



سنتز، شناسایی و بررسی فعالیت ضد باکتری کمپلکس‌های جدید کبالت (II) به همراه لیگاند بیس (۲- هیدروکسی-۳-نیتروفنیل) متان

هدی پاسدار

دانشکده شیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

Email: H_pasdar@iau-tnb.ac.ir

ناصر فروغی‌فر

دانشکده شیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

Email: nforoughifar@yahoo.com

بهاره هدایتی سقاواز

دانشکده شیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

Email: bahare.hedayati67@gmail.com

چکیده

در این پروژه لیگاند بیس (۲-هیدروکسی-۳-نیتروفنیل) متان از واکنش ۲-نیتروفنول و فرمالدهید در حضور کاتالیزور سولفوریک اسید تهیه شد. در ادامه از واکنش این لیگاند با یون کبالت (II) در نسبت‌های مولی ۱:۱ و ۱:۲ کمپلکس‌های فلزی جدید حاصل شدند. این کمپلکس‌ها با روش‌های طیف‌سنجی IR، FT-IR، UV-Vis، Mass و هدایت سنجی شناسایی شدند. داده‌های طیف‌سنجی نشان می‌دهند که این کمپلکس‌ها دارای ساختار هندسی مسطح مربعی می‌باشند و عدد کوئوردیناسیون آن‌ها چهار است. در مرحله آخر فعالیت ضد باکتری این ترکیبات بر روی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مورد بررسی قرار گرفت. این تحقیق نشان‌دهنده فعالیت ضد باکتری بیش‌تر کمپلکس‌های فلزی نسبت به لیگاند آزاد است. در میان ترکیبات تهیه شده کمپلکس CoL_2 با قطر هاله عدم رشد ۲۰، ۱۸، ۱۲ و ۲۰ به ترتیب بر روی باکتری‌های اشرشیا کولای، استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سبیتیلیس و سراشیا مارسنس دارای بیش‌ترین فعالیت ضد باکتریایی می‌باشد.

کلید واژه‌ها: ۲-نیتروفنول، فرمالدهید، کاتالیزور سولفوریک اسید، مسطح مربعی، فعالیت ضد باکتری.

مقدمه

ترکیبات آلی بسیاری به دلیل داشتن گروه‌های مختلف و اتم‌هایی دارای جفت الکترون که می‌توانند نقش باز لوئیس را در کنار اتم فلزی داشته باشند به‌عنوان لیگاند مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱-۳]. از میان ترکیبات آلی، مشتقات فنیل بسیار پرکاربرد و مهم هستند [۴]، دی‌فنیل‌ها و مشتقات آن‌ها که بسیار در صنعت داروسازی کاربرد دارند نیز به‌عنوان لیگاندهایی مهم با خصوصیات متنوع و جالبی در ساختار کمپلکس‌ها کاربرد دارند [۵ و ۶]. در پژوهش‌های بسیاری لیگاندهای دی‌فنیل با استخلاف‌های مختلف به‌عنوان مواد آنتی‌اکسیدانت، ترکیبات ضد سرطانی و موادی دارای خواص بیولوژیکی شناخته شده‌اند و از این رو موضوع تحقیقات فراوانی قرار گرفته‌اند [۷-۹]. سهولت سنتز و شناسایی به همراه ویژگی‌های این کمپلکس‌ها موجب توجه ویژه به این کمپلکس‌ها شده است [۱۰]. از میان خواص بیولوژیکی این ترکیبات فعالیت ضد باکتری آن‌ها بسیار مهم و قابل توجه است [۱۱].

در اوایل قرن بیستم، بیماری‌های عفونی علت اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان بودند. بیش از ۵۰ سال است که از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها برای کنترل و درمان بیماری‌های عفونی می‌گذرد، ولی استفاده نادرست و مداوم از این مواد باعث بروز مقاومت به آنتی‌بیوتیک و پیدایش سویه‌های مقاوم در باکتری‌ها شده و درمان بیماری‌ها در انسان و دام را با مشکل مواجه کرده است [۱۲]. افزایش سرعت مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها، استفاده از قوی‌ترین آنتی‌بیوتیک‌ها را بی‌اثر کرده است و امروزه مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها به سطح بحرانی رسیده است. این امر سبب شده تا محققین به دنبال یافتن روش‌های پیشگیری از مقاومت و یافتن داروهای مناسب با اثرات سمی کم‌تر باشند. در این میان کمپلکس‌های فلزی از جایگاه ویژه‌ای برخوردارند [۱۳].

