

2-Merkapto-1-metil-imidazol (Metimazol)'ün Yapısı, Reaksiyonları ve Özellikleri

Saliha Begeç¹

Özet

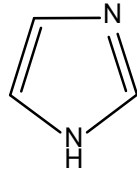
Halka içindeki atomlarından en az bir tanesi azot olan bileşikler azoller olarak tanımlanırlar. İmidazoller azol grubu bileşiklerin önemli bir sınıfını oluştururlar. Doğada bulunan bir çok bileşiğin yapısında imidazol halkası bulunmaktadır. İmidazol ve türevleri biyolojik aktif bileşiklerdir. Bu bileşikler antifungal, antimikrobiyal, antikanser olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. İlaç olarak kullanılan ve imidazol halkası içeren bir çok bileşik vardır. İmidazol türevi olan ve ilaç olarak kullanılan en önemli bileşiklerden bir tanesi 2-merkapt-1-metil-imidazoldür. Metimazol ya da tiyamazol adları ile de bilinen 2-merkapt-1-metil-imidazol $C_4H_6N_2S$ moleküler formülüne sahip önemli bir bileşiktir. Bu bileşik 1889 yılından beri bilinmektedir ve 1945 yılından beri de antitroid ilacı olarak kullanılmaktadır. Bileşiğin etkisi maksimum yan etkisi minimum olduğu için dünyada en yaygın kullanılan antitroid ilacıdır. Metimazol platin, gümüş, rutenyum gibi metallerin tuzları ile farklı yapıda kompleksler oluşturabilir. Oluşan bu kompleksler değişik fiziksel ve kimyasal özellikler gösterir.

1. Giriş

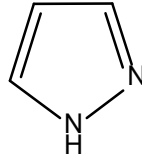
1.1. Heterohalkalı bileşikler olarak imidazoller

Heterohalkalı bileşikler; halka içindeki atomlarından en az bir tanesi heteroatom (N, S, O) olan bileşikler olarak tanımlanırlar. Bu bileşikler üçlü, dörtlü, beşli veya daha büyük halkalı olabilirler. Beşli halkada hetero atom olarak iki tane azot içeren iki önemli azol türevi vardır. Bunlardan biri imidazol diğeri ise pirazol'dür.

1 Prof. Dr., İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Malatya-TÜRKİYE
saliha.begec@inonu.edu.tr, ORCID:0000-0001-5331-6736

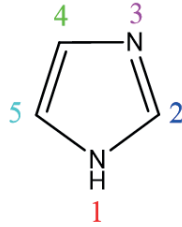


imidazol



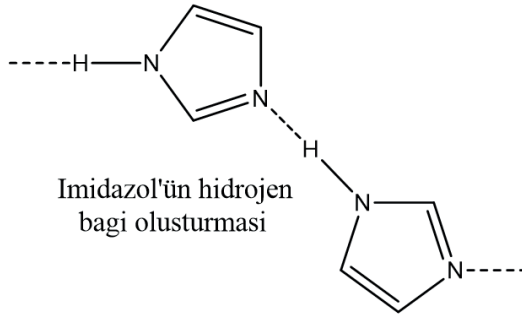
Pirazol

Bu bileşiklerden özellikle imidazol (1,3-diazol)' ler önemli bileşiklerdir.



imidazolün
numaralama semasi

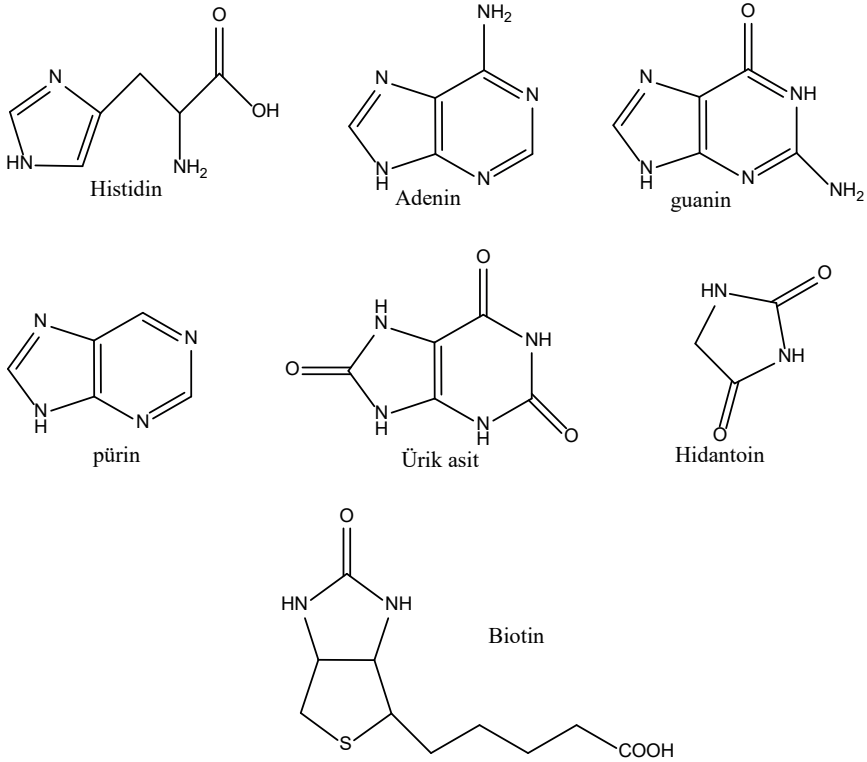
İmidazol $C_3H_4N_2$ kapalı formülüne sahip, aromatik, alkaloid sınıfında, beyaz renkli, suda çözünebilir, aprotik çözücülerde çözünmeyen 89-91 °C da eriyen bir maddedir. Kaynama noktası piridininkinden daha yüksektir (imidazol k.n: 256°C; piridin k.n: 115°C). Bu fark imidazol'ün hidrojen bağı oluşturmasından kaynaklanmaktadır.



İmidazol'ün hidrojen
bağı oluşturmasi

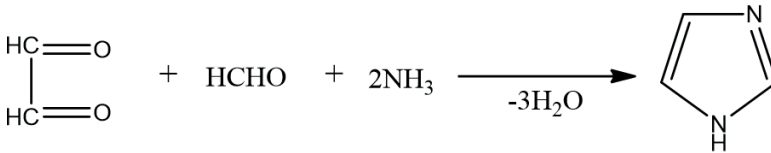
Şekil.1 İmidazol'ün hidrojen bağı oluşturmasi

Doğada bulunan pek çok bileşik imidazol halkası içermektedir. İmidazol; bir amino asit olan histidinde, adenin ve guanin gibi pürin bazlarında, ürik asitte, hidantoin gibi ilaçlarda, B grubu vitaminler arasında yer alan biotin yapısında bulunur.



