

# SÍNTESIS DEL 2,4,5-TRIFENILIMIDAZOL EMPLEANDO TÉCNICAS DE LA QUÍMICA SOSTENIBLE

## SYNTHESIS OF 2,4,5-TRIPHENYLIMIDAZOLE USING SUSTAINABLE CHEMISTRY TECHNIQUES

**Patricia Elizalde-Galván<sup>1</sup>, Martha Menes-Arzate<sup>2</sup>, Fernando León-Cedeño<sup>1\*</sup>**

Universidad Nacional Autónoma de México, (1) Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica,  
(2) Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, Circuito Interior, Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán,  
04510 Ciudad de México - México

\*autor de contacto (e-mail: leoncfdo@unam.mx)

*Recibido: 17/12/2018 - Evaluado: 19/02/2019 - Aceptado: 26/03/2019*

### RESUMEN

Se presentan dos técnicas para formar 2,4,5-trifenilimidazol, las cuales a través de la reacción Debus-Radziszewski, utilizan como materias primas un compuesto 1,2-dicarbonílico, un aldehído y una fuente de amoníaco, la cual puede ser,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  y  $\text{AcOH}$  (Método A) o bien,  $\text{AcONH}_4$  y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (Método B). El método A, resultó ser el mejor por los tiempos de reacción y temperatura, así como por la facilidad para aislar y purificar el producto. El método B, tiene la desventaja de emplear un tiempo de reacción más largo. Estos dos métodos permitieron obtener el producto con rendimientos aceptables (82 % y 84 %, respectivamente), a una temperatura más baja y tiempos de reacción más cortos, que los reportados en la literatura. El Método A, cumple con los siguientes principios de la química sostenible: 1. Prevención; 2. Economía atómica; 5. Reducción de sustancias auxiliares. 6. Disminución del consumo energético.

### ABSTRACT

In this work two techniques to form 2,4,5-triphenylimidazole are presented, which through the Debus-Radziszewski reaction, use as raw materials a 1,2-dicarbonyl compound, an aldehyde and a source of ammonia, which it can be,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  and  $\text{AcOH}$  (Method A) or.  $\text{AcONH}_4$  and  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (Method B). Method A was found to be the best for the reaction times and temperature, as well as for the facility to isolate and purify the product. Method B has the disadvantage of using a longer reaction time. These two methods allowed obtaining the product with acceptable yields (82% and 84%, respectively), at a lower temperature and shorter reaction times, than those reported in the literature. Method A complies with the following principles of sustainable chemistry: 1. Prevention; 2. Atomic economy; 5. Reduction of auxiliary substances. 6. Decrease in energy consumption.

Palabras clave: imidazol, química heterocíclica, química de alimentos, química verde  
Keywords: imidazole, heterocyclic chemistry, food chemistry, green chemistry

## INTRODUCCIÓN

En el curso de Laboratorio Química Orgánica III clave 1628 de la carrera de Química de Alimentos, se estudia la formación de derivados de anillos heterocíclicos (AH), los cuales ilustran a los alumnos de esta carrera como se pueden formar estos anillos. los que a su vez se forman a través de la reacción de Maillard. Por medio de esta reacción se explica la formación de los AH durante los procesos de cocción, freído y asado de los alimentos, los cuales son responsables de las propiedades organolépticas que les dan el sabor, olor y color a los alimentos. Dentro de estos compuestos se encuentran derivados del imidazol. En este trabajo se presentan dos técnicas para formar el 2,4,5-trifenilimidazol a través de la reacción de Debus-Radziszewski (Debus, 1858; Radziszewski, 1882), la cual utiliza como materias primas, un compuesto 1,2-dicarbonílico, un aldehído y una fuente de amoníaco. Las fuentes de amoníaco utilizadas pueden ser una disolución acuosa de amoníaco, cloruro de amonio, acetato de amonio, urotropina (Liu *et al.*, 2014). En la aproximación del presente estudio, se utilizaron dos fuentes diferentes de amoníaco, junto con dos catalizadores también diferentes: por un lado, carbonato de amonio y ácido acético y por el otro, acetato de amonio en presencia de fosfato monobásico de sodio. El objetivo original fue el de llevar a cabo esta reacción, utilizando el mayor número de los 12 principios de la química verde.

