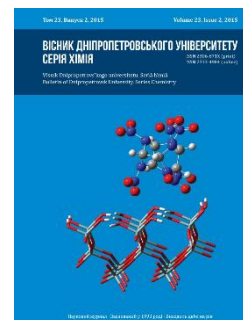


Вісник Дніпропетровського університету. Серія хімія  
Bulletin of Dnipropetrovsk University. Series Chemistry

*p*-ISSN 2306-871X, *e*-ISSN 2313-4984  
journal homepage: <http://chemistry.dnu.dp.ua>



UDC 547.756

## SYNTHESIS AND ALKYLATION OF AMIDE OBTAINED BY N-PHTHALOYLGLYCINE AND HIMIC ACID HYDRAZIDE

Danil D. Ozerniy, Inna V. Kurinna, Yaroslav S. Bondarenko\*

*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72 Gagarin Ave., Dnipropetrovsk 49010, Ukraine*

*Received 06 October 2015; revised 14 December 2015; accepted 21 December 2015; available online 17 March 2016*

### Abstract

Himic acid hydrazide derivatives are promising in terms of practical use compounds due to their wide range of biological effects (primarily neurotropic activity) and their synthetic potential. Earlier investigated in detail the methods of synthesis of hydrazones, urea, amide and imide derivatives of himic acid hydrazide. Also known diverse biological action of *N*-Phthaloylglycine, which could serve as an effective protection for the amino group of glycine and has interesting structural features that contribute to the formation of supramolecular complexes. The methodology of synthesis of 2-(Phthalimidoyl)-*N*-benzyl-*N*-(4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2-endo,6-endo</sup>]dec-8-ene-3,5-dione-4-yl)acetamide, including obtaining of 2-(Phthalimidoyl)-*N*-(4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2-endo,6-endo</sup>]dec-8-ene-3,5-dione-4-yl)acetamide based on himic acid hydrazide acid and Phthalylglycyl chloride and alkylation of obtained product. Found that acceptable yield is observed during the alkylation reaction in boiling solution of anhydrous acetone in the presence of excess calcined potassium carbonate. The structure of obtained products was confirmed by analyzing the <sup>1</sup>H NMR spectrum.

*Keywords:* hydrazide; himic acid; *N*-phthaloylglycine.

## СИНТЕЗ ТА АЛКІЛУВАННЯ АМІДУ, ОТРИМАНОГО НА ОСНОВІ *N*-ФТАЛОІЛГЛІЦИНУ ТА ГІДРАЗИДУ ЕНДИКОВОЇ КИСЛОТИ

Данііл Д. Озерний, Інна В. Курінна, Ярослав С. Бондаренко\*

*Дніпропетровський національний університет імені Олеса Гончара, просп. Гагаріна, 72, Дніпропетровськ 49010, Україна*

### Анотація

На основі продукту взаємодії *N*-фталойлгліцину з гідразидом ендикової кислоти запропоновано метод синтезу 2-(фталімідоїл)-*N*-бензил-*N*-(4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]дец-8-ен-3,5-діон-4-іл)ацетаміду.

*Ключові слова:* гідразид; ендикова кислота; *N*-фталойлгліцин.

## СИНТЕЗ И АЛКИЛИРОВАНИЕ АМИДА ПОЛУЧЕННОГО НА ОСНОВЕ *N*-ФТАЛОИЛГЛІЦИНА И ГИДРАЗИДА ЭНДИКОВОЙ КИСЛОТЫ

Даниил Д. Озерный, Инна В. Куринная, Ярослав С. Бондаренко\*

*Днепропетровский национальный университет имени Олеса Гончара, просп. Гагарина, 72, Днепропетровск 49010, Украина*

### Аннотация

Предложен метод получения 2-(фталимидоил)-*N*-бензил-*N*-(4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]дец-8-ен-3,5-дион-4-ил)ацетамида на основе продукта взаимодействия *N*-фталойлгліцина и гидразида эндиковой кислоты.

*Ключевые слова:* гидразид; эндиковая кислота; *N*-фталойлгліцин.

