اصطناع ودراسة بنية a3-هيدروكسي-1-اتيل-e3-متيل-e6-(2-هيدروكسي فنيل) بيبيريدون أوكسيم-4 على أساس المماكب الفراغي الجديد a3-هيدروكسي-e3- متيل-e6 (2-بنزيلوكسي فنيل) بيبيريدون-4

سامح حسين حمو

قسم الكيمياء ـ كلية العلوم ـ جامعة دمشق ـ سورية

تاريخ الإيداع 2011/01/06

قبل للنشر في 2011/05/02

الملخّص

هدفَ البحث إلى اصطناع مشتقات بيبيريدونية جديدة تتمتع بفعالية حيوية (بيولوجية)، تعد هذه المركبات المصنّعة مماكبات فراغية لمركبات اصطنعناها في دراسة سابقة، وبينا طرائق اصطناع هذه المركبات وتحديد بناها وثوابتها الفيزيائية. تم الحصول على المماكب1-إتيل- a3-هيدروكسي- e3-متيل-e6 (2-بنزويلوكسي فنيل) بيبيريدون-4 (III) وقمنا باصطناع مشتقاته α1،β8-ثنائي أسيتوكسي-6-إتيل-α8-متيل-2-أوكسا-6-آزا- 3،4-بنزو ثنائي حلقي [1،3،3] نونان (V) و a3-هيدروكسي-1-اتيل-e3-متيل-e6(2-هيدروكسي فنيل) بيبيريدون أوكسيم-4 (VI). سجلت طيوف ماتحت الأحمر(IR) والطنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR) والكتلة(MS) للمركبات المذكورة كما اقترحت آليات لتفاعلات تشكلها.

الكلمات المفتاحية: N-اتيل بيبيريدون-4، أوكسا آزا ثنائي حلقي [1،3،3] نونان، بيبيريدون أوكسيم، حلقات غير متجانسة.

Synthesis and structure study of 3a- hydroxy-1-ethyl-3e methyl- 6e-(2-hydroxyphenyl) piperidoneoxime-4 based on new isomeric compound 3a- hydroxy-3e-methyl-6e-(2-benzeyloxphenyl) piperidone-4.

S. H. Hamo
Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Damascus University, Syria.

Received 06/01/2011
Accepted 02/05/2011

ABSTRACT

The goal of this work is the synthesis of new piperidone heterocyclic derivatives with biological importance.These new compounds were geometrical isomers of other similar compounds we had synthesized in the previous study, and we studied a systematic method of synthesis of these compounds and identification of their structure and physical properties. We obtained 1 - ethyl - 3a - hydroxy - 3e - methyl -6- (2-benzeyloxyphenyl) piperidone-4 (III). We synthesized the derivatives of: 1α,8β- diacetoxy-6- ethyl -8α- methyl-2-oxa-6-aza-3,4-benzobicyclo [3,3,1] nonane (V), and 3a-hydroxy-1-ethyl-3e-methyl-6e (2-hydroxyphenyl) piperidone oxime. The infrared spectrum IR, nuclear magnetic resonance ^{1}H-NMR spectroscopy and MS of these compounds were studied and we suggested the reactions mechanisms of the synthesized compounds.

Key words: N-ethyl piperidone-4, oxa aza benzobicyclo [3,3,1] nonane, piperidone oxime, heterocyclic.

المقدمة

جذبت خواص المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على نوى البيبيريدون-4 وثنائي حلقي [1،3،3] النونان اهتمام الباحثين في السنوات الأخيرة، وذلك نتيجة لتنوعها الكبير وفعاليتها البيولوجية القوية. حيث تم التوصل إلى تحضير العديد من مشتقات هـذه المركبات في غاية الأهمية من الناحتين العلمية والعملية، وذلـك لاحتوائهـا علـى ذرات متغايرة (أوكسجين، آزوت) في هيكلها ومتبادلات مختلفة ذات توجهات فراغيـة محـددة تعطيها تأثيرات بيولوجية متنوعة.

وبناء على ذلك ونتيجة للدراسات المكثفة لِاصطُنع العديد من المركبـات الدوائيـة مـن مـشتقات البيبيريـدون-4 وثنـائي حلقـي [1،3،3] النونـان مثـل: **Antiturmour and Antiviral** [1] و**Local anaesthetic** [2] و**Antimicrobial** [3]، ومـن التأثيرات الدوائية المهمة لمشتقات هذه المركبات أيضاً تأثيرها المضاد للأمراض السرطانية وارتفاع التوتر الشرياني وتنظيم ضغط الدم وتأثيرها في الجهاز العصبي [4-8].

ونظراً إلى أهمية هذه المركبات، نجد من المهم جداً اصطناع نوع جديد من المشتقات البيبريدونية المحتوية على مجموعات وظيفية فعالة هيدروكسيلية وكيتونية فـضلاً عـن زمرة متيلية ذات توضعات فراغية ملائمة لاصطناع مركبات أخرى من مشتقات الأوكسا آزا بنزو ثنائي حلقي [1,3,3] النونان نتيجة للارتباط داخل الجـزيء بـين المجموعـة الهيدروكسيلية والمجموعة الكربونيلية، هذا وتشكل هذه المركبات إضافة علميـة مهمـة خاصة من ناحية دراسة بنيتها الكيميائية وكذلك دراسة قدراتها التفاعليـة؛ حيـث تـسمح الانتقائية الفراغية العالية للتفاعلات التي تجري عليها باستخدامها كمركبـات ذات فعاليـة بيولوجية عالية، وهذا مايؤكد أهمية الهدف المحدد لهذا البحث.