Algunos de los derivados del imidazol que demuestran la importancia que tiene este anillo heterocíclico, se mencionan a continuación. La histidina es un aminoácido esencial. El dipéptido carnosina (CAR) y sus análogos metilados anserina (ANS) y balenina (BAL) son dipéptidos derivados de la histidina ampliamente distribuidos en los tejidos de animales vertebrados, especialmente en el músculo esquelético, el corazón y el sistema nervioso central (Mora *et al.*, 2007), (Figura 1).

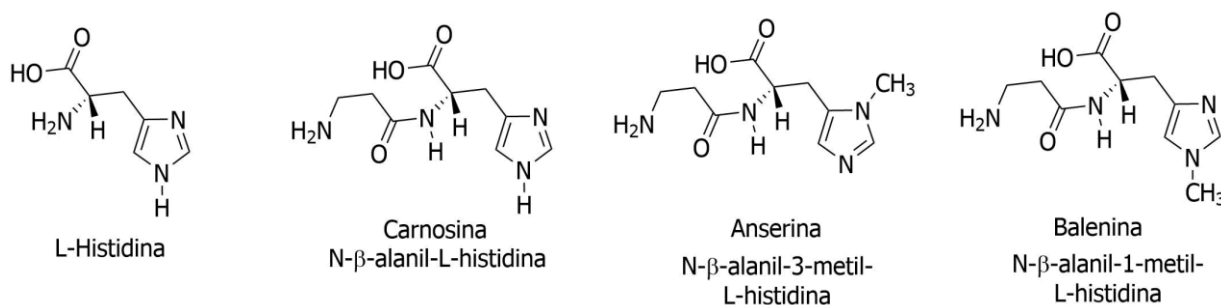


Fig. 1: Derivados de imidazol de importancia.

También se ha descrito su actividad como antioxidantes (Alaiz *et al.*, 1997), (Figura 2).

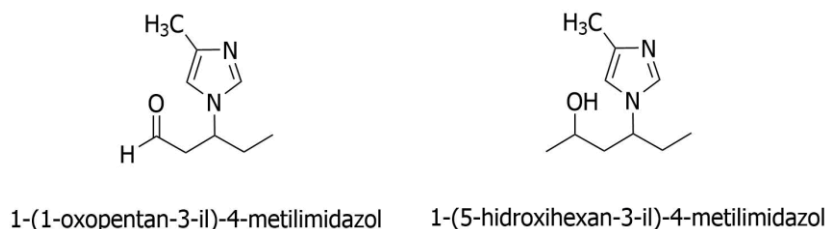


Fig. 2: Derivados de imidazol que actúan como antioxidantes.

Se determinó que el 4-metilimidazol y su tautómero el 5-metilimidazol [4(5)-MI], es un compuesto químico carcinógeno, por el Programa Nacional de Toxicología en 2007 (NTP por sus siglas en inglés) (U.S. Department of Health and Human Services, 2007). Sin embargo, algunos productos químicos tóxicos, incluidos 4(5)-MI, aminas aromáticas, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), y la acrilamida, inevitablemente se forman durante el tratamiento térmico de los alimentos (Jang *et al.*, 2013) (Figura 3).

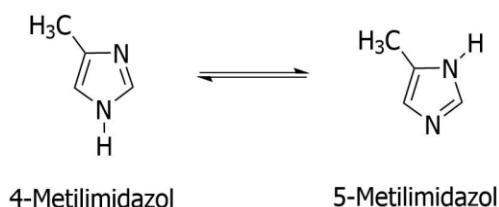


Fig. 3: Derivados de imidazol que actúan como cancerígenos.

Para obtener el 2,4,5-trifenilimidazol se han descrito varios procedimientos, y dentro de ellos se utilizan como materias primas benzaldehído y bencilo, en presencia de acetato de amonio, con calentamiento de 150 – 160 °C por 4 horas (Pradhan *et al.*, 2016). Se ha descrito la misma reacción, empleando además del acetato de amonio, catalizadores metálicos como la ferrita de cobre, calentando a 90 °C durante 12 minutos (Nemati *et al.*, 2017). También se ha descrito el uso del compuesto BiFeO<sub>3</sub>/CuWO<sub>4</sub> (ferrita de bismuto/óxido de tungsteno hierro) calentando a 120 °C durante 10 min. (Ramezanalizadeh, 2018). Esta misma reacción, con la misma fuente de amoniaco, pero empleando un catalizador sólido (nanopartícula magnética) injertado con el líquido iónico de formiato de 2-hidroxiethylamonio en sílica gel, en presencia de epiclorhidrina y etanol como disolvente, también permitió obtener el 2,4,5-trifenilimidazol calentando a 80 °C durante 40 min (Rajabzadeh *et al.*, 2018). Otras condiciones implican utilizar benzoina en lugar de bencilo como sustrato, empleando benzaldehído y un catalizador de NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> soportado en sílica gel, para que a temperatura ambiente y durante 12 minutos, se obtenga el producto (Zare *et al.*, 2018). Como se puede ver, la reacción ha sido objeto de bastantes estudios, pero cabe recalcar que, aun empleando un catalizador metálico, se necesita calentar, variando los tiempos de reacción. Es de llamar la atención lo descrito por Zare *et al.* (2018), ya que empleando el catalizador ferrita de níquel (NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) la reacción procede a temperatura ambiente.

