

# اصطناع 1-ألليل-3-متيل-3-هيدروكسي-6- (2-بنزويلوكسي فنيل) بيبيريديون-4 وبعض مشتقاته وتوصيفها باستخدام مطيافيات $^1\text{H-NMR}$ و FT-IR و M.S

سامح حسين حمو

قسم الكيمياء – كلية العلوم – جامعة دمشق – سورية

تاريخ الإيداع 2012/01/24

قبل للنشر في 2012/05/28

## الملخص

اصطنع في هذا العمل مركب بيبيريديوني جديد وبعض مشتقاته ذات الفعالية الحيوية (البيولوجية) المهمة ووصفت طرائق اصطناعها وحُدثت بناها وثوابتها الفيزيائية، وهذه المركبات هي: 1-ألليل-3-متيل-3-هيدروكسي-6- (2-بنزويلوكسي فنيل) بيبيريديون-4 (II) ومشتقاته الجديدة 6-ألليل-8-متيل-2-أوكسا-6-آزا-4,3-بنزو ثنائي حلقي [1,3,3] النونان ديول- $\alpha 8, \alpha 1$  (III) و  $\alpha 8, \alpha 1$ -ثنائي أسيتوكسي-6-ألليل-8-متيل-2-أوكسا-6-آزا-4,3-بنزو ثنائي حلقي [1,3,3] نونان (IV) و 3-هيدروكسي-1-ألليل-3-متيل-6- (2-هيدروكسي فنيل) بيبيريديون أوكسيم-4 (V) و 1-ألليل-3-متيل-3-هيدروكسي-6- (2-هيدروكسي فنيل) بيبيريدين (VI). سجلت طيروف ماتحت الأحمر (IR) والطنين النووي المغناطيسي ( $^1\text{H-NMR}$ ) ومطيافية الكتلة (MS) للمركبات المذكورة.

الكلمات المفتاحية: N-ألليل بيبيريديون-4، أوكسا آزا ثنائي حلقي [1,3,3] نونان، بيبيريديون أوكسيم، بيبيريدين ديول، الفعالية المضادة للبكتريا.

# Synthesis of 1-allyl-3a-methyl- 3e-hydroxy-6e-(2-benzeyloxyphenyl) piperidone-4 and some of its dervatives and characterizaion by <sup>1</sup>H-NMR, FT-IR spectroscopies and MS spectrometry

S. H. Hamo

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

Received 24/01/2012

Accepted 28/05/2012

## ABSTRACT

In this work we synthesized a new piperidone compound and some of its derivatives which have effective biological importance, and we discribed methods of synthesis of these compounds and identified their structure and physical constants. These compounds are the following: 1-allyl-3a-methyl-3e-hydroxy-6-(2-benzeyloxyphenyl) piperidone-4(II) and its derivatives 6-allyl-8b-methyl-2-oxa-6-aza-3,4-benzobicyclo [3,3,1] nonane diol 1a, 8a(III) and 1a,8a-diacetoxy-6- allyl -8b- methyl-2-oxa-6-aza-3,4-benzobicyclo [3,3,1] nonane(IV), and 1-allyl- 3e-hydroxy -3a-methyl-6e(2-hydroxyphenyl) piperidone oxime-4(V), and 1-Allyl-3e- hydroxyl-3a-methyl-3e,4e- dihydroxy-6(2-hydroxyphenyl) piperidone(VI).The infrared spectra (IR), nuclear magnetic resonance (<sup>1</sup>H-NMR) and mass spectrometry ( MS) of these compounds were studied.

**Key words:** N-allyl piperidone-4, Oxa aza benzobicyclo [3,3,1] nonane, piperidone oxime, Piperidone diol, Anti-bacterial activity

## 1 - المقدمة:

في السنوات القليلة الماضية حدث تطور مهم فيما يخص المركبات الفعالة حيويًا في حقل الكيمياء العضوية ويظهر ذلك في المركبات الحلقية غير المتجانسة الحاوية على الأزوت، وخاصة المركبات التي تحتوي على نواة البيبيريدون-4 التي اكتسبت حالياً أهمية خاصة، وهذا عائد إلى الخواص البيولوجية المتنوعة لها كمضادات أكسدة Antioxidant ومضادات بكتيريا Antibacterial ومضادات التهاب Antiinflammatory ومضادات السسل Antituberculostic ومضادات السرطان Anticancer activity ومضادات اكتئاب Depressant activity فضلاً عن تأثيرات دوائية أخرى مهمة [1-6].

وعلى الرغم من وجود عدد كبير من الجزيئات الدوائية الطبيعية والمصنعة الحاوية على الهياكل الحلقية لنواة البيبيريدون فإن اصطناع جزيئات جديدة ذات بنية كيميائية فراغية بواسطة نوى البيبيريدون مازال مستمراً نظراً إلى فعاليتها البيولوجية الواسعة الطيف [7-10].