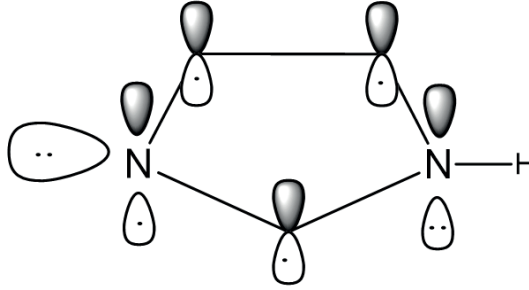
Şekil.2 İmidazol halkası içeren önemli bileşikler

İmidazol ilk olarak 1858 yılında Alman Kimyacı Heinrich Debus tarafından sentezlenmiş ve glioksalin olarak adlandırılmıştır. Bileşiğe imidazol adı 1887 yılında Alman Kimyacı Arthur Rudolph Hantzsch tarafından verilmiştir. Debus yöntemi imidazol'ün en önemli sentez yöntemidir. Bu yöntemde glioksal, formaldehit ve amonyak etkileştirilerek imidazol sentezi gerçekleştirilmektedir.



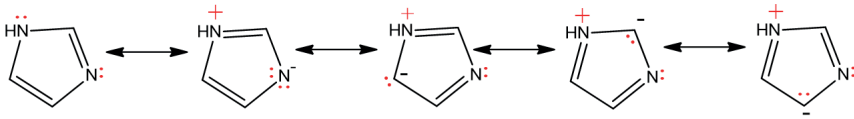
Şekil.3 İmidazol'ün Debus yöntemi ile sentezi

İmidazol halkasındaki azot ve karbon atomları sp^2 hibrit orbitalleri oluşturmuştur.



Şekil.4 İmidazol'ün hibritleşmesi

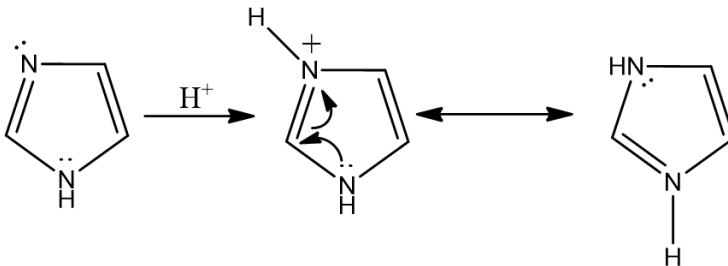
İmidazol farklı rezonans yapılarında olabilir. İmidazol halkası için olası rezonans yapılarını aşağıdaki gibi yazabiliriz:



Şekil.5 İmidazol'ün rezonans yapıları

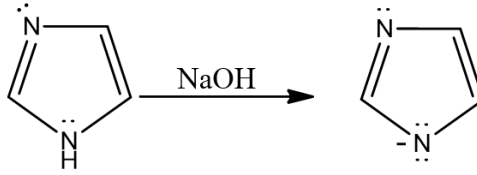
İmidazol amfoterik bir maddedir. Yani hem bir baz hem de asit gibi davranabilir.

i.) İmidazol bir asit ile etkileştiğinde proton alıcı olarak baz gibi davranır.



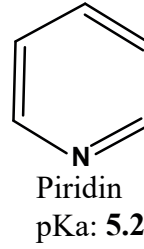
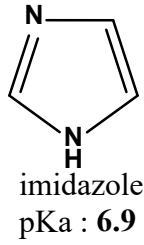
Şekil.6 İmidazol'ün bazik özelliği

ii.) İmidazol bir baz ile etkileştiğinde proton verici olarak bir asit gibi davranır.



Şekil.7 İmidazol'un asidik özelliği

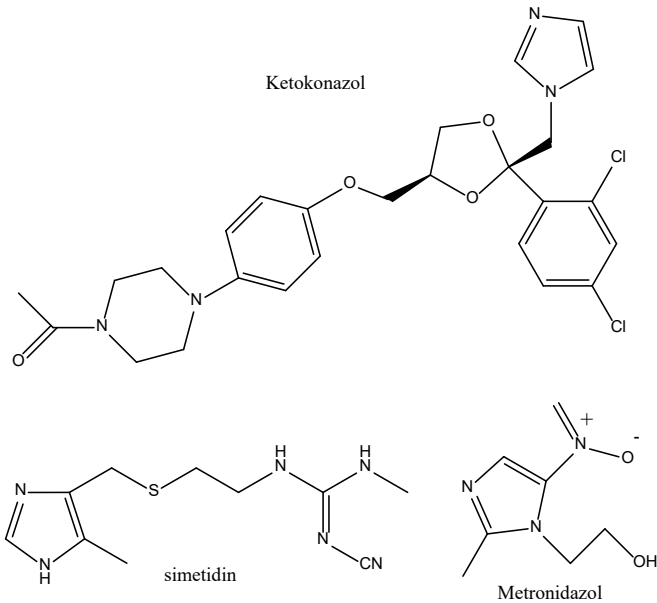
İmidazolün asidik ve bazik özellikleri, onu biyolojik moleküllerle etkileşime girmek için ideal bir yapı haline getirir. İmidazol piridinden daha baziktir.



Heterohalkalı bileşikler arasında yer alan imidazoller biyolojik aktif moleküllerdir. Bu bileşikler antikanser, antimikrobiyal, antifungal gibi değişik biyolojik aktiviteler gösterirler ve ilaç yapımında yaygın bir şekilde kullanılırlar [1-3]. Ayrıca imidazol türevleri bakırın korozyon inhibitörü olarak iyi performans gösterirler [4-9].

1.2. İmidazol halkası içeren ve ilaç olarak kullanılan bileşikler:

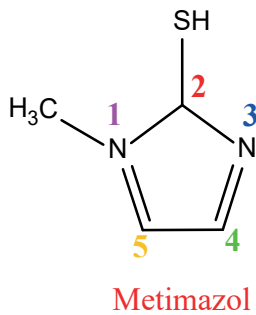
İlaç olarak kullanılan imidazol türevi bir çok bileşik vardır. Simetidin, metronidazol, ketokonazol gibi bileşikler bunlara örnek olarak verilebilir. Simetidin antiülser, metronidazol antimikrobiyal, Ketokonazol antifungal olarak kullanılan ve imidazol halkası içeren önemli bir bileşiklerdir.



Şekil.8 İlaç olarak kullanılan önemli imidazol bileşikleri

2. Önemli imidazol türevi bileşik olarak Metimazol

İlaç olarak kullanılan imidazol türevlerinin en önemlilerinden bir tanesi de IUPAC adı 1-metil-imidazol-2-tiyol olan 2-merkapto-1-metil-imidazol'dür.



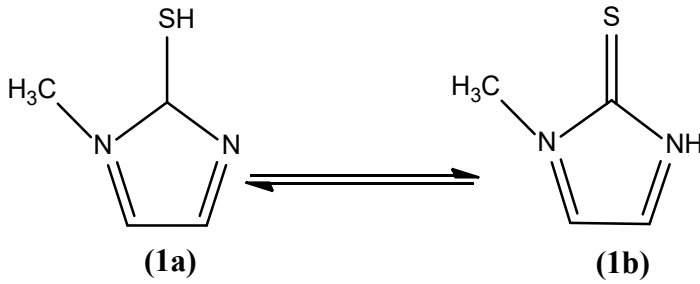
Şekil.9 Metimazol'ün yapısı ve numaralama şeması

2-Merkapto-1-metilimidazol tiyoheterohalkalı bileşikler grubuna ait oldukça ilgi çeken bir bileşiktir. Bu bileşik metimazol ya da tiyamazol adı ile de bilinen $C_4H_6N_2S$ moleküler formülüne sahip, 144-147 °C da eriyen 280 °C de kaynayan su, alkol ve kloroformda çözünen eter ve benzende ise az çözünen S ve N donör atomları içeren önemli heterohalkalı bileşiklerden

biridir. Metimazol (MMI) antitroid ilacı olarak kullanılmaktadır. 2-Merkapto-1-metilimidazol (MMI) inorganik ve organometalik kimya alanlarında oldukça ilgi gören antioksidan özelliğe sahip bir moleküldür.

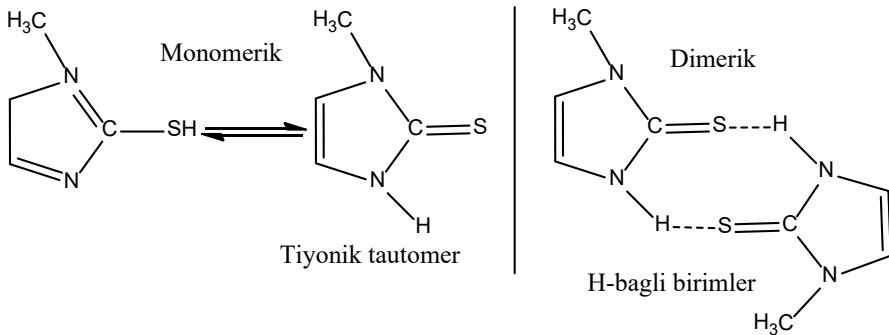
Bu bileşik tiyoamit grubu (N-C-S) içermektedir ve oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Metimazol ve türevleri antibakterial, antikanser antimikrobial antitümör, antifungal, antikorrosif, radikal süpürücü ve antitroid özellik sergilerler. MMI 1889 yılından beri bilinmektedir ve yüksek tiroid seviyelerini tedavi eden dünyada en yaygın kullanılan antitroid ilacıdır [10-11].

2-merkapt-1-metil-imidazol molekülünde 2-tiyol (**1a**) ve 2-tiyon (**1b**) formları arasında tautomerik bir denge vardır.



Şekil.10 Metimazol'ün tiyol (1a) ve tiyon (1b) formları

Metimazol'ün tiyonik tautomeri N-H..... S hidrojen bağları ile bağlanarak dimerik yapı oluşturabilir [12].



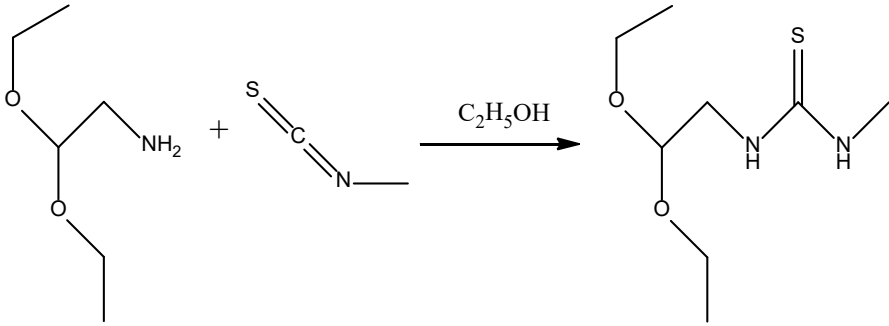
Şekil.11 Metimazol'ün monomerik ve dimerik yapıları

2.1 Metimazol'ün Sentez Yöntemleri

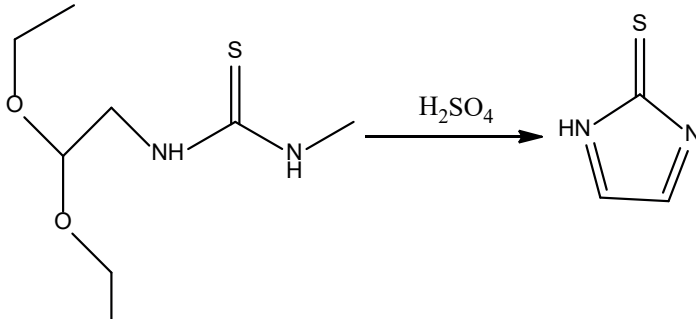
Metimazol bileşiğinin sentezi için değişik yöntemler vardır [13-17]. Bu sentez yöntemlerine ilişkin birkaç örnek verilebilir:

1.) MMI, ilk olarak 1889 yılında iki aşamalı bir yöntem ile sentezlenmiştir. Bu yöntemde;

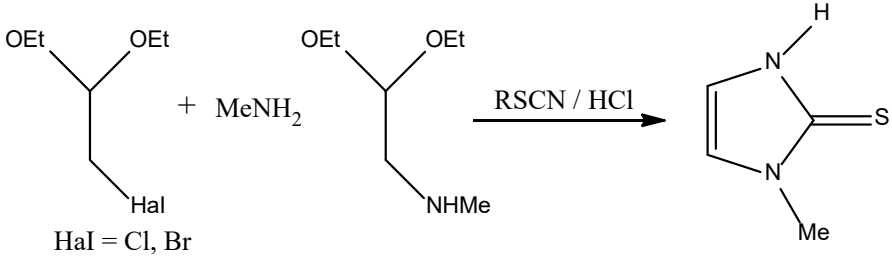
i.) Birinci aşamada 2,2-dietoksietanamin ile metil izotiyosiyanat etil alkol içinde etkileştirilmiş ve kondenzasyon reaksiyonu ile 3-metil-1-(2,2-dietoksietil) tiyüre elde edilmiştir.



ii.) İkinci aşamada elde edilen 3-metil-1-(2,2-dietoksietil) tiyüre % 30 luk H₂SO₄ çözeltisi ile ısıtılarak halka kapanması sonucunda metimazol sentezi gerçekleştirilmiştir.

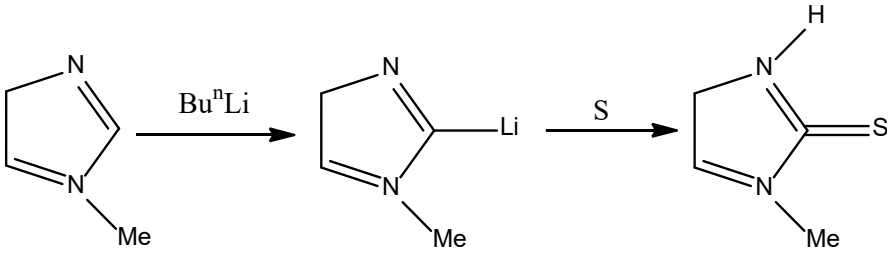


2.) İmidazol-2-tiyonun sentezi için daha etkili bir metod 1892 yılında önerilmiştir. Bu metodda ilk olarak 2-halosüstitüe-1,2-dietoksietan ve metilamin, H₂O (80-100 °C) veya MeOH (130 °C) içinde etkileştirilmiş daha sonraki aşamada ise halkalaştırma işlemi RSCN ve HCl kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



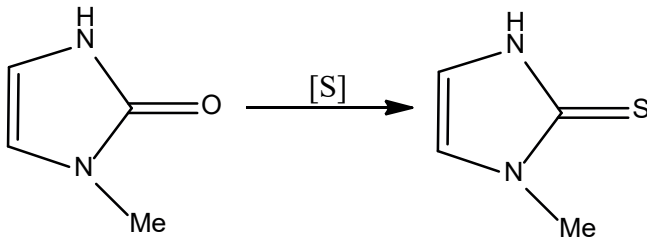
Bu yöntem 1949 yılında metimazol sentezi için endüstriye uygulanmıştır. Yöntem ufak değişiklikler ve geliştirmeler yapılarak günümüz endüstrisinde MMP'nin sentezi için kullanılmaktadır. Metimazol'un verimi kullanılan tiyosiyanatın türüne ve şartlara bağlı olarak %78 ile %91 arasında değişmektedir.

3.) 1994 yılında 1-metilimidazol *n*-bütil lityum ile etkileştirilmiş elde edilen imidazolün lityum tuzu tetrahidrofuran (THF) içinde kükürt ile -78°C da 30 dakika etkileştirilerek %80-83 verimle MMI sentezlenmiştir.

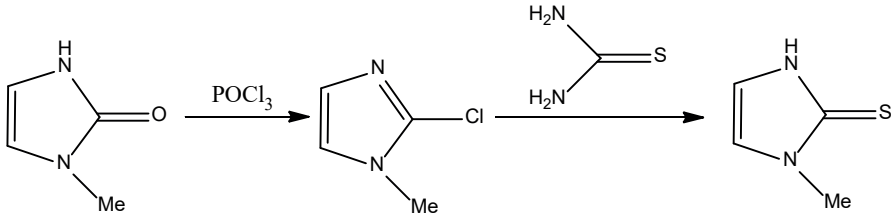


4.) Metimazol'un sentezinde kullanılan bir başka metod 1-metilimidazolidin-2-on bileşiği'nde bulunan oksijen atomunun kükürt atomu ile yer değiştirme reaksiyonudur. Bu yer değiştirme işlemi iki farklı işlemle yapılabilir:

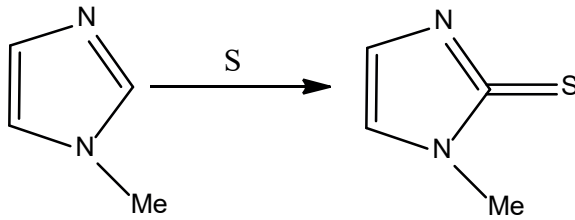
i.) Birinci işlemde; 1-metilimidazolidin-2-on bileşiği'ndeki oksijen atomu Lavesson reaktifi (LR) veya P_2S_5 in etkisi ile tek bir basamakta kükürt atomu ile yer değiştirebilir.



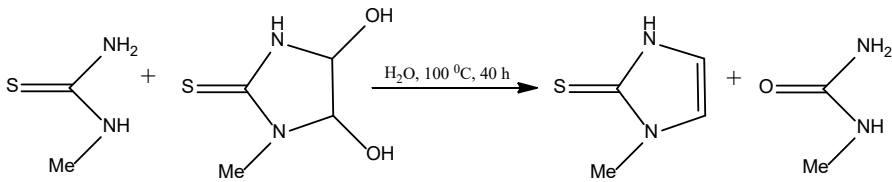
ii.) İkinci yöntemde 1-metilimidazolidin-2-on bileşiği önce POCl_3 ile daha sonra tiyüire ile etkileştirildiğinde oksijen atomu ilk olarak klor ile daha sonra da kükürt atomu ile yer değiştirir.



5. 2021 yılında metilimidazol ve kükürdün doğrudan etkileştirilmesi metodu ile Metimazol % 75 verimle sentezlenmiştir.



6.) Metimazol 'ün sentezi için bir başka yöntem 2023 yılında geliştirilmiştir. Bu yöntemde 4,5-dihidroksi-1-metilimidazolidin-2-tyon 1-metil-tiyüire ile etkileştirilerek bileşik sentezlenmiştir.



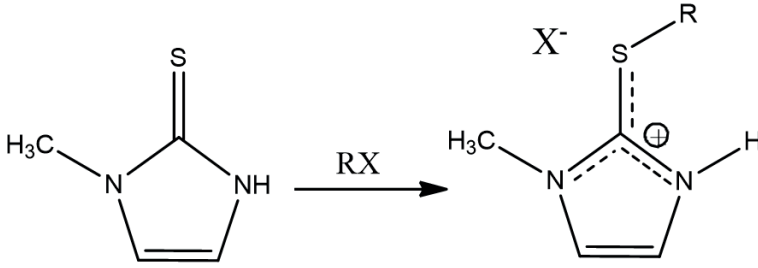
2.2. Metimazolün Reaksiyonları

2.2.1 Alkilasyon reaksiyonu:

Metimazol'ün tiyol (1a) ve tiyon (1b) formları arasındaki dengeden dolayı metimazol alkil tuzları ile iki farklı şekilde etkileşebilir:

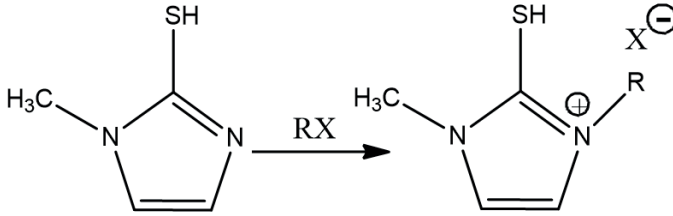
i) Birinci durumda alkilasyon metimazolün kükürt atomunda gerçekleşir. Bu durumda

2-alkiltiyolonyum imidazole oluşur.



Şekil.12 2-Alkiltiyolonyum imidazol'ün oluşumu

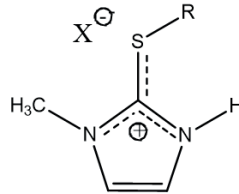
ii) Alkilasyon metimazolün azot atomunda gerçekleşir. Bu durumda imidazolyum tiyol oluşur.



Şekil.13 İmidazolyum tiyol oluşumu

2.2.1.1MMI nın iyodoetan ve klorobütan ile alkilasyon reaksiyonu:

MMI nın iyodoetan ve klorobütan ile alkilasyon reaksiyonu sonucunda S-alkilmetil tiyazol tuzları oluşur.

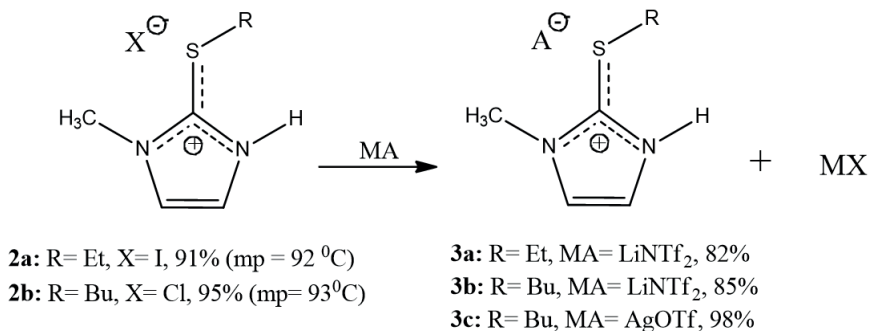


2a: R= Et, X= I, 91% (mp= 92 °C)

2b: R= Bu, X= Cl, 95% (mp= 93 °C)

Şekil.14 S-alkilmetil tiyazol tuzlarının yapısı

S-alkil metimazol tuzlarının metal tuzları (MA) ile metatez reaksiyonu sonucunda yüksek verimlerde metimazolyum bazlı oda sıcaklığında iyonik sıvılar oluşur [18].



Şekil 15. 2-merkapto-1-metil-imidazol'ün tuzlarının metal tuzları ile metatez reaksiyonu

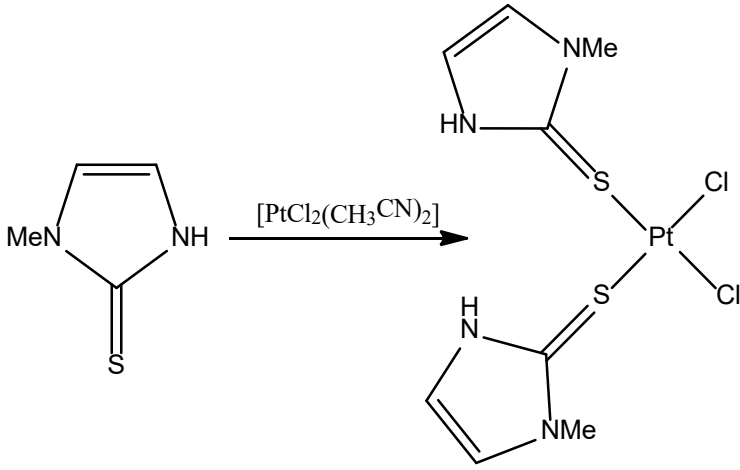
2.2.2 2-merkapto-1-metil-imidazol'ün metal kompleksleri

Merkapto molekülleri ligand olarak kullanıldığında elde edilen bileşikler anti tümör, anti viral gibi değişik özellikler sergilerler. Bu bileşikler metale koordine oldukları zaman bu özellikleri artar [19-22].

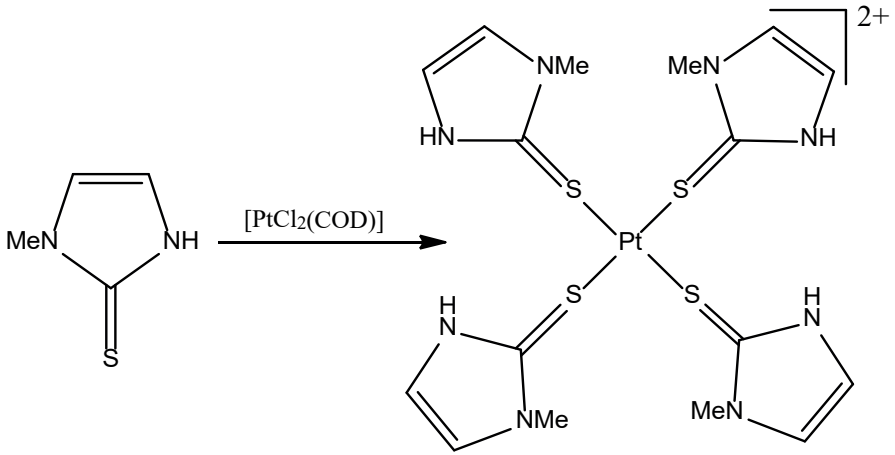
Heterohalkalı -2-tiyonlar X, S donör (X = heteroatom) ligandların önemli bir sınıfını oluştururlar. Bu ligandların metal türevleri antibakteriyal gibi farklı biyokimyasal aktiviteler gösterirler [23]. Bu sınıfın üyesi olan MMI metale değişik şekillerde bağlanabilir.

2.2.2.1 Metimazol ile Farklı Pt (II) tuzlarının Reaksiyonları sonucunda elde edilen kompleksler:

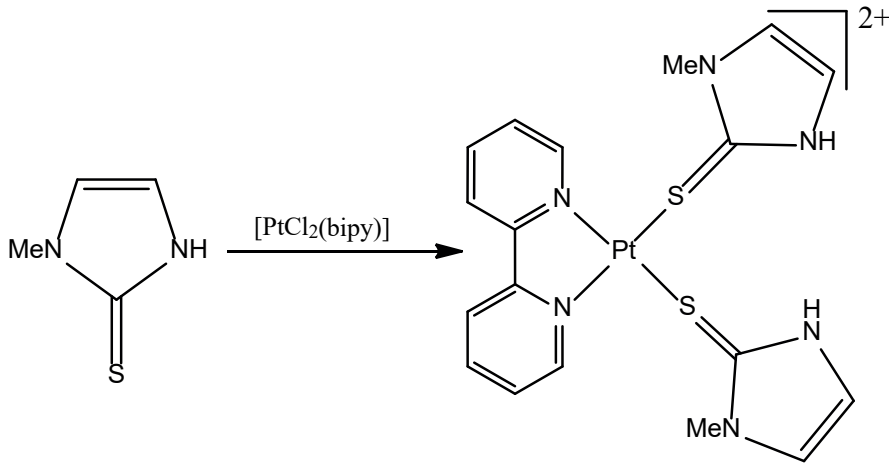
i.) MMI ile [PtCl₂(CH₃CN)₂]'in asetonitril içinde gerçekleşen reaksiyonu sonucunda aşağıdaki yapıda metimazolün platin kompleksleri elde edilmiştir [24].



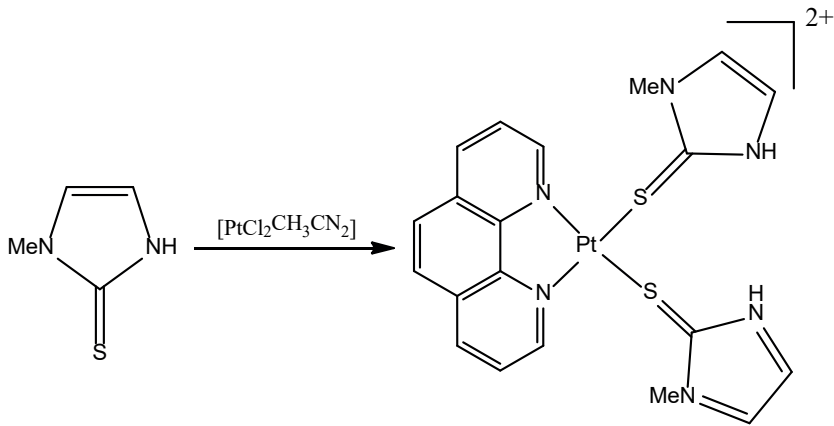
ii.) MMI ile $[\text{PtCl}_2(\text{COD})]$ (COD : siklooktadien)'in diklorometan (DCM) içinde yapılan reaksiyon sonucunda elde edilen kompleksin yapısının aşağıdaki gibi olduğu tespit edilmiştir.



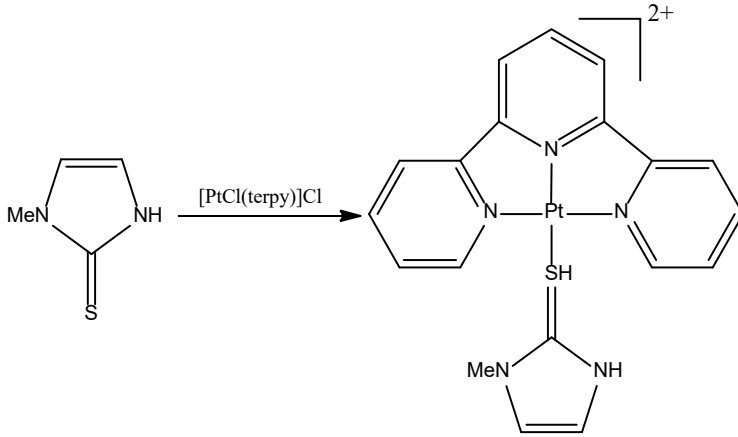
iii.) MMI ile $[\text{PtCl}_2(\text{bipy})]$ (bipy: bipyridin)'in DCM içindeki reaksiyonu sonucunda elde edilen bileşiğin yapısı:



iv.) MMI ile $[\text{PtCl}_2(\text{o-phen})]$ (fenontralin)'in CH_2Cl_2 içinde gerçekleşen reaksiyonundan aşağıdaki kompleks elde edilmiştir:

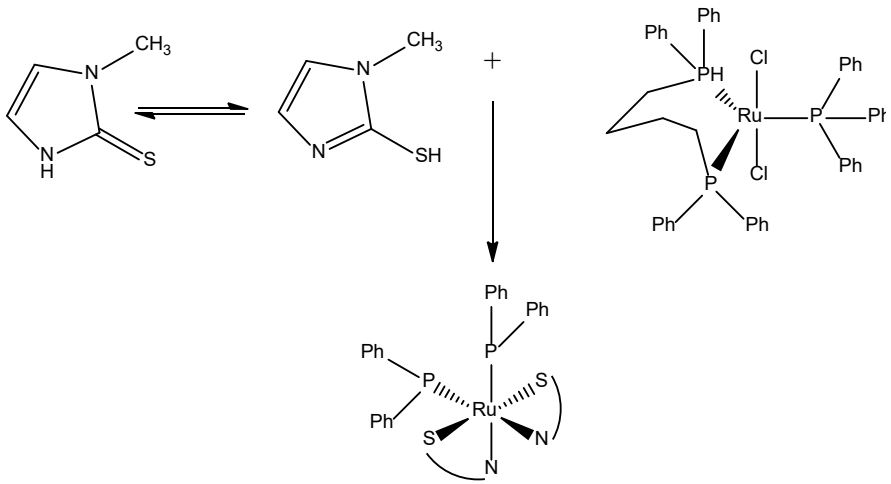


v.) MMI ile $[\text{PtCl}(\text{terpy})]\text{Cl}$ 'in DCM / Metanol çözeltisindeki reaksiyonu sonucu elde edilen kompleksin yapısı aşağıdaki gibidir:



2.2.2.2 Metimazol ile Rutenyum (II) tuzunun oluşturduğu komplekslerin yapıları:

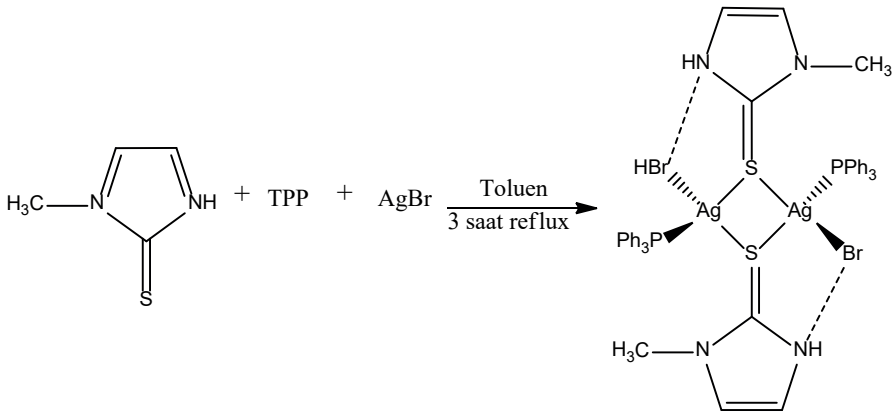
Rutenyum bileşiği ile metimazolün CH_2Cl_2 içinde oda sıcaklığında 12 saat etkileştirilmesi sonucunda metimazolün rutenyum kompleksi oluşmuştur [25].



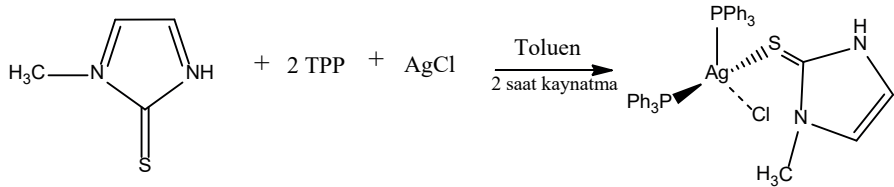
2.2.2.3 Metimazol ile Gümüş (I) tuzlarının oluşturduğu komplekslerin yapıları:

Metimazol AgCl, AgBr gibi gümüş (I) tuzları ve trifenilfosfinin (TPP) değişik oranlarının toluen , kloroform gibi organik çözümler içinde etkileştirildiğinde aşağıdaki yapılarda metal komplekslerinin oluştuğu gözlenmiştir [26].

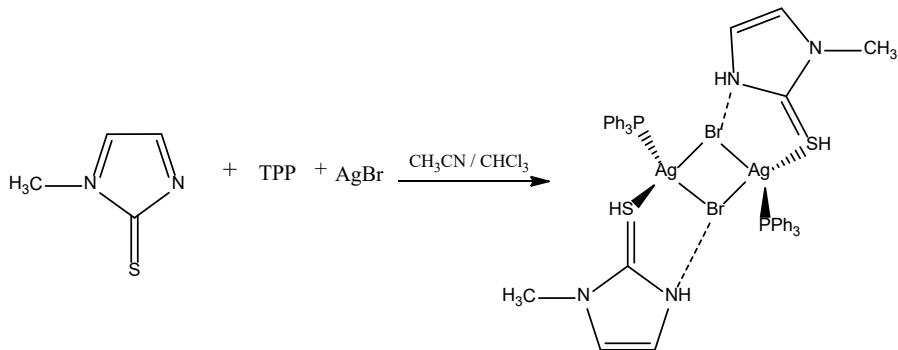
i.) MMI, AgBr ve TPP (1:1:1 mol oranlarında) toluen içinde 3 saat kaynatıldığında aşağıdaki yapıda metimazol'ün gümüş kompleksi oluşmuştur.



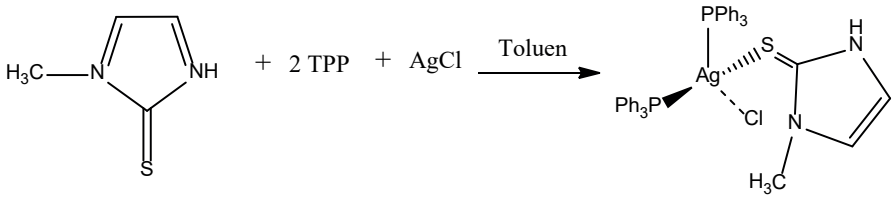
ii.) MMI, AgCl ve TPP (1:1:2 mol oranlarında) toluen içinde 2 saat kaynatıldığında aşağıdaki yapıda gümüş kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir.



iii.) AgBr ve TPP'in birer molları CH_3CN içinde 24 saat karıştırıldıktan sonra üzerine MMI ve CHCl_3 ilave edildiğinde beyaz katı halde çöken ürün $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{CN}$ içinde kristallendirilerek aşağıdaki kompleks elde edilmiştir.

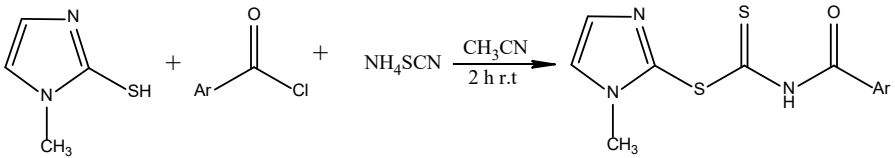


iv.) AgCl ve TPP 1:2 mol oranlarında asetonitril içinde 24 saat karıştırıldıktan sonra üzerine 1 mol MMI ilave edildiğinde aşağıdaki kompleks elde edilmiştir.



2.2.3 Karbamat oluşumu:

MMI ve ariloksoklorürler amonyum tiyosiyanat ile asetonitril içinde yüksek verimlerde 1-metilimidazol-2-il-N-aroilditiyokarbamatları oluştururlar [27].