### Química Verde

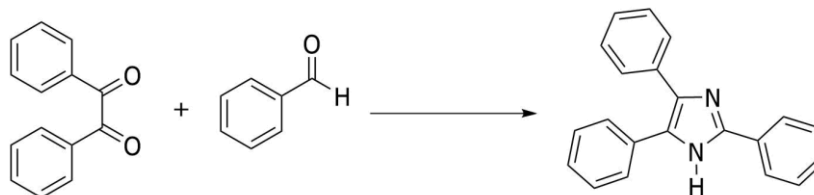
Los 12 principios de la química verde tienen como objetivo el minimizar el impacto de la química en el medio ambiente. Hay bastantes artículos en los que se han presentado y discutido los mismos, al igual que ejemplos de reacciones en las que se hace uso de estos principios (Anastas & Eghbali, 2010; León, 2009). Ha sido tal la importancia de la química verde que se ha utilizado en los procesos de manufactura en la industria farmacéutica (Rahman *et al.*, 2017). De los 12 principios, en este trabajo se hace uso de los siguientes: 1. Prevención para evitar la generación de residuos, incrementado el rendimiento químico de la reacción. 2. Economía atómica: minimizando la formación de subproductos, y que la mayor parte de los átomos de las materias primas se incorporen en el producto. 5. Reducir el uso de sustancias auxiliares, evitando hasta donde sea posible el uso de disolventes, así como de reactivos para llevar a cabo separaciones, etc. y en el caso de que se utilicen, sean lo más inocuos posibles. 6. Disminuir el consumo energético. 8. Evitar la derivatización innecesaria, para minimizar, en la medida de lo posible, la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).

Varias de las técnicas descritas para obtener el 2,4,5-trifenilimidazol hacen uso de estos principios, sobre todo los que usan los catalizadores metálicos, disminuyendo la temperatura y el tiempo de reacción.

Ante la falta de recursos económicos en los laboratorios de docencia, lo cual limita como poder llevar a cabo reacciones con los alumnos, el enfoque estuvo dado en tratar de mejorar la técnica descrita sin utilizar catalizadores metálicos (Pradhan *et al.*, 2016). El experimento que aquí se describe, forma parte de un Manual de experimentos de la materia Química Orgánica III (1628), de la Carrera Química de Alimentos, en el que se incorporan técnicas de la química sostenible para llevar a cabo experimentos de química orgánica heterocíclica orientada a la Química de Alimentos. Este Manual está en proceso de revisión y formará parte del acervo de esta Universidad, el cual estará en línea para poder ser descargado. El interés de los autores de este trabajo es que los alumnos aprendan y apliquen los principios de la química verde, lo cual, es espera, impacte en su futura vida profesional.

## MATERIALES Y MÉTODOS

A continuación, se describirán los procedimientos utilizados para la formación del 2,4,5-trifenilimidazol, mediante los métodos A y B.



|           |   | Tiempo (minutos) |
|-----------|---|------------------|
| Método A: | (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>AcOH | Calor<br>10      |
| Método B: | AcONH <sub>4</sub><br>NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>  | Calor<br>20      |

Fig. 4: Reacción general para obtener el 2,4,5-trifenilimidazol.