أهمية البحث وأهدافه

هدفَ هذا البحث إلى تحضير مشتقات بيبيريدونية جديدة يحتمل أن يكون لهـا فعاليـة حيوية حيث تمتلك مركبات مشابهة لها في البنية مثل هـذه الفعاليـة [9]. وتعـد هـذه المركبات المصنّعة مماكبات فراغية لمركبات اصطنعناها في دراسة سابقة [10]، لِاصطُنع المركب (I) بتفاعل الايبوكسي كيتون مع 2- بنزيلوكسي البنزالدهيد وفق طريقة التكاثف المدروسة سابقاً [11،12]، وعالجنا الناتج مع الإتيـل أمـين، فحـصلنا علـى المركـب البيبيريدوني (II)، وبمعالجة هذا المركب بخليط من الانيلين وحمض الخل في الميتـانول حصلنا على المماكب الفراغي الجديد N– إتيل-a3-هيدروكـسي-e3-متيـل-e6 (2-بنزيلوكسي فنيل) بيبيريدون-4 (III) وبتفاعل التحلق الداخلي لهذا المركب حصلنا علـى المشتق بنزو ثنائي حلقي [1،3،3] النونان (IV) ومنه حضرنا ثنائي أسيتوكسي أوكسا آزا بنزو ثنائي حلقي [1،3،3] النونان (V)، وكذلك حضرنا a3- هيدروكسي-1-اتيـل-e3-

متيل-e6 (2-هيدروكسي فنيل) بيبيريدون أوكسيم-4 (VI).

تعد المركبات III وIV وV وVI مركبات حلقية غير متجانسة جديدة، فضلاً عـن أن دراسة البنية الكيميائية لهذه المركبات بالطرائق الطيفية ذات أهمية علميـة خاصـة، لأن معرفة البنية المفصلة لهذه المركبات تساعد على فهم التأثيرات الحيوية لها.

مواد البحث وطرائقه

1- المواد الأولية والأجهزة المستعملة في التجارب:

الاتيل أمين، الأنيلين، كلوريد البنزيل، حمض الخل، حمـض كلورالمـاء، كلوريـد الأستيل، مذيبات نقية (شركة MERCK). سجلات طيوف ما تحت الأحمـر(IR) علـى الجهازPERKIN ELMER F1-IR 1760X باستعمال خلية KBr، أما طيوف الطنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR) فقـد سـجلت علـى الجهـاز VARIAN UNITY 400MHz في $CDCl_3$ كمذيب وباستعمال الـ TMS كمعيار داخلي.كما سجلت طيوف الكتلة (MS) بحقن العينات مباشرة إلى تفاعـل الايونـات فـي جهـاز مـن النمـوذج HEWLETT. قيست درجات الانصهار بطريقة الأنبوب الـشعري باسـتعمال جهـاز PHILIP HARRIS. اِصطُنعت المركبات الواردة آنفاً في قسم الكيمياء من كلية العلوم بجامعة دمشق.

اِصطُنعت المركبات1، 2-ايبوكسي-2-متيل- 5-(2-بنزيلوكسي فنيل) بنتن-4-أون-3 (I) واصطناع1-اتيـل-e3-هيدروكـسي-a3-متيـل-e6 (2-بنزيلوكـسي فنيـل) البيبيريدون-4(II) سابقاً، وعرضت طرائق اصطناع هذه المركبات في مقالة سابقة، وفيما يلي عرض لطرائق اصطناع المماكبات الفراغية وبعض المشتقات الجديدة لهذه المركبات:

2- اصطناع1-اتيـل-a3-هيدروكـسي-e3-متيـل-e6 (2-بنزيلوكـسي فنيـل) البيبيريدون- 4 (III):

يضاف 0.01 مولاً من الأنيلين و0.01 مولاً من حمض الخل إلى محلول 0.1 مـولاً من البيبيريدون (II) في 200 مل ميتانول، يحفظ خليط التفاعل في الظلام وفي درجـات الحرارة بين 20-25°س مدة 24 ساعة حتى اختفاء المادة الأولية (II)، ويمكن التأكد من ذلك باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة. يقطر المحل تحت ضغط مخفف ثم يـضاف 100مل ماء ويعدل الوسط بمحلول مشبع من محلول بيكربونات الـصوديوم $NaHCO_3$ حتى يتوقف تعكر المحلول، وبعد ذلك يستخلص القسم العضوي بالايتر وتجفف الخلاصة الناتجة بكبريتات الصوديوم اللامائية Na_2SO_4، ثم يقطر الإيتر ويبلور الناتج من المزيج (غول ايزوبروبيلي- هكسان بنسبة1:1).