4	Ar	% Verim
a	4-NO ₂ C ₆ H ₄	94
b	C ₆ H ₅	84
c	4-ClC ₆ H ₄	90
d	4-BrC ₆ H ₄	85
e	3-NO ₂ C ₆ H ₄	91
f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	82

Kaynaklar

- [1] C. Congiu, M. T. Cocco, V. Onnis. "Design, synthesis, and in vitro antitumor activity of new 1,4-diarylimidazole-2-ones and their 2-thione analogues". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2008**, 18: 989-993.
- [2] J. R. Kuma. "Review of Imidazole heterocyclic ring containing compounds with their biological activity". *Pharmacophore*, **2010**, 1(3), 167-177.
- [3] D. Sharma, B. S.Narasimhan, P. Kumar, V. J. Judge, R. Narang, E. De Clercq, J. Balzarini, "Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole Derivatives". *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 44: 2347-2353.
- [4] A. Dafali, B. Hammouti, A. Aouniti, R. Mokhlisse, S. Kertti, K. Elkacemi, "2-Mercapto-1-Methylimidazole as corrosion inhibitor of copper in aerated 3% NaCl solution", *Ann. Chim. Sci. Mat.* **2000**, 25(6), 437-446.
- [5] M. Fleischmann, I.R. Hill, G. Mengoli, M.M. Musiani, J. Akhavan. "A comparative study of the efficiency of some organic inhibitors for the corrosion of copper in aqueous chloride media using electrochemical and surface enhanced Raman scattering techniques", *Electrochimica Acta*, **1985**, 30 (7), 879-888.
- [6] V. Lakshminarayanan ¹, R. Kannan, S.R. Rajagopalan, "Cyclic voltammetric behavior of certain copper-azole systems using carbon paste electrodes", *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **1994**, 364, (1-2), 79-86.
- [7] S. Thibault. "Comparaison des proprietes inhibitrices de composes azotes sur la corrosion du cuivre en milieu peu acide". *Corrosion Science*, **1977**, 17 (8), 701-709.
- [8] H. G. Tompkins, S. P. Sharma, "The interaction of imidazole, benzimidazole and related azoles with a copper surface", *Surface and Interface Analysis* Volume. **1982**, 4 (6), 261-266.
- [9] G. Xue, X. Huang, J. Ding. "Surface reaction of 2-mercaptobenzimidazole on metals and its application in adhesion promotion", *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, 1991, 87, 1229-1232.
- [10] T. H. Brix, L. C. Lund, D. P. Henriksen, L. Folkestad, S.J. Bonnema, J. Hallas, L. Hegedüs, "Methimazole and risk of acute pancreatitis", *The Lancet Diabets and Endocrinology*. **2020**, 8,(3) 187-189.
- [11] J.E.F. Raynolds (Ed.). Martindale The Extra Pharmacopoeia, 28th ed. The Pharmaceutical press, London, 1982.20. *Inhibition of amine oxide*, 30 December 2010, retrieved 14 April 2019.
- [12] H. T, Flakus, A. Miros, P.G. Jones. "Polarization IR spectra of model crystals containing cyclic N-H...S bonded dimers: 2-mercaptothiazoline and 2-mercapto-1-methylimidazole" *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **2002**, 58 (2), 225-237.

- [13] A. Wohl, W. Marckwald. Ueber Condensations-producte aus Amidoacetal. (II.), *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1889**, 22 (1), 1353-1362.
- [14] R. G. Jones, "The Synthesis of Some Amines and Amino Acids Containing the Pyrazole Nucleus", *Journal of the American Chemical Society*, **1949**, 71 (12), 3994-4000.
- [15] L. J. Guziec, E. S. J. Guziec. "A Directed Metalation Route to the Selenium Analog of Methimazole", *The Journal of Organic Chemistry*, **1994**, 59 (16), 4691-4692.
- [16] W. Marckwald, Ueber Condensations-producte aus Amidoacetal. (II.), *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 1892. 25, 2354.
- [17] V. V. Baranov, A. A. Galochkin, A. N. Kravchenko. "A novel approach to the synthesis of methimazole", *Russian Chemical Bulletin*, **2023**, 72 (8), 1946-1949.
- [18] A. I. Siriwardana, I. R. Crossley, A. A. J. Torriero, I. M. Bugar, N. F. Dunlop, A. M. Bond, G. B. Deacon, D. R. MacFarlane. "Methimazole-Based Ionic Liquids", *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4676-4679.
- [19] P. P. Corbi, F. C. Andrade, A. C. Massabni, T. A. Heinrich, P. P. C. Souza, C. M. Costa-Neto, **2008**. *Spectrochim. Acta, Part A*, 7, 929.
- [20] U. M. Rabie, M. H. M. Abou-El-Wafa, H. Nassar. "In vitro simulation of the chemical scenario of the action of an anti-thyroid drug: Charge transfer interaction of thiazolidine-2-thione with iodine", *Spectrochim. Acta, Part A*, 2011, 78 (1), 512-517.
- [21] M. El-Khateeb, K. Damer, H. Görls, W. Weigand. "Pyridine- and pyrimidine-2-thiolate complexes of ruthenium", *Journal of Organometallic Chemistry, J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692 (11), 2227-2233.
- [22] R. Cini, G. Tamasi, S. Defazio, M. Corsini, F. Berrettini, A. Cavaglioni, "Unusual hetero-atomic RhSCNSb(Rh) co-ordination ring: Synthesis and X-ray structure of $[\text{Rh}(\text{N}^1, \text{S}^2\text{-2-thiopyrimidinato})_2(\text{N}^1(\text{Sb}), \text{S}^2(\text{Rh})\text{-2-thiopyrimidinato})\{\text{Sb}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}]$ and long time sought structure of *mer*- $[\text{RhCl}_3\{\text{Sb}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$ ", 2006, *Polyhedron*, 25 (4), 834-842.
- [23] T. Ş., Lobana, R. Sultana. "Metal derivatives of heterocyclic-2-thiones: Variable donor ability, C-S rupture and new structural motifs". *J. Chem. Sci.*, **2012**, 124, 1261-1268.
- [24] L. B. Kumbhare, U. Singh, B. G. Singh, A. Wadawale, G. Kedarnath, S. S. Zade, K. I. Priyadarsini, V. K. Jain. "Methimazole complexes of platinum(II): Synthesis, characterization and redox behavior", **2011**, *Inorganica Chimica Acta*, 374, 69-78.
- [25] M. M. da Silva, M. S. de Camargo, S. Castelli, R. A. de Grandis, E. E. Castellano, E. E., Defflon V. M., Cominetti, M. R., Desideri, Batista, A. A. "Rut-

- henium(II)-mercapto Complexes with Anticancer Activity Interact with Topoisomerase IB”, J. Braz. Chem. Soc. **2020**, 31 (3), 536-549.
- [26] I. Sainis, C. N. Banti, A. M. Owczarzak, L. Kyros, N. Kourkoumelis, M. Kubi-cki, S. K. Hadjikakou, “New antibacterial, non-genotoxic materials, derived from the functionalization of the anti-thyroid drug methimazole with silver ions”, *Journal of Inorganic Biochemistry*. **2016**, 160, 114-124.
- [27] E. Dehvari, A. Hassanabadi. “One-pot synthesis of 1-Methylimidazol-2-yl N-Aroyldithiocarbamates from 2-Mercapto-1-Methylimidazole, Ammonium Thiocyanate and Aroyl Chlorides”, *Journal of Chemical research*. **2015**, 39, 462-463.