### Método A

En un matraz redondo con fondo plano de 25 mL, colocar 0.21 g (1 mmol) de bencilo, 0.12 mL (0.125 g, 1 mmol) de benzaldehído, 0.770 g (10 mmol) de carbonato de amonio y 1.5 mL de ácido acético. Mezclar hasta la disolución total de los sólidos. Una vez disueltos estos, calentar la mezcla a reflujo durante 10 min. Terminado el tiempo de calentamiento enfriar, verter la mezcla de reacción en 10 mL de una mezcla agua-hielo. Tomar el pH de la disolución, y en caso de ser necesario neutralizar la disolución con bicarbonato de sodio. Aislar el producto crudo por medio de una filtración al vacío. Lavar el producto impuro con 10 mL de agua. Purificar el producto por recristalización de etanol/agua y aislarlo posteriormente por filtración al vacío. Una vez seco, determinar el punto de fusión (reportado: 274-278 °C con descomposición) y el rendimiento.

### Método B

En un matraz redondo con fondo plano con dos bocas de 25 mL, colocar 0.21 g (1 mmol) de bencilo, 0.12 mL (0.125 g, 1 mmol) de benzaldehído, 0.39 g (5 mmol) de acetato de amonio y 0.042 g (0.3 mmol) de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Calentar la mezcla de reacción a 100°C, durante 20 min. Terminado el tiempo de calentamiento, enfriar y agregar 10 mL de agua, aislar por filtración al vacío el sólido. Purificar el producto por recristalización de etanol/agua y aislarlo posteriormente por filtración al vacío. Determinar el rendimiento y el punto de fusión (reportado: 274-278 °C, con descomposición).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

No obstante que está descrito el uso de microondas para la reacción de Debus-Radziszewski, se hace uso de catalizadores metálicos, como el molibdato de amonio tetrahidratado (Safari *et al.*, 2010), o de níquel (Chundawat *et al.*, 2016), como procedimientos que siguen los principios de la química verde. En este caso esto no es posible de llevar a cabo ante la falta de un reactor de microondas automatizado, capaz de llevar varias reacciones a la vez

(nuestros grupos de enseñanza práctica son de 15 a 20 alumnos por grupo). También se había propuesto el objetivo de establecer una metodología para llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente de acuerdo con los principios ya comentados, pero esto no se llevó a cabo, ya que se utiliza como catalizador ferrita de níquel (Zare *et al.*, 2018).

Actualmente la manera en la que se lleva a cabo la reacción en los laboratorios de docencia es utilizando los mismos reactivos (bencilo, benzaldehído y acetato de amonio) y calentando a reflujo durante 1 hora (Menes & Jiménez, 2018; Pradhan *et al.*, 2016). Como se comentó en la introducción, el objetivo de este trabajo era el de mejorar las condiciones de la reacción descritas para llevar a cabo la reacción sin utilizar catalizador. De los dos métodos estudiados, el que se consideró más adecuado, con tiempos de reacción más cortos, es el método A, ya que solo se calienta a reflujo por 10 minutos obteniéndose el producto con un rendimiento del 82%. Un punto a favor de este proceso es que el calor de neutralización de la reacción entre el carbonato de amonio y el ácido acético permite llegar con rapidez a la temperatura de reflujo y disminuir así el tiempo de calentamiento. Además, en una revisión efectuada en la base Scifinder de la *American Chemical Society*, no se encontró descrito el uso del carbonato de amonio como fuente de amoniaco para esta reacción, en la mayoría de los casos esta es, invariablemente, el acetato de amonio. Solo se encontró una referencia en la que utilizaron formiato de amonio (Pranabes *et al.*, 2012) y otra en la que usan amoniaco (Swati & Bhitre, 2013). En comparación, el método B hace uso de los mismos reactivos, pero utiliza fosfato monobásico de sodio (ya está descrito el uso de fosfato ácido de dietilamonio por Marzouk *et al.* (2013), pero se debe calentar a reflujo por 20 minutos, obteniéndose el producto con un rendimiento del 84%.

Cuando el método A lo aplicaron estudiantes de licenciatura, ellos obtuvieron rendimientos que van del 70 al 75%. El punto de fusión del 2,4,5-trifenilimidazol fue de 276-278 °C, con descomposición, lo cual está de acuerdo con lo descrito en la literatura (Chemical Book, [https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB2401234.htm](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB2401234.htm)). Mediante un análisis por cromatografía en capa fina (cromatoplasas de sílica gel en soporte de aluminio con indicador de fluorescencia 60F<sub>254</sub>), eluyente hexano: acetato de etilo (80:20), revelador UV onda corta, el bencilo presentó un R<sub>f</sub> de 0.58 y el 2,4,5-trifenilimidazol de 0.33. Además, con base en sus propiedades espectroscópicas, se corroboró la estructura del producto obtenido. En la figura 5, se muestra la estructura del compuesto estudiado con la asignación H del grupo fenilo en la posición 2.