المركب (III) بلوري أبيض اللون، درجـة انـصهاره 110°س، مـردود التفاعـل

89.29%. طيف تحت الأحمر IR(Cm^{-1}): 1713(C=O)، 3435 (C-OH)، طيف الطنين النووي المغناطيسي ^{1}H-NMR (ppm): 0.94(t,C-CH_3)، 1.28(s,CH_3)، 2.30 و2.58 (d.d,2H)، 2.42 و3.03 (d, N-CH_2 رباعية)، 2.34 (d.d ,5He) و3.08 (d.d ,5Ha)، 4.32 (s,OH)، 4.12 (d.d ,6-Ha)، 5.10 (s,O-CH2-Ph)، 6.93– 7.40 (Ar،m،9H)، طيف MS: m/z: M^+: 340.

3- اصطناع 6-اتيل- 8α-متيل-2-أوكسا- 6-آزا-4،3-بنزو ثنائي حلقي [3،3،1] النونان ديول-1α- 8β (IV):

يحل بالتسخين 0.01 مولاً من البيبيريدون (III) في 200 مل من حمض كلورالماء المركز ويترك مزيج التفاعل في درجات الحرارة بين 20-25°س حتى اختفاء المواد الأولية حيث يمكن التأكد من ذلك باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة. يقطر حمض كلورالماء المركز تحت ضغط مخفف، وبعد ذلك يستخلص القسم العضوي بالإيتر وتجفف الخلاصة الناتجة بكبريتات الصوديوم اللامائيةNa_2SO_4، ثم يقطرالإيتر ويبلورالناتج من المزيج (غول ايزوبروبيلي– هكسان بنسبة1:1).

المركب (IV) بلوري أبيض. درجة انصهاره 68°س، مردود التفاعل 68%. طيف تحت الأحمر IR (Cm^{-1}): 3202- 3350 (C-OH)، طيف الطنين النووي المغناطيسي ^{1}H-NMR(ppm): 1.45(t,C-CH_3)، 1.72(s,CH_3)، 2.22 و2.85 (d.d,9Hثنائية)، 2.52 و3.21 (d,7CH_2 ثنائية)، 3.32 و3.65 (d,N-CH2 رباعية)، 3.35 (5Hα, d.d)، 4.85 (s,OH)، 6.95– 7.47 (Ar،m،4H). طيف MS: m/z: M^+ : 240.

4- اصطناع 1α،8β-ثنائي اسيتوكسي-6-اتيل- 8 α-متيل-2-أوكسا- 6-آزا-4،3-بنزوثنائي حلقي [3،3،1] النونان (V):

يضاف 50 مل من كلوريد الأستيل إلى محلول يحوي 0.02 مولاً من المركب(IV) في 10 مل من حمض الخل. يحفظ خليط التفاعل في مجال درجات الحرارة مابين 20-25°س مدة 48 ساعة حتى اختفاء المادة الأولية (IV)، ويمكن التأكد من ذلك باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة. يقطر كلوريد الأستيل وحمض الخل تحت ضغط مخفف ثم يضاف إلى الناتج 50 مل من مزيج تولوين – هكسان بنسبة 1:1. يرشح الناتج ثم يحل في 100مل ماء مقطراً ويعدل الوسط بمحلول مائي مشبع من بيكربونات الصوديوم $NaHCO_3$، وبعد ذلك يستخلص القسم العضوي بالإيتر، وتجفف الخلاصة الناتجة بكبريتات الصوديوم اللامائية، ثم يقطر الايتر ويبلور الناتج من المزيج (غول ايزوبروبيلي– هكسان بنسبة1:1) المركب (V).

المركب (V) بلوري أبيض اللون. درجة انصهاره 142°س، مردود التفاعل 80%. طيف تحت الأحمر IR(Cm^{-1}): 1731,1753(C=O)، طيف الطنين النووي

المغناطيـسي (^{1}H-NMR (ppm: 1.12(t , C-CH_3)، 1.81(s,CH_3)، 1.96 و3.57 ($7CH_2$, ثنائيـة)، 2.06 و2.12(s, CO-CH_3) ثنائيـة)، 2.18 و2.47 ($N-CH_2$, رباعية)، 2.32 و3.07 ($9CH_2$, d.d ثنائية)، 3.87(d.d, 5Hα)، 6.87–7.24 (4H, Ar،m)، طيف MS: m/z: M^+ : 334.

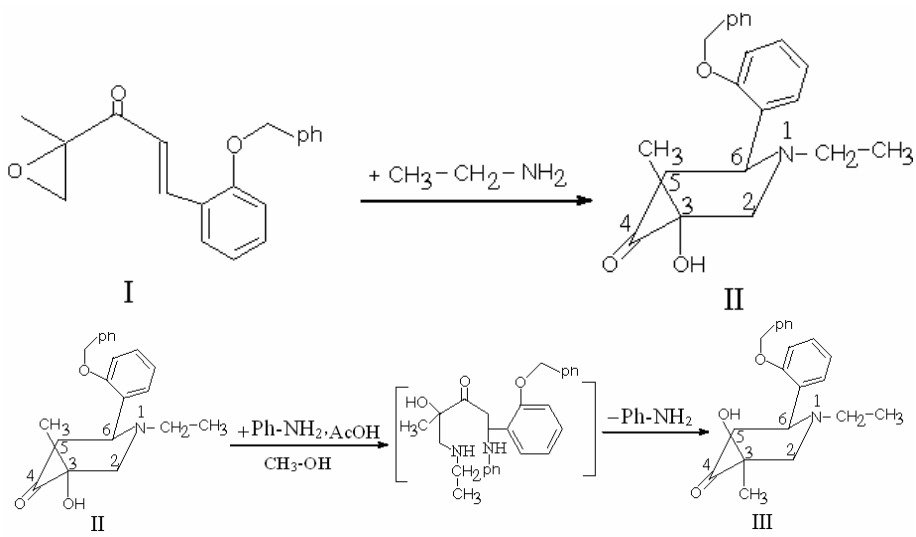
5- اصطناع 3a-هيدروكسي-1-اتيـل -3e-متيـل-6e (2-هيدروكـسي فنيـل) البيبيريدون أوكسيم-4 (VI):

يضاف 1غ من هيدروكسيل أمين هيدروكلورايد إلى محلول 0.006 مولاً من المركب (V) في 20 مل من الميتانول. يسخن مزيج التفاعل حتى الغليان مدة عشر دقائق. يبـرد المزيج ثم يضاف إليه 50 مل من الماء المقطر، ويعدل الوسـط بمحلـول مـشبع مـن بيكربونات الصوديوم Na_2CO_3، وبعد ذلك يستخلص القسم العضوي بـالإيتر وتجفـف الخلاصة الناتجة بكبريتات الصوديوم اللامائية، ثم يقطر الايتر ويبلور الناتج من المـزيج (غول ايزوبروبيلي– هكسان بنسبة1:1) المركب(VI).

المركب(VI) بلوري أبيض اللون. درجة انصهاره 176-177°س، مـردود التفاعـل 86%. طيف تحـت الأحمـر(IR(Cm^{-1}: 1617.2 (C=N-)، 3395.5 (C3-OH)، 3294.2 (Ar-OH)، طيف الطنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR(ppm: 1.05(C-CH_3 , t)، 1.42(s,CH_3)، 2.21 و2.62 (d, 2H ثنائيـة)، 2.75 و3.45(d, $N-CH_2$) رباعيـ ـ ـة)، 2.26 (d.d ,5-He)، 3.24 (d.d , 5-Ha)، 3.41 (d.d,6-Ha)، 3.64 (S,C-OH)، 5.32 (S,=N-OH) 6.75–7.18 (Ar،m،4H). طيف MS: m/z: M^+: 264.

النتائج والمناقشة

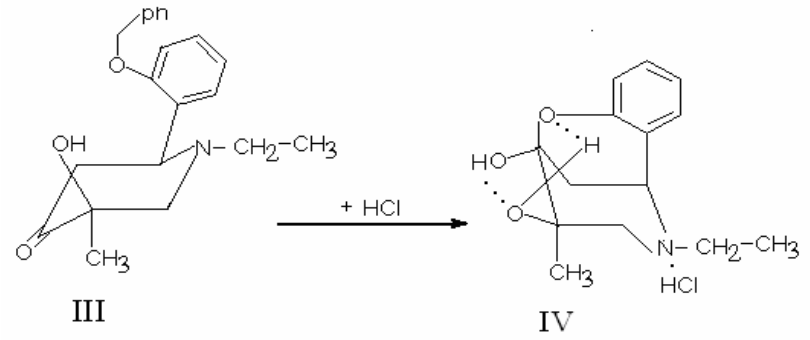
اِصطُنع المركب البيبيريدوني (II) في دراسة سابقة، وذلك من تفاعل الايبوكـسيد (I) مع الاتيل أمين. وفي بحثنا هذا استطعنا الحصول على المماكب الفراغي الجديد (III) من المركب البيبيريدوني (II) بالتمكيب Isomerization في خليط من الأنيلين وحمض الخل في المتانول (المخطط 1)، هذا المركب حضر أول مرة. ومن الملاحظ أن التماكب يجري بفتح الحلقة البيبيريدونية (II) مع تشكل مركب وسطي يحتـوي المتبـادلين اتيـل أمـين والأنيلين المرتبط بذرة الكربون المجاورة للحلقة البنزينية، ويؤدي خروج الأنيلـين مـن المركب الوسطي إلى تحلقه وتشكل البيبيريدون (III). أدّى التوضع الفراغي الجديد للزمر الوظيفية ووجود الذرة المتغايرة (أزوت) والمجموعة الكربونيلية في هيكل هذه المركبات إلى ظهور خواص جديدة في غاية الأهمية من الناحية الكيميائية والفعالية الحيويـة. بلـغ مردود المركب (III) 89.29%.



المخطط (1)

تم التأكد من بنية المركب (III) باستخدام مطيافيات تحت الأحمر IR وطيف الطنين النووي المغناطيسي ^{1}H-NMR ومطيافية الكتلة MS. وتم التأكد من الصيغة البنيوية المقترحة للمركب (III) من قيم الأنزيحات الكيميائية لمجموعة المتيل في الموقع رقم/3/ في طيف ^{1}H-NMR (الجدول 2) التي تظهر التوضع الفراغي الاستوائي (e) لهذه المجموعة وتتعزز هذه النتيجة بقيم الانزياحات الكيميائية للبروتون في الموقع رقم/6/[13]. وتتضمن طيوف الـ IR لهذا المركب (الجدول1) عصابات امتصاص المجموعات الكربونيلية والهيدروكسيلية فيه بشكل واضح، وتتشابه قيم عصابات هذه المركبات مع المعطيات الواردة في المراجع للمركبات المشابهة لها [15,14].

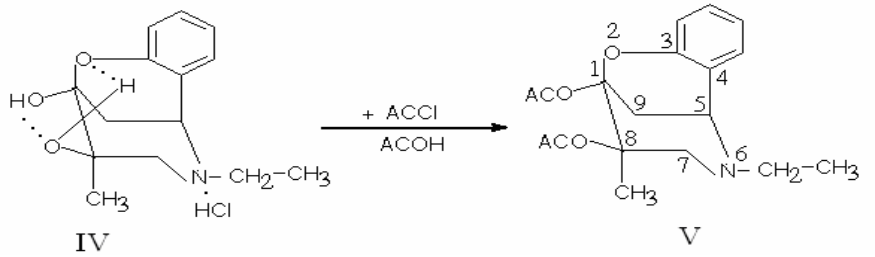
بعد الحصول على البيبيريدون (III)، عولج بحمض كلور الماء المركز، وذلك بحفظه فيه مدة 15-20 ساعة، وبنتيجة المعالجة يتحول هذا المركب إلى المشتق: 6-اتيل–8α-متيل–2-أوكسا–6-آزا–4،3-بنزوثنائي حلقي[3،3،1] النونان ديول-1α،8β(IV)، ويتم هذا التحول بتحلق جزيئي داخلي بعد نزع المجموعة البنزيلية (المخطط 2). ومن الواضح أن هذا التحول يعتمد بالدرجة الأولى على العوامل البنيوية الداخلية للمركبات الابتدائية والمتعلقة بالكتروفيلية كربون الزمرة الكربونيلية التي ترتفع بشكل واضح نتيجة برتنة ذرة الآزوت مما يسهل حدوث التحلق الجزيئي الداخلي [16].



المخطط (2)

تم إثبات بنية المركب (IV) اعتماداً على معطيات التحاليل الطيفية. يلاحظ في طيـف تحت الأحمر IR للمركب (IV) وباستعمال KBr عصابتا امتصاص عند 3202 و3350 سم$^{-1}$ للمجموعات الهيدروكسيلية وغياب العصابة فـي مجـال امتـصاص المجموعـة الكربونيلية الذي يؤكد تحاق هذا المركب (الجدول1). أمّا فـي طيـف الـ ـ ^{1}H-NMR للمركب (IV) فيD_2O فيلاحظ أن إشارات البروتونات والمجموعات الوظيفية جميعهـا موافقة تماماً للبنية الحلقية المقترحة (الجدول2).

كما قمنا باصطناع المركب β8،α1-ثنائي استيوكسي– 6-اتيـل–α8- متيـل– 2-أوكسا-6-آزا-4،3-بنزوثنائي حلقي [3،3،1] النونان (V)، وذلك بمعالجة المركب (IV) في حمض الخل وبوجود كلور الأستيل حيث ترك المزيج مدة 24 ساعة(المخطط 3).



المخطط (3)

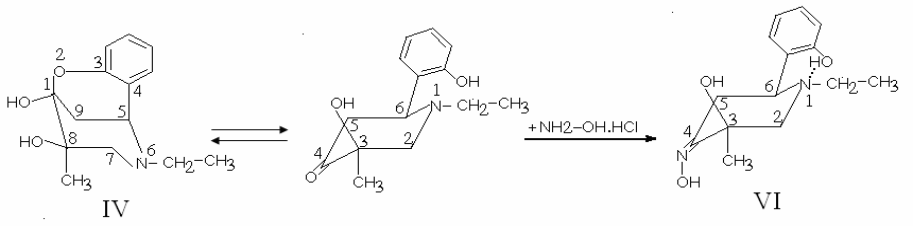
تم التأكد من بنية المركب ثنائي الأسيتات (V) اعتماداً على طيـوف الـ ـIR و-^{1}H NMR. يلاحظ في طيف الـIR لهذا المركب عصابتا امتصاص حادتـان للمجموعـات الكربونيلية الاسيتيلية عند 1731 و1753سم$^{-1}$(V) وغياب العصابات في مجال امتصاص المجموعات الهيدروكسيلية (الجدول1). أمّا في طيف ^{1}H-NMR لهذا المركـب فتظهـر جميع إشارات البروتونات والمجموعات الموافقة للبنية المقترحة (الجـدول 2). يلاحـظ

أيضاً ثنائية مضاعفة موافقة للانزياح الكيميائي 3.87ppm للبروتون فـي الموقـع (5)، وهذا ما يؤكد تزواجه مع البروتونين في الموقع 9 وتوضعه الفراغي في الاتجاه (α)، كما يلاحظ في الطيف الانزياحات الكيميائية الخاصة لمجموعتي متيل زمرتي الأستيل.

الجدول (1) الخواص الفيزيائية للمركبات المصنعة (درجة الانصهار- طيف ما تحت الأحمر IR - المردود)

المركب	الصيغة المجملة	درجة الانصهار س	طيف ما تحت الأحمر IR(Cm^{-1})	المردود%
III	$C_{21}H_{25}NO_3$	110	1713(C=O) , 3435 (C-OH)	89
IV	$C_{14}H_{19}NO_3(HCl)$	186	3202 -3350 (C-OH)	68
V	$C_{18}H_{23}NO_5$	142	1753 ، 1731 (C=O)	82
VI	$C_{14}H_{20}N_2O_3$	176-177	1617.2 (C=N-), 3395.5 (C_3-OH), 3294.2 (Ar-OH).	86

وأخيراً اِصطُنع المركب 3a-هيدروكسي-1-اتيل-3e-متيـل-6e (2-هيدروكـسي فنيل) البيبيريدون أوكسيم-4 (VI) وبمردود جيد جداً، وذلك بمفاعلة المركب (IV) مـع الهيدروكسيل أمين هيدروكلورايد في الميتانول (المخطط 4).



المخطط (4)

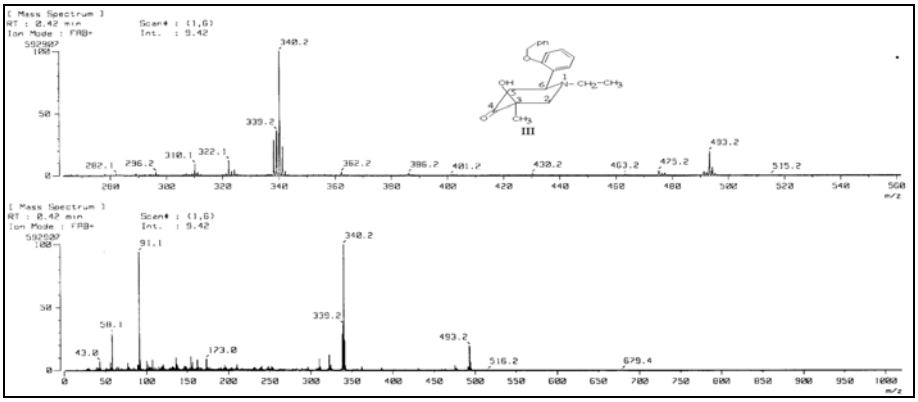
تم التأكد من بنية الأوكسيم (VI) اعتماداً على معطيات التحاليل الطيفية. يلاحظ فـي طيف الـ H-NMR [1] لهذا المركب جميع إشارات البروتونات والمجموعـات الوظيفيـة الموافقة للبنية المقترحة وخاصةً الإشارة الخاصة بـ N-OH عند الانزيـاح الكيمـاوي 5.32ppm(الجدول2). أمّا في IR فيلاحظ غياب عصابة امتصاص المجموعة الكربونيلية وظهورعصابة امتصاص مجموعة الأيمين >C=N- عند 1617.2 سم$^{-1}$، وفـي مجـال امتصاص المجموعات الهيدروكسيلية تظهر عصابتا امتصاص عنـد 3294.2 و3395.5 سم$^{-1}$ العائدة لـ C_3-OH وAr-OH حيث يرتبط هيدروكسيل الفينول ضـمن الجـزيء برابطة هيدروجينية مع ذرة الآزوت، أمّا المجموعة الهيدروكسيلية ذات التوضع الفراغي المحوري عند C_3 وهيدروكسيل الايمين فلا ترتبط بروابط هيدروجينية (الجدول1).

سجلتْ طيوف الكتلة MS للمركبات المصطنعة جميعها، وكلها تتوافق مـع الـصيغ البنيوية المقترحة لهذه المركبات (الأشكال1 و2 و3).

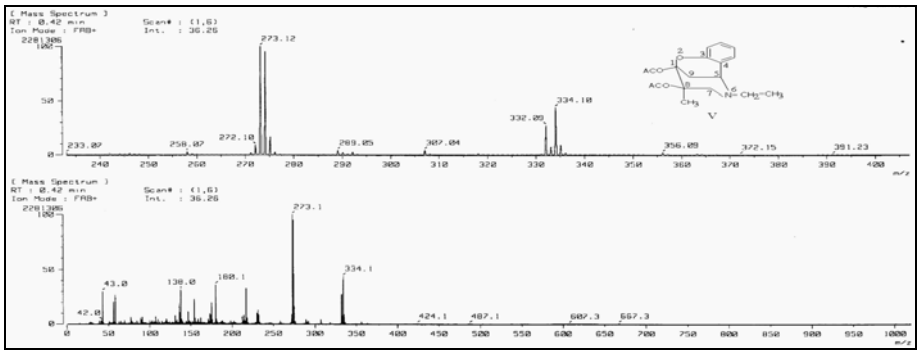
الجدول(2) المعطيات الطيفية للمركبات المصنعة (أطياف الطنـين النـووي المغناطيـسي ^{1}H-NMR)