در این مطالعه دو کمپلکس کبالت با لیگاند بیس (۲-)

هیدروکسی-۳-نیتروفنیل) متان با نسبت‌های مولی ۱:۱ و ۲:۱

سنتز و شناسایی شد و فعالیت ضد باکتری آن‌ها بر روی دو باکتری گرم مثبت و دو باکتری گرم منفی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

تمام مواد مصرفی از شرکت مرک آلمان تهیه شده و بدون خالص‌سازی مجدد مورد استفاده قرار گرفتند. برخی از حلال‌ها از شرکت مرک آلمان و برخی دیگر از شرکت دکتر مجللی تهیه شده‌اند. باکتری‌ها از انیستیتو پاستور ایران خریداری شدند. کلیه روش‌های سنتزی جهت پیشرفت واکنش‌ها و خالص‌سازی محصول توسط کروماتوگرافی لایه نازک^۱ (TLC) با صفحات سیلیکاژل انجام شد. نقطه ذوب فراورده‌ها با استفاده از دستگاه thermo scientific 9100 اندازه‌گیری شد. طیف‌های زیر قرمز (FT-IR) با دستگاه اسپکتروفتومتر Galaxy series و با استفاده از قرص پتاسیم برمید گزارش شده است. برای طیف مرئی-فرابنفش (UV-Vis) از دستگاه طیف‌سنج دو پرتویی مدل Cary 100 Bio و برای طیف‌سنجی جرمی از دستگاه Agilent Technology استفاده شد. هدایت محلول‌های 1×10^{-3} مولار کمپلکس‌ها با استفاده از دستگاه هدایت سنج ECTestr 11 dual-range اندازه‌گیری شد. همچنین طیف‌های $^1\text{H NMR}$ توسط دستگاه اسپکترواسپین بروکر با قدرت ۵۰۰ مگاهرتز و طیف‌های $^{13}\text{C NMR}$ با دستگاه اسپکترواسپین بروکر با قدرت ۷۵ مگاهرتز در حلال دی متیل سولفوکسید^۲ (DMSO) در حضور تترا متیل سیلان به‌عنوان استاندارد داخلی به‌دست آمده است.

۲-۱- سنتز لیگاند بیس (۲-هیدروکسی-۳-نیترو

فنیل) متان (L)

ابتدا مقدار (۲۰mmol، ۲۷۸۰mg) ۲-نیترو فنول و (mmol) ۱۰، ۱/۱۱ mL) فرمالدهید را در یک بالن مخلوط کرده،

1- Thin Layer Chromatography
2- Dimethyl sulfoxide

کنید. مخلوط واکنش به مدت ۳ ساعت در حمام آب گرم در دمای 60°C قرار گرفت. پیشرفت واکنش به کمک TLC بررسی شد. بعد از گذشت یک هفته رسوب تشکیل شد. رسوب حاصل به کمک کاغذ صافی جدا و سپس با استونیتریل شستشو داده شد.

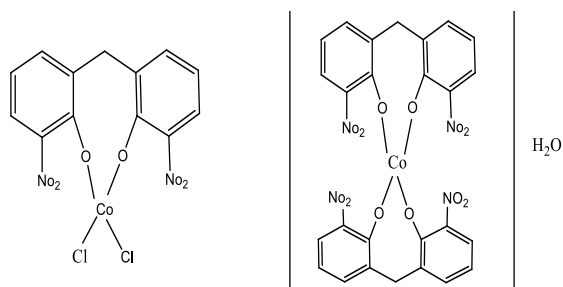
فعالیت ضد باکتریایی

اثر ضد باکتریایی ترکیبات تهیه شده بر روی دو باکتری گرم مثبت باسیلوس سوبتیلیس (ATCC: 6633)، استافیلوکوکوس اورئوس (ATCC: 6838) و دو باکتری گرم منفی اشرشیا کولای (ATCC: 25922) و سراشیا مارسسنس (ATCC: 13880) مورد بررسی قرار گرفت. در تعیین فعالیت ضد باکتری ترکیبات روش های متعددی وجود دارد که در این تحقیق از روش انتشار دیسک^۳ برای بررسی فعالیت ضد باکتری استفاده شد. برای اطمینان از تکرارپذیری نتایج هر آزمون سه بار تکرار شد و میانگین حاصل از سه آزمون گزارش شد.

