

اصطناع سريع ونظيف لبعض مشتقات أساس مانيخ من تفاعل N-هيدروكسي متيل فتال إيميد مع مركبات أمينوبيريدين المختلفة وتقييم فعاليتها الحيوية

هنادي الصوص* د. عدنان ديب* د. فاروق قنديل*

الملخص

يتضمن البحث اصطناع مركبين من أسس مانيخ Mannich Base وهما: N-[2-بيريدينيل] أمينومتيل] فتال إيميد وN-[4-متيل-2-بيريدينيل] أمينومتيل]- فتال إيميد من تفاعل N-هيدروكسي متيل فتال إيميد مع بعض مركبات أمينوبيريدين المختلفة بطريقة بسيطة وسريعة وصديقة للبيئة (نظيفة)، ومن ثم مقارنة نتائج هذه الطريقة مع نتائج الطريقة التقليدية (التقطير المرتد باستعمال المحلات). حُددت هوية المركبات المحضرة باستعمال تقناتي مطياف الكتلة (LC-MS) ومطيافية الأشعة تحت الحمراء (FT-IR). كما قُتِمت الفعالية الحيوية للمركبات المحضرة تُجاه كل من جراثيم المكورات العنقودية الجلدية موجبة الغرام والفطريات الممرضة (المبيضات البيض).

الكلمات المفتاحية: أسس مانيخ، N-هيدروكسي متيل فتال إيميد، أمينوبيريدين، الفعالية الحيوية.

* قسم الكيمياء العضوية - كلية العلوم - جامعة دمشق - سورية.

Rapid and clean synthesis of some Mannich base – derivatives by Reacting of N-Hydroxymethyl phthalimide with different Aminopyridines and Evaluation their Biological Activity

H. Alsous*

Dr. A. Deeb*

Dr. F. Kendil*

Abstract

This study includes a synthesis of two of Mannich bases, these compounds are: N-[(2-pyridyl) aminomethyl] phthalimide, N-[(4-Methyl-2-pyridyl)-aminomethyl] phthalimide derived from reaction of N-hydroxymethyl-phthalimide with different aminopyridines, by using a simple, rapid and clean method. The products then were compared with the ones prepared by conventional method (refluxing in solvent). The prepared compounds were characterized by FT-IR and LC-MS spectra. All compounds were also evaluated for their biological activity in vitro against Gram-positive bacteria Staphylococcus Epidermidis and fungi Candida albicans.

Keywords: Mannich Bases, N-Hydroxymethylphthalimide, aminopyridine, biological activity.

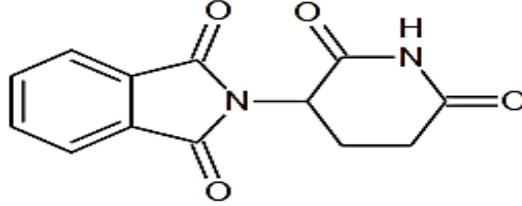
*Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Damascus University, Syria.

1- المقدمة:

لقي اصطناع المركبات الحلقية غير المتجانسة اهتماما متزايدا نتيجة أهميتها صناعيا وبيولوجيا [1]، يعتمد موضوع البحث على مركبات فتال إيميد وأمينوبيريدن والتي تعد من أهم تلك الحلقات غير المتجانسة لا سيما النيتروجينية منها (التي تحتوي على ذرة آزوت أو أكثر). يعد الفتال إيميد ومستبدلاته N-فتال إيميد (N-substituted phthalimide) من أهم المركبات الحاوية على زمرة إيميديية ، والتي تملك فعالية حيوية كبيرة واستعمالات مهمة في مجالات عدة منها الاصطناع العضوي والصيدلاني [1].

استعمل في اصطناع مشتقات N-فتال إيميد طرائق مختلفة، منها: التقطير المرشد باستعمال المحلات العضوية، وطريقة التشعيع بأشعة الميكروويف باستعمال محلات عضوية أو بغيابها، كما استعملت طريقة الصهر المباشر وغيرها، حيث بينت الدراسات اختلاف أفضلية طريقة عن أخرى من حيث المردود وزمن التفاعل، وذلك باختلاف المركبات المدروس [2,3].

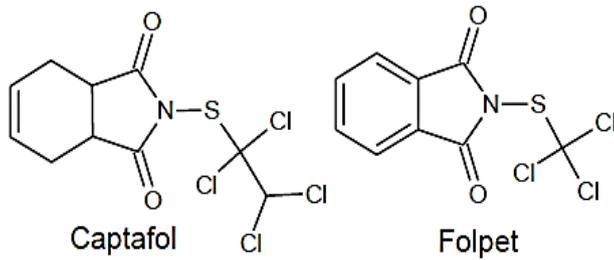
أبنت مشتقات N-فتال إيميد فعالية بيولوجية عالية في علاج الكثير من الأمراض منها خافضات سكر الدم وخافضات ضغط الدم ومضادات التهاب ومضادات جرثومية وفطرية [4]، كما بينت بعض الدراسات فعالية مثل هذه المركبات في خفض شحوم وكوليسترول الدم [5]، ويستخدم (Thalidomide) كمثبط لعامل النخر السرطاني α -TNF [6] ويوضح الشكل (1) صيغتها الكيميائية:



Thalidomide

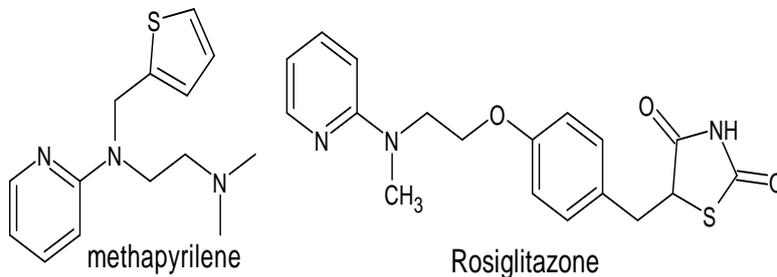
الشكل (1) الصيغة الكيميائية لمركب Thalidomide

وتدخل في كيمياء المواد الزراعية حيث تملك بعض المركبات فعالية عالية كمبيدات حشرية وفطرية مثل (Flopet, Captafol) [7] ويوضح الشكل (2) صيغتها الكيميائية:



الشكل (2) الصيغ الكيميائية لبعض المبيدات الحشرية والفطرية

تؤدي مركبات أمينوبيريدين دوراً مهماً في كيمياء الحلقات غير المتجانسة، حيث عُرفت منذ عقود ماضية ومازالت موضع اهتمام وبحث مستمر، ويعود ذلك لتطبيقاتها في مجالات متنوعة. ففي المجال الطبي تعد المركبات الحاوية على نواة أمينوبيريدين فئة مهمة من الجزيئات العضوية الفعالة بيولوجياً حيث جذبت اهتمام الباحثين [8]، بسبب طيفها واسع الاستعمال في المستحضرات الطبية والعقاقير الصيدلانية لعلاج الكثير من الأمراض، منها مضادات أكسدة ومضادات جرثومية وفطرية [11,10,9] ومضادات للاختلاج ومضادات هيستامين مثل العقاقير (tenoxicam و Lornoxicam و tripelennamine) غير الأستيروئيد [14,13,12]، وفي أمراض السكري كعقار (Rosiglitazone) [15]، ومنها أيضاً عقاقير مضادة للحساسية كعقار (methapyrilene) ويوضح الشكل (3) بعض الصيغ الكيميائية للعقاقير آفة الذكر الحاوية على نواة أمينوبيريدين [16].

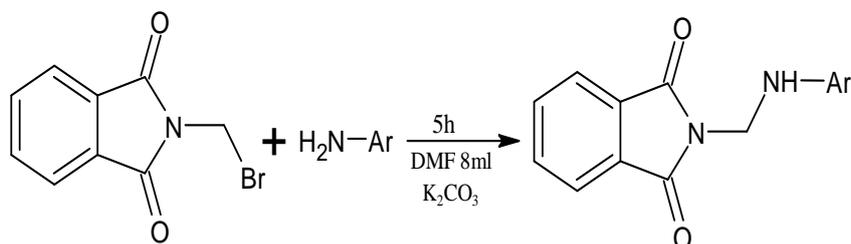


الشكل (3) بعض العقاقير الحاوية على نواة أمينوبيريدين

2- دراسة مرجعية:

تعد مركبات N-فتال إيميد من مشتقات الفتال إيميد المستبدلة عند ذرة الأزوت بجذر R يختلف من مركب لآخر، وهي تملك فعالية بيولوجية عالية، مما دفع الباحثين لتطوير طرائق مختلفة لتحضير مثل هذه المركبات.

حُضر عام 1982 مشتق N-فتال إيميد من تكاثف N-هيدروكسي متيل فتال إيميد مع حمض الأنترانيليك بطريقة التقطير المرتد ودرست فعاليتها البيولوجية [2]، ومن ثم طُوِّرت طرائق أخرى بالتكاثف مع أمينات أولية مختلفة، منها: الصهر المباشر للمواد الأولية في شروط نظيفة خالية من المحلات، وطريقة التشعيع بأشعة المايكرويف بغياب المحلات، وغيرها من الطرائق [3]. حُضرت المركبات المدروسة في هذا البحث لأول مرة عام 2018 انطلاقاً من تفاعل (0.5mol) من 2,3-dihydro-1H-isoindole-1,3-dione-2-(bromomethyl) مع (0.6mol) من مركبات أمينوبريدين المختلفة باستعمال 8 ml من محل DMF في وسط من كربونات البوتاسيوم اللامائية (0.5g) بالتحريك عند درجة حرارة الغرفة مدة 5h. حُدِّدت بنية هذه المركبات بمطيافيات (FT-IR، ¹H-NMR، ¹³C-NMR)، كما حُدِّدت بنيتها البلورية بوساطة مطيافية الأشعة السينية (X-ray diffraction)، ودرست فعاليتها الدوائية كمنشطات لأنزيم تيروزيناز (antityrosinase) ومضادات أكسدة (antioxidant) [1] ويوضح الشكل (4) معادلة تحضير المركبات وفقاً للدراسة السابقة:



الشكل (4) معادلة تحضير المركبات وفقاً للدراسة السابقة

وهي مركبات غالية الثمن، ومتوفرة تجارياً في بعض شركات المواد الكيميائية بدءاً من 1mg بأسعار مرتفعة جداً [17,18]

انطلاقاً من ذلك يهدف بحثنا إلى إعادة تحضير هذه المركبات بألية تفاعل مختلفة وبطريقة عمل مقترحة بسيطة وسريعة ونظيفة توفر الوقت والطاقة والمحلات (الصهر المباشر للمواد الأولية في حمام زيتي) ومقارنتها مع طريقة عمل أخرى تقليدية (التقطير المرتد بوجود المحلات)، ومن ثم توصيف هذه المركبات بكل من مطيافية FT-IR ومطيافية LC-MS، ودراسة فعاليتها الحيوية كمضادات جرثومية وفطرية.

3- مواد البحث وطرائقه

1.3. مواد البحث:

- المواد المستعملة في هذا البحث مستوردة من شركة Sigma-Aldrich و Merck هي: فتال إيميد، 2-أمينوبيريدين، 2-أمينو-4-بيكولين، فورم ألدهيد، ثلاثي اتيل أمين.
- محلات نقية مختلفة: ثنائي متيل فورم أميد (DMF)، ثنائي متيل سلفوكسيد (DMSO)، الميثانول (MeOH)، أسيتون 95%، أسيتونتريل (ACN).
- أوساط زرع وتحسس جرثومية وفطرية انتقائية، صادات حيوية نوعية وسلالات جرثومية وفطرية ممرضة حُصِلَ عليها من مخابر الرقابة والبحوث الدوائية.

2.3. الأجهزة المستعملة:

1. سخان كهربائي مع محرك مغناطيسي من نوع (Velp scientifica) .
2. حمام زيتي سيليكوني.
3. ميزان إلكتروني حساس ذو أربعة أرقام عشرية Extend Sartorius.
4. جهاز قياس درجة الإنصهار من نوع Biocote يقيس حتى 300°C .
5. جهاز الطيف ما تحت الأحمر من نوع (FT-IR spectrometer) من شركة Bruker الألمانية المتوفر في مخابر الرقابة والبحوث الدوائية، حُلِّتْ العينات بالطور الصلب.
6. جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء مزود بكاشف طيف الكتلة HPLC-MS من شركة KRATUS المتوفر في قسم الكيمياء بكلية العلوم في جامعة دمشق، الطور

المتحرك ماء: ميثانول (30:60) نوع العمود C_{18} (2.1mm × 15 cm) سرعة التدفق: 0.2ml/min، المحل المستعمل للمركبات المحضرة مزيج من (ميثانول:DMF) (2:8).

7. مجفف كهربائي من إنتاج شركة Memmert.

8. حاضنة جرثومية من نوع Memmert.

9. معقمة (صاد موصل) Autoclave من إنتاج شركة (Laboklave) الألمانية.

3.3. طريقة العمل:

1.3.3. تحضير N-هيدروكسي متيل فتال إيميد:

حُضِرَ N-هيدروكسي متيل فتال إيميد باتباع الطريقة المذكورة في المرجع [2]. يُوضع في دورق كروي مصنفر (5.9g, 5.6mmol) من الفتال إيميد ويُضاف إليه (0.44 mmol، 1.32g، 3.8 ml، C=35%) من الفورم ألدهيد و(30 ml) من الماء المقطر و(10ml) من DMF، ثم يُقَطَّر المزيج تقطيراً مرتداً مدة ساعة، ويُترك حتى يبرد عند درجة حرارة الغرفة، حيث يتشكل راسب يُرشح ويُغسل بالماء ويُجفف بالهواء، يُتأكد من انتهاء التفاعل بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC، وتعاد بلورة الراسب المتشكل بالإيثانول، درجة الانصهار: $139-141^{\circ}\text{C}$ ([2] 138°C).

2.3.3. تحضير أسس مانيخ:

1.2.3.3. طريقة الصهر بالحمام الزيتي (A):

