	۱/۴۰	۱/۴۰	C5-C6
-۲۹/۵	---	N1-C11-C13-O1				۱/۴۰	۱/۴۰	C9-C10
						۱/۳۷	۱/۳۶	C9-O2
						۱/۴۳	۱/۴۳	O2-C14
						۱/۰۹	۱/۰۸	C14-H9
						۱/۰۸	۱/۰۸	C8-H5
						۱/۰۹	۱/۰۹	C1-H1
						۱/۰۸	۱/۰۸	C11-H7
						۱/۴۶	۱/۵۰	C12-C13
						۱/۲۵	۱/۲۵	C13-O1
						۱/۳۶	۱/۳۶	C13-N4
						۱/۴۷	۱/۴۷	N4-C16
						---	۲/۹۰	O1-H7

۳-۲. محاسبه سطح انرژی

مقایسه ی سطح انرژی به دست آمده از بهینه سازی ترکیبات بر حسب کیلوکالری بر مول نشان می دهد که، از بین دو ایزومر ۱ و ۴، ایزومر ۴ به اندازه ی ۲۵۸/۷۹ kcal/mol، پایدارتر از ایزومر ۱ می باشد. همچنین، مقایسه ی سطح انرژی دو ایزومر ۳ و ۵ نشان می دهد که، ایزومر ۵ هم به اندازه ی ۲۵۹/۴۵ kcal/mol پایدارتر از ایزومر ۳ است. نزدیکی اتم O₁ به اتم H₂ و تشکیل پیوند هیدروژنی، می تواند دلیلی بر پایداری بیشتر این ایزومر ها باشد.

۳-۳. بررسی داده های تجربی و نظری طیف IR

سه ترکیب ۱ و ۳ و ۶ جهت بررسی طیفی انتخاب، و داده های نظری طیف IR آن ها در جدول (۳) آورده شده است. بررسی طیف نظری IR مربوط به ساختار ۱، دو فرکانس کششی قوی را نشان می دهد. مطابق با جدول (۳)، فرکانس کششی cm^{-1} ۱۲۴۲ مربوط به پیوند C13-O2 و فرکانس کششی cm^{-1} ۱۷۰۶ مربوط به پیوند C13=O1 می باشد. فرکانس کششی گروه کربونیل (C=O) در استرها در محدوده ی cm^{-1} ۱۷۳۰-۱۷۵۰ می باشد. مزدوج شدن گروه کربونیل با پیوند دوگانه و پدیده ی رزونانس یکی از عوامل مهم در کاهش فرکانس کششی گروه کربونیل است. در این ترکیب، عامل استری متصل به حلقه ی آروماتیک می باشد که خود می تواند دلیلی بر کاهش فرکانس به cm^{-1} ۱۷۰۶ باشد. بررسی دیگر داده های نظری IR در جدول (۳)، مطابقت خوبی را برای داده ی نظری با مقدار استاندارد آن ها نشان می دهد. به طور مثال: فرکانس کششی پیوند C14-H10 از نوع آلیفاتیک در ناحیه ی cm^{-1} ۳۰۴۸ و فرکانس کششی پیوند C8-H5 از نوع آروماتیک در ناحیه ی cm^{-1} ۳۲۱۴ ظاهر شده اند. همچنین، پیوند C4=N3 فرکانس cm^{-1} ۱۵۷۰ را نشان داده است. بررسی طیف نظری IR مربوط به ساختار ۳، فرکانس های کششی قوی تا متوسطی را از لحاظ شدت نشان می دهد. مطابق با جدول (۳)، فرکانس کششی cm^{-1} ۱۲۶۴ مربوط به پیوند C9-O2 و فرکانس کششی cm^{-1} ۱۶۳۱ مربوط به پیوند C13=O1 می باشد. فرکانس کششی گروه کربونیل (C=O) در آمیدها در محدوده ی cm^{-1} ۱۶۳۰-۱۶۸۰ ظاهر می شود. بررسی دیگر داده های نظری IR در جدول (۳)، مطابقت خوبی را برای داده ی نظری با مقدار استاندارد آن ها نشان می دهد. به طور مثال: فرکانس کششی پیوند C14-H10 از نوع آلیفاتیک در ناحیه ی cm^{-1} ۳۰۳۲ و فرکانس کششی پیوند C8-H5 از نوع آروماتیک در ناحیه ی cm^{-1} ۳۲۱۴ ظاهر شده اند. همچنین، پیوند C4=N3 فرکانس cm^{-1} ۱۵۶۸ را نشان داده است. بررسی طیف نظری IR مربوط به ساختار ۶، فرکانس های کششی قوی تا متوسطی را از لحاظ شدت نشان می دهد. فرکانس کششی cm^{-1} ۱۱۴۲ مربوط به پیوند C13-O2 و فرکانس کششی cm^{-1} ۱۷۲۲ مربوط به پیوند C13=O1 می باشد. فرکانس کششی گروه کربونیل (C=O) در اسیدهای کربوکسیلیک در محدوده ی cm^{-1} ۱۷۰۰-۱۷۲۵ ظاهر می شود. بررسی دیگر داده های نظری IR، مطابقت خوبی را برای داده ی نظری با مقدار استاندارد آن ها نشان می دهد. به طور مثال: فرکانس کششی پیوند C14-H10 از نوع آلیفاتیک در ناحیه ی cm^{-1} ۳۰۳۲ و فرکانس کششی پیوند C8-H5 از نوع آروماتیک در ناحیه ی cm^{-1} ۳۲۱۳ ظاهر شده اند. همچنین، پیوند C4=N3 فرکانس cm^{-1} ۱۵۷۱ را نشان داده است.

جدول ۳. فرکانس های کششی نظری طیف IR

فرکانس های کششی (ν) نظری پیوند در ساختار (cm ⁻¹)			پیوند
۶	۳	۱	
---	---	۱۰۴۱	C15-O2
۱۱۴۲	---	۱۲۴۲	C13-O2
۱۵۴۳	۱۵۶۵	۱۵۵۴	C11-C12
۱۵۷۱	۱۵۶۸	۱۵۷۰	C4=N3
۱۶۲۸	۱۶۲۸	۱۶۲۸	C8=C9
۱۶۳۹	۱۶۳۹	۱۶۳۸	C6=C7
۱۶۶۱	۱۶۶۷	۱۶۶۸	C2=C3
۱۷۲۲	۱۶۳۳	۱۷۰۶	C13=O1
---	---	۳۰۳۲	C16-H13
۳۰۳۲	۳۰۳۲	۳۰۴۸	C14-H10
---	۳۰۴۰	۳۰۹۶	C15-H11
۳۲۱۳	۳۲۱۴	۳۲۱۴	C8-H5
۳۲۶۱	۳۲۴۴	۳۲۳۹	C3-H2
۳۲۶۵	۳۳۰۲	۳۳۰۶	C11-H7
---	۳۰۴۵	---	C17-H16
---	۳۰۵۸	---	C16-H14
۳۷۵۲	---	---	OH

۳-۴. بررسی داده های تجربی و نظری طیف ¹HNMR و ¹³CNMR

طیف نظری ¹HNMR ساختار ۱، پیک هایی را در ناحیه ی $\delta=1-2$ ppm نشان می دهد. این پیک ها مربوط به پروتون های آلیفاتیک گروه متیل (C14-H8,9,10) می باشد که مطابقت خوبی را با مقدار تجربی آن نشان داده است (جدول ۴). پیک های ناحیه ی $\delta=3-5$ ppm مربوط به پروتون های -OCH₂- و -OCH₃ می باشند که به دلیل اتصال اتم کربن به اتم اکسیژن الکترونگاتیو به سمت میدان ضعیف تر جابه جا شده اند. پروتون های ناحیه ی $\delta=7-8$ ppm مربوط به حلقه ی بنزن (H3, H4) و پروتون های ناحیه ی $\delta=8-9$ ppm مربوط به پروتون های حلقه ی هتروسیکل ایمیدازوپیریمیدین (H1, H2, H7) می باشند. داده های ¹³CNMR تجربی این ترکیب، تعداد ۱۶ نوع کربن را نشان می دهد که مطابقت خوبی را با داده های نظری دارد. به طور مثال: C13=O1 در طیف تجربی در ناحیه ی حدود ۱۶۳ ppm دیده شده است که با مقدار ۱۶۰ ppm نظری مطابقت

خوبی را نشان می دهد. همچنین، $C9-O3$ بعد از کربن گروه کربونیل مقدار جا به جایی شیمیایی بیشتری را نشان می دهد. در طیف تجربی مقدار 160 ppm و در داده های نظری مقدار 158 ppm را نشان داده است. دلیل جا به جایی این کربن به سمت میدان های کم الکترون به دلیل الکترون گاتیوی بالای اکسیژن می باشد.

طیف نظری $^1\text{H NMR}$ ساختار ۳، پیک های را در ناحیه $1-2 \text{ ppm}$ نشان می دهد. این پیک ها مربوط به پروتون های آلیفاتیک گروه متیل ($C17-H16,17,18$) می باشد که مطابقت خوبی را با مقدار تجربی آن نشان داده است. پیک های ناحیه $3-5 \text{ ppm}$ مربوط به پروتون های $-NCH_3$ و $-NCH_2-$ و $-OCH_3$ می باشند که به دلیل اتصال کربن به اتم های اکترون گاتیو نیتروژن و اکسیژن به سمت میدان ضعیف تر شیف پیدا کرده اند. پیک های ناحیه $7-8 \text{ ppm}$ مربوط به پروتون های حلقه ی بنزن ($H3, H4, H5, H6$) و پیک های ناحیه $8-9 \text{ ppm}$ مربوط به پروتون های حلقه ی هتروسیکل ایمیدازوپیریمیدین ($H1, H2, H7$) می باشند. داده های $^{13}\text{C NMR}$ تجربی این ترکیب، تعداد ۱۷ نوع کربن را نشان می دهد که مطابقت خوبی را با داده های نظری دارد. به طور مثال: $C13=O1$ در طیف تجربی در ناحیه 163 ppm دیده شده است که با مقدار 161 ppm نظری مطابقت خوبی را نشان می دهد. همچنین، $C9-O2$ بعد از کربن گروه کربونیل مقدار جا به جایی شیمیایی بیشتری را نشان می دهد. در طیف تجربی مقدار 160 ppm و در داده های نظری مقدار 157 ppm را نشان داده است. $^1\text{H NMR}$ ساختار ۵، پیک هایی را در ناحیه $1-2 \text{ ppm}$ نشان می دهد. این پیک ها مربوط به پروتون های آلیفاتیک گروه متیل ($C17-H16,17,18$) می باشد که مطابقت خوبی را با مقدار تجربی آن نشان داده است. پیک های ناحیه $3-5 \text{ ppm}$ مربوط به پروتون های $-NCH_3$ و $-NCH_2-$ و $-OCH_3$ می باشند که به دلیل اتصال کربن به اتم های نیتروژن و اکسیژن الکترون گاتیو به سمت میدان ضعیف تر شیف پیدا کرده اند. پیک های ناحیه $7-8 \text{ ppm}$ مربوط به حلقه ی بنزن ($H3, H4, H5, H6$) و پیک های ناحیه $8-9 \text{ ppm}$ مربوط به پروتون های حلقه ی هتروسیکل ایمیدازوپیریمیدین ($H1, H2, H7$) می باشد. داده های $^{13}\text{C NMR}$ تجربی این ترکیب، تعداد ۱۷ نوع کربن را نشان می دهد که مطابقت خوبی را با داده های نظری دارد. به طور مثال: $C13=O1$ در طیف تجربی در ناحیه 161 ppm دیده شده است که با مقدار 158 ppm نظری مطابقت خوبی را نشان می دهد. همچنین، $C9-O2$ بعد از کربن گروه کربونیل مقدار جا به جایی شیمیایی بیشتری را نشان می دهد. در طیف تجربی مقدار 160 ppm و در داده های نظری مقدار 157 ppm را نشان داده است.

بررسی داده های تجربی $^1\text{H NMR}$ در دو ایزومر ۳ و ۵ که هر دو ایزومرهای نوآرایی دیمروث می باشند، نشان از تفاوت محسوس جا به جایی شیمیایی در اتم H_2 دارند. مقدار جا به جایی شیمیایی تجربی اتم H_2 در ایزومر ۳ برابر $8/58 \text{ ppm}$ و برای ایزومر ۵ برابر $8/90 \text{ ppm}$ ثبت شده است. این تفاوت در داده های نظری $^1\text{H NMR}$ این دو ایزومر هم دیده می شود. مقدار جا به جایی شیمیایی نظری اتم H_2 در ایزومر ۳ برابر $9/09 \text{ ppm}$ و برای ایزومر ۵ برابر $9/91 \text{ ppm}$ می باشد. بررسی ساختار بهینه شده ی این دو ترکیب

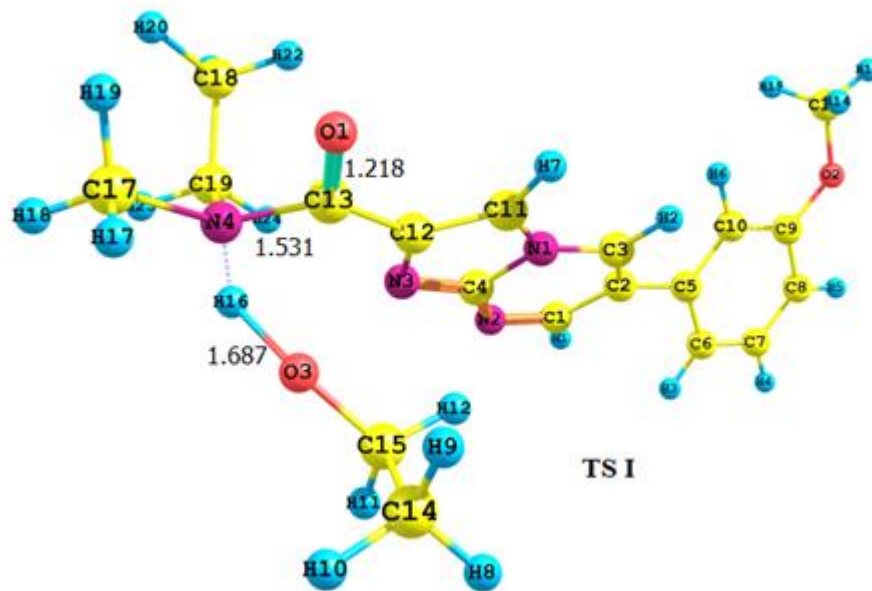
نشان می دهد که، در ایزومر ۵ اتم H_2 با $O1$ در گروه کربونیل پیوند هیدروژنی دارد به طوری که در ایزومر ۳ این امکان وجود نداشته در نتیجه مقدار جا به جایی شیمیایی اتم H_2 در ایزومر ۵ بیشتر و به سمت ناحیه ی کم الکترون تر است.