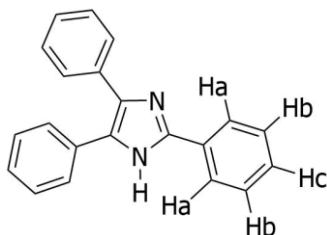


Fig. 5: Estructura del 2,4,5-trifenilimidazol. Asignación de los H del grupo fenilo en la posición 2.

*Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>, TMS referència interna.*

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H, Figura 6, se observa una señal doble centrada a 8.07 ppm que integra para dos H, con un acoplamiento *orto* (J = 12 Hz), que corresponde a los hidrógenos. Se observa una señal múltiple centrada en 7.45 ppm, que integra para 13 H, dentro de la cual se pueden diferenciar los hidrógenos Hb (Figura 6) en las posiciones 3 y 5 del mismo fenilo, los cuales presentan un desdoblamiento doble de doble, debido a un doble acoplamiento *orto* (J = 12 Hz) y a un acoplamiento *meta* (J = 8 Hz). Los hidrógenos restantes se observan como una señal múltiple, que corresponde a los hidrógenos de los fenilos en las posiciones 4 y 5. La señal ancha a 12.7 ppm y que integra para 1 H, se asigna al H de la posición 1 del anillo del imidazol. La señal a 3.33 ppm se asigna al disolvente deuterado.