المركب	الصيغة المجملة	طيف الطنين النووي المغناطيسي ^{1}H-NMR(ppm)
III	$C_{21}H_{25}NO_3$	0,94(t,C-CH_3), 1.28(s,CH_3), 2.30 and 2.58 (d.d,2H), 2.42 and 3.03(رباعيةd,N-CH_2), 2.34(d.d,5He), 3.08(d.d,5Ha), 4.32(s,OH), 4.12(d.d,6-Ha), 5.10(s,OCH_2-ph), 6.93-7.40 (9H,m,Ar)
IV	$C_{14}H_{19}NO_3$(HCl)	1.45(t,C-CH_3), 1.72(s,CH_3), 2.22 and 2.85 (ثنائيةd.d,9CH_2), 2.52 and 3.21(ثنائية d, 7CH_2), 3.32 and 3.65(رباعيةd,N-CH_2), 3.35(d.d, 5H_α), 4.85(s,C-OH), 6.95–7.46(4H,m, Ar)
V	$C_{18}H_{23}NO_5$	1.12(t,C-CH3), 1.81(s,CH3), 1.96 and 3.57 (ثنائية d,7CH2), 2.06 and 2.12 (ثنائية s,CO-CH3), 2.18 and 2.47(رباعية d,N-CH2),2.32 and 3.07(ثنائيةd.d ,9CH_2), 3.87(d.d,5H_α), 6.87-7.24 (4H,m ,Ar)
VI	$C_{14}H_{20}N_2O_3$	1.05(t,C-CH3), 1.42(s,CH3), 2.21and2.62 (ثنائيةd, 2H), 2.26(d.d, 5-He)2.75 and 3.45 (رباعية ,N-CH2), 3.24 (d.d,5Ha), 3.41 (d.d,6-Ha), 3.64(S,C-OH), 5.32(=N-OH) 6.75-7.18 (4H,m ,Ar)

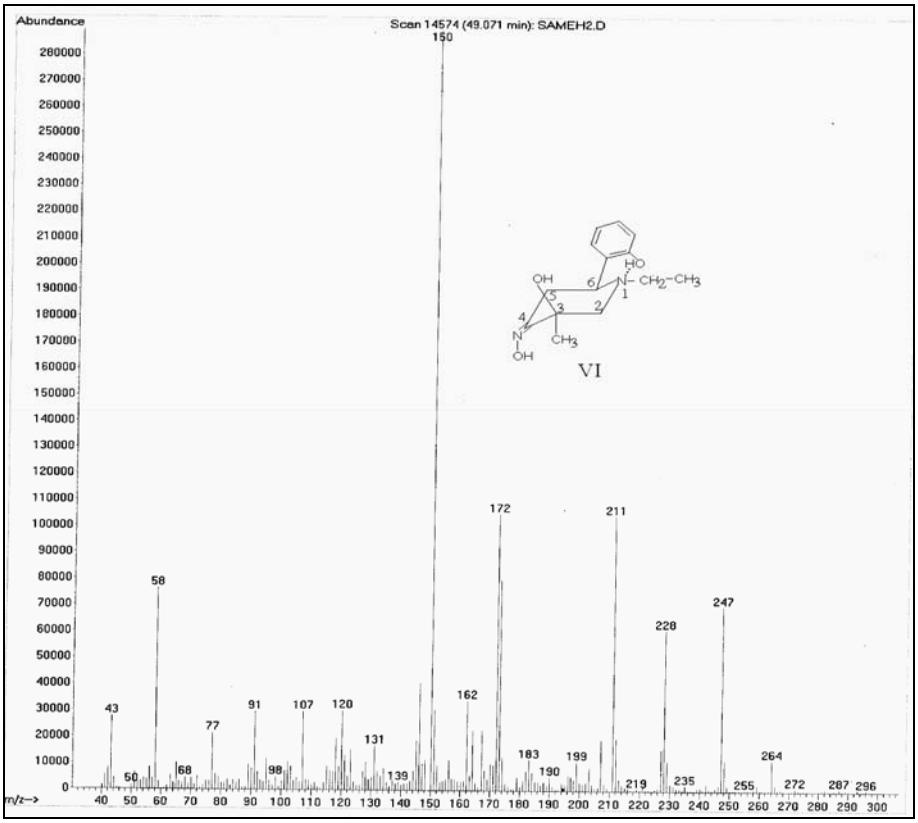
طيوف الـ MS للمركبات المصنّعة (III،V،VI)



الشكل (1) طيف MS للمركب III



الشكل (2) طيف MS للمركب V



الشكل (3) طيف MS للمركب VI

الاستنتاجات

تم الحصول من هذا العمل على أربعة مركبات حلقية غير متجانسة جديدة مهمة مـن الناحية الكيميائية والفعالية الحيوية حيث تم:

1- اصطناع المشتق البيبيريدوني-4 (III) من المماكب الفراغي (II) المحـضر سـابقاً بالتمكيب Isomerization، وذلك بمعالجته بخليط من الأنيلين وحمـض الخـل فـي الميتانول.