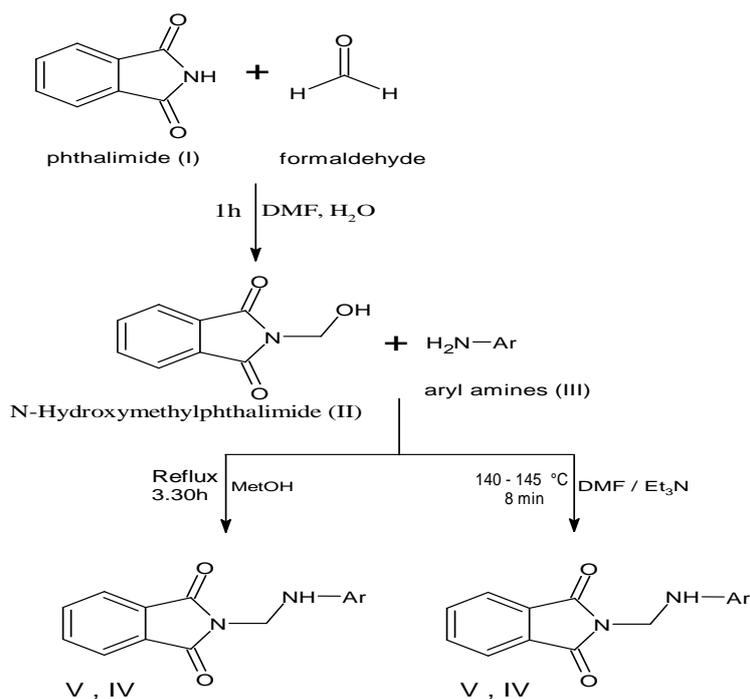
يوضع في أنابيب اختبار زجاجية من البايكس (1g, 5.6mmol) من N-هيدروكسي متيل فتال إيميد و(5.6mmol) من مركبات أمينوبريديين (2-أمينوبريديين 0.527g، 2-أمينو-4-بيكولين 0.604g) على الترتيب، ويُضاف إلى كل منها قطرة من ثلاثي إيثيل أمين Et_3N وقطرة من ثنائي متيل فورم أميد DMF.

تغمر النهاية السفلية للأنابيب في حمام زيتي مسخن مسبقاً إلى الدرجة $140-145^{\circ}\text{C}$ ، مدة 8-10 دقائق، يُتأكد من انتهاء التفاعل بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC، باستعمال الطور

المتحرك ميثانول:ماء (1:1)، تُخرج عندها من المحم وتترك حتى تبرد، تُجمع الكتل الصلبة وتُعاد بلورتها بمحل الأسيتونتريل.

2.2.3.3. طريقة التقطير المرتد (B):

يُوضع في دورق مصنفر كروي القعر سعة 100 ml (1g, 5.6mmol) من N-هيدروكسي متيل فتال إيميد ويُذاب في (10ml) من الإيثانول، ثم يُضاف إليه (5.6mmol) من مركبات أمينوبيريدين (2-أمينوبيريدين 0.527g، 2-أمينو-4-بيكولين 0.604g) في (5ml) من الإيثانول على الترتيب. يُقطر مزيج التفاعل تقطيراً مرتداً مدة ثلاث ساعات ونصف عند الدرجة 150°C مع التحريك المستمر، يُتأكد من انتهاء التفاعل بتقانة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC، باستعمال الطور المتحرك ميثانول: ماء (1:1). يُترك حتى يبرد في درجة حرارة الغرفة ثم يرشح الراسب المتشكل وتُعاد بلورته بمحل الأسيتونتريل. يوضح الشكل الآتي مخطط تفاعلات الاصطناع:



الشكل (5) المخطط العام لتحضير مركبات البحث.

V		IV		Ar
---	--	----	--	----

3.3.3. دراسة الفعالية الحيوية Biological study:

1.3.3.3. تقييم الفعالية المضادة للجراثيم:

استُعملت طريقة الانتشار على أطباق بتري باستعمال الأكواب (cup-plate method) [19] في تقييم الفعالية المضادة للجراثيم للمركبات المحضرة على نوع واحد من السلالات الجرثومية موجبة الغرام (المكورات العنقودية الجلدية) *S. Epidermidis* في مستنبت مولر - هينتون

(Muller-Hinton Agar) واستعمل الجنتاميسين (Gentamycin) كصاد حيوي معياري للمقارنة مع المركبات المدروسة.

حُضرت محاليل للمركبات المدروسة بتركيز 250، 500، 750، 1000 ppm في محل DMSO (Dimethyl sulfoxide) وبعد حضن الأطباق مدة 24 ساعة بدرجة حرارة 37°C قُدر قطر هالة التثبيط بالمليمتر، كُريت كل تجربة مرتان وأخذ المتوسط الحسابي لها [21,20,19].

2.3.3.3. تقييم الفعالية المضادة للفطور:

اختُبر تأثير المركبات المدروسة بتركيز 250، 500، 750، 1000 ppm في محل DMSO في نوع واحد من الفطور الممرضة (المبيضات البيض) *Candida albicans* باستعمال طريقة الانتشار على أطباق بتري باستعمال الأكواب، وقورنت النتائج مع الصاد الحيوي المعياري النيستاتين (Nystatin)، وذلك بحضن الأطباق مدة 24 ساعة عند درجة حرارة 22°C [21,20,19].

4. النتائج والمناقشة:

1.4. توصيف المركبات المحضرة:

الجدول (1) نتائج الاصطناع بالطريقتين (A) و (B) ومقارنتها بالطريقة المرجعية وفق دراسة سابقة [1]

وبعض الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة

V	IV	رقم المركب
$C_{15}H_{13}N_3O_2$	$C_{14}H_{11}N_3O_2$	الصيغة الجزيئية
267.28	253.26	الوزن الجزيئي
أصفر	أبيض	اللون
^b 187-188	^a 185-187	درجة الانصهار °C
10-8 دقائق	10-8 دقائق	زمن التفاعل بالطريقة (A)
90	80	المردود بالطريقة (A) %
210 دقائق	210 دقائق	زمن التفاعل بالطريقة (B)
65	61	المردود بالطريقة (B) %
300 دقيقة	300 دقيقة	زمن التفاعل بالطريقة المرجعية [1]
87	80	المردود بالطريقة المرجعية [1]

:a 189°C-187 [1] ، 184 [22] :b 185°C-183 [1] .

الأطياف Spectra:

أظهر التحليل الطيفي بمطيافية ما تحت الأحمر المسجل لكل من المركبات المحضرة غياب كل من عصابة الامتصاص المضاعفة في المجال cm^{-1} (3500-3300) المميزة لزمرة الأمين الأولي (NH_2) العائدة لمركبات أمينوبيريدين وعصابة الامتصاص في المجال القريب من cm^{-1} 3600 المميزة لزمرة الهيدروكسيل (O-H) العائدة للمادة الأولية N-هيدروكسي متيل فتال إيميد وظهور عصابة امتصاص جديدة cm^{-1} 3216، cm^{-1} 3220 مميزة لزمرة الأمين الثانوي (N-H) العائدة للمنتجات IV، V على الترتيب والموضحة في الجدول (2) والأشكال (6)، (7)، (8) وهي متوافقة إلى حد كبير مع أطياف المركبات الواردة في دراسة مرجعية سابقة [1] كما هو موضح في الجدول (2).

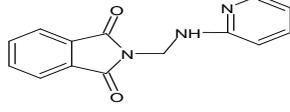
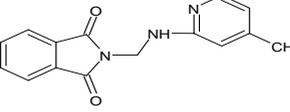
كما يؤكد طيف الكتلة المسجل لكل من المركبات المحضرة IV، V تطابق الوزن الجزيئي مع الصيغة الجزيئية وذلك بملاحظة قمة عند 254، 268 على الترتيب التي تتوافق مع صيغة كل من المركبين ويظهر ذلك في الجدول (3) والأشكال (9)، (10).

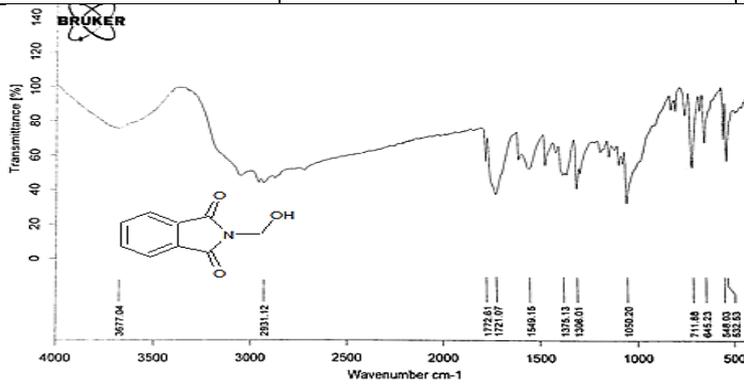
الجدول (2) نتائج FT-IR للمركبات المحضرة cm^{-1}

V**	V	IV**	IV	II*	رقم المركب
	-		-	3677	(O-H, str.)
3232	3220	3230	3216	-	(N-H, str.)
2909	2905	2991	2989	2931	(C-H, str.)
3021	3018	3159	3143	3046	(Ar C-H, str.)
1767,1708	1767,1707	1769,1705	1768,1705	1721,1772	C=O
1178,1091	1177,1091	1167,1119,1085	1166,1119,1085	1151,1050	C-N

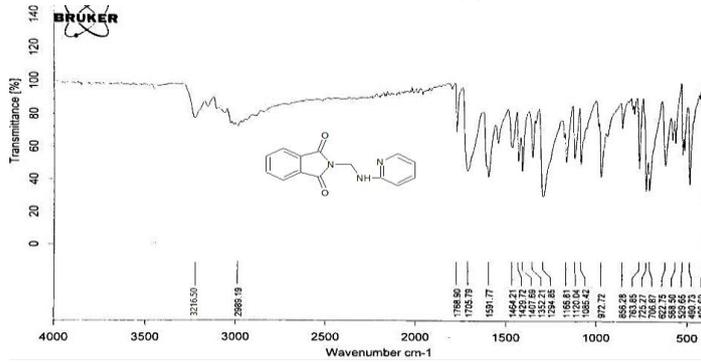
*وردت معطيات طيف المركب في المرجع [2]. ** معطيات طيف المركب من المرجع [1]

الجدول (3) الصيغ الكيميائية للمركبات ونتائج LC-MS

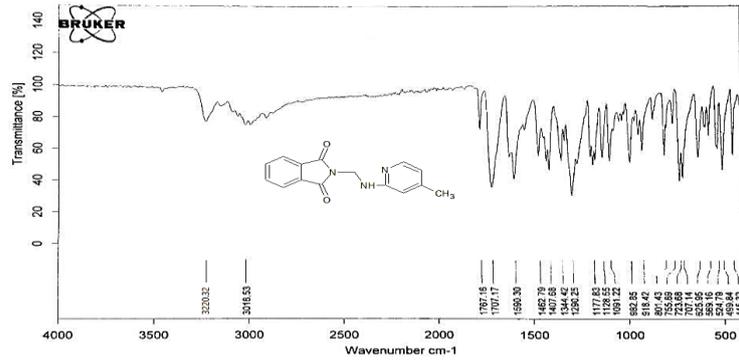
LC-MS: [M+H] ⁺ m/z	الصيغة الكيميائية	المركب
254	 N-(2-بيريدينيل) فثال إيميد	IV
268	 N-(4-متيل-2-بيريدينيل) فثال إيميد	V