فضلاً عن ذلك ساعدت نوى البيبيريدون على توطيد اصطناع جزيئات جديدة محتوية على مجموعات وظيفية فعالة مثل N- الكيل والهيدروكسيل والوظيفة الكربونيلية فضلاً عن الزمر الميثيلية والاسيتيلية ذات توضع فراغية ملائمة لتحسين الفعالية البيولوجية، وشكلت أيضاً تغيراً كبيراً في البنية الكيميائية الفراغية أدى إلى إنجاز علمي مثير للاهتمام وهذا ما تؤكدته الدراسات في هذا المجال [11-15].

هَدَفَ هذا العمل إلى اصطناع سلسلة من المشتقات البيبيريدونية غير المعروفة سابقاً يمكن أن تتمتع بفعالية بيولوجية، حيث تمتلك مركبات مشابهة لها في البنية مثل هذه الفعالية [16]. تعدُّ المركبات المصنعة استكمالاً لدراسات سابقة [17-18]. اصطنع المركب N-ألليل -a3-متيل -e3-هيدروكسي -e6 (2-بنزويلوكسي فنيل) بيبيريدون-4 (II) من تفاعل الايبوكسيد (I) مع الأليل أمين، ويتفاعل التحلق الداخلي للمركب (II) حصلنا على المشتق بنزو ثنائي حلقي [1,3,3] نونان (III). ومنه حضرنا المركبات ثنائي أسيتوكسي أو كسا آزا بنزو ثنائي حلقي [1,3,3] نونان (IV) و-e3-هيدروكسي-1-ألليل -a3-متيل-6 (2-هيدروكسي فنيل) بيبيريدون أو كسيم-4 (V) و-1-ألليل-a3-متيل-e3,e4-ثنائي هيدروكسي-6 (2-هيدروكسي فنيل) بيبيريدون (VI).

تعدُّ المركبات II و III و IV و V و VI مركبات حلقية غير متجانسة جديدة، فضلاً عن أن دراسة تغيراتها البنوية بالطرائق المطيافية ذات أهمية علمية خاصة، لأن معرفة البنية المفصلة للمركبات المصنعة هذه يعد إنجازاً عظيماً لفهم التأثيرات الحيوية الفعالة لها.

## 2- مواد البحث وطرائقه

### 1.2- مواد البحث:

تم الحصول على المواد المستخدمة في هذا البحث من شركة ميرك (Merck) وهي: أليل أمين ومثيل اتيل كيتون وكلوريد البنزول وكلوريد الأسيتيل وحمض كلور الماء وحمض الخل وثنائي متيل سلفوكسيد DMSO وكلوروفورم ونظامي الهكسان والميتانول والايثانول والبروبانول-2 والايتر الايتيلي وتولوين و $\text{NaBH}_4$  و $\text{Na}_2\text{SO}_4$  و $\text{NaHCO}_3$  كما جرى الحصول على  $\text{NH}_2\text{-OH.HCl}$  من شركة (SIGMA-ALDRICH)، وقد استخدم الماء المقطر في معظم التجارب.

### 2.2- الأجهزة المستخدمة:

شخصت بنية المركبات المصنعة بالطرائق المطيافية التقليدية باستعمال جهاز مطيافية ماتحت الأحمر (FT-IR spectroscopy) (نموذج Jasco-300E) وجهاز الكروماتوغرافية الغازية الموصول مع كاشف مطيف (GC-MS) (نموذج Scan المجال من 100 - 450  $m/z$ )، كما سُجِّلت طيوف الطنين النووي المغناطيسي ( $^1\text{H-NMR}$ ) على جهاز (Bruker AC-400MHz) باستعمال  $\text{CDCl}_3$  محلاً، وحددت قيم الانزياحات الكيميائية بوحدة ppm بالنسبة إلى المرجع المعياري TMS. وقيست درجات الانصهار بطريقة الأنبوب الشعري باستعمال جهاز Stuart الانكليزي.