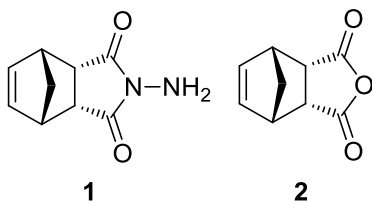
\* Corresponding author: tel.: +380674374939; e-mail address: [yaro7lav.bondarenko@gmail.com](mailto:yaro7lav.bondarenko@gmail.com)

© 2015 Oles Honchar Dnipropetrovsk National University

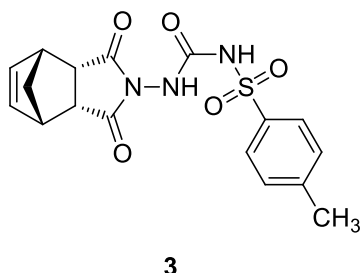
doi: 10.15421/081512

## Вступ

Нітрогеновмісні похідні ендикового ангідриду насамперед відомі як біологічно активні речовини, наприклад, іміди мають анксиолітичну (заспокійливу), психотропну та інші види біологічної дії [1–3]. Не менш перспективними з точки зору багатогранності спектру біологічної дії та синтетичного потенціалу є і похідні *N*-аміно-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]дец-8-ен-3,5-діону (1) – продукту взаємодії ендикового ангідриду (2) та гідразингідрату [4; 5].



В патенті [6] наведені дані фармакологічних досліджень сульфонілсечовини (3) на лабораторних мишах. Згадана сечовина (3) виявила значну анальгетичну, протисудомну та транквілізуючу дію.



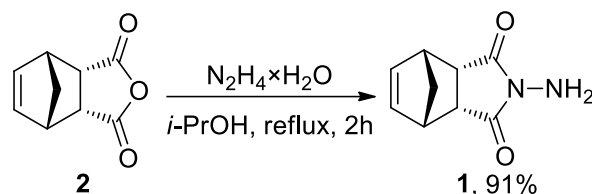
В ряді досліджень досить докладно охарактеризовано реакційну здатність аміноіміду (1), зокрема було отримано та охарактеризовано: гідразони [7], сечовини [5], діацетильні й ацетилбензоїльні похідні [8], ряд діїмідів, отриманих шляхом взаємодії ключового гідразиду (1) й замічених малеїнових ангідридів [9; 10], а також похідні бурштинового, фталевого ангідридів та їх аналога із циклогексановим фрагментом [7; 10]. Отримання діїмиду з двома норборненовими фрагментами наведено в роботах [8, 10]. В реакціях гідразиду (1) з епоксидами були отримані відповідні віцинальні аміноспирти [5]. Методи синтезу та хімічні перетворення за участю *N*-аміно-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]дец-8-ен-3,5-діону узагальнено в оглядових роботах [11; 12]. В той же час відсутні дані щодо синтезу *N*-алкіл-*N*-ацилпохідних базового

гідразиду, хоча останні є перспективними сполуками з точки зору імовірного спектру біологічної дії.

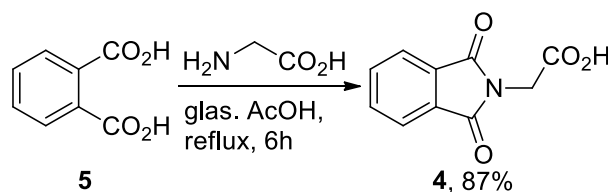
За мету дослідження обрано розробку методології синтезу *N*-алкілпохідних амідів, отриманих на основі гідразиду (1) та такого білдинг-блоку [13], як *N*-фталойлгліцин (4). *N*-Фталойлгліцин виступає в якості ефективного захисту аміно-групи для гліцину і має цікаві структурні особливості, що сприяють утворенню супрамолекулярних комплексів [14; 15]. Крім того, для *N*-фталойлгліцину та продуктів його модифікації раніше було продемонстровано досить широкий спектр біологічної активності [14–18].

## Обговорення результатів

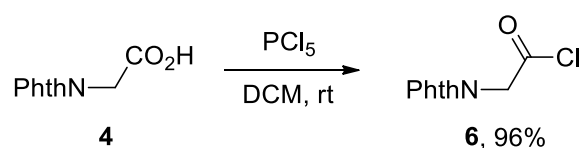
Гідразид ендикової кислоти (1) отримано за запропонованою раніше методикою – кип'ятінням еквімольної суміші ендикового ангідриду (2) та 98%-вого гідразингідрату в 2-пропанолі протягом 2 год. [5].



В свою чергу, *N*-фталойлоцтову кислоту (4) синтезовано шляхом кип'ятіння еквімольних кількостей фталевої кислоти (5) та гліцину в крижаній оцтовій кислоті (AcOH) (модифікація методу, наведеного в [19]) протягом 6 год.

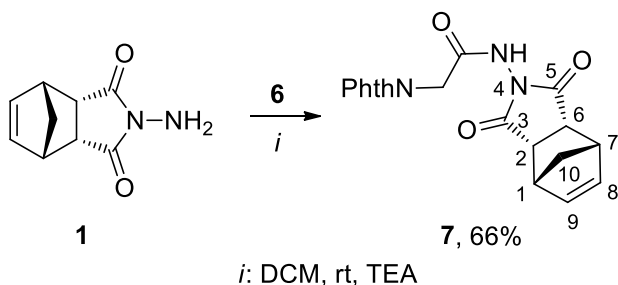


З метою отримання хлорангідриду (6) *N*-фталойлоцтову кислоту (4) обробляли еквімольною кількістю пентахлориду фосфору в безводному дихлорметані (DCM) за кімнатної температури.



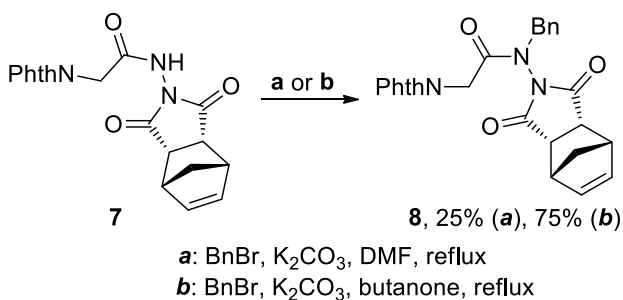
На завершальному етапі проведено ацилювання гідразиду (1) отриманим

хлорангідридом (6) у дихлорметані за присутності триетиламіну (ТЕА) як акцептора гідрогенхлориду, що утворюється внаслідок реакції.



Структуру отриманого аміду (7) підтверджено на основі аналізу даних спектру ЯМР  $^1\text{H}$  (200 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ). Так, в спектрі присутні сигнали резонансу протонів фталоїльної частини молекули (7.90–7.93 м.ч.), метиленової групи ацетильного фрагменту (4.33 м.ч.), а також група сигналів, що характеризує резонанс протонів біциклічного фрагменту, зокрема, протонів при подвійному зв'язку  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^9$  (6.00 м.ч.), передмісткових протонів  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^7$  (3.22 м.ч.) та протонів  $\text{H}^2$  і  $\text{H}^6$  (3.27 м.ч.); сигнали протонів містка  $\text{H}^{10s}$ ,  $\text{H}^{10a}$  є мультиплетами та знаходяться в області 1.51–1.57 м.ч.

Алкилування аміду (7) здійснено при кип'ятінні у диметилформаміді (DMF) з надлишком бензилброміду, як алкилюючого агента та карбонату калію.



Вихід продукту (8) після очистки кристалізацією склав 24.7%, його структуру підтверджено на основі аналізу даних спектру ЯМР  $^1\text{H}$ . Про перебіг реакції алкилування свідчить зникнення в спектрі сполуки (8) сигналу протону  $\text{NH}$ -групи, а також поява сигналів, що характеризують резонанс протонів бензильного фрагменту (в області 7.31–7.49 м.ч.). Крім того, введення додаткового замісника призводить до збільшення асиметрії молекули та, як наслідок, до

збільшення нееквівалентності деяких протонів. З метою оптимізації виходу продукту проведено взаємодію аміду (7) з бензилбромідом в умовах кип'ятіння у безводному бутаноні з використанням надлишку карбонату калію. За таких умов проведення реакції цільовий продукт (8) після очистки кристалізацією виділений з виходом 74.6%.

## Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  вимірювали на спектрометрі Varian (робоча частота генератора 200 МГц) для розчинів сполук у дейтерохлороформі з використанням ТМС як внутрішнього стандарту. Контроль за чистотою синтезованих речовин та перебігом реакцій здійснювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254, елюент – 2-пропанол, проявник – пари йоду.