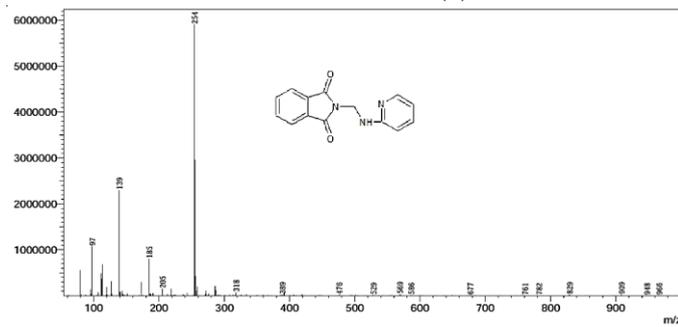
الشكل (6) طيف ماتحت الأحمر للمركب III



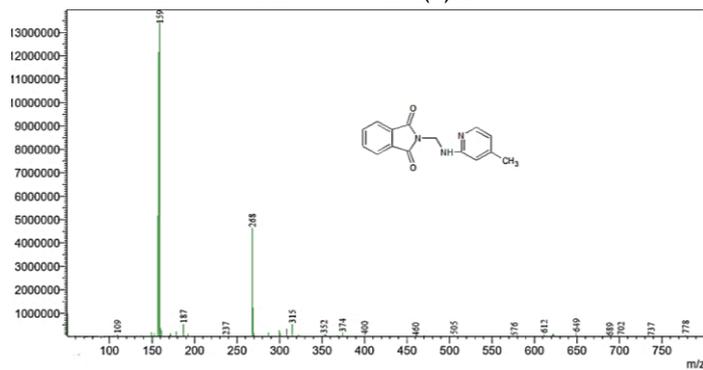
الشكل (7) طيف ماتحت الأحمر للمركب IV



الشكل (8) طيف ماتحت الأحمر للمركب V



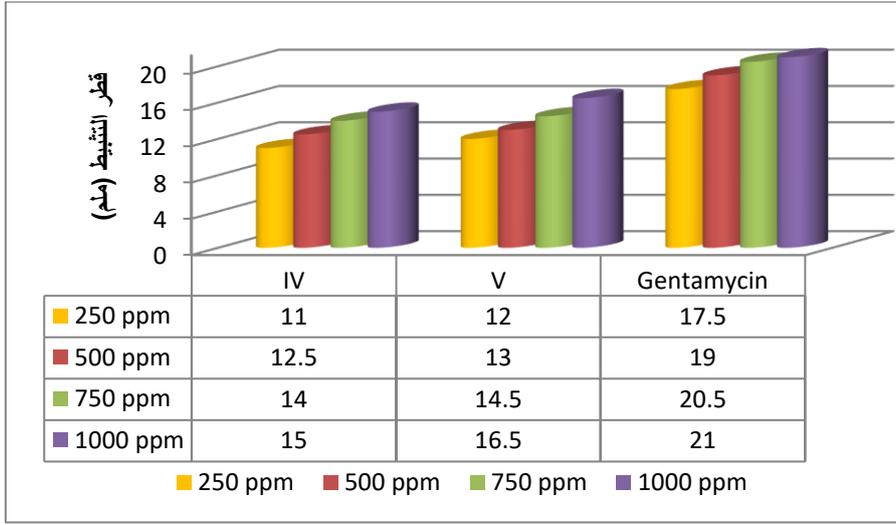
الشكل (9) طيف الكتلة للمركب IV



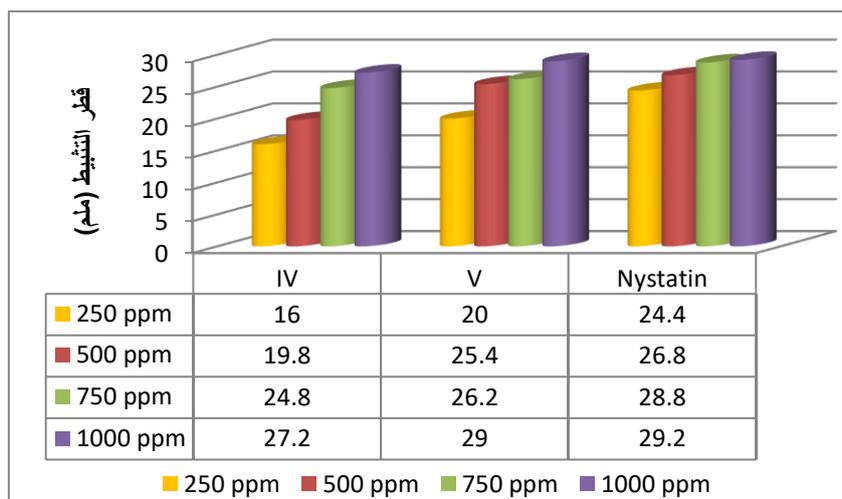
الشكل (10) طيف الكتلة للمركب V

2.4. نتائج دراسة الفعالية الحيوية:

دُرس تأثير المركبان (IV و V) تجاه نوع واحد من السلالات الجرثومية موجبة الغرام (S. Epidermidis) وأيضا تجاه فطريات المبيضات البيض (Candida Albicans) باستعمال التراكيز (250,500,750,1000 ppm) ومقارنتها مع صادات حيوية. يوضح الشكل (11) نتائج الفعالية الحيوية تجاه جراثيم S. Epidermidis. يوضح الشكل (12) نتائج الفعالية الحيوية تجاه فطريات Candida Albicans.



الشكل (11) نتائج الفعالية الحيوية تجاه جراثيم S. Epidermidis

الشكل (12) نتائج الفعالية الحيوية تجاه فطريات *Candida Albicans*

3.4. المناقشة:

خُصِر في هذا العمل المركب N-هيدروكسي متيل فتال إيميد من تفاعل الفتال إيميد مع الفورم ألدهيد، وتؤكد من بنيته عن طريق تحديد درجة الانصهار وطيف FT-IR ومقارنتها بالدراسات المرجعية، ومن ثم خُصِر مركبان من أسس ماناخ انطلاقاً من تكاثف المركب الأخير مع كل من 2-أمينوبيريدين و2-أمينو-4-بيكولين للحصول على المشتقين IV و V على الترتيب بطريقتين مختلفتين (الصهر المباشر للمواد الأولية بغياب المحلات بزمن تفاعل أقل ومردود أكبر مقارنة مع طريقة التقطير المرتد باستعمال المحلات وبزمن تفاعل أكبر ومردود أقل). حُددت هوية المركبات بمطيافيات FT-IR و LC-MS حيث توافقت نتائج الأطياف مع صيغ المركبات المحضرة ومع نتائج أطياف المركبات في دراسة سابقة [1].

أظهرت دراسة الفعالية الحيوية المضادة للجراثيم موجبة الغرام، المكورات العنقودية الجلدية المدروسة فعالية جيدة لكل من المركبين IV و V عند التراكيز المدروسة مقارنة مع الصاد الحيوي الجنتاميسين لكن كان أفضلها عند التركيز 1000 ppm كما هو موضح في الشكل (11).

كما أظهر المركبان IV و V فعالية تثبيطية عالية تجاه فطريات المبيضات البيض، وكانت عند التركيز 1000 ppm تماثل تلك التي يملكها النيستاتين كما هو موضح في الشكل (12).

5. الاستنتاجات:

- 1- وُجِدَ أنّ كلاً من المركبين السابقين محضران في دراسة سابقة [1] وهي مركبات غالية الثمن متوفرة في بعض شركات المواد الكيميائية، والجديد في هذا العمل هو إعادة تحضير هذه المركبات بتفاعل مختلف (انطلاقاً من مواد أولية مختلفة) وبطريقتي عمل مختلفتين إحداهما تقليدية وأخرى بسيطة وسريعة وصديقة للبيئة، والتي أعطت نتائج مقبولة مقارنة مع الطريقة التقليدية والطريقة المرجعية الواردة في دراسة سابقة [1] من حيث المردود وزمن التفاعل.
- 2- حُددت هوية المركبات المحضرة بالمطيافيات FT-IR و LC-MS وكانت المعطيات الطيفية متوافقة مع بنى المركبات المحضرة ومع نتائج الأطياف FT-IR في دراسة سابقة [1].
- 3- أظهر المركبان فعالية جيدة ومتقاربة تجاه جراثيم المكورات العنقودية الجلدية المدروسة مقارنة مع الصاد الحيوي الجنتاميسين.
- 4- أظهر المركبان فعالية عالية تجاه فطريات المبيضات البيض مقارنة مع الصاد الحيوي النيستاتين.
- 5- كان للمركب V فعالية تثبيطية أعلى من المركب IV تجاه كلٍّ من المكورات العنقودية الجلدية والفطريات المدروسة.
- 6- يمكن اعتماد طريقة الصهر المباشر في تحضير مشتقات أخرى ذات فعالية بيولوجية واستعمالات طبية متعددة.