یافته ها و بحث

مقایسه نقطه ذوب ترکیبات

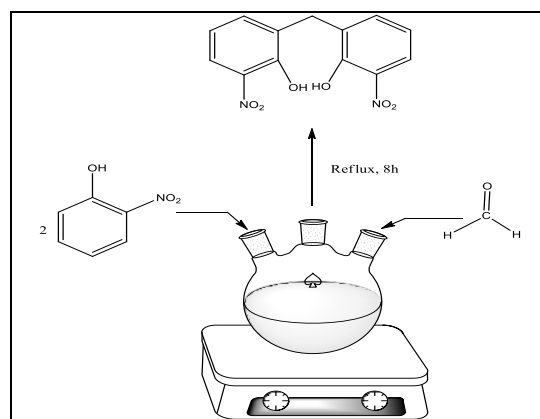
از مقایسه نقطه ذوب ترکیبات می توان برای تفسیر پیوندهای درون مولکولی ترکیبات تهیه شده استفاده کرد.



شکل ۱: ساختار پیشنهادی کمپلکس ها

در جدول ۱ تغییرات نقطه ذوب لیگاند و کمپلکس ها ذکر شده است. همان طور که ملاحظه می کنید کاهش قابل توجهی در نقطه ذوب کمپلکس ها نسبت به لیگاند آزاد

سپس ۴ mL تولون و ۱۰ قطره کاتالیزور سولفوریک اسید به آن اضافه کنید. مخلوط واکنش به مدت ۸ ساعت در دمای 72°C رفلاکس شد. روند پیشرفت واکنش به کمک TLC تعیین گردید. حلال واکنش به وسیله دستگاه روتاری تبخیر شد. رسوب تشکیل شده با اتانول خالص سازی و تبلور مجدد شد. در طرح ۱ ستر لیگاند بیس (۲-هیدروکسی-۳-نیتروفنیل) متان نشان داده شده است.



طرح ۱: تهیه لیگاند بیس (۲-هیدروکسی-۳-نیتروفنیل) متان (L)

تهیه کمپلکس کبالت با نسبت ۱:۱ (CoL)

کبالت (II) کلرید شش آب (۱ میلی مول، ۰/۲۹ گرم) را در ۵ میلی لیتر استونیتریل حل کرده و سپس ۱ میلی مول (۰/۲۳ گرم) لیگاند بیس (۲-هیدروکسی-۳-نیتروفنیل) متان را در ۸ میلی لیتر استونیتریل حل کرد و به محلول قبلی اضافه شد. مخلوط واکنش به مدت ۲ ساعت در حمام آب گرم در دمای 50°C قرار گرفت. پیشرفت واکنش به کمک TLC بررسی شد. بعد از گذشت یک هفته رسوب تشکیل شد. رسوب حاصل به کمک کاغذ صافی جدا و سپس با استونیتریل شستشو داده شد.

تهیه کمپلکس کبالت با نسبت ۱:۲ (CoL₂)

کبالت (II) کلرید شش آب (۱ میلی مول، ۰/۲۹ گرم) را در ۵ میلی لیتر استونیتریل حل کرده و سپس ۲ میلی مول (۰/۴۶ گرم) لیگاند بیس (۲-هیدروکسی-۳-نیتروفنیل) متان را در ۱۵ میلی لیتر استونیتریل حل کرده به محلول قبلی اضافه

۱۶۰ ظاهر می‌شود. کربن متصل به گروه NO_2 نسبت به سایر کربن‌ها در میدان ضعیف ظاهر می‌شود (ضعیف نسبت به سایر کربن‌های حلقه آروماتیک).

بررسی طیف مادون قرمز ترکیبات تهیه شده

در لیگاند پیک مشاهده شده در ناحیه 3281 cm^{-1} مربوط به فرکانس کششی OH فنولی است. جذب C-H های آروماتیک در ناحیه 3014 cm^{-1} و C-H های آلیفاتیک در ناحیه 2926 cm^{-1} ظاهر شده است. ارتعاش‌های پیوند $\text{C}=\text{C}$ در ناحیه $1666-1464 \text{ cm}^{-1}$ می‌باشد. دو جذب در نواحی 1387 cm^{-1} و 1514 cm^{-1} مربوط به گروه NO_2 است. از مقایسه طیف مادون قرمز کمپلکس‌ها و لیگاند آزاد می‌توان برای شناسایی کمپلکس‌ها استفاده کرد. نوار OH که در لیگاند دیده شده در کمپلکس از بین می‌رود که به دلیل کوئوردینه شدن اکسیژن فنولی به یون فلزی می‌باشد. همچنین پیک مربوط به 471 cm^{-1} در کمپلکس CoL و پیک مربوط به 490 cm^{-1} در کمپلکس CoL_2 مربوط به پیوند Co-O می‌باشد که نشان‌دهنده تشکیل کمپلکس‌ها است.