**N-Аміно-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]дец-8-ен-3,5-діон (2)**. Суміш 5.00 г (30.5 ммоль) ендикового ангідриду (1) та 18.00 мл (3.6 ммоль) 96%-вого розчину гідразингідрату в 10–15 мл 2-пропанолу кип'ятили протягом 2 год. Осад, що утворився після охолодження реакційної суміші, відфільтровували, 2-пропанол видаляли у вакуумі водоструминного насосу, залишок висушували у вакуумі. Отриманий таким чином гідразид за потреби очищали кристалізацією з 2-пропанолу. Вихід 91.0%, т.пл. 146–147°C. Властивості синтезованої сполуки відповідають наведеним в роботі [5]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 6.04 м (2H,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^9$ ), 4.09 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.33 м (2H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 3.22 м (2H,  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^7$ ), 1.70 д (1H,  $\text{H}^{10s}$ ), 1.49 д (1H,  $\text{H}^{10a}$ ).

**N-Фталоїлгліцин (4)** отримано кип'ятінням 2.25 г (0.03 моль) гліцину та 5.00 г (0.03 моль) фталевої кислоти (5) у крижаній оцтовій кислоті протягом 6 год. Розчинник видаляли у вакуумі водоструминного насосу, до залишку додавали воду, осад, що утворився, відфільтровували, ретельно промивали водою, після чого висушували на повітрі. Вихід: 87.4%. Т. пл. 195–198°C. Фізико-хімічні властивості синтезованої сполуки відповідають даним, наведеним в [20].

**2-(Фталімідоїл)ацетил хлорид (6)**. До суспензії 5.00 г (0.024 моль) кислоти (4) у 50–70 мл безводного дихлорметану додавали порціями при перемішуванні 5.10 г (0.025 моль) пентахлориду фосфору. Через 2–3 год. спостерігалось повне розчинення кислоти. Летючі продукти видаляли у вакуумі водоструминного насосу, кристалічний залишок

добре промивали на фільтрі гексаном, висушували у вакуумі та зберігали у герметичній тарі. Вихід: 96.4%.

**2-(Фталімідоїл)-N-(4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]-дец-8-ен-3,5-діон-4-іл)-ацетамід (7).** Отриманий додаванням 3.35 г (0.0188 моль) гідразиду (1) до розчину 3.86 г (0.0173 моль) хлорангідриду (6) в безводному дихлорметані за присутності 2.10 г (2.88 мл, 0.0208 моль) триетиламіну. Після завершення реакції (дані ТШХ) розчинник видаляли на дві третини первинного об'єму в вакуумі водоструминного насосу, залишок промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, 5%-вим розчином соляної кислоти та знову водою до нейтральної реакції промивних вод. Органічний шар відділяли, висушували безводним хлоридом кальцію, розчинник видаляли. Залишок кристалізували з 2-пропанолу. Вихід: 66.2%. Т. пл. 163–165°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 10.97 с (1H, NH), 7.90–7.93 (4H, Phth), 6.00 м (2H, H<sup>8</sup>, H<sup>9</sup>), 4.33 (2H, CH<sub>2</sub>), 3.33 м (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.22 м (2H, H<sup>1</sup>, H<sup>7</sup>), 1.57 д (1H, H<sup>10s</sup>), 1.51 д (1H, H<sup>10a</sup>).

**2-(Фталімідоїл)-N-бензил-N-(4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]-дец-8-ен-3,5-діон-4-іл)-ацетамід (8).** Отриманий кип'ятінням 0.70 г (0.002 моль) амідру (7) та 0.66 г (0.46 мл, 0.004 моль) бензилброміду в 50 мл диметилформаміду (Метод а) або у 40 мл безводного бутанону (Метод б) в присутності 5.52 г (0.04 моль) карбонату калію. Після завершення реакції (дані ТШХ) розчинник видаляли у вакуумі водоструминного насосу, залишок кристалізували з метанолу. Вихід: 24.7% (а), 74.6% (б). Т. пл. 180–182°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 7.69–7.81 м (4H, Phth), 7.31–7.49 м (5H, H<sup>Bn</sup>), 6.10 м (2H, H<sup>8</sup>, H<sup>9</sup>), 4.22 (1H, CH<sub>2</sub>), 4.19 (1H, CH<sub>2</sub>), 4.15 (2H, H<sup>Bn</sup>), 3.34 м (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.23 м (2H, H<sup>1</sup>, H<sup>7</sup>), 1.60 д (1H, H<sup>10s</sup>), 1.47 д (1H, H<sup>10a</sup>).

## Висновки

В реакції гідразиду ендікової кислоти з хлорангідридом N-фталойлгліцину отримано 2-(фталімідоїл)-N-(4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]-дец-8-ен-3,5-діон-4-іл)ацетамід, будову якого підтверджено за допомогою спектральних даних. Показано можливість алкілування останнього бензилбромідом та отримання відповідного N-бензил похідного з високим виходом за умови проведення реакції у безводному бутаноні.