:References المراجع

1. Then L, Y., Kwong H, C. 2018. "Tyrosinase inhibition potency of phthalimide derivatives : crystal structure , Hirshfeld surface analysis and molecular docking studies," *Zeitschrift für Krist. – Cryst. Mater.*, 233(11), 803–816, Malaysia,.
2. Tiwari, S. S., Satsangi, R. K. and Amrapali. 1982. "Possible Antifertility Compounds Part IV: Synthesis of 2-(phthalimido methylamino) Substituted Benzanilides," *J.Chem.Soc.Pak*, 4(2).
3. Sena V. L, M., Srivastava R, M., De Simone, C, A., Da Cruz Gonçalves S, M., Silva R, O., Pereira M, A., 2007. "Conventional and microwave-assisted reaction of N-hydroxymethylphthalimide with arylamines: Synthesis of N-(arylaminoethyl)-phthalimides," *J. Braz. Chem. Soc.*, 18(6), 1224–1234.
4. Homsy, A., Kasideh, A. 2015. "Synthesis of some N-phthalimide amino acids derivatives and Evaluation their Biological Activity," *Int. J. ChemTech Res.*, 8(4), 1817–1825, Syria,.
5. Chapman J, M., Cocolas G, H., Hall I, H. 1979. "Hypolipidemic Activity of Phthalimide Derivatives. 1. N-Substituted Phthalimide Derivatives," *J. Med. Chem.*, 22(11), 1399–1402, North Carolina, USA.
6. Dua, M., Revathi, S., Soni, L. K., Gupta, A. K., and Kaskhedikar, S. G., 2007. "QSAR modeling of thalidomide analogs as antiangiogenic and prostate cancer inhibitor using AM1 calculations," *Indian Journal of Chemistry*, 46A, February, 238–246, India.
7. Tomlin, C. 1985 "The pesticide manual "incorporating the agrochemicals handbook", 10th ed, 143-145.
8. Marinescu, M. 2017. "2-aminopyridine – a classic and trendy pharmacophore 2-AMINOPYRIDINE– A CLASSIC AND TRENDY PHARMACOPHORE," *Int. J. Pharma Bio Sci.*, 8(2), 338–355.
9. Milošević, M. D. *et al.*, 2020. "Synthesis, characterization and SAR studies of bis(imino)pyridines as antioxidants, acetylcholinesterase inhibitors and antimicrobial agents," *Bioorg. Chem.*, 102, p. 104073, serbia.
10. Mhmoed, E. 2019. "New 3- hydrazonoindolin-2-one Cd(II) complexes with amino pyridine ligands, Synthesis, Characterization and biological activity evaluation," *Tikrit J. Pure Sci.*, 23(9), 1813–1662, Iraq.
11. Mahmoud, W. H., Sayed, F. N. and Mohamed, G. G. 2018 "Azo dye

- with nitrogen donor sets of atoms and its metal complexes: Synthesis, characterization, DFT, biological, anticancer and Molecular docking studies,” *Appl. Organomet. Chem.*, 32(6), 1–19,.
12. Pandey, S., Srivastava R, S. 2009 . “Anticonvulsant activity of some schiff bases synthesized from 2- Aminopyridine,” *Pharmacologyonline*, 2, 1048–1074,India.
 13. Trivedi M, K., Branton, A., Trivedi, D., Nayak , G., Saikia, G., Jana, S. 2015. “Mass Spectrometry Analysis of Isotopic Abundance of 13 C , H , or 15 N in Biofield Energy Treated Aminopyridine Derivatives,” 4(6), 65–70.
 14. Salimon, J., Salih, N. 2009. “Synthesis and Characterization of New Heterocyclic Compounds Derived from 2-Aminopyridine,” *Eur. J. Sci. Res.*, 31(2), 256–264.
 15. Al-Ahmary K, M., Habeeb M, M., Al-Solmy E, A. 2011. “Spectroscopic studies of the hydrogen bonded charge transfer complex of 2-aminopyridine with π -acceptor chloranilic acid in different polar solvents,” *J. Mol. Liq.*, 162(3), 129–134.
16. قنديل. ف.، مراد. ق، ديب.ع. 2015. “اصطناع مركبات حلقيه غير متجانسة انطلاقا من أمينوالبيريدين وأمينو الكينولين ومشتقاتهما ذات الفعالية الحيوية.” قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة دمشق، دمشق:سوريا، ص 132.
17. “2-[[pyridin-2-yl)amino]methyl]-2,3-dihydro-1H-isoindole-1,3-dione-182.057.759-BuildingBlocks.” <https://online.aurorafinechemicals.com/info?ID=A64.509.046> (accessed Jul. 30, 2021).
 18. “2-[[4-methylpyridin-2-yl)amino]methyl]-2,3-dihydro-1H-isoindole-1,3-dione-181.974.793-BuildingBlocks.” <https://online.aurorafinechemicals.com/info?ID=A64.401.069> (accessed Jul. 30, 2021).
 19. Mariappan, G. *et al.*, 2010. “Synthesis and biological evaluation of formazan derivatives,” *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, 1(4), 396–400.
 20. Ali, F., 2014. “Synthesis and Characterization Antibacterial Activity of Novel Ligand-2, 6-Diaminopyridine-2-Acetyl- 5-Chlorothiophene and Its Metal (II) Complexes,” *World J. Pharm. Res.*, 3(8), 932–940, Ethiopia.
 21. Al-Adilee, K. J., Dakheel , H. K.. 2018. “Synthesis, spectral and

- biological studies of Ni(II), Pd(II), and Pt(IV) complexes with new heterocyclic ligand derived from Azo-schiff bases dye,” *Eurasian J. Anal. Chem.*, 13(5), Iraq.
22. “N-[(2-PYRIDYL)AMINOMETHYL]PHTHALIMIDE - FTIR - Spectrum - SpectraBase.”
<https://spectrabase.com/spectrum/95But0wLsMJ> (accessed Jul. 30, 2021)