جدول ۴. داده های تجربی و نظری طیف های 1H NMR و ^{13}C NMR

1H NMR						^{13}C NMR							
۱		۳		۵		۱		۳		۵			
اتم	تجربی	نظری	تجربی	نظری	تجربی	نظری	اتم	تجربی	نظری	تجربی	نظری		
H1	۸/۹۰	۹/۲۴	۸/۸۴	۹/۱۵	۹/۶۸	۹/۱۶	C1	۱۵۲/۸۰	۱۵۸/۷۲	۱۵۱/۰۰	۱۴۷/۵۲	۱۵۲/۰۰	۱۴۸/۰۰
H2	۸/۵۷	۹/۰۲	۸/۵۸	۹/۰۲	۸/۹۰	۹/۹۱	C2	۱۲۴/۶۰	۱۲۶/۰۹	۱۲۴/۰۰	۱۲۵/۱۳	۱۲۴/۰۰	۱۲۴/۸۰
H3	۷/۴۴	۷/۶۹	۷/۴۴	۷/۶۵	۷/۱۸	۷/۶۳	C3	۱۳۰/۸۰	۱۳۸/۵۳	۱۳۰/۰۰	۱۲۸/۲۹	۱۳۳/۰۰	۱۳۱/۱۵
H4	۷/۰۱	۸/۰۰	۷/۰۰	۷/۹۱	۷/۴۰	۷/۹۱	C4	۱۴۷/۶۰	۱۴۳/۹۰	۱۴۳/۰۰	۱۴۳/۱۶	۱۴۹/۰۰	۱۴۶/۶۷
H5	۷/۱۴	۷/۵۶	۷/۱۵	۷/۵۵	۷/۱۲	۷/۵۴	C5	۱۳۴/۹۰	۱۳۴/۸۳	۱۳۵/۰۰	۱۳۵/۶۵	۱۳۵/۰۰	۱۳۵/۷۸
H6	۷/۰۸	۷/۲۳	۷/۰۸	۷/۲۷	۶/۹۶	۷/۴۵	C6	۱۱۵/۵۰	۱۱۶/۲۷	۱۱۹/۰۰	۱۱۶/۱۷	۱۱۶/۰۰	۱۱۵/۹۳
H7	۸/۱۸	۸/۸۰	۸/۱۳	۸/۴۴	۸/۱۵	۸/۴۰	C7	۱۳۰/۵۰	۱۲۷/۴۷	۱۳۰/۰۰	۱۲۷/۵۶	۱۳۰/۰۰	۱۲۷/۱۶
H8	۱/۴۵	۱/۵۱	۳/۸۸	۴/۰۶	۳/۸۶	۴/۲۰	C8	۱۱۴/۴۰	۱۱۵/۰۳	۱۱۵/۰۰	۱۱۴/۵۳	۱۱۴/۰۰	۱۱۴/۳۸
H9	۱/۴۵	۱/۸۳	۳/۸۸	۴/۴۴	۳/۸۶	۴/۴۷	C9	۱۶۰/۰۶	۱۵۸/۰۲	۱۶۰/۰۵	۱۵۷/۸۹	۱۶۰/۰۰	۱۵۷/۹۲
H10	۱/۴۵	۱/۷۰	۳/۸۸	۴/۰۹	۳/۸۶	۴/۱۵	C10	۱۱۳/۲۰	۱۰۰/۲۵	۱۱۳/۰۰	۱۱۰/۲۵	۱۱۳/۰۰	۱۱۰/۶۴
H11	۴/۴۷	۵/۲۰	۱/۳۱	۱/۶۷	۱/۳۲	۱/۷۸	C11	۱۱۹/۵۰	۱۱۶/۴۷	۱۱۴/۰۰	۱۱۲/۱۱	۱۱۹/۰۰	۱۱۶/۴۷
H12	۴/۴۷	۵/۷۷	۱/۳۱	۱/۰۸	۱/۳۲	۱/۰۸	C12	۱۳۸/۶۰	۱۳۸/۵۲	۱۴۶/۰۰	۱۴۳/۷۸	۱۳۹/۰۰	۱۳۷/۳۷
H13	۳/۸۸	۴/۴۹	۱/۳۱	۰/۹۶	۱/۳۲	۱/۱۹	C13	۱۶۳/۰۰	۱۶۰/۸۱	۱۶۳/۰۶	۱۶۱/۷۲	۱۶۱/۰۰	۱۵۸/۲۱
H14	۳/۸۸	۴/۰۹	۴/۱۵	۳/۴۳	۳/۶۸	۴/۶۷	C14	۱۴/۵۰	۱۷/۳۳	۵۵/۰۰	۴۴/۸۱	۵۵/۰۰	۵۴/۸۲
H15	۳/۸۸	۴/۰۶	۴/۱۵	۵/۹۰	۳/۶۸	۳/۶۴	C15	۶۱/۶۰	۶۲/۲۰	۱۴/۰۰	۱۵/۰۶	۱۳/۰۰	۱۵/۴۹
H16	---	---	۳/۵۹	۳/۳۸	۳/۲۶	۳/۹۳	C16	۵۵/۶۰	۴۴/۸۵	۴۵/۰۰	۴۹/۰۲	۴۴/۰۰	۴۰/۴۰
H17	---	---	۳/۵۹	۳/۹۲	۳/۲۶	۲/۷۸	C17	---	---	۳۶/۰۰	۳۵/۹۷	۳۵/۰۰	۳۴/۱۸
H18	---	---	۳/۵۹	۲/۶۹	۳/۲۶	۳/۳۶	---	---	---	---	---	---	---

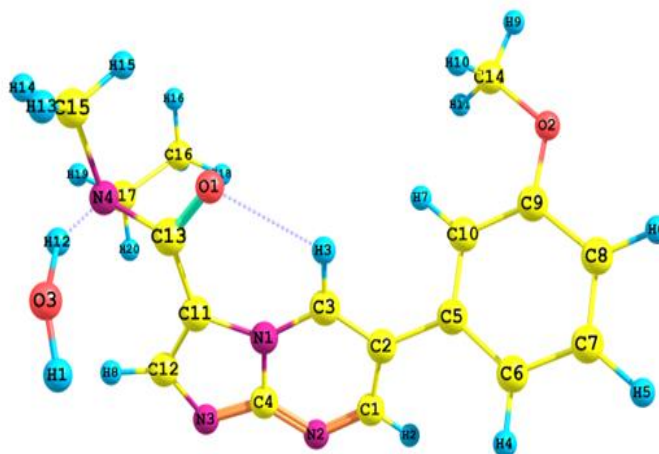
۳-۵. واکنش جانشینی هسته دوستی آسیل: بررسی مکانیسم، حالت گذار و انرژی فعال سازی

ساختار بهینه شده ی حالت گذار TS I برای واکنش شماره ی ۱ افزایش هسته دوستی آسیل در شکل (۵) آمده است. بررسی طول پیوندهای این ساختار نشان می دهد که، طول پیوند $C13-O3$ که قبلا یک پیوند استری بوده است، افزایش یافته و از $1/34$ آنگستروم به $2/28$ آنگستروم رسیده است. به طوری که در حال شکسته شدن است و پیوند جدید آمیدی $C13-N4$ با طول $1/53$ آنگستروم در حال تشکیل شدن است. ساختار حالت گذار شباهت بسیار زیادی به محصول واکنش را دارد. همچنین ساختار حالت گذار نشان می دهد که با خروج اتانول پیوند $C13=O1$ دوباره به حالت دوگانه با هیبرید sp^2 با طول $1/22$ آنگستروم بر می گردد.



