

سنتر آسان و کارآمد ایمیدازول تیون‌های چهار استخلافی با استفاده از کمپلکس جدیدی از کبالت به عنوان کاتالیست تحت شرایط بدون حلال

صادق علامه*، مریم جباری، محمد شاکر

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

چکیده: در این پژوهش، یک روش سنتزی تک ظرف، سه جزئی، کارآمد و سازگار با محیط زیست جهت تهیه چندین ایمیدازول تیون با استفاده از کاتالیست جدیدی از کبالت ارائه گردیده است. کاتالیست مورد استفاده در این واکنش یک کمپلکس از کبالت (II) بر پایه لیگاند ۵-نیترو- N^1 -(پیریدین-۲-یل)متیلن)بنزن-۱،۲-دی آمین می باشد، که برای اولین بار در سنتر ایمیدازول تیون‌های چهار استخلافی به کار رفته است. واکنش تحت شرایط بدون حلال و با واکنش‌گرهای بنزوئین، آریل ایزوتیوسیانات‌های گوناگون و آمین‌های آروماتیک نوع اول متفاوت، در حضور مقدار بهینه از کاتالیست انجام شد. از مزایای این سنتر می‌توان به روش کار آسان، زمان کوتاه واکنش، بهره بالای محصولات، قابلیت بازیافت کاتالیست و عدم استفاده از حلال‌های سمی و خطرناک اشاره کرد.

واژگان کلیدی: ایمیدازول تیون، کمپلکس کبالت، واکنش سه جزئی، کاتالیست قابل بازیافت

KEYWORDS: Imidazolethione, Cobalt Complex, Three-component Reaction, Reusable Catalyst

مقدمه

در یک ظرف هستند که به طور متوالی با یکدیگر واکنش می‌دهند تا محصولی را تولید کنند که شامل بخش‌های اساسی از تمام واکنش‌گرها است [۵-۷].

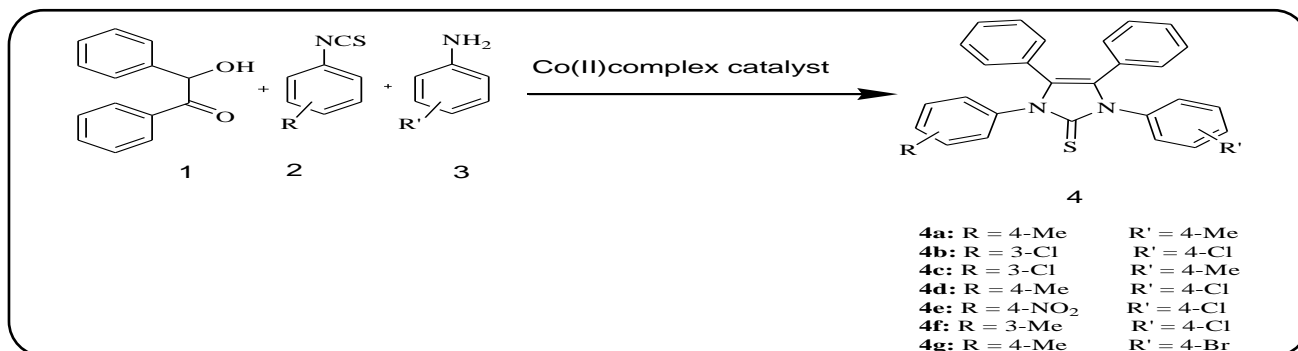
انتشار گسترده هسته ایمیدازول در ترکیبات فعال دارویی باعث ایجاد انگیزه در ارائه روش‌های سنتزی متفاوتی برای این هتروسیکل‌ها شده است [۸ و ۹] و روش‌های زیادی برای سنتز مشتقات ایمیدازول در حضور کاتالیست‌های متعددی از جمله: L-پرولین [۱۰]، $ZrCl_4$ [۱۱]، $HClO_4/SiO_2$ [۱۲]، BF_3/SiO_2 [۱۳]، $Yb(OTf)_3$ [۱۴]، هتروپولی اسیدها [۱۵] و مایعات یونی [۱۶] در مقالات علمی گزارش شده است. بسیاری از روش‌های گزارش شده برای سنتز ایمیدازول‌ها دارای معایب

در چند دهه اخیر توجه زیادی به کاربرد کاتالیست‌های ناهمگن و قابل بازیافت در سنتزهای آلی معطوف شده است، به این دلیل که کاربرد این کاتالیست‌ها بسیار آسان بوده و در پایان کار به راحتی و با صاف کردن ساده از مخلوط واکنش جدا می‌شوند و نسبت سطح به حجم در آن‌ها بالا می‌باشد [۱].

امروزه واکنش‌های چند جزئی به ابزاری بسیار با ارزش برای سنتز ترکیبات آلی و داروها در شیمی مدرن تبدیل شده‌اند، زیرا می‌توانند با ادغام چندین مرحله از واکنش بدون جداسازی واسطه‌ها یا تغییر در شرایط واکنش، میزان کارایی را افزایش دهند [۲-۴]. واکنش‌های چند جزئی شامل سه یا تعداد بیش‌تری از واکنش‌گرها

*E-mail: allameh0161@mshdiau.ac.ir, sadegh_allameh@yahoo.com

* عهده‌دار مکاتبات



شکل ۱- سنتز ایمیدازول تیون‌های چهار استخلافی با استفاده از کمپلکس کبالت (II) به عنوان کاتالیست

و محدودیت‌هایی از قبیل، شرایط سخت واکنش، زمان طولانی فرآیند، بازده پایین محصولات و پر هزینه بودن تهیه کاتالیست‌ها می‌باشند. در نتیجه گسترش و ارائه روش‌های سنتزی آسان، کارآمد، سازگار با محیط زیست و دارای بازده بالا برای تولید این ترکیبات به شدت مورد نیاز است. در ادامه پژوهش در زمینه ارائه و گسترش روش‌های جدید برای سنتز ترکیبات هتروسیکل خصوصا سنتز محصولات گوگرد دار [۳ و ۱۷]، برای ما جالب بود تا نقش کاتالیستی کمپلکس جدیدی از کبالت (II) را در سنتز تعدادی از مشتقات ایمیدازول تیون بررسی کنیم. بررسی مقالات علمی نشان داد که تا کنون از این کمپلکس به عنوان کاتالیست در سنتز ایمیدازول تیون‌ها استفاده نشده است. از جمله مزیت‌های این روش می‌توان به بازده بالای واکنش، غیر سمی بودن کاتالیست و قابلیت بازیافت و استفاده مجدد از آن اشاره کرد. در این پژوهش یک روش موثر و سازگار با محیط زیست برای سنتز ایمیدازول تیون‌ها در حضور کاتالیست کمپلکس کبالت را گزارش می‌کنیم (شکل ۱).

روش تهیه کاتالیست
روش تهیه شیف باز (E)-۵-نیترو-N^۱-(پیریدین-۲-ایل) متیلن بنزن-۲،۱-دی آمین به عنوان لیگاند

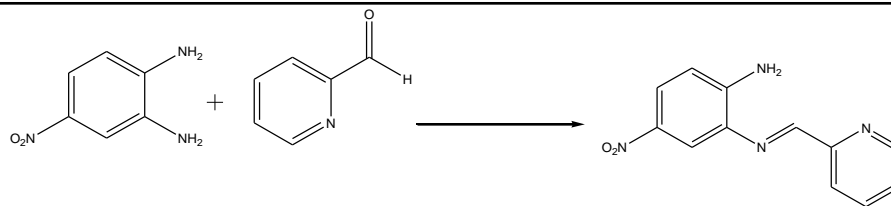
مخلوطی از ۲-پیریدین کربوکسالدهید (۰/۱۹ mL، ۲ mmol)، ۴-نیترو-۲،۱-فنیلن دی‌آمین (۰/۱۵۳g، ۱ mmol) و دو قطره استیک اسید، در ۱۰ mL اتانول، به مدت ۳/۵ ساعت تحت شرایط رفلاکس قرار گرفت و رنگ محلول از قرمز به زرد تغییر یافت. پس از کامل شدن واکنش (تایید توسط TLC)، مخلوط واکنش تا دمای محیط سرد شده و صاف گردید و رسوب بدست آمده سه بار توسط آب داغ شستشو داده شد و در آن خشک گردید، راندمان محصول ۹۲٪ و نقطه ذوب آن ۱۴۱-۱۴۳ °C تعیین گردید (شکل ۲).

روش تهیه کمپلکس کبالت با لیگاند (E)-۵-نیترو-N^۱-(پیریدین-۲-ایل) متیلن بنزن-۲،۱-دی آمین

مخلوطی از لیگاند (۰/۷۲۶g، ۲ mmol) و استات کبالت ۴ آبه (۰/۲۴۹g، ۱ mmol) در حلال متانول، به مدت ۴ ساعت رفلاکس شد و رنگ محلول از زرد به سیاه تغییر کرد. بازده واکنش ۸۱٪ بود و محصول در دمای ۳۱۷-۳۲۰ °C تجزیه شد (شکل ۳).

روش تهیه ایمیدازول تیون‌ها با استفاده از کاتالیست کمپلکس کبالت (II) بهینه سازی شرایط واکنش تهیه ایمیدازول تیون‌ها

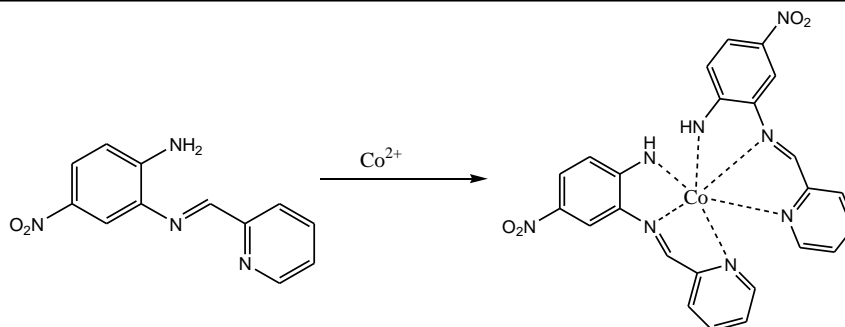
به منظور بهینه سازی شرایط انجام واکنش از نظر مقدار کاتالیست، حلال و دما، واکنش بنزوئین (۰/۲۴۹g، ۱ mmol)، ۴-متیل فنیل ایزوتیوسیانات (۰/۱۴۹g، ۱ mmol) و ۴-متیل آنیلین (۰/۱۰۷g، ۱ mmol)



۴-نیترو-۲،۴-دینیلین دی‌آمین

۲-پیریدین کربوکسالدهید

شکل ۲- سنتز شیف باز (E)-۵-نیترو-N¹-(پیریدین-۲-ایل)متیلن(بنزن-۲،۴-دی‌آمین به عنوان لیگاند)
FT-IR (KBr disc) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3362, 3276(NH₂), 3125(H Ar), 1646 (C=N), 1480,1431 (NO₂).



شکل ۳: سنتز کمپلکس کبالت بر پایه لیگاند (E)-۵-نیترو-N¹-(پیریدین-۲-ایل)متیلن(بنزن-۲،۴-دی‌آمین)
FT-IR (KBr disc) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3414(NH), 1595(C=N), 1442,1390(NO₂).

جدول ۲- سنتز ایمیدازول تیون‌های چهار استخلافی تحت شرایط بهینه

ردیف	محصول	زمان (دقیقه)	بازده (%)	نقطه ذوب نمونه (°C)	[۱۸] نقطه ذوب مرجع (°C)
۱	۴a	۳۵	۹۰	۲۳۷-۲۳۴	۲۳۸-۲۳۶
۲	۴b	۴۵	۸۳	۲۲۶-۲۲۳	۲۲۵-۲۲۴
۳	۴c	۴۰	۸۷	۲۱۲-۲۱۰	۲۱۲-۲۱۱
۴	۴d	۴۰	۹۳	۲۶۹-۲۶۷	۲۶۷-۲۶۵
۵	۴e	۴۲	۸۷	۲۷۵-۲۷۲	۲۷۳-۲۷۱
۶	۴f	۳۹	۸۷	۲۳۰-۲۲۸	۲۳۲-۲۳۰
۷	۴g	۴۰	۹۵	۲۸۹-۲۸۷	-----

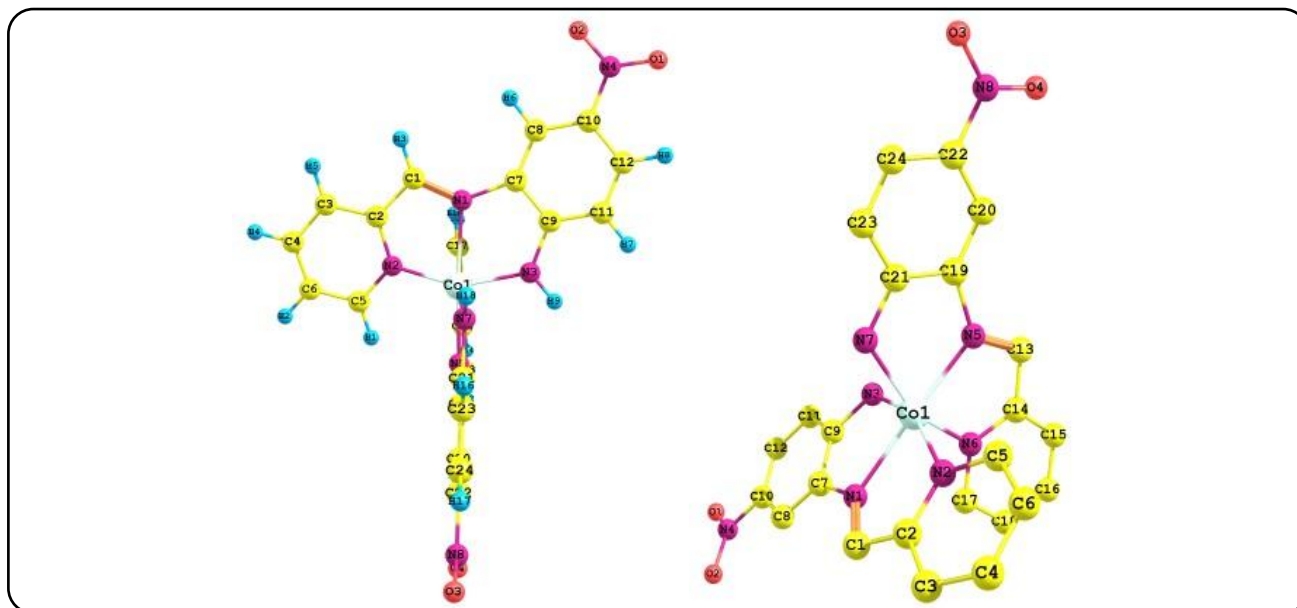
جدول ۱- تعیین شرایط بهینه در تهیه ایمیدازول تیون‌های چهار استخلافی

بازده (%)	حلال	دما (°C)	زمان (دقیقه)	مقدار کاتالیست (گرم)	شماره
۳۵	بدون حلال	۱۲۰	۶۰	---	۱
۴۳	بدون حلال	۱۰۰	۴۵	۰/۰۳	۲
۵۸	بدون حلال	۱۱۰	۴۵	۰/۰۳	۳
۶۵	بدون حلال	۱۲۰	۴۵	۰/۰۳	۴
۵۵	بدون حلال	۱۰۰	۴۵	۰/۰۴	۵
۶۲	بدون حلال	۱۱۰	۴۵	۰/۰۴	۶
۷۰	بدون حلال	۱۲۰	۴۵	۰/۰۴	۷
۸۰	بدون حلال	۱۰۰	۴۵	۰/۰۵	۸
۹۰	بدون حلال	۱۱۰	۴۵	۰/۰۵	۹
۹۱	بدون حلال	۱۲۰	۴۵	۰/۰۵	۱۰
ناچیز	آب	رفلاکس	۱۲۰	۰/۰۵	۱۱
ناچیز	کلروفرم	رفلاکس	۱۲۰	۰/۰۵	۱۲
۲۳	دی‌متیل فرمامید	رفلاکس	۱۲۰	۰/۰۵	۱۳

روش عمومی سنتز ایمیدازول تیون‌های چهار استخلافی و بازیابی کاتالیست

سنتز سایر مشتقات به وسیله حرارت دادن مخلوطی از بنزوئین (۱ mmol)، آریل تیوسیانات‌های متفاوت (۱ mmol) و آمین‌های آروماتیک نوع اول مناسب (۱ mmol) در حضور ۰/۰۵ گرم از کاتالیست به مدت ۳۵-۴۵ دقیقه انجام شد (جدول ۲). پس از کامل شدن فرآیند (کنترل با TLC) مخلوط واکنش تا دمای اتاق سرد شد و ۱۰ mL دی‌اتیل اتر اضافه گردید. از آن جایی که کاتالیست در دی‌اتیل اتر نامحلول است با صاف کردن ساده از مخلوط واکنش جداسازی گردید. برای تهیه محصولات پس از حذف حلال از محلول زیر صافی، رسوب به دست آمده خشک و توسط اتانول متبلور گردید و مشتقات مورد نظر با بهره بالا تولید شدند.

به عنوان واکنش مدل انتخاب شد. واکنش مدل با مقادیر گوناگون کاتالیست، حلال‌های متفاوت و بدون استفاده از حلال انجام شد و بر اساس نتایج بدست آمده مشخص شد که بهترین شرایط برای انجام واکنش مورد نظر استفاده از ۰/۰۵ گرم کاتالیست، دمای ۱۱۰°C و عدم استفاده از حلال می‌باشد (ردیف ۹، جدول ۱).



شکل ۴: ساختار هندسی بهینه برای کمپلکس کبالت از دو دیدگاه گوناگون

موجود در آمین به گروه کربونیل شروع می‌شود. در طیف IR شیف باز سنتز شده، جذب مشخصه مربوط به این گروه عاملی (پیوند دو گانه کربن-نیتروژن) در فرکانس 1595 cm^{-1} مشاهده می‌شود و ساختار شیف باز مورد نظر را تایید می‌کند.

شیف بازهای با ساختار مشابه لیگاند مورد استفاده، به‌طور معمول با یون کبالت(II) ساختار هشت وجهی می‌سازند [۲۳-۱۹]. از این رو یک ساختار هشت وجهی برای این کمپلکس در نظر گرفته شد. ساختار هندسی بهینه سازی شده کمپلکس از دو زاویه گوناگون نمایش داده شده است (شکل ۴). برای آشکارتر شدن موقعیت اتم‌ها، اتم‌های هیدروژن در ساختار سمت چپ حذف شده‌اند.

همچنین محاسباتی به کمک نرم افزار گوسین ۰۹ که قادر به پیشگویی انواع ویژگی‌های مولکول‌ها و واکنش‌ها می‌باشد انجام شد. این نرم افزار، در کنار نتایج تجربی یا به تنهایی قادر است وضعیت ساختاری مولکول‌ها، واکنش‌ها و مکانیسم آن‌ها را شبیه‌سازی کند. محاسبات نظری در سطح بسیار پرکاربرد B3LYP از نظریه تابع چگالی (DFT) انجام شد. برای فلز کبالت از سری پایه LANL2DZ و برای دیگر اتم‌ها از سری پایه 6-311+G(d,p) استفاده گردید.

این کاتالیست به علت داشتن اربیتال خالی روی اتم کبالت دارای ویژگی اسیدی لوویس بوده و می‌تواند با اتم‌های اکسیژن و گوگرد کنوردینه شده و باعث افزایش فعالیت بنزوئین و ایزوتیوسیانات‌ها شود (شکل ۵).

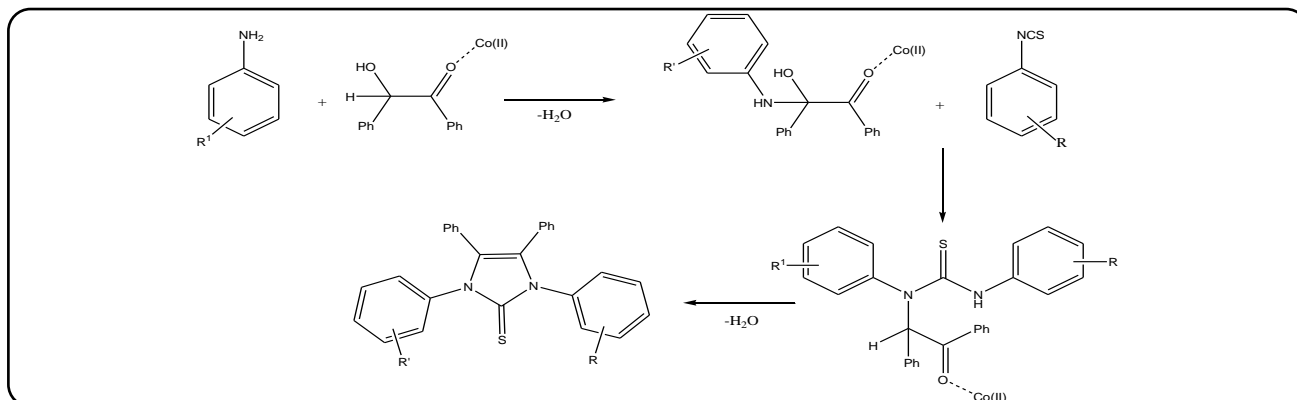
بازیابی و استفاده مجدد از کاتالیست

از آن جایی که کاتالیست در دی‌اتیل اتر نامحلول ولی محصولات واکنش در آن محلول هستند با صاف کردن ساده کاتالیست از مخلوط واکنش جدا شده و در آون خشک گردید و برای سه مرتبه متوالی در واکنش مدل تحت شرایط بهینه استفاده شد، بدون آن که کاهش چشمگیری در فعالیت کاتالیست مشاهده شود. بازده این سه مرحله به ترتیب ۸۸، ۸۵ و ۸۱ درصد مشاهده شد.

نتیجه‌ها و بحث

در سال‌های اخیر، نگرانی‌های زیست محیطی و نیازهای اقتصادی باعث پیشرفت‌های زیادی در زمینه کاتالیست‌ها شده است. این پیشرفت‌ها عمدتاً در زمینه تولید کاتالیست‌های جدید و واکنش‌های کاتالیستی نوین است.

در ابتدا به منظور تهیه کمپلکس مورد نظر به عنوان کاتالیست، نیاز به ساختن شیف باز به عنوان لیگاند وجود داشت که این شیف باز از واکنش ۲-پیریدین کربوکسالدهید و ۴-نیترو-۲،۱-فنیلن دی‌آمین در حلال اتانول، تحت شرایط رفلاکس تهیه شد (شکل ۲). شیف بازها ترکیباتی دارای گروه عاملی کربن-نیتروژن با پیوند دو گانه بوده و ویژگی بازی ضعیفی دارند و از واکنش آمین‌های نوع اول با گروه کربونیل در آلدئیدها یا کتون‌ها تولید می‌شوند. واکنش با حمله هسته دوستی جفت الکترون ناپیوندی نیتروژن



شکل ۵ - مکانیسم سنتز ایمیدازول تیون‌های چهار استخلافی در حضور کاتالیست جدید کمپلکس کبالت

آلفاتیک در ۲۹۲۱ و جذب مربوط به C=S در ۱۵۹۲ cm^{-1} مشاهده می‌شود.

بررسی طیفی ترکیب ۱-(۴-کلروفنیل)-۵،۴-دی فنیل-۳-p-تولیل-۲(۳H)-تیون (۴d)

در طیف IR این مشتق که به صورت قرص با KBr تهیه شده است، جذب مربوط به C-H آروماتیک در ۳۰۳۷، جذب مربوط به C-H آلفاتیک در ۲۹۱۶ و جذب مربوط به C=S در ۱۵۹۶ cm^{-1} مشاهده می‌شود.

بررسی طیفی ترکیب ۱-(۴-کلروفنیل)-۱-(۴-نیتروفنیل)-۵،۴-دی فنیل-۲(۳H)-تیون (۴e)

در طیف IR این مشتق که به صورت قرص با KBr تهیه شده است، جذب مربوط به C-H آروماتیک در ۳۰۵۴ و جذب مربوط به C=S در ۱۵۹۲ cm^{-1} مشاهده می‌شود.

بررسی طیفی ترکیب ۱-(۴-کلروفنیل)-۵،۴-دی فنیل-۳-m-تولیل-۲(۳H)-تیون (۴f)

در طیف IR این مشتق که به صورت قرص با KBr تهیه شده است، جذب مربوط به C-H آروماتیک در ۳۰۵۷، جذب مربوط به C-H آلفاتیک در ۲۹۱۹ و جذب مربوط به C=S در ۱۵۹۲ cm^{-1} مشاهده می‌شود.

بررسی طیفی ترکیب ۱-(۴-بروفنیل)-۵،۴-دی فنیل-۳-p-تولیل-۲(۳H)-تیون (۴g)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO-d_6 جذب مربوط به گروه متیل با انتگرال معادل ۳ هیدروژن به صورت یک تایی در ۲/۵۲ و جذب مربوط به هیدروژن‌های آروماتیک با انتگرال معادل ۱۸ هیدروژن به صورت چندتایی در ۷/۷-۱۷/۶۲ ppm مشاهده می‌شود. هم‌چنین در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO-d_6 جذب‌های ۲۱/۱۹، ۱۲۲/۰۴، ۱۲۸/۰۸، ۱۲۸/۲۴،

برای اثبات ساختار محصولات سنتز شده از مقایسه نقطه ذوب آن‌ها با نقاط ذوب گزارش شده در مقالات و بررسی‌های طیفی استفاده شده است که در ادامه به اطلاعات طیفی نمونه‌ها اشاره می‌شود.

بررسی طیفی ترکیب ۱-(۴-کلروفنیل)-۵،۴-دی فنیل-۳-p-تولیل-۲(۳H)-تیون (۴a)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO-d_6 جذب مربوط به هیدروژن‌های ۲ گروه متیل هم‌ارز با انتگرال معادل ۶ هیدروژن به صورت یک تایی در ۲/۲۹ و جذب مربوط به هیدروژن‌های آروماتیک با انتگرال معادل ۱۸ هیدروژن به صورت چندتایی در ۷/۷-۱۱/۲۴ ppm مشاهده می‌شود. هم‌چنین در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب در حلال DMSO-d_6 جذب‌های ۲۱/۱۴، ۱۲۸/۵۱، ۱۲۸/۵۳، ۱۳۴/۷۶، ۱۳۱/۰۷، ۱۲۹/۶۶، ۱۲۹/۲۷، ۱۲۸/۷۸، ۱۳۸/۱۵ و ۱۶۵/۴۳ ppm قابل مشاهده هستند. از سوی دیگر در طیف IR این مشتق که به صورت قرص با KBr تهیه شده است، جذب مربوط به C-H آروماتیک در ۳۰۲۸، جذب مربوط به C-H آلفاتیک در ۲۹۱۶ و جذب مربوط به C=S در ۱۵۱۲ cm^{-1} مشاهده می‌شود.

بررسی طیفی ترکیب ۱-(۳-کلروفنیل)-۳-(۴-کلروفنیل)-۵،۴-دی فنیل-۲(۳H)-تیون (۴b)

در طیف IR این مشتق که به صورت قرص با KBr تهیه شده است، جذب مربوط به C-H آروماتیک در ۳۰۵۷ و جذب مربوط به C=S در ۱۴۹۴ cm^{-1} مشاهده می‌شود.

بررسی طیفی ترکیب ۱-(۳-کلروفنیل)-۵،۴-دی فنیل-۳-p-تولیل-۲(۳H)-تیون (۴c)

در طیف IR این مشتق که به صورت قرص با KBr تهیه شده است، جذب مربوط به C-H آروماتیک در ۳۰۳۴، جذب مربوط به C-H

ایمیدازول تیون با استفاده از کمپلکس کبالت (II) جدیدی بر پایه ۵-نیترو-N¹-(پیریدین-۲-یل)متیلن)بنزن-۱،۲-دی‌آمین به عنوان کاتالیست، تحت شرایط بدون حلال سنتز شدند. بررسی نتیجه‌ها نشان می‌دهد که این کاتالیست دارای فعالیت بالا و قابلیت بازیابی و استفاده مجدد است.

۱۲۸/۳۶، ۱۲۸/۵۸، ۱۲۸/۷۱، ۱۲۸/۸۰، ۱۲۸/۹۰، ۱۲۸/۹۸، ۱۲۹/۰۸، ۱۲۹/۲۵، ۱۲۹/۳۱، ۱۲۹/۶۷، ۱۲۹/۷۲، ۱۳۱/۱۰، ۱۳۱/۷۶، ۱۳۱/۸۳، ۱۳۱/۸۸، ۱۳۲/۲۴، ۱۳۳/۷۰، ۱۳۴/۵۷، ۱۳۶/۷۱، ۱۳۸/۲۵ ppm قابل مشاهده هستند. از سوی دیگر در طیف IR این مشتق که به صورت قرص با KBr تهیه شده است، جذب مربوط به C-H آروماتیک در ۳۰۴۳ و جذب مربوط به C=S در ۱۵۹۳ cm⁻¹ مشاهده می‌شود.

نتیجه گیری

با توجه به وجود و انتشار سیستم ایمیدازول در ترکیبات طبیعی و دارویی، در این پژوهش تعدادی از مشتقات چهار استخلافی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۱۲؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۸/۰۳

مراجع

- [1] Davoodnia A., Khashi M., Tavakoli-Hoseini N., [Tetrabutylammonium Hexatungstate \[TBA\]2\[W6O19\]: Novel and Reusable Heterogeneous Catalyst for Rapid Solvent-Free Synthesis of Polyhydroquinoline Via Unsymmetrical Hantzsch Reaction](#), *Chinese Journal of Catalysis*, **34(6)**: 11731178 (2013).
- [2] Litvinov V. P., [Multicomponent Cascade Heterocyclisation as a Promising Route to Targeted Synthesis of Polyfunctional Pyridines](#), *Russ. Chem. Rev.*, **72(1)**: 69-86 (2003).
- [3] Allameh S., Heravi M. M., Hashemi M. M., Bamoharram F. F., [Synthesis of 3-\(aryl\)-2-Thioxo-2,3-Dihydroquinazolin-4\(1H\)-One Derivatives Using Heteropolyacids as Green, Heterogeneous and Recyclable Catalysts](#), *Chines Chemical Letters*, **22(2)**: 131-134 (2011).
- [4] Khoshdast A. R., Allameh S., Beyramabadi S. A., Khashi M., Morsali A., Pordel M., [Catalytic Performance of a New Cu\(II\) Complex as an Efficient and Recyclable Catalyst in the Synthesis of 1,8-Dioxodecahydroacridines](#), *World J Environ Biosci*, **5(2)**: 23-25 (2016).
- [5] Ugi I., Domling A., Horl W., [Multicomponent Reactions in Organic Chemistry](#), *Endeavour*, **18(3)**: 115-122 (1994).
- [6] Tietze L. F., Modi A., [Multicomponent Domino Reactions for the Synthesis of Biologically Active Natural Products And Drugs](#), *Med. Res. Rev.*, **20(4)**: 304-322 (2000).
- [7] I. Ugi, Domling A., B. Werner B., [Since 1995 the New Chemistry of Multicomponent Reactions and Their Libraries, Including Their Heterocyclic Chemistry](#), *Heterocycl. J. Chem.*, **37(3)**: 647-658 (2000).
- [8] Laufer S. A., Zimmermann W., Ruff K. J., [Tetrasubstituted Imidazole Inhibitors of Cytokine Release: Probing Substituents in the N-1 Position](#), *J. Med. Chem.*, **47(25)**: 6311-6325 (2004).
- [9] Wolkenberg S. E., Wisnoski D. D., Leister W. H., Wang Y., [Efficient Synthesis of Imidazoles from Aldehydes and 1,2-Diketones Using Microwave Irradiation](#), *Org. Lett.*, **6(9)**: 1453-1456 (2004).
- [10] Samai S., Nandi G. C., Singh P., Singh M.S., [1-Proline: an Efficient Catalyst for the One-Pot Synthesis of 2,4,5-Trisubstituted and 1,2,4,5-Tetrasubstituted Imidazoles](#), *Tetrahedron*, **65(49)**: 10115-10161 (2009).

- [11] Sharma G. V. M., Jyothi Y., Lakshmi P. S., [Efficient Room-Temperature Synthesis of Tri- and Tetrasubstituted Imidazoles Catalyzed by ZrCl₄](#), *Synth. Commun*, **36**: (2006).
- [12] Kantevari S., Vuppalapati S. V. N., Biradar D. O., Nagarapu L., [Highly Efficient, One-Pot, Solvent-Free Synthesis of Tetrasubstituted Imidazoles Using HClO₄-SiO₂ as Novel Heterogeneous Catalyst](#), *J. Mol. Catal*, **266(1-2)**: 109-113 (2007).
- [13] Sadeghi B., Mirjalili B. B. F., Hashemi M. M., [BF₃-SiO₂: an Efficient Reagent System for the One-Pot Synthesis of 1,2,4,5-Tetrasubstituted Imidazoles](#), *Tetrahedron Lett*, **49(16)**: 2575-2577 (2008).
- [14] Wang L. M., Wang Y. H., Tian H., [Rare Earth Perfluorooctanoate \[RE\(PFO\)₃\] Catalyzed One-Pot Synthesis of Benzopyran Derivatives](#), *J. Fluor. Chem*, **127(1)**: 97-100 (2006).
- [15] Heravi M., Derikvand F., Bamoharram F. F., [Highly Efficient, Four-Component One-Pot Synthesis of Tetrasubstituted Imidazoles Using Keggin-Type Heteropolyacids as Green and Reusable Catalysts](#), *J. Mol. Catal*, **263(1-2)**: 112-114 (2007).
- [16] Hasaninejad A., Zare A., Shekouhy M., Ameiri Rad J., [Catalyst-Free One-Pot Four Component Synthesis of Polysubstituted Imidazoles in Neutral Ionic Liquid 1-Butyl-3-methylimidazolium Bromide](#), *J. Comb. Chem*, **12(6)**: 844-849 (2010).
- [17] Nahavandian S., Allameh S., [Novel Three-Step Synthesis of Imidazo\[1,2-c\]Quinazoline-5\(6H\)-Thione Derivatives](#), *J. Sci. I. R. Iran*, **29(1)**: 21-25 (2018).
- [18] Shaker M., Davoodnia A., Vahedi H., Lari J., Roshani M., Mallaeke H., [Synthesis of Some New 1,3,4,5-Tetrasubstituted-1H-Imidazole-2\(3H\)-Thiones Via a Facile One-Pot Three-Component Reaction in the Presence of Solvent and Heteropolyacids](#), *J. Heterocyclic Chem*, **54(1)**: 313-317 (2017).
- [19] Das K., Datta A., Lio P.-H., Huang J.-H., Machura B., Sinha c., [Structural Characterization of Cobalt\(II\) Complexes of an N,O Donor Schiff Base and Their Activity on Carcinoma Cells](#), *J. Polyhedron*, **71**: 85-90 (2014).
- [20] Kundu S., Roy S., Bhar K., Ghosh R., Lin C.-H., Ribas J., [Syntheses, Structures and Magnetic Properties of Two One-Dimensional Coordination Polymers of Cobalt\(II\) and Nickel\(II\) Dicyanamide Containing a Tridentate N-Donor Schiff Base](#), *J. Mol. Struct*, **1038**: 78-85 (2013).
- [21] Ali M. A., Mirza A. H., Bakar H. J. A. H., Bernhardt P. V., Machura B., [Preparation and Structural Characterization of Nickel\(II\), Cobalt\(II\), Zinc\(II\) and Tin\(IV\) Complexes of the Isatin Schiff Bases of S-Methyl and S-Benzylthiocarbazates](#), *Polyhedron*, **30(4)**: 556-564 (2011).
- [22] Alaghaz A.-N. M. A., Zayed M. E., Alharbi S. A., Ammar R. A. A., Elhenawy A., [Synthesis, Characterization, Biological Activity, Molecular Modeling and Docking Studies of Complexes 4-\(4-Hydroxy\)-3-\(2-Pyrazine-2-Carbonyl\)Hydrazonomethylphenyl-Diazen-yl-Benzenesulfonamide with Manganese\(II\), Cobalt\(II\), Nickel\(II\), Zinc\(II\) and Cadmium\(II\)](#), *J. Mol. Struct.*, **1084**: 352-367 (2015).
- [23] Sousa-Pedrares A., Camina N., Romero J., Duran M. L., Garcia-Vazquez J. A., [Electrochemical Synthesis and Crystal Structure of Cobalt\(II\), Nickel\(II\), Copper\(II\), Zinc\(II\) and Cadmium\(II\) Complexes with 2-Pyridinecarbaldehyde-\(2'-Aminosulfonylbenzoyl\)Hydrazone](#), *J. Polyhedron*, **27(16)**: 3391-3397 (2008).