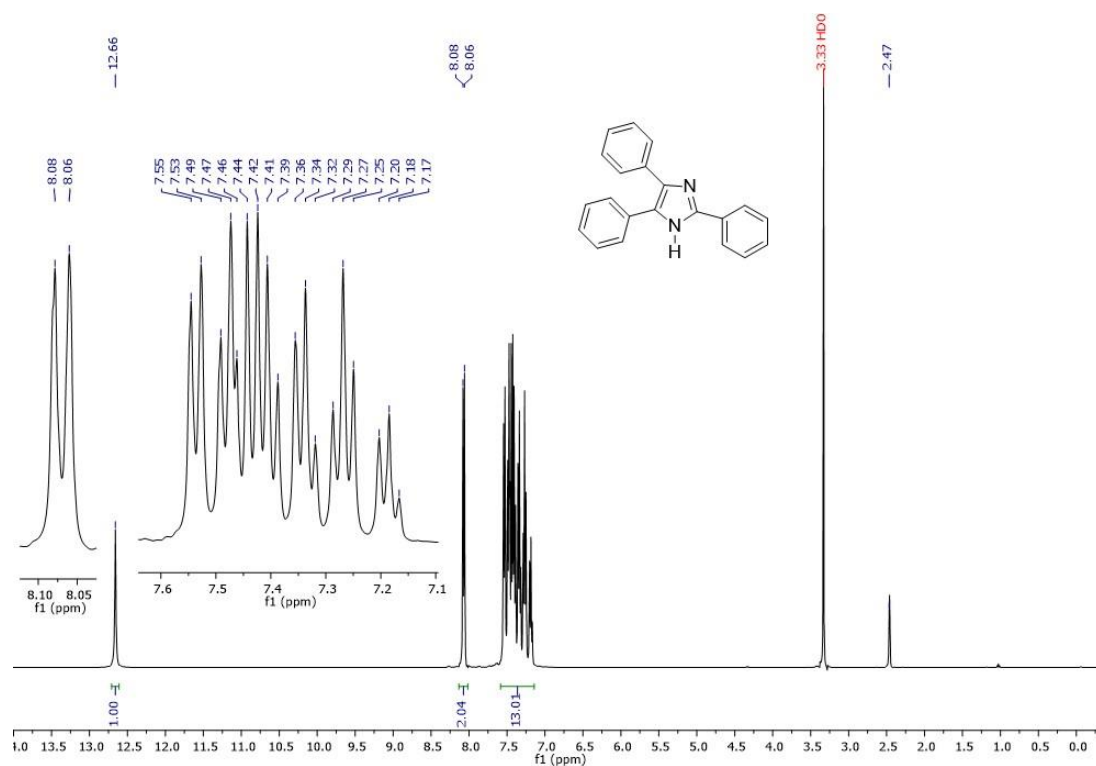


Fig. 6: Espectro de RMN <sup>1</sup>H del 2,4,5-trifenilimidazol

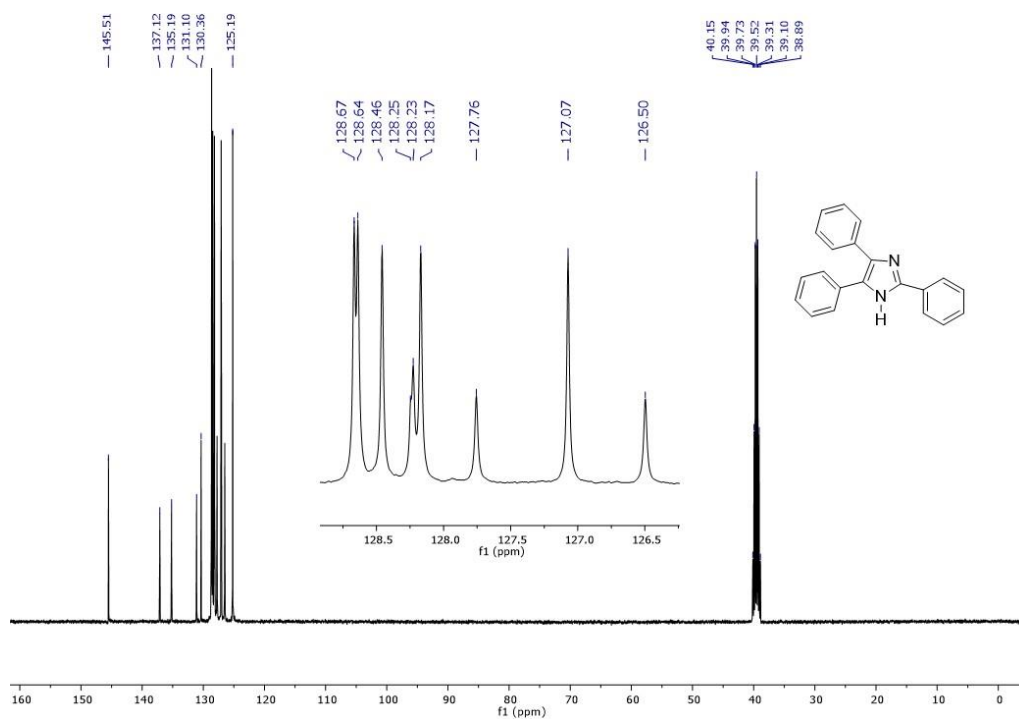


Fig. 7: Espectro de RMN <sup>13</sup>C del 2,4,5-trifenilimidazol.

### *Espectro de RMN <sup>13</sup>C (80 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>, TMS referencia interna*

El espectro carbono-13 del 2,4,5-trifenilimidazol (Figura 7) muestra solamente C con hibridación sp<sup>2</sup>, a campo bajo entre 125.1 y 130.3 ppm. Las señales de los C más desprotegidos se asignaron a C-2, 130.2 ppm, seguidas de los C-5, 128.6 ppm y al C-4 a 128.5 ppm. El resto de los carbonos se encuentran entre 128.2 y 127.0 ppm. La señal a 125.2 ppm se atribuye a los H en las posiciones 4 de los anillos bencénicos. La señal múltiple a 39.5 ppm se asigna al disolvente, dimetilsulfóxido deuterado.

### *Espectro de IR*

FTIR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3038 (NH), 2999, 2967, 2809, 1610 (C=C), 1587, 1460 (C=N); se observa el patrón característico de los anillos bencénicos monosustituidos entre 2000-1600 cm<sup>-1</sup>, que se confirman con las señales a 689 y 764 cm<sup>-1</sup> (Figura 9). Todos los datos espectroscópicos coinciden con lo reportado por el National Institute of Advanced Industrial Science and Technology ([https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)).

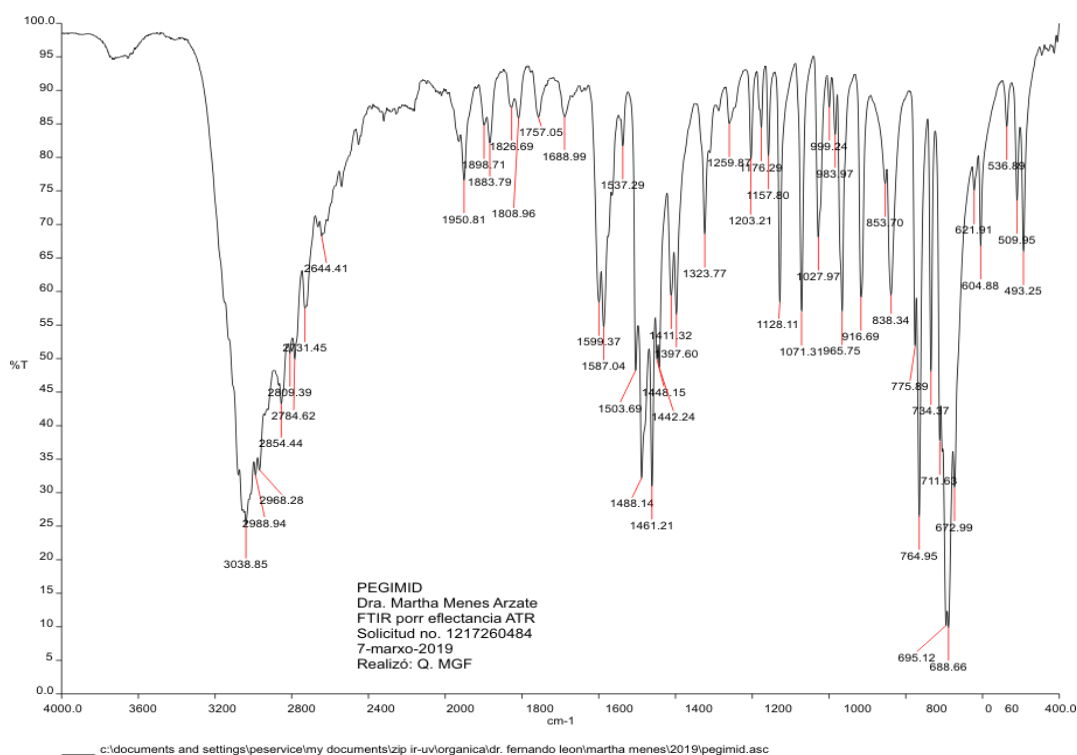


Fig. 8: Espectro de IR del 2,4,5-trifenilimidazol.

## CONCLUSIONES

Se logró sintetizar con buen rendimiento el 2,4,5-trifenilimidazol mediante la reacción de bencilo, benzaldehído y una fuente de amoníaco por dos métodos, siendo el más adecuado el método A, debido a que los tiempos de reacción son más cortos que en el método B.

Comparado con el método descrito, sin utilizar catalizador, se tiene un método más acorde con los principios de la química verde, ya que no se utiliza catalizador, los tiempos de reacción más cortos y la temperatura es más baja.

Los alumnos de este curso entran en contacto con los principios de la química sostenible (química verde), y aprenden y los aplican al llevar a cabo esta síntesis.

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece el apoyo económico del programa PAPIME de la DGAPA de la UNAM, Proyecto PE205317. A la M en C Rosa Isela del Villar Morales y Q. Marisela Gutiérrez Franco por los experimentos de espectroscopia. Al Dr. Héctor García-Ortega por la revisión de este manuscrito y sus aportaciones al mismo.