### 3.2- اصطناع المركبات:

اصطنع المركب 1، 2- ايبوكسي- 2-متيل -5- (2-بنزيلوكسي فنيل) بنتن-4- أون-3 (I) وبمردود جيد جداً وفق الطريقة الموصفة في مقالة سابقة [22]، وذلك بإجراء تفاعل تكاتف 2- أسيتيل -2-متيل أوكسيران مع 2- بنزيلوكسي بنزaldehid، وفيما يأتي عرض لطرائق اصطناع المشتقات البيبيريدونية الجديدة:

### 1.3.2- اصطناع 1-ألليل-3-هيدروكسي- a3-متيل-e6 (2-بنزيلوكسي فنيل)

#### البيبيريدون-4 (II):

يحل 0.06 مولاً من الأيبوكسيد (I) بالتسخين في 40 مل ثنائي متيل سلفوكسيد (DMSO)، ثم يضاف إليه 20 مل من الغول الإيزوبروبيلي. يُبرّد المزيج حتى الدرجة 18 س ثم يضاف إليه 0.14 مولاً من الأليل أمين. يحفظ مزيج التفاعل في مجال درجات الحرارة 8-10 س عدة أيام حتى اختفاء المادة الأولية (I)، وقد جرى التأكد من ذلك باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة. يقطر المحل تحت ضغط منخفض ويحل الناتج في محلول حمض كلور الماء 10%، ويترك مدة 12 ساعة، ثم يغسل مرتين بالإيتر وبعدها يضاف 50 مل من الماء المقطر ويعدل الوسط بمحلول مشبع من محلول ثاني كربونات

الصوديوم  $\text{NaHCO}_3$  حتى يتوقف تعكر المحلول، يفصل الناتج بالترشيح ويغسل بالماء عدة مرات، ثم يجفف على الهواء، ويبلور من المزيج (غول إيزوبروبيلي: هكسان بنسبة 1:3).

المركب (II) بلوري أبيض اللون، درجة انصهاره 99-100°س، مردود التفاعل 81.42%.

طيف ما تحت الأحمر ( $\text{IR}(\text{Cm}^{-1})$ ): 1713.7 (C=O)، 3473.4 (C-OH)، 1602.1 (-CH=CH<sub>2</sub>).

طيف الطنين النووي المغناطيسي ( $^1\text{H-NMR}(\text{ppm})$ ):

1.642 (s, CH<sub>3</sub>)، 2.590 و 2.626 (d, 2H ثنائية)، 2.901 (d, 5Ha)، 3.243 (5He)، 3.295 (d, N-CH<sub>2</sub> ثنائية)، 4.144 (d, d, 6-Ha)، 5.092 و 5.178 (d, d, C=CH<sub>2</sub>)، 5.158 (s, O-CH<sub>2</sub>-Ph)، 5.801 (m, -CH=C)، 6.977-7.614 (Ar, m, 9H). طيف MS:  $M^+$ : m/z 351.

### 2.3.2 - اصطناع 6-ألليل - b8 - متيل - 2 - أوكسا - 6 - آزا - 4,3 - بنزو ثنائي حلقي

[1,3,3] النونان ديول -  $\alpha 8, \alpha 1$  (III):

يحل 0.005 مولاً من البيبيريدون (II) بالتسخين في 100 مل من حمض كلور الماء المركز ويترك مزيج التفاعل في مجال درجات الحرارة بين 20-25°س حتى اختفاء المادة الأولية (II)، إذ يمكن التأكد من ذلك باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة. يقطر حمض كلور الماء المركز تحت ضغط منخفض، ثم يغسل المركب الناتج مرتين بالإيثير. يفصل الناتج بالترشيح، ثم يبلور بالغول الإيزوبروبيلي.

المركب (III) بلوري أبيض. درجة انصهاره 183-184°س، مردود التفاعل 72.67%.

طيف ما تحت الأحمر ( $\text{IR}(\text{Cm}^{-1})$ ): 1610.3 (-CH=CH<sub>2</sub>)، 3508.4 و 3559.9 (C-OH).

طيف الطنين النووي المغناطيسي ( $^1\text{H-NMR}(\text{ppm})$ ):

1.397 (s, CH<sub>3</sub>)، 2.147 و 2.189 (d, d, 9CH<sub>2</sub>)، 2.746 و 3.225 (d, d, 7CH<sub>2</sub>)، 3.012 (d, d, 5H $\alpha$ )، 3.902 (d, N-CH<sub>2</sub> ثنائية)، 5.540 و 5.633 (d, d, C=CH<sub>2</sub>)، 5.902 (m, -CH=C)، 7.050 - 7.544 (Ar, m, 4H). طيف MS:  $M^+$ : m/z 297.5.

### 3.3.2 - اصطناع $\alpha 8, \alpha 1$ -ثنائي اسيتوكسي-6-ألليل- $\beta 8$ -متيل-2-أوكسا-6- آز-3، 4- بنزوثنائي حلقي [1,3,3] النونان (IV):

يحل 0.01 مولاً من المركب (III) بالتسخين في 5 مل من حمض الخل، ثم يُبرّد المزيج ويضاف إليه 50 مل من كلوريد الأسيتيل. يحفظ خليط التفاعل في مجال درجات الحرارة ما بين 20-25 س مدة 40-45 ساعة حتى اختفاء المادة الأولية (III)، إذ يمكن التأكد من ذلك باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة. يقطر كلوريد الأسيتيل وحمض الخل تحت ضغط منخفض ثم يضاف إلى الناتج 50 مل من التولوين ويعدل الوسط بمحلول مائي مشبع من ثاني كربونات الصوديوم  $\text{NaHCO}_3$ . تفصل الطبقة العضوية وتجفف بكميات الصوديوم اللامائية، ثم يقطر التولوين وبيبلور الناتج من المزيج (تولوين: هكسان بنسبة 1:1).

المركب (IV) بلوري أبيض اللون. درجة انصهاره 119-120 س، مردود التفاعل 84%.

طيف ماتحت الأحمر ( $\text{Cm}^{-1}$ ): IR (1753, 1732) (C=O)، 1616 (-CH=CH<sub>2</sub>).

طيف الطنين النووي المغناطيسي ( $^1\text{H-NMR}$  (ppm):

1.590 (s, CH<sub>3</sub>)، 2.139 و 2.12 (s, CO-CH<sub>3</sub> ثنائية)، 2.711 و 2.745 (d, d, 9CH<sub>2</sub>)، 2.961 و 2.993 (d, d, 7CH<sub>2</sub>)، 3.108 (d ثنائية، N-CH<sub>2</sub>)، 3.717 (d, d, 5H $\alpha$ )، 5.157 و 5.200 (d, d, C=CH<sub>2</sub>)، 5.720 (m, -CH=C)، 6.913-7.275 (Ar, m, 4H).

طيف MS:  $m/z$ :  $M^+$ : 354.

### 4.3.2 - اصطناع 3-هيدروكسي-1-ألليل-3-متيل-2-هيدروكسي فينيل) البيبيريدون أوكسيم-4 (V):

يضاف 0.5 من هيدروكلوريد هيدروكسيل أمين إلى محلول 0.003 مولاً من المركب (III) المعدل في 10 مل من الميثانول. يسخن مزيج التفاعل حتى الغليان مدة عشر دقائق. يُبرّد المزيج، ثم يضاف إليه 50 مل من الماء المقطر، ويعدل الوسط بمحلول مشبع من ثاني كربونات الصوديوم  $\text{NaHCO}_3$ ، وبعد ذلك يستخلص القسم العضوي بالإيتر، وتجفف الخلاصة الناتجة بكميات الصوديوم اللامائية  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ، ثم يقطر الإيتر وبيبلور الناتج من المزيج (غول ايزوبروبيلي: هكسان بنسبة 1:1).

المركب (V) بلوري أبيض اللون. درجة انصهاره 142-143 س، مردود التفاعل 83%.

طيف ما تحت الأحمر ( $\text{Cm}^{-1}$ ): IR (1617.3) (-CH=CH<sub>2</sub>)، 1637.5 (-C=N-)، 3414.8 (Ar-OH)، 3551.2 (C<sub>3</sub>-OH).

طيف الطنين النووي المغناطيسي ( $^1\text{H-NMR}$ (ppm):

1.615 (s, CH<sub>3</sub>)، 2.251 (d, 5-Ha)، 2.251 و 2.398 (d, d, 2H) و 2.705 (d, d, 6H)، 3.261 (d, 5-He)، 3.422 و 3.454 (d, N-CH<sub>2</sub> ثنائية)، 5.141 و 5.256 (d, d, C=CH<sub>2</sub>)، 5.800 (m, CH=C)، 6.832–7.284 (Ar, m, 4H). طيف MS:  $m/z$ : 276: M<sup>+</sup>.

**5.3.2 - اصطناع e3، e4-ثنائي هيدروكسي-1-ألليل-a3-متيل-e6-2) - هيدروكسي فنيل) بيبيريدين (VI):**

يحل 0.005 مولاً من المركب (III) المعدل بالتسخين في 15 مل من الإيثانول، ثم يُبرّد ويضاف إليه 0.1 غ من هيدريد الصوديوم والبور NaBH<sub>4</sub>. يحفظ خليط التفاعل في مجال درجات الحرارة ما بين 20-25 س مدة 20 دقيقة حتى اختفاء المادة الأولية (III)، إذ يمكن التأكد من ذلك باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة. يحمض المزيج بحمض الخل ويقطر الإيثانول تحت ضغط منخفض، ثم يضاف 50 مل من الماء المقطر، ويعدل الوسط بمحلول مشبع من ثاني كربونات الصوديوم NaHCO<sub>3</sub>، وبعد ذلك يستخلص القسم العضوي بالإيتر، وتجفف الخلاصة الناتجة بكبريتات الصوديوم اللامائية Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. يقطر الإيتر ