



تحضير وتشخيص مركبات حلقية سباعية غير المتجانسة لمشتقات الفثاليميد

رائد حسين عبدالله

جامعة الموصل / كلية التربية للعلوم الصرفة/ العراق

الايمل: rayid.23esp120@student.uomosul.edu.iq ، رقم الموبايل: 07737040872

انوار عبدالغني فتحي

جامعة الموصل / كلية التربية للعلوم الصرفة/ العراق

الايمل: anllwaar11@uomosul.edu.iq ، رقم الموبايل: 07716921161

ملخص البحث

يهدف البحث الى تحضير مركبات حلقية سباعية غير المتجانسة التي تحتوي في تركيبها على مجموعتي اللاكتام واللاكتون هذه المركبات تعرف بالاوكتازيين من معوضات الفثاليميد التي تم تحضيرها مختبريا كمواد اولية . الخطوة الاولى من البحث تضمنت تفاعل المركب 3 - نيترو حامض الفثاليك مع انهيدريد الخليك للحصول على المركب انهيدريد الفثاليك الذي تم استخدامه كمادة اولية لبدء التفاعلات . الخطوة الثانية تضمنت تحضير 3-N (4 - امينو فنييل) نيترو حامض الفثاليك عن طريق تفاعل انهيدريد الفثاليك مع بارا - فنيلين ثنائي الامين . بعد ذلك تم مفاعلة الامين الناتج مع الالديهيدات والكيونونات الاروماتية للحصول على قواعد شيف . الخطوة الاخيرة تم فيها مفاعلة قواعد شيف المحضرة مع انهيدريد المالك مرة و 3 - نيترو انهيدريد الفثاليك مرة اخرى، ومن خلال التفاعل تم الحصول على مركبات الاوكسازيين . لقد تم استخدام طريقة الكروماتوغرافيا TLC للتأكد من انتهاء التفاعل وعدم وجود مواد غير متفاعلة . تم تشخيص المركبات الجديدة المحضرة بأستخدام الطرق الفيزيائية وقياس درجات انصهارها وكذلك استخدام الطرق الطيفية المختلفة مثل طيف الاشعة تحت الحمراء وكذلك طيف الرنين النووي المغناطيسي لاثبات صحة المواد المحضرة .

الكلمات المفتاحية : فثاليميد ، إيمين ، قاعدة شيف ، اوكتازيين ، ازوميثين .

Synthesis and Characterization of heterogeneous heptacyclic Compounds from Substituted Phthalimide

Raed Hussein Abdullah

Mosul /Education for pure Sciences /Iraq

Anwar Abdul Ghani Fathi

Mosul /Education for pure Sciences /Iraq

ABSTRACT

The research aims to prepare heterogeneous heptacyclic compounds that contain in their composition the lactam and lactone groups. These compounds are known as oxazepine from phthalimide substitutes that were prepared in the laboratory as raw materials. The first step of the research included reacting the compound 3-nitro phthalic acid with acetic anhydride to obtain the compound phthalic anhydride, which was used as a starting material to start the reactions. The second step included the preparation of 3-N(4-aminophenyl)nitro phthalic acid by reacting phthalic anhydride with para-phenylenediamine. The resulting amine was then reacted with aldehydes and aromatic ketones to obtain Schiff bases. The final step involved reacting the prepared Schiff bases with maleic anhydride once and 3-nitrophthalic anhydride again, and through the reaction, oxazepine compounds were obtained. The TLC chromatography method was