## REFERENCIAS

- Alaiz, M., Hidalgo, F.J. & Zamora, R. (1997). Comparative Antioxidant Activity of Maillard and Oxidized Lipid-Damaged Bovine Serum Albumin. *J. Agric. Food Chem.*, *45* (8), 3250-3254.
- Anastas, P. & Eghbali, N. (2010). Green Chemistry: Principles and Practice, *Chem. Soc. Rev.*, *39*, 301–312.
- Chundawat, T S., Sharma, N., Kumari, P. & Bhagat, S. (2016). Microwave-Assisted Nickel-Catalyzed One-Pot Synthesis of 2,4,5-Trisubstituted Imidazoles. *Synlett*, *27*, 404-408.
- Debus, H. (1858). Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal. *Liebigs Ann.*, *107* (2), 199-208.
- Jang, H.W., Jiang, Y., Hengel, M. & Shibamoto. T. (2013). Formation of 4(5)-Methylimidazole and Its Precursors,  $\alpha$ -Dicarbonyl Compounds, in Maillard Model Systems. *J. Agric. Food Chem.*, *61* (28), 6865-6872.
- León, F.C. (2009). Implementación de algunas de las técnicas de la Química Verde (o Química Sustentable) en docencia. *Educación Química*, *20* (4), 394-474.
- Liu, C., Dai, R.J., Yao, G.W. & Deng, Y.L. (2014). Synthesis of 2-Aroyl-(4 or 5)-aryl-1*H*-imidazoles and 2-Hydroxy-3,6-diaryl-pyrazines Via a Cascade Process. *Arkivoc*, *IV*, 146-163.
- Marzouk, A.A., Abbasov, V.M. Talybov, A.H. & Mohamed, S.K. (2013). Synthesis of 2,4,5-Triphenyl Imidazole Derivatives Using Diethyl Ammonium Hydrogen Phosphate as Green, Fast and Reusable Catalyst. *World Journal of Organic Chemistry*, *1* (1), 6-10.
- Menes, M.A. & Jiménez, C.C. (2018). *Manual de Prácticas de Laboratorio, Química Orgánica III*, 1628. Sitio Web: [http://amyd.quimica.unam.mx/pluginfile.php/10543/mod\\_resource/content/1/PRACTICAS%20QO%20III%20%281628%29%202019-1.pdf](http://amyd.quimica.unam.mx/pluginfile.php/10543/mod_resource/content/1/PRACTICAS%20QO%20III%20%281628%29%202019-1.pdf)
- Mora, L., Sentandreu, M.A. & Toldrá, F. (2007). Hydrophilic Chromatographic Determination of Carnosine, Anserine, Balenine, Creatine, and Creatinine. *J. Agric. Food Chem.*, *55* (12), 4664-4669.
- Nemati, F., Elhampour, A., Bagheri, M. N.I. (2017). Synthesis and characterization of nano-copper ferrite as a magnetically separable catalyst for the one-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles under solvent-free condition. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, *47* (5), 666–671.
- Pradhan, K., Mossaraf, B.H., Chakraborty, R., Kumar, A.N. (2016). A mechanistic study of carbonyl activation under solvent-free conditions: evidence drawn from the synthesis of imidazoles, *RSC Advances*, *13*, 10743-10749.
- Pranabes, B., Arunima, M., Anuva, S., Nikhil, G. & Asish D.R. (2012). Silica gel-mediated microwave-assisted efficient synthesis of highly substituted imidazoles and exploration of naked eye/colorimetric sensor for anions. *ChemInform*, *43* (12), DOI: 10.1002/chin.201212115



Radzisewski, Br. (1882). Ueber Glyoxalin und Seine Homologe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 15 (2), 2706-2708.

Rahman A., Uahengo V. & Daniel L.S., (2017). Green chemistry concept: Applications of catalysis in pharmaceutical industry. *Glob Drugs Thera*, 2 (4), 1-6.

Rajabzadeh, M., Eshghi, H., Khalifeh, R. & Bakavoli, M. (2018). 2-hydroxyethylammonium formate ionic liquid grafted magnetic nanoparticle as a novel heterogeneous catalyst for the synthesis of substituted imidazoles. *Appl Organometal Chem.*, 32 (2), e4052.

Ramezanalizadeh, H. (2018), Design, preparation and characterization of a novel BiFeO<sub>3</sub>/CuWO<sub>4</sub> heterojunction catalyst for one-pot synthesis of trisubstituted imidazoles. *Iranian Chemical Communication*, 6 (2), 192-208.

Safari, J., Khalili, S.D. & Banitaba, S.H. (2010). A Novel and an Efficient Catalyst for One-Pot Synthesis of 2,4,5-Trisubstituted Imidazoles by Using Microwave Irradiation Under Solvent-Free Conditions. *J. Chem. Sci.*, 122 (3), 437-441.

Swati, B. & Bhitre, M. (2013). Synthesis of 2,4,5-triphenyl imidazole derivatives and biological evaluation for their analgesic and anti-inflammatory activity. *Current Pharma Research*, 3 (3), 889-900.

U.S. Department of Health and Human Services (2007). Sitio Web: <https://ntp.niehs.nih.gov/results/pubs/longterm/reports/longterm/tr500580/listedreports/tr535/index.html>.

Zare, L.F., Nikpassand, M., Shariati, S., Aghazadeh, B., Zarkeshvari, R. & Norouz, N.P., (2018). Synthesis and characterization of amino glucose-functionalized silica-coated NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles: A heterogeneous, new and magnetically separable catalyst for the solvent-free synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles, benzo[d]imidazoles, benzo[d]oxazoles and azo-linked benzo[d]oxazoles. *Journal of Organometallic Chemistry*, 871, 60-73.