بررسی طیف فرابنفش-مرئی ترکیبات تهیه شده

طیف UV-Vis لیگاند و کمپلکس‌ها در حلال دی متیل سولفوکسید^۴ گرفته شد. داده‌های حاصل از طیف UV-Vis لیگاند و کمپلکس‌ها در جدول ۲ نشان داده شده است. ابتدا جهش‌های الکترونی در لیگاند سنتز شده را بررسی می‌کنیم. پیک اولیه یعنی پیکی که انرژی بیشتری دارد (طول موج کم‌تر) مربوط به انتقالات $\Pi \rightarrow \Pi^*$ می‌باشد که این پیک همان‌طور که مشاهده می‌کنید در کمپلکس دست نخورده باقی مانده است. پیکی که انرژی کم‌تری دارد (طول موج بیشتر) مربوط به انتقالات $n \rightarrow \Pi^*$ حلقه بنزن می‌باشد. با متصل شدن فلز، این پیک به طول موج‌های بالاتر جابه‌جا می‌شود که نشان‌دهنده این است که لیگاند با فلز تشکیل کمپلکس داده است.

دیده می‌شود. لیگاند بیس (۲-هیدروکسی-۳-نیتروفیل) متان به دلیل داشتن گروه عاملی OH دارای پیوند هیدروژنی می‌باشد. انتظار می‌رود این ترکیب از جفت الکترون‌های غیر پیوندی اکسیژن به فلز کبالت متصل شود، در این صورت پیوند هیدروژنی از بین رفته و کاهش نقطه ذوب مشاهده می‌شود.

جدول ۱- ویژگی‌های فیزیکی ترکیبات تهیه شده

هدایت مولی	نقطه ذوب ($^{\circ}\text{C}$)	راندمان %	رنگ	ترکیب
-	۱۴۹-۱۵۱	۷۵	زرد	L
۹	۵۰-۵۲	۶۵	سبز	CoL
۱۱	۸۵-۸۷	۶۲	بنفش	CoL ₂

بررسی طیف رزونانس مغناطیس هسته (NMR)

لیگاند بیس (۲-هیدروکسی-۳-نیتروفیل) متان

پیک مربوط به هیدروژن متیلن در ناحیه ۲/۴ ppm به صورت یکتایی ظاهر گردیده است. هیدروژن آروماتیک به صورت دو تا پیک دوتایی در نواحی ۶/۹-۷/۱ ppm و ۷/۴ - ۷/۵۱ ppm دیده می‌شوند. جذب آخر در انتهای محدوده ۷/۸ ppm را می‌توان به گروه‌های هیدروکسیل نسبت داد. پیام مربوط به هیدروژن فنولی در بیش‌تر موارد در بالاتر از ۱۲ ppm ظاهر می‌شود که این پیک در طیف غایب است. برای صحت وجود OH فنولی در ترکیب مورد نظر طیف IR گرفته شد و وجود OH تایید گردید.

در ^{13}C NMR کربن گروه متیلن در محدوده ۳۵ ppm مشاهده می‌شود. جذب حلال در ناحیه ۴۰ ppm ظاهر می‌شود. اتم‌های کربن آروماتیک از ۱۲۰ ppm به بعد دیده می‌شوند. عوامل مختلفی از جمله هیبریداسیون و الکترون‌گاتیویته بر تغییرات شیمیایی اثر می‌گذارند. در طیف ^{13}C NMR در ناحیه آروماتیک یعنی ۱۵۰-۱۲۰ ppm باید جذب شش کربن مشاهده شود که این جذب‌ها در شکل ۲ قابل رویت هستند. همان‌طور که مشاهده می‌کنید جذب کربن‌های متصل به گروه OH در محدوده نزدیک به ppm

بررسی فعالیت ضد باکتریایی

نتایج حاصل از فعالیت ضد باکتری ترکیبات تهیه شده بر روی دو باکتری گرم مثبت (باسیلوس سبیتیلیس و استافیلوکوکوس اورئوس) و دو باکتری گرم منفی (اشرشیا کولای و سریشیا مارسنس) در جدول ۳ نشان داده شده است. همان طور که در جدول مشاهده می کنید نتایج حاصل از داده ها نشان می دهد که کمپلکس ها فعالیت بیشتری نسبت به لیگاند آزاد دارند که این امر با تئوری کی لیت شدن قابل توضیح است. بر اساس تئوری کی لیت شدن اتصال فلزات به لیگاند آزاد فعالیت آنزیم و رشد میکروب را مهار می کند. نتایج نشان دهنده بیشترین فعالیت ترکیبات تهیه شده بر روی باکتری سریشیا مارسنس است.