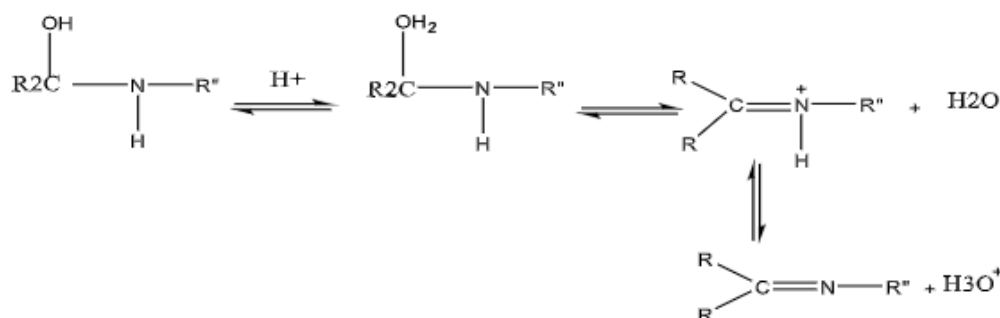
used to ensure that the reaction had ended and that there were no unreacted substances. The formation of the products (1 - 17) were confirmed by the physical methods and measure melting point, IR and NMR spectrum evidence of successful preparation.

Keywords: Phthalimide, Imine, Schiff base, Oxazepine, Azomethine

المقدمة

المركبات الحلقية غير المتجانسة هي المركبات التي تحتوي على الاقل على ذرة غير متجانسة او اكثر في صيغها التركيبية . ومن الذرات غير المتجانسة الاوكسجين النروجين و الكبريت والتي يمكن ان تتواجد في حلقات رباعية ، خماسية ، سداسية وسباعية . ان المركبات غير المتجانسة لها اهمية كبيرة لدخوله في مجالات عديدة منها مجال الطب ، الزراعة و مجالات الادوية والصيدلة .

قواعد شيف هي مركبات عضوية تحتوي في تركيبها على مجموعة الازوميثين (Almäši, et al., 2021, p.515) (Azomethien) (C = N-) وقد قام العالم شيف بتحضيرها عام (1864) عن طريق التكاثف بين الالديهايدات أو الكيتونات مع الامينات الأولية الالفاتية أو الاروماتية (Dalia, et al., 2018, p.6) . ومن تسمياتها الاخرى ، الايمينات (Imines) واذا كانت مشتقة من الكيتونات تسمى الكيتمينات (Ketemines) (Patil, et al., 2012, p.634) والمشتقة من الالديهايد تسمى الالدمينات (Aldimines) والتي يمكن تحضيرها بالتكاثف بين مجموعة الكاربونيل والامينات الأولية أذ أو الأمين أحادي الفينيل imine (Ar – NH₂) (Paul and Hossen, 2020, p.13) ويمكن توضيح خطوات التفاعل في المخطط :



مخطط (1) يوضح ميكانيكية تحضير قواعد شيف

قواعد شيف التي تحتوي على مجاميع اروماتية تكون مستقرة واسرع بالتفاعل من تلك التي تحتوي على مجاميع اليفاتية معوضة. كذلك فان قواعد شيف التي تنتج من الديهايدات اليفاتية تكون قابلة للتبلمر لقلّة استقراريتها بينما الناتجة من الالديهايدات الاروماتية تكون مستقرة اكثر لامتلاكها ظاهرة الرنين . قواعد شيف المحضرة من تفاعل الامينات الأولية مع الالديهايدات او الكيتونات يكون تفاعلها تفاعل عكسي يحدث بوجود عامل مساعد حامضي مع التسخين .



قواعد شيف تدخل في مجالات متعددة حيث انها يمكن استخدامها كمادة اولية في تحضير العديد من المركبات الحلقية غير المتجانسة ومعقداتها التناسقية كما يمكن استخدامها في تشكيل البوليمرات ذات الاوزان الجزيئية الكبيرة (Jadeja, et al., 2005, 14). تمتلك قواعد شيف فعاليات بايولوجية في مجالات متعددة منها مضادات بكتيرية ، مضادات فطرية ، ومضادات فيروسية (Jarrahpour, et al., 2004, p.815). بالإضافة الى انها تعمل على تثبيط الاورام السرطانية المختلفة .

اما بالنسبة لمركبات الفثاليميدات فهي عبارة عن مركبات عضوية عالية الفائدة تستخدم في التخليق العضوي والمجالات الصناعية الأخرى كما هو الحال في تصنيع الأدوية للفثاليميدات الأسيتيلينية، التي أظهرت النشاط الصيدلاني والطبي لمعالجة الباركنسون (Guzen, et al., 2007, p.1845)؛ خصائص مسكنة للالام ، علاوة على ذلك، فإنها تستخدم أيضاً كمثبط للكبريت عند تحضير البوليمر المطاطي (Dahlbom, et al., 1966, p. 843). كما وجد ان الإيميدات الحلقية التي تحتوي على مجاميع معوضة لها مجموعة واسعة من الأنشطة الدوائية مثل مضاد للالتهابات (Geier, et al., 2003, p.48)، مزيل القلق (Machado, et al., 2005, p.1169)، مضاد للفطريات (Singh, et al., 2004)، مضاد للفيروسات (Khadilkar, et al., 1993, p. 32)، مضاد للجراثيم (Pandey, et al., 2004)، وخصائص مضادة للأورام (Birchfield and Casida, 1997, p. 57)، ومضادات الميكروبات، (Vamecq and Bac, 2000، Boger and Wakabayashi, 1995, p.159)، ومضادات الملاريا (Bailleux, et al., 1994, p.42)، و نشاط خافض للضغط (Sano, et al., 2004, p.52).

تعتبر مركبات الاوكسازبين من المركبات الحلقية غير المتجانسة سباعية الحلقة وغير اروماتية بسبب الشد للحلقة كونها غير مستوية . اهتم العديد من الباحثين بتحضير الاوكسازبين ومشتقاته كونها ذات فعالية بايولوجية كبيرة حيث ثبت انها مضادة للسرطان ، مضادة للفايروسات والفطريات ، مضادة لتخثر الدم ، مضادة للاختلاج والاكتئاب ، ومضادة للميكروبات (Abbas and Jber, 2020, p.12). كما وجد بانها تعمل كمثبطات لبعض الانزيمات ولها تطبيقات اخرى (AL-Joubory and AL-janaby, 2019, p.183). ولهذا كان اهتمامنا بتحضير مشتقات الاوكسازبين لاهميتها البايولوجية .

الاجهزة والمواد الكيميائية المستخدمة .

جهاز قياس طيف الاشعة تحت الحمراء (F.T.I.R) :

استعمل جهاز قياس الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) نوع (Bruker-Aipha) في قياس طيف الاشعة تحت الحمراء للعينات والذي يستخدم تقنية الانعكاس الكلي المنخفض (ATR) دون استعمال اقراص (KBR) واجريت القياسات في جامعة الموصل / كلية العلوم / قسم الكيمياء.

جهاز مطياف الرنين المغناطيسي (H-NMR) :

تم قياس طيف H-NMR لقسم من المركبات المحضرة واستعمل (dmsO) كمذيب في القياس، وقد تم قياس العينات في ايران/ جامعة اصفهان .

جهاز قياس درجة الانصهار (M.P):

9300. (Electrothermal Melting Point Apparatus (Not corrected) هذا الجهاز تم استخدامه لقياس درجات الانصهار للمركبات المحضرة .

جميع المواد الكيميائية كانت من شركات (BDH) و (Fiuka) و (Aldrich)

تم استخدام تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) Thin Layer Chromatography لمعرفة اكتمال التفاعلات وتكوين النواتج .



طرق التحضير :

تحضير المركب 3- نايثرو انهيدريد الفثاليك (1) preparation of 3-Nitro Phthalic Anhydride

في دورق مخروطي وضع (0.01 مول) من الحامض الكاربوكسيلي (3-Nitro phthalic acid) واذيف اليه (0.02 مول) من انهيدريد الخليك مايعادل (2 مل) واجريت عملية التصعيد الحراري لمدة نصف ساعة تم متابعة سير التفاعل بواسطة تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC وذلك للتأكد من عدم وجود المادة الأولية وتحولها جميعا للنواتج المطلوب. تم التبريد ثم ترسيب الناتج واعيدت بلورته من حامض الخليك . وتم الحصول على مسحوق ابيض درجة انصهاره (162-164) مئوية بنسبة 70%.

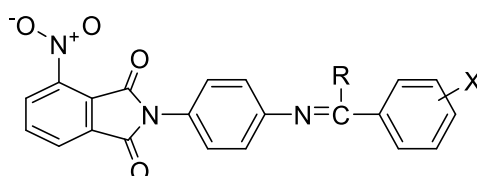
تحضير 3- نيترو -N (4 – امينو فنيل) فثاليمياد (2)

Preparation of 3 –Nitro –N(4 – amino phenyl) Phthalimide

اخذ (0.02 مول، 3.5 غم) من 3- نايثرو انهيدريد الفثاليك في دورق دائري واذيف اليه (0.02 مول، 2 غم) من فنيولين ثنائي الامين وازافة (50 مل) من حامض الخليك الثلجي تمت عملية التصعيد الحراري لمدة ساعة، عندما اثبتت TLC للتأكد من اكتمال التفاعل بعدها تم ترشيح المحلول وهو ساخن وتبخير المذيب والناتج تمت بلورته من الايثانول ليعطي بلورات ذات لون رصاصي درجة انصهاره 278-280 بنسبة (70%).

تحضير قواعد شيف (3-7) : Preparation of Schiff bases :

يصعد مزيج من مولات متكافئة (0.01 مول) من احد معوضات الانيلين مع معوضات البنزالديهايد مذابة في (20 مل) من الايثانول المطلق لمدة (3) ساعات وبعد انتهاء مدة التصعيد الحراري يركز المحلول ويبرد ويرشح الراسب والذي تعاد بلورته من الايثانول. الجدول رقم (1) .



الجدول (1) الخواص الفيزيائية للمركبات (1 – 7)

COMP.NO	X	R	Molecular formula	M.Wt g/mol	M.P C	Yield %	Color
1	-	-	C ₈ H ₃ N ₅	163.11	162-164	70	مسحوق ابيض
2	-	-	C ₁₄ H ₉ N ₃ O ₄	283.23	278-280	70	رصاصي
3	OH	H	C ₂₁ H ₁₃ N ₃ O ₅	387.34	176-178	72	احضر مصفر

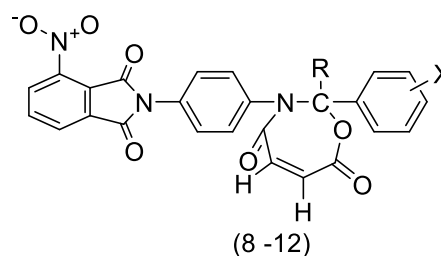
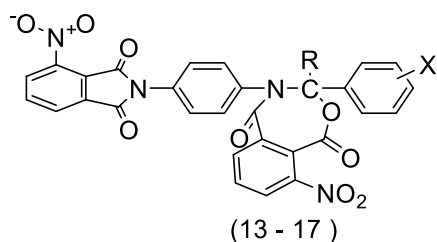


4	NO ₂	CH ₃	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₆	283.23	58-62	80	زيتوني
5	NO ₂	H	C ₂₁ H ₁₂ N ₄ O ₆	400.34	285-290	71	زيتوني
6	H	H	C ₂₁ H ₁₃ N ₃ O ₄	371.34	220-225	72	زيتوني
7	Br	CH ₃	C ₂₂ H ₁₄ N ₃ O ₄ Br	464.26	51 - 52	62	اصفر

تحضير معوضات 3,1- اوكسازيبين 4، 7- دايون (8 – 17)

Preparation of Substituted 1,3-Oxazipen 4 ,7-Dione

تؤخذ مولات متساوية من قواعد شف المحضرة (0.0005مول) وانهيدريد الماليك (0.0005 مول) وتذاب في (20 مل) من الايثانول المطلق واطافة اربع قطرات من مذيب DMF ويصعد المزيج لمدة 8 ساعات يركز المحلول ويبرد ثم يرشح الراسب وتعاد بلورته من الايثانول لاعطاء المركبات (8 – 12). تم اعادة الطريقة السابقة لتحضير المركبات (13 - 17) وذلك من خلال تفاعل قواعد شيف مع 3- نيترو انهيدريد الفثاليك الخواص الفيزيائية للمركبات (8 – 17) موضحة بالجدول (2)



الجدول (2) الخواص الفيزيائية للمركبات (8-17)

COMP.NO	X	R	Molecular formula	M.Wt g/mol	M.P C	Yield %	Color
8	p-NO ₂	CH ₃	C ₂₆ H ₁₈ N ₄ O ₉	528	dec	50	اصفر
9	OH	H	C ₂₅ H ₁₅ N ₃ O ₈	485	203	44	بنى محمر
10	m-NO ₂	H	C ₂₅ H ₁₄ N ₄ O ₉	514	248	60	اصفر مخضر



11	H	H	C ₂₅ H ₁₅ N ₃ O ₇	469	221	66	رصاصي
12	Br	CH ₃	C ₂₆ H ₁₆ N ₃ O ₇ Br	562.32	220	50	اصفر
13	p-NO ₂	CH ₃	C ₃₀ H ₁₇ N ₅ O ₁₁	623	dec	66	اصفر
14	OH	H	C ₃₀ H ₁₈ N ₄ O ₁₀	592	188	60	بني فاتح
15	m-NO ₂	H	C ₂₉ H ₁₅ N ₅ O ₁₁	609	330	66	اصفر
16	H	H	C ₂₉ H ₁₆ N ₄ O ₉	564	160	91	رصاصي
17	Br	CH ₃	C ₃₀ H ₁₇ N ₄ O ₉ Br	657	246	85	اصفر

النتائج والمناقشة : Results and Discussion

ان المركبات العضوية الحلقية غير المتجانسة لها العديد من التطبيقات المختلفة في مجال الكيمياء العضوية و الصناعية كما انها مهمة في مجال الكيمياء الطبية. تم في هذا البحث استخدام المركب 3-نيترو حامض الفثاليك كنواة بهدف الحصول على عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة ذات الحلقة السباعية لاهميتها في مجالات عديدة .

أولاً: تمت مفاعلة 3- نيتروحامض الفثاليك مع أنهيدريد الخليك وبوجود حامض الخليك لتحضير 3- نيترو فثاليك أنهيدريد (1) ، تم تسخين هذا المركب الناتج مع فنيولين ثنائي الامين لتحضير المركب 3- نيترو -N (4 – امينو فنيول) فثاليميد (2) الذي يعتبر المادة الاولية لتحضير المركبات في هذا البحث .

ثانياً : تم تحضير قواعد شيف من تفاعل الالديهيدات او الكيتونات الاروماتية المختلفة مع المركب 3 – نيترو -N (4 امينو فنيول) فثاليميد (2) وبوجود مذيب الايثانول المطلق وبوجود عامل محفز باستخدام قطرات من حامض الخليك الثلجي . تم تشخيص المركبات المحضرة من خلال قياس الخواص الفيزيائية لها وكما موضحة بالجدولين (1 و 2) ، كذلك تم تشخيص المركبات من خلال قياس اطياف الاشعة تحت الحمراء وقياس طيف الرنين النووي المغناطيس . الجدول رقم (3) يوضح قياسات طيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات (2 – 7) .

جدول رقم (3) الخواص الطيفية لاشعة تحت الحمراء للمركبات (2 – 7)

Comp No	C=C Ar Cm ⁻¹	C=CAle Cm ⁻¹	C=N Cm ⁻¹	مط C-H ArCm ⁻¹ 1	مط CH Ale. cm ⁻¹	ثني C---H Cm ⁻¹ اليفاتي 1	Other Cm ⁻¹
2	1407	1469	1661	3264	2927	1354	NO ₂ (1311-1514) NH ₂ (3378)



							C-N(1250) C=O(1781)
3	1445	1455	1661	3052	2993	1350	NO ₂ 1331-1513 OH(3282)
4	1520	1424	1644	3090	2882	1386	NO ₂ 1346 1515
5	1556	1448	1622	3060	2928	1350	NO ₂ 1327
6	1600	1450	1602	3057	2985	1370	NO ₂ 1327
7	1580	1468	1618	3070	2830	1338	NO ₂ 1327 C—Br (750)

تم تشخيص المركب (2) بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء حيث ظهرت حزمة مط عند التردد (3378) سم⁻¹ تعود لمجموعة NH₂، وظهرت حزمة مط عند المدى (1250) سم⁻¹ تعود لمجموعة (C-N)، وحزم مميزة عند المدى (1781-1716) سم⁻¹ تعود لمط (C=O) إضافة الى ظهور الحزمة عند (3080) سم⁻¹ تعود لاصرة C-H الأروماتية وحزمة عند 1680 سم⁻¹ تعود لاصرة C=C للحلقة الأروماتية.

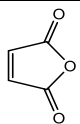
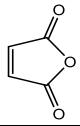
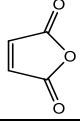
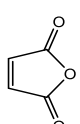
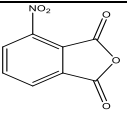
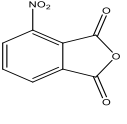
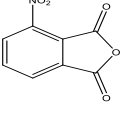
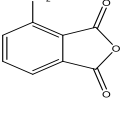
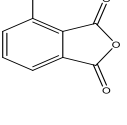
أما في طيف الأشعة تحت الحمراء لقواعد شيف تم ملاحظة اختفاء حزمة المط المتناظر وغير المتناظر العائده لمجموعة الامين المشتق للفتاليميد والتي تظهر ضمن المدى (3378) سم⁻¹ وظهور حزمة للايزوميتين (C=N) ضمن المدى (1602-1622) سم⁻¹ ومن الحزم الأخرى حزمه ضعيفه عند المدى (3028-3076) سم⁻¹ تعود للاصره C-H الأروماتية وحزمه عند المدى (2812-2985) سم⁻¹ تعود للاصرة C-H الأليفاتية وحزمة للاصرة C=C الأروماتية عند المدى (1580-1600) سم⁻¹ والاصرة C=C الأليفاتية ظهرت لها حزمة مط عند المدى (1486-1499) سم⁻¹.

أما بالنسبة لمركبات 1، 3، 4، 7- دايون والتي تم تحضيرها من خلال تفاعل قواعد شيف المحضرة (3-7) مع انهيدريد المالك أو 3- نيترو انهيدريد الفتاليك وعن طريق الغلق الحلقي تم الحصول على مركبات سباعية الحلقة والتي تم توضيح صيغتها التركيبية في اعلاه. تم تشخيص هذه المركبات بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء والقياسات موضحة بالجدول رقم (4):

الجدول (4) الخواص الطيفية للمركبات من (8-17)

CO M NO	R	C-H ale	C-H Ar.	C =C Ar.	C-N Lacta n	C=O Lacta n	C=O Lacton e	C-O Este r	Other Cm-1
8		288 2	309 1	161 4	1169	1694	1690	1297	NO ₂ (1358 - 1530)

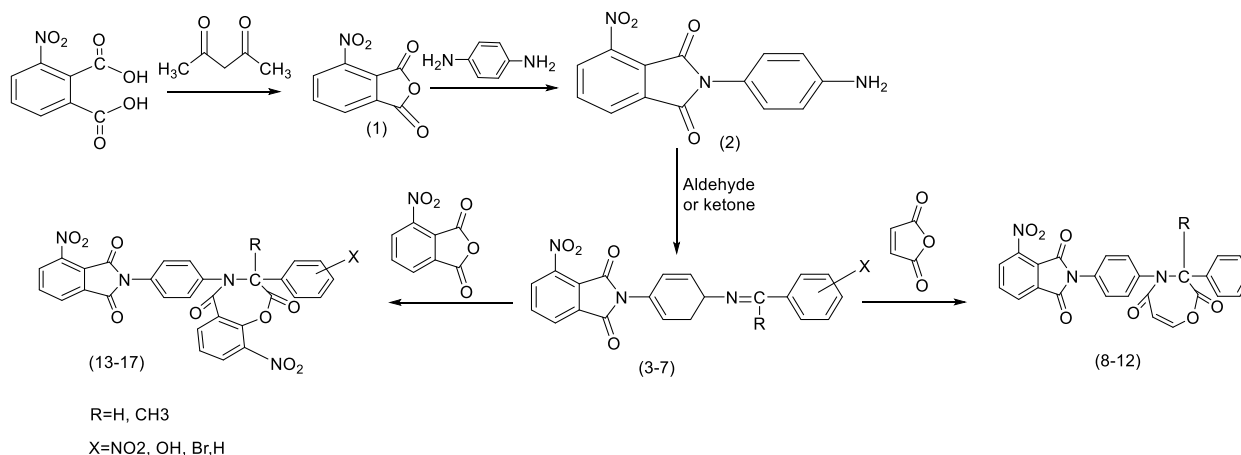


9		283 1	337 3	150 0	1110	1595	1708	1188	NO2 (1358 - (1530)
10		281 2	305 6	159 3	1184	1652	1712	1276	NO2 (1358 - (1530)
11		286 7	306 4	152 5	1176	1525	1685	1170	NO2 (1358 - (1530)
12		295 4	309 0	161 4	1178	1531	1672	1264	NO ₂ (135 8 -1513) C- Br(747)
13		281 7	306 2	149 6	1116	1596	1708	1290	NO ₂ (135 8 -1513)
14		281 5	307 8	149 8	1110	1595	1710	1188	NO ₂ (135 8 -1513)
15		281 5	306 0	151 9	1184	1656	1710	1278	NO ₂ (135 8 -1513)
16		281 5	302 0	151 9	1122	1602	1710	1178	NO ₂ (135 8 -1513)
17		281 5	309 0	151 2	1170	1545	1710	1251	NO ₂ (135 8 -1513)

اما بالنسبة لقياسات طيف الرنين النووي المغناطيسي للمركبات (3-7)، تظهر فيه الازاحات الكيميائية المتوقعة حيث ظهرت إشارة متعددة في المنطقة (8.21ppm إلى 7.18) تعود إلى البروتونات الاروماتية، وحزمة البروتون N=C-H ظهرت بشكل حزمة منفردة عند المدى (9-8.5 ppm) ، هاتين الإشارتين تنتمي لاجميع المركبات الناتجة (3-7) . في المركب (3) ظهرت حزمة احادية عند (4.4ppm) عائدة لمجموعة OH ، وفي طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (H-NMR) للمركب (7 ، 4) فقد ظهرت حزمة احادية عند (2.2-2 ppm) تعود لمجموعة CH₃ .

اما بالنسبة لمركبات الاوكسازين (8 – 17) فقد ظهر في طيف الرنين المغناطيسي لها حزمة عند (6.5-7 ppm) عائدة لمجموعة CH=CH اضافة الى حزم البروتونات للحلقات الاروماتية عند المدى (8.5 - 7 ppm) تعود لاجميع المركبات (8 – 17) ، كما ظهرت ح احادية عند المدى

(4.5-5 ppm) تعود لمجموعة الهيدروكسيل في المركبين (9 و 14) ، وظهر حزمة احادية عند المدى (2.2 – 5.2 ppm) تعود لمجموعة CH_3 الموجودة في المركبات (8 ، 12 ، 13 ، 17) .
يمكن توضيح خطوات البحث بالمخطط الاتي :



المخطط (2) يوضح خطوات اجراء البحث

References

- Abbas, A. K., & Jber, N.R. (2020). Synthesis and Estimation of Biological Activity of New Oxazepine Derivatives . International Jornal of Pharmaceutical Research , 12(2),3750-3758.
- AL-Joubory, H.I.A., & AL-janaby, K.M.M. (2019). Synthesis , Characterization and Biological Activity Study of New Compounds Oxazepine Derivatives Schiff Base . Jorنال of Education and Scientific Studies , 4 (14), 183 – 202 .
- Almási, M., Vilková, M., & Bednarčík, J. (2021). Synthesis, characterization and spectral properties of novel azo-azomethine-tetracarboxylic Schiff base ligand and its Co (II), Ni (II), Cu (II) and Pd (II) complexes. Inorganica Chimica Acta, 515, 120064.
- Bailleux, V., Vallee, L., Nuyts, J.P., and Vamecq, J. (1994).Chem. Pharm. Bull., 42, 1817.
- Birchfield, N.B., & Casida, J.E. (1997). Pestic. Biochem. Physiol., 57, 36 .
- Boger, P., & Wakabayashi, K. Z. (1995). Natur Forsch., 50C , 159.
- Dahlbom, R., Karlén, B., George, R., & Jenden, D. J. (1966). Acetylene Compounds of Potential Pharmacological Value. VIII. N-(4-Dialkylamino-2-butynyl)-Substituted Cyclic Imides¹. Journal of Medicinal Chemistry, 9(6), 843-846.



- Dalia, S. A., Afsan, F., Hossain, M. S., Khan, M. N., Zakaria, C., Zahan, M. E., & Ali, M. (2018). A short review on chemistry of schiff base metal complexes and their catalytic application. *Int. J. Chem. Stud*, 6(3), 2859-2867.
- Geier, J., Lessmann, H., Frosch, P.J., & Schnuch, A. (2003). *Contact Dermatitis*, 48, 1.
- Guzen, K. P., Guarezemini, A. S., Órfão, A. T., Cella, R., Pereira, C. M., & Stefani, H. A. (2007). Eco-friendly synthesis of imines by ultrasound irradiation. *Tetrahedron Letters*, 48(10), 1845-1848.
- Hallström, G., & Lindeke, B. (1977). *Act. Pharm.Suec.*, 14, 44.
- Jadeja, R.N., Shah, J., & Parmar N. (2005). *Iranian polymer Journal* , 14,11,1008.
- Jarrahpour, A.A., Motamedifar, M., Pakshir, K., Hadi, N. & Zarei, M. (2004). *Molecules* , 9,815 .
- Khadilkar, B. M., & Samant, S. D. (1993). Synthesis and pharmacology of 2-[3-(4-aryl-1-piperazinyl)-2-hydroxypropyl/3-oxopropyl/propoxy]-1 H-isoindole-1, 3 (2H) diones. *INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY SECTION B*, 32, 1137-1137.
- Machado, A. L., Lima, L. M., Araújo-Jr, J. X., Fraga, C. A. M., Koatz, V. L. G., & Barreiro, E. J. (2005). Design, synthesis and antiinflammatory activity of novel phthalimide derivatives, structurally related to thalidomide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(4), 1169-1172.
- Pandey, V. K., Tusi, S., Tusi, Z., Raghubir, R., Dixit, M., Joshi, M. N., & Bajpai, S. K. (2004). Thiadiazolyl quinazolones as potential antiviral and antihypertensive agents.
- Patil, M. K., Masand, V. H., & Maldhure, A. K. (2021). Schiff base metal complexes precursor for metal oxide nanomaterials: a review. *Current Nanoscience*, 17(4), 634-645.
- Paul, T., & Hossen, M. F. (2020). Schiff base metal complexes: Synthesis, characterization, thermal analysis and antibacterial activity. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 13(4), 265-274.
- Sano, H., Noguchi, T., Tanatani, A., Miyachi, H., & Hashimoto, Y. (2004). N-phenylphthalimide-type cyclooxygenase (COX) inhibitors derived from thalidomide: substituent effects on subtype selectivity. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 52(8), 1021-1022.
- Singh, B., Mehta, D., Baregama, L. K., & Talesara, G. L. (2004). Synthesis and biological evaluation of 7-N-(n-alkoxyphthalimido)-2-hydroxy-4-aryl-6-aryliminothiazolidino [2, 3-b] pyrimidines and related compounds.
- Vamecq, J., & Bac, P. (2000). *Herrenknecht Ch., Maurois P., Delcourt Ph., Stable JP. J. Med. Chem*, 43, 131.