## Перелік посилань

- [1] Пат. JPH049368 (A) (1992) Японія, МПК<sup>7</sup> C01G3/04, C01G55/00, C07B61/00, C07C67/36, C07C69/753, C07D209/78, C07D403/12. Production of exo-cis-2,3-norbornanedicarboxylic acid imide / Т. Nakamura, N. Tanji, заявник та патентовласник Sumitomo Pharma. – № JP19900112085 19900426. Заявл. 26.04.1990. Опубл. 14.01.1992.
- [2] Пат. US5011841 (1991) США, МПК<sup>7</sup> A61K 31/505, A61K 31/505, A61K 031/50, A61K 031/495. Treatment of depression / К. A. Scarpaticci, заявник та патентовласник Pfizer Inc. – № 07/436,405. Заявл. 14.11.1989. Опубл. 13.04.1991.
- [3] Parenta E. E. Synthesis and biological evaluation of a fluorine-18-labeled nonsteroidal androgen receptor antagonist, N-(3-[<sup>18</sup>F]fluoro-4-nitronaphthyl)-cis-5-norbornene-endo-2,3-dicarboxylic imide / E. E. Parenta, C. S. Denceb, T. L. Sharp et al. // Nucl. Med. Biol. – 2006. – Vol. 33, N 5. – P. 615–624.
- [4] Furdik M. Synergists of pyrethrum. XIII. Synthesis of N-aminobicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboximide and its derivatives or its 1,4-endoxo analogs / M. Furdik, E. Sidoova // Czech. Acta Fac. Rer. Nat. Univ. Comenianae, Chimia. – 1965. – Vol. 9, N 5. – P. 255–268.
- [5] Kas'yan L. I. Structure and Reactivity of Bicyclo[2.2.1]hept-2-ene-endo-5,endo-6-dicarboxylic (endic) Acid Hydrazide / L. I. Kas'yan, I. N. Tarabara, Ya. S. Bondarenko [et al.] // Russ. J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 41, N 8. – P. 1122–1131.
- [6] Пат. 20676 Україна, МПК<sup>7</sup> C07C 13/00, C07C 311/16. N-(п-толуолсульфоніл)-N'-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6-ендо</sup>]-дец-8-ен-4-іл)карбамід, який виявляє анальгетичну, протисудомну, транквілізуючу та антигіпоксичну дію / О. Т. Зленко, Л. І. Кас'ян, В. Й. Мамчур та ін., заявник та патентовласник Дніпропетровський національний університет. – № u 2006066452. Заявл. 09.06.06. Опубл. 15.02.07. Бюл. № 9.
- [7] Augustin M. Reaktion von N-Aminoimiden bicyclischer Dicarbonsaureanhydride / M. Augustin, P. Reinemann // Z. Chem. – 1973. – Vol. 13, N 2. – P. 61–63.
- [8] Hedaya E. Preparation and Properties of Some New N,N-Biisomides and Their Cyclic Isomers. Reaction of Biisomaleimides with Dienes / E. Hedaya, R. L. Hinman, S. Theodoropoulos // J. Org. Chem. – 1966. – Vol. 31, N 5. – P. 1317–1326.
- [9] Кас'ян А. О. Амидокислоты с двумя каркасными фрагментами / А. О. Кас'ян, О. В. Крищик, О. Ю. Красновская [и др.] // Журн. орган. химии. – 1998. – Т. 34, вып. 12. – С. 1802–1806.
- [10] Kas'yan L. I. Reactions of 4-amino-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6-ендо</sup>]dec-8-ene-3,5-dione with dicarboxylic acid anhydrides / L. I. Kas'yan, I. N. Tarabara, Ya. S. Bondarenko [et al.] // Russ. J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 43, N 7. – P. 1014–1026.
- [11] Кас'ян Л. И. Методы синтеза трициклических аминокимидов / Л. И. Кас'ян, Я. С. Бондаренко // Вісн. Дніпропетр. ун-ту. Сер. Хім. – 2010. – Т. 18, вип. 16. – С. 45–50.
- [12] Бондаренко Я. С. Химические превращения продукта гидразиолиза эндикового ангидрида / Я. С. Бондаренко, Л. И. Кас'ян // Вісн. Дніпропетр. ун-ту. Сер. Хім. – 2011. – Т. 19, вип. 17. – С. 50–55.
- [13] Kaluderović G. N. Synthesis and biological applications of ionic triphenyltin(IV) chloride carboxylate

- complexes with exceptionally high cytotoxicity / G. N. Kaluđerović, H. Kommera, E. Hey-Hawkins [et al.] // *Metallomics*. – 2010. – N 2. – P. 419–428.
- [14] Yan C. Diorganotin (IV) complexes with 4-nitro-N-phthaloyl-glycine: Synthesis, characterization, antitumor activity and DNA-binding studies / C. Yan, J. Zhang, T. Liang, Q. Li // *Biomed. Pharmacother.* – 2015. – Vol. 71. – P. 119–127.
- [15] Matijević-Sosa J. N-Phthaloyl-glycine-hydroxamic acid as serum iron chelator in rats / J. Matijević-Sosa, I. Samaržija, L. Honović, B. Jurišić // *Acta Pharm.* – 2008. – Vol. 58, N 2. – P. 231–236.
- [16] Matijević-Sosa J. Antimicrobial activity of N-phthaloyl-amino acid hydroxamates / J. Matijević-Sosa, Z. Cvetnić // *Acta Pharm.* – 2005. – Vol. 55, N 4. – P. 387–399.
- [17] Usifoh C. O. Synthesis and anticonvulsant activity of N,N-phthaloyl derivatives of central nervous system inhibitory amino acids / C. O. Usifoh, D. M. Lambert, J. Wouters, G. K. E. Scriba // *Arch. Pharm.* – 2001. – Vol. 334, N 10. – P. 323–331.
- [18] Abu Salach O. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of phthaloyl glycine derivatives with potential antiepileptic activity / O. Abu Salach, S. Hadad, A. Haj-Yehia [et al.] // *Pharm. Res.* – 1994. – Vol. 11, N 10. – P. 1429–1434.
- [19] Al-Hazimia H. M. Microwave irradiation: A facile, scalable and convenient method for synthesis of N-phthaloylamino acids / H. M. Al-Hazimia, A. El-Fahamb, M. Ghazzalia, K. Al-Farhana // *Arabian J. Chemistry*. – 2012. – Vol. 5, N 3. – P. 285–289.
- [20] N-Phthaloylglycine [Електроний ресурс] // ChemSpider [Офіц. сайт]. URL: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.19600.html> (дата звернення: 30.10.2015).
- Ukraine Patent No. 20676 U. Kyiv, Ukraine: State Enterprise Ukrainian Intellectual Property Institute (Ukrpatent). Retrieved from [Specialized DB "Inventions \(Utility Models\) in Ukraine"](#).
- [7] Augustin, M., & Reinemann, P. (1973). Reaktion von N-Aminoimiden bicyclischer Dicarbonsäureanhydride. *Z. Chem.*, 13(2), 61–63. doi:10.1002/zfch.19730130210
- [8] Hedaya, E., Hinman, R. L., & Theodoropoulos, S. (1966). Preparation and Properties of Some New N,N-Biisoimides and Their Cyclic Isomers. Reaction of Biisomaleimides with Dienes. *J. Org. Chem.*, 31(5), 1317–1326. doi:10.1021/jo01343a002
- [9] Kasyan, A. O., Krishchik, O. V., Krasnovskaya, O. Yu., & Kasyan L. I. (1998). Amido acids with two frame fragments. *Zh. Org. Khim.*, 34(12), 1802–1806.
- [10] Kas'yan, L. I., Tarabara, I. N., Bondarenko, Ya. S., Svyatenko, L. K., & Bondarenko A. V. (2007). Reactions of 4-amino-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>-endo]dec-8-ene-3,5-dione with dicarboxylic acid anhydrides. *Russ. J. Org. Chem.*, 43(7), 1014–1026. doi:10.1134/S1070428007070135
- [11] Kasyan, L. I., & Bondarenko, Ya. S. (2010). Methods of synthesis of tricyclic aminoimides. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim. – Bull. Dnipropetr. Univ.: Chem.*, 18(16), 45–50.
- [12] Bondarenko, Ya. S., & Kasyan, L. I. (2011). Chemical transformations of the product of himic anhydride hydrazinolysis. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim. – Bull. Dnipropetr. Univ.: Chem.*, 19(17), 50–55.
- [13] Kaluđerović, G. N., Kommera, H., Hey-Hawkins, E., Paschkeb R., & Gómez-Ruiz, S. (2010). Synthesis and biological applications of ionic triphenyltin(IV) chloride carboxylate complexes with exceptionally high cytotoxicity. *Metallomics*, 2, 419–428. doi:10.1039/c0mt00007h
- [14] Yan, C., Zhang, J., Liang, T., & Li, Q. (2015). Diorganotin (IV) complexes with 4-nitro-N-phthaloyl-glycine: Synthesis, characterization, antitumor activity and DNA-binding studies. *Biomed. Pharmacother.*, 71, 119–127. doi:10.1016/j.biopha.2015.02.027
- [15] Matijević-Sosa, J., Samaržija, I., Honović, L., & Jurišić, B. (2008). N-Phthaloyl-glycine-hydroxamic acid as serum iron chelator in rats. *Acta Pharm.*, 58(2), 231–236. doi:10.2478/v10007-008-0010-7
- [16] Matijević-Sosa, J., & Cvetnić, Z. (2005). Antimicrobial activity of N-phthaloylamino acid hydroxamates. *Acta Pharm.*, 55(4), 387–399. Retrieved from [http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id\\_clanak\\_jezik=29709](http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=29709).
- [17] Usifoh, C. O., Lambert, D. M., Wouters, J., & Scriba, G. K. E. (2001). Synthesis and anticonvulsant activity of N,N-phthaloyl derivatives of central nervous system inhibitory amino acids. *Arch. Pharm.*, 334(10), 323–331. doi:10.1002/1521-4184(200110)334:10<323::AID-ARDP323>3.0.CO;2-O
- [18] Abu Salach, O., Hadad, S., Haj-Yehia, A., Sussan, S., & Bialer, M. (1994) Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of phthaloyl glycine derivatives with potential antiepileptic activity. *Pharm. Res.*, 11(10), 1429–1434. doi:10.1023/A:1018943906510
- [19] Al-Hazimia, H. M., El-Fahamb, A., Ghazzalia, M., Al-Farhana, K. (2012). Microwave irradiation: A facile, scalable and convenient method for synthesis of N-phthaloylamino acids. *Arabian J. Chemistry*, 5(3), 285–289. doi:10.1016/j.arabjc.2010.06.020
- [20] ChemSpider (2015). N-Phthaloylglycine. Retrieve from <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.19600.html>.