2- اصطناع مشتق بنزوثنائي حلقي [3،3،1] النونان (IV) بتفاعـل التحلـق الـداخلي للمركب (III).

3- اصطناع ثنائي أسيتوكسي أوكسا آزا بنزو ثنائي حلقي [3،3،1] النونان (V) بمعالجة المركب (IV) في حمض الخل وكلور الأستيل.

4- اصطناع مشتق بيبيريدون أوكسيم -4 (VI) بمفاعلة المركب (IV) مع هيدروكـسيل أمين هيدروكلورايد.

5- التأكد من بنية المركبات المحضرة باستخدام مطيافيات IR و^{1}H-NMR وMS.

REFERENCES المراجع

1. Et-Subbagh, H. L., Abu-Zaid, S. M., Mahran, M. A., Badria, F. A., Al-ofaid, A. M. (2000). Synthesis and Biological Evaluation of Certain, α,β-Unsaturated Ketones And Their Corresponding Fused Pyridines as Antiviral, Antitumor Agents., J. Med. Chem. No.43, 2915p.
2. Perumal, R. V., Adirja, M., Shanmugapandiyan, P. (2001). Synthesis and in vitro microbiological evaluation of imidazo (4,5b) pyridinylethoxy piperidones., Indian Drugs No.38, 156p.
3. Mokio, I. G., Soldatenkov, A. T., Federov, V. O., Ageev, E. A., Sergeeva, N. D., Lin, S., Stashenku, E. E., Prostakov, N. S., Andreeva, E. L. (1989). Synthesis and physiological activity of 2,3,6-triaryl-4-oxo (hydroxy, oximino, amino) piperid- ines., Khim. Farm. Zh.,No.23, 421p.
4. Al-Haiza, M. A., Mostafa, M. S., El-Kady, M. Y. (2003). Synthesis and Biological Evaluation of Some New Coumarin Derivatives., Molecules Vol.8, pp.275- 286.
5. Aridoss, G., Balasubraman, S., Parthinban, P., Kabilan, S. (2007). Synthesis, stereochemistry and antimicrobial evaluation of some N-morpholinoacetyl-2,6- diarylpiperidin-4-ones., Eur. J. Med.Chem. Vol. 42, pp.851-860.
6. Balasubraman, S., Ramalingan, C., Aridoss, G., Kabilan, S. (2005). Synthesis and study of antibacterial and antifungal activities of novel 8-methyl-7,9-diaryl-1,2,4,8-tetraazaspiro[4.5]decan-3-thiones., Eur.J.Med. Chem. Vol. 40, pp. 694-700.
7. Benyhe, S., Marki, A., Corino Nachtsheim, Ulrike Holzgrabe and Anna Borsodi. (2003). Kappa-receptor selective binding of opioid ligands with a heterocyclic bicycle [3.3.1] nonan-9-one structure., Acta Biologica. Vol.54, No.2, pp.147-155.
8. Chandra, S. S., Rajeshkumar, N., Shama, V. K. and Meyyanathan, S. N., (2009). Synthesis and antiviral activity of some novel diazabicyclo compounds., Interna- tional J. Chem. Research Vol.1, No.3,pp.764-768.
9. Aridoss, G., Balasubramanian, S., Parthinban, P., Kabilan, S. (2006). Synthesis and in vitro microbiological evaluation of imidazo (4, 5b) pyridinylethoxy- piperidones., Eur. J.Med. Chem. Vol.41, pp.268-275.
10. Hamo S. (2009). Synthesis of new piperidone heterocyclic derivatives and identification of their structure by spectroscpic methods., Research J. Alppo University Vol.67.
11. Stanischevski, L. S., Teschenko, E. G., Zvanok, A. M. (1971). Synthesis of 3- oxypiperidones-4 on the basis of mono epoxides arylaliphatices diphenyls., J. Chem. Vol.7, No12, pp.2612-2617.
12. Stanischevski, L. S., Teschenko, E. G., Zvanok, A. M. (1975). Interaction Between 2-methyl-2-cinnamaloxirans with benthylamines and thioacetic acid., H. H. C. (Himia Hydrocyclic Compounds) No.5, pp.670-674.
13. Stanischevski, L. S., Teschenko, E. G., Zvanok, A. M. (1975). Stereochemistry of substituted isomeric 3-oxa-4-piperidones., H. H. C. (Himia Hydrocyclic Compounds) N0.5, pp. 666-669.
14. Aridoss, G., Balasubramanian, S., Parthinban, P., Kabilan, S. (2007). Synthesis and NMR spectral studies of N-chloroacetyl-2,6- diarylpiperidin-4-ones., Spectrochimica Acta Part A 68, pp.1153-1163.
15. Schon, A., Messirges, U., Buckendahi, J., Kordes, M. (2007). A. Animproved synthesis of N-aryl and N-heteroaryl substituted piperidones., Eur. J. Med. Chem. Vol.42, PP.2519 –2525.
16. Wysock, M., Hydrogenolyti, W. (1982). Cleavage of C=O bond in y-piperidonederivatives., Hterocycles, Vol. 19, No.1, pp.1–5.