شکل ۵. ساختار بهینه شده ی حالت گذار TS I برای واکنش شماره ۱

ساختار بهینه شده ی حالت گذار TS III برای واکنش افزایش هسته دوستی آسیل شماره ی ۳ در شکل (۶) آمده است. بررسی طول پیوندهای این ساختار نشان می دهد که، طول پیوند $C13-O3$ که قبلا یک عامل اسیدی بوده است، افزایش یافته و از $1/35$ آنگستروم به $2/22$ آنگستروم رسیده است به طوری که در حال شکسته شدن است و پیوند جدید آمیدی $C13-N4$ با طول $1/55$ آنگستروم در حال تشکیل شدن است. ساختار حالت گذار شباهت بسیار زیادی به محصول واکنش را دارد. همچنین ساختار حالت گذار نشان می دهد که با خروج مولکول آب، پیوند $C13=O1$ دوباره به حالت دو گانه با هیبرید sp^2 با طول $1/22$ آنگستروم بر می گردد.



شکل ۶. ساختار بهینه شده ی حالت گذار TS III برای واکنش شماره ی ۳

بررسی مقادیر انرژی فعال سازی در سه واکنش افزایش هسته دوستی آمین به گروه کربونیل نشان می دهد که سرعت واکنش افزایش هسته دوستی در واکنش های ۱ و ۲ بیشتر از واکنش ۳ می باشد (جدول ۵). دلیل این افزایش نوع واکنش دهنده ی کربونیل دار می باشد. در واکنش های شماره ی ۱ و ۲، واکنش دهنده دارای گروه کربونیل استری و در واکنش شماره ی ۳، از نوع اسید کربوکسیلیک می باشد. با توجه به مکانیسم واکنش، خروج گروه ترک شونده ی آلوکوسی (-OEt) راحت از هیدروکسیل (-OH) می باشد. در واقع، گروه های آلوکوسی ترک شونده های بهتری نسبت به هیدروکسیل هستند. مقدار منفی تغییرات انتالی نشان می دهد که هر سه واکنش گرمازا هستند. مقادیر $\Delta G < 0$ نشان می دهند که واکنش ها به صورت خود به خودی انجام پذیر می باشند. مقادیر ثابت تعادل بیان می کنند که هر سه واکنش به سمت محصول پیش می روند و برگشت ناپذیرند. علاوه بر این، مقادیر ثابت سرعت رفت بزرگتر از برگشت می باشند.

جدول ۵. مقادیر انرژی، ثابت سرعت و ثابت تعادل واکنش ها در فاز حلال (متانول)

مقادیر برحسب کیلوژول برمول (kJ/mol)										
شماره واکنش	ΔE_a	ΔH	ΔG	ΔH_f^\ddagger	ΔH_r^\ddagger	ΔG_f^\ddagger	ΔG_r^\ddagger	k_{eq}	k_f	k_r
۱	۱۳۳/۸۳	-۴۶/۶۷	-۴۰/۲۲	۱۲۸/۴۵	۱۷۸/۱۲	۱۵۶/۶۶	۱۹۶/۸۸	$11/05 \times 10^6$	$3/7 \times 10^{-24}$	$1/07 \times 10^{-22}$
۲	۱۴۲/۵۸	-۴۵/۴۸	-۳۸/۸۳	۱۳۷/۸۳	۱۸۳/۳۱	۱۶۱/۲۶	۲۰۰/۱۰	$6/3 \times 10^6$	$1/07 \times 10^{-25}$	$1/54 \times 10^{-23}$
۳	۱۵۱/۴۰	-۴۱/۹۱	-۳۵/۶۵	۱۴۷/۰۲	۱۸۸/۹۴	۱۷۲/۲۲	۲۰۷/۸۷	$17/50 \times 10^6$	$3/07 \times 10^{-27}$	$9/90 \times 10^{-25}$
مقادیر برحسب کیلوکالری برمول (kcal/mol)										
شماره واکنش	ΔE_a	ΔH	ΔG	ΔH_f^\ddagger	ΔH_r^\ddagger	ΔG_f^\ddagger	ΔG_r^\ddagger	k_{eq}	k_f	k_r
۱	۳۲/۰۲	-۱۱/۹۰	-۹/۶۲	۳۰/۷۳	۴۲/۶۱	۳۷/۴۸	۴۷/۱۰	$11/10 \times 10^6$	$3/5 \times 10^{-24}$	$1/02 \times 10^{-22}$
۲	۳۴/۱۱	-۱۰/۸۸	-۹/۳۰	۳۳/۰۰	۴۳/۸۵	۳۸/۶۰	۴۷/۱۸۷	$6/50 \times 10^6$	$1/04 \times 10^{-25}$	$1/50 \times 10^{-23}$
۳	۳۶/۲۲	-۱۰/۰۳	-۸/۵۳	۳۵/۱۷	۴۵/۲۰	۴۱/۲۰	۴۹/۷۳	$17/70 \times 10^6$	$3/00 \times 10^{-27}$	$9/60 \times 10^{-25}$

۴. نتیجه گیری

هدف از انجام این پروژه بررسی نظری تعدادی از مشتقات ایمیدازول [۱، ۲-a] پیریمیدین به همراه واکنش های آن ها بوده است. این بررسی ها شامل بهینه سازی ساختارها، مطالعه سطح انرژی و مقایسه ی داده های تجربی و نظری IR و NMR بودند. نتایج به دست آمده از محاسبات نظری تطابق خوبی را با داده های تجربی نشان دادند. مقایسه ی سطح انرژی نشان داد که پیوند هیدروژنی می تواند نقش بسزایی در پایداری دو ایزومر حاصل از نوآرایی دیمروث (۱ و ۴) داشته باشد. بررسی انرژی فعال سازی برای سه واکنش افزایش هسته دوستی نشان داد که واکنش اتیل متیل آمین (۲) با ایزومرهای دارای عامل استری (۱ و ۴) بسیار سریع تر از واکنش آن

با ترکیب دارای عامل اسید کربوکسیلیک (۶) پیش می رود. این نتیجه نشان می دهد که خروج گروه ترک شونده ی اتوکسی بسیار راحت تر هیدروکسیل می باشد. مقادیر انتالی نشان از گرما زا بودن واکنش ها دارند. مقادیر انرژی آزاد گیبس نشان دادند که، برای انجام واکنش شماره ۳ انرژی بیشتری مورد نیاز است و علامت منفی آن نشان از خودبه خودی بودن واکنش ها بود. مقادیر ثابت تعادل نشان دادند که هر سه واکنش در جهت محصول پیش می روند و برگشت ناپذیرند. علاوه بر این، مقادیر ثابت تعادل رفت بزرگتر از برگشت بودند. در کل نتایج حاصل از محاسبات نظری با نتایج تجربی تطابق بسیار نزدیک و خوبی داشتند.

۵. مراجع

- [1] Verma, P., Pal, S., Chauhan, S., Mishra, A., Sinha, I., Singh, S., & Srivastava, V. (2020). Starch functionalized magnetite nanoparticles: A green, biocatalyst for one-pot multicomponent synthesis of imidazopyrimidine derivatives in aqueous medium under ultrasound irradiation. *Journal of Molecular Structure*, 1203, 127410.
- [2] Shaaban, M. R. (2013). Microwave assisted synthesis of bis and tris (ω -bromoacetophenones): versatile precursors for novel bis (imidazo [1, 2-a] pyridines), bis (imidazo [1, 2-a] pyrimidines) and their tris-analogs. *Chemistry Central Journal*, 7(1), 1-8.
- [3] Gómez-García, O., Andrade-Pavón, D., Campos-Aldrete, E., Ballinas-Indilí, R., Méndez-Tenorio, A., Villa-Tanaca, L., & Álvarez-Toledano, C. (2018). Synthesis, molecular docking, and antimycotic evaluation of some 3-acyl imidazo [1, 2-a] pyrimidines. *Molecules*, 23(3), 599.
- [4] Akbari A, Dekamin MG, Yaghoubi A, Naimi-Jamal MR. Novel magnetic propylsulfonic acid-anchored isocyanurate-based periodic mesoporous organosilica (Iron oxide@PMO-ICS-PrSO₃H) as a highly efficient and reusable nanoreactor for the sustainable synthesis of imidazopyrimidine derivatives. *Scientific Reports*. (2020);10(1):10646
- [5] Kamal, A., Kumar, G. B., Nayak, V. L., Reddy, V. S., Shaik, A. B., & Reddy, M. K. (2015). Design, synthesis and biological evaluation of imidazopyridine/imidazopyrimidine-benzimidazole conjugates as potential anticancer agents. *MedChemComm*, 6(4), 606-612.
- [6] Tran, P. H., Bui, T. P. T., Lam, X. Q. B., & Nguyen, X. T. T. (2018). Synthesis of benzo [4, 5] imidazo [1, 2-a] pyrimidines and 2, 3-dihydroquinazolin-4 (1 H)-ones under metal-free and solvent-free conditions for minimizing waste generation. *RSC advances*, 8(63), 36392-36399.
- [7] Rival, Y., GRASSY, G., & MICHEL, G. (1992). Synthesis and antibacterial activity of some Imidazo [1, 2- α] pyrimidine derivatives. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 40(5), 1170-1176.
- [8] Mantipally, M., Gangireddy, M. R., Gundla, R., Badavath, V. N., Mandha, S. R., & Maddipati, V. C. (2019). Rational design, molecular docking and synthesis of novel homopiperazine linked imidazo [1, 2-a] pyrimidine derivatives as potent cytotoxic and antimicrobial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 29(16), 2248-2253.
- [9] Sharma, N., Kumar, S., Maurya, I. K., Bhasin, K. K., Verma, A., Wangoo, N., ... & Sharma, R. K. (2016). Synthesis, structural analysis, antimicrobial evaluation and synergistic studies of imidazo [1, 2-a] pyrimidine chalcogenides. *RSC advances*, 6(115), 114224-114234.
- [10] Chen, X., Xu, W., Wang, K., Mo, M., Zhang, W., Du, L., ... & Shen, J. (2015). Discovery of a novel series of imidazo [1, 2-a] pyrimidine derivatives as potent and orally bioavailable lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 58(21), 8529-8541.
- [11] Farag, A. M., & Fahim, A. M. (2019). Synthesis, biological evaluation and DFT calculation of novel pyrazole and pyrimidine derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1179, 304-314.
- [12] Zhang, X., & Geng, Z. (2016). Mechanism of the gold (I)-catalyzed synthesis of imidazo-

pyrimidines and imidazo-pyrazines via [3+ 2] dipolar cycloaddition: a DFT study. *RSC advances*, 6(67), 62099-62108.

[13] Semire, B., & Odunola, A. O. (2013). DENSITY FUNCTIONAL THEORY OF THE EFFICIENCIES OF 2-PHENYLIMIDAZO [1, 2-A] PYRIDINE AND 2-(M-METHOXYPHENYL) IMIDAZO [1, 2-A] PYRIMIDINE. *Chemistry*, 22(6).

[14] Fahim, A. M., Tolan, H. E., Awad, H., & Ismael, E. H. (2021). Synthesis, antimicrobial and antiproliferative activities, molecular docking, and computational studies of novel heterocycles. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 1-17.

[15] Chatzopoulou, M., Martínez, R. F., Willis, N. J., Claridge, T. D., Wilson, F. X., Wynne, G. M., ... & Russell, A. J. (2018). The Dimroth rearrangement as a probable cause for structural misassignments in imidazo [1, 2-a] pyrimidines: A 15N-labelling study and an easy method for the determination of regiochemistry. *Tetrahedron*, 74(38), 5280-5288.

Theoretical Study of Some Imidazo[1,2-a]Pyrimidines: Structural Optimization, Mechanism and Spectroscopy

Maryam Khashi^{1*}, Safar Ali Beyramabadi², Abolghasem Davoodnia², Niloofar Vafaenejad²

¹Young Researchers and Elite Club, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

²Department of Chemistry, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Submitted: 15 September 2020, Revised: 01 December 2020, Accepted: 23 December 2020

Abstract

In this research, density functional theory calculations were used to optimize the structure of imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives and for comparing the theoretical and experimental data of NMR and FTIR spectra. All structures were optimized using the B3LYP/6-31+G(d,p) computational level. Comparison of energy levels showed that the hydrogen bonds can play an important role in the stability of isomers. Also, the activation energy of the three reactions was calculated by evaluation of the transition state energy. The study of the activation energy showed that isomers with ester functional group were participated faster than isomers with carboxylic acid functional group in the reactions of nucleophilic acyl substitution. Also, comparison of theoretical and experimental data of NMR and FTIR spectra showed good agreement with experimental data.

Keywords: Density Functional Theory, rearrangement, Dimroth, Imidazo[1,2-a]pyrimidine, Nucleophilic Acyl substitution.

*Corresponding author: Maryam Khashi

Address: Department of Chemistry, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Tel: 05138441324

E-mail: maryamkhashi@mshdiau.ac.ir