## References

- [1] Nakamura, T., & Tanji, N. (1992). Production of *exo-cis-2,3-norbornanedicarboxylic acid imide*. *Japan Patent No. JPH049368 (A)*. Retrieved from [espacenet](#).
- [2] Scappaticci, K. A. (1991). *Treatment of depression*. *US Patent No. US5011841*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office. Retrieved from [USPTO](#).
- [3] Parenta, E. E., Denceb, C. S., Sharpb, T. L., Welchb, M. J., & Katzenellenbogen, J. A. (2006). Synthesis and biological evaluation of a fluorine-18-labeled nonsteroidal androgen receptor antagonist, N-(3-[<sup>18</sup>F]fluoro-4-nitronaphthyl)-cis-5-norbornene-endo-2,3-dicarboxylic imide. *Nucl. Med. Biol.*, 33(5), 615–624. doi:10.1016/j.nucmedbio.2006.04.003
- [4] Furdik, M., & Sidoova, E. (1965). Synergists of pyrethrum. XIII. Synthesis of N-aminobicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboximide and its derivatives or its 1,4-endoxo analogs. *Czech. Acta Fac. Rer. Nat. Univ. Comeniana, Chimia*, 9(5), 255–268.
- [5] Kas'yan, L. I., Tarabara, I. N., Bondarenko, Ya. S., Shishkina, S. V., Shishkin, O. V., & Musatov, V. I. (2005). Structure and Reactivity of Bicyclo[2.2.1]hept-2-ene-endo-5,endo-6-dicarboxylic (endic) Acid Hydrazide. *Russ. J. Org. Chem.*, 41(8), 1122–1131. doi:10.1007/s11178-005-0305-9
- [6] Zlenko, O. T., Kasiian, L. I., Mamchur, V. Y., Tarabara I. M., Bondarenko, Ya. S., & Opryshko, V. I. (2007). N-(p-toluene sulfonyl)-N'-(3,5-dioxo-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>-endo]dec-8-en-4-yl)carbamide revealing analgesic, anti-convulsant, tranquilizing and antihypoxic action.