در مقایسه فعالیت ضد باکتری ترکیبات تهیه شده از آنتی بیوتیک استاندارد آمیکاسین استفاده شد. مقایسه قطر هاله عدم رشد ترکیبات با این داروی استاندارد نشان دهنده فعالیت قابل قبول این ترکیبات است.

از میان ترکیبات تهیه شده، کمپلکس CoL_2 دارای بیشترین فعالیت ضد باکتری است. قطر هاله عدم رشد این کمپلکس بر روی باکتری های اشرشیا کولی، استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سبیتیلیس و سریشیا مارسنس به ترتیب برابر ۲۰، ۱۸، ۱۲ و ۲۰ میلی متر می باشد.

جدول ۳- نتایج حاصل از اثر ضد باکتری ترکیبات تهیه شده

باکتری ها				
	اشرشیا کولای	استافیلوکوکوس اورئوس	باسیلوس سبیتیلیس	سریشیا مارسنس
ترکیبات	قطر هاله عدم رشد (میلی متر)			
L	۸	۰	۸	۱۰
CoL	۱۲	۸	۱۲	۱۵
CoL ₂	۲۰	۱۸	۱۲	۲۰
Amikacin	۱۷	۱۷	۱۶	۱۹
DMSO	۰	۰	۰	۰

آرایش الکترونی کمپلکس های CoL_2 و CoL به صورت d^7 می باشد، بنابراین انتقالات d-d در آن دیده می شود؛ بنابراین پیک های دیده شده در کمپلکس ها مربوط به جهش های $^4A_{1g} \rightarrow ^4B_{2g}$ و $^4A_{1g} \rightarrow ^4B_{1g}$ می باشد که نشان دهنده ساختار مسطح مربع است.

جدول ۲- داده های حاصل از طیف UV-Vis لیگاند و کمپلکس ها

ترکیب	λ_{max} (nm)
لیگاند (L)	۲۸۰ و ۳۲۰
کمپلکس CoL	۲۸۰ و ۳۵۰ و ۶۸۰
کمپلکس CoL ₂	۲۸۰ و ۳۸۰ و ۶۹۰

بررسی طیف جرمی کمپلکس های تهیه شده

در کمپلکس CoL داده های طیف سنجی بیان گر جرم مولکولی ۴۱۹ برای این کمپلکس می باشد؛ بنابراین فرمول کلی این ترکیب به صورت $[CoLCl_2]$ پیش بینی می شود که نشان دهنده عدد کوئوردیناسیون چهار برای این کمپلکس است.

در کمپلکس CoL_2 نیز جرم مولکولی برابر ۶۵۰ است که نشان دهنده اتصال دو لیگاند به اتم فلزی و ساختار مربع مسطح برای این کمپلکس است.

هدایت مولی کمپلکس های تهیه شده

هدایت ویژه کمپلکس ها در محلول 1×10^{-3} مولار DMSO تعیین شد. سپس با استفاده از رابطه $\Lambda_M = \frac{1000 \kappa}{M}$ هدایت مولی ترکیبات محاسبه شد. در این رابطه κ هدایت ویژه و M غلظت محلول برحسب مولار است. مقادیر هدایت مولی کمپلکس های تهیه شده در جدول ۱ ذکر شده است. مقادیر کم هدایت مولی ترکیبات نشان می دهد که این کمپلکس ها غیر یونی هستند. با توجه به غیر یونی بودن کمپلکس ها و نتایج حاصل از طیف جرمی به این نتیجه می توان رسید که در مورد کمپلکس با نسبت یک به یک اتم های کلر در داخل کره کوئوردیناسیون قرار دارند.

from natural products lead, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 26, pp.1849-1853.

[10] Huertas-Sanchez, A.V., Luna-Giles, F., Vinuelas-Zahinos, E., Barros-Garcia, F.J., Bernate-Garcia, A., 2015, Copper(II) halide coordination complexes with 2-(3,5-diphenyl-1-pyrazole)-2-thiazole (DphpyTn): Synthesis, characterization and crystal structures, *Polyhedron*, Vol. 102, pp. 349-406.

[11] Yuan, Y., Han, H., Cui, Y., Liu, M., Li, Z., Jin, Q., Yang, Y., Zhang, Z., 2016, Synthesis, structural characterization stability, antibacterial activity and spectroscopic properties (THz) of five new polynuclear silver(I) complexes with 1,10-phenanthroline derivatives and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (dppp), *Polyhedron*, Vol. 119, pp. 184-193.

[12] Cesme, M., Golcu, A., Demirtas, I., 2015, New metal based drugs: Spectral, electrochemical, DNA-binding, surface morphology and anticancer activity properties, *Spectrochimica Acta.*, vol.135, pp.887-893.

[13] Cruickshank, R. J.P. Duguid, B. P. Marmion, R.H. Swain, *Medicinal Microbiology* 12th ed London(1975)

نتیجه گیری

در این پروژه کمپلکس‌های جدیدی از لیگاند بیس (۲-هیدروکسی-۳-نیتروفنیل) متان با یون کبالت تهیه شدند. ساختار این کمپلکس‌ها با روش‌های طیف‌سنجی FT-IR، UV-Vis، mass و هدایت‌سنجی شناسایی شدند. داده‌های طیف‌سنجی نشان‌دهنده ساختار هندسی مسطح مربعی برای این ترکیبات می‌باشد. در نهایت فعالیت ضد باکتری ترکیبات تهیه شده بر روی باکتری‌های گرم مثبت (باسیلوس سوبتیلیس و استافیلوکوکوس اورئوس) و گرم منفی (اشرشیا کولای و سراشیا مارسسنس) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این تحقیق نشان‌دهنده فعالیت ضد باکتری بیش‌تر کمپلکس‌های فلزی در مقایسه با لیگاند آزاد است.

منابع

- [1] Magro, A., Crociani, L., Prinziavalli, C., Vigato, P. A., Zanonato, P. L., Tamburini, S., 2014, Coordination ability of free or silica immobilized Schiff bases towards Hg (II), Cd (II) and Pb (II) ions, *Inorganica Chimica Acta.*, Vol. 410, pp. 29-38.
- [2] Anacona, J., Santaella, J., 2013, Synthesis, magnetic and spectroscopic studies of a Schiff base derived from cephaclor and 1, 2-diaminobenzene and its transition metal complexes, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.*, Vol 115, pp. 800-804.
- [3] Kianfar, A. H., Paliz, M., Roushani, M., Shamsipur, M., 2011, Synthesis, spectroscopy, electrochemistry and thermal study of vanadyl tridentate Schiff base complexes, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* Vol. 82, pp. 44-48.
- [4] Ge, Z., Hao, M., Xu, M., Su, Z., Kang, Z., Xue, L., Zhang, C., 2016, Novel nonsecosteroidal VDR ligands with phenyl-pyrrolyl pentane skeleton for cancer therapy, *European journal of medicinal chemistry*, Vol. 107, pp. 48-62.
- [5] Potgieter, K., Cronje, M. J., Meijboom, R., 2016, Synthesis of silver (I) p-substituted phenyl diphenyl phosphine complexes with the evaluation of the toxicity on a SNO cancer cell line, *Inorganica Chimica Acta.*, Vol. 453, pp. 443-451.
- [6] Reddy, A. G., Reddy, T. S., Nayak, V. L., Prasad, B., Reddy, P.A., Ravikumar, A., Taj, S., Kamal, A., 2016, Design, synthesis and biological evaluation of N-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamides as CDK1/cdc2 inhibitors, *European journal of medicinal chemistry*, Vol. 122, pp. 164-177.
- [7] Jian, A. K., Ravichandran, V., Sisodiya, M., Agrawal, R.K., 2010, Synthesis and antibacterial evaluation of 2-substituted-4,5-diphenyl-N-alkyl imidazole derivatives, *Asian Pacific journal of Tropical Medicine*, Vol. 3, pp. 471-474.
- [8] Kraus, G. A., Kumar, G., Philips, G., Michalson, K., Mangano, M., 2008, Synthesis and antibacterial activity of littorachalcone and related diphenyl ethers, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 1127, pp. 579-610.
- [9] Xu, G., Yang, X., Jiang, B., Lei, P., Liu, X., Wang, Q., Zhang, X., Ling, Y., 2016, Synthesis and bioactivities of novel piperazine-containing 1,5-Diphenyl-2-penten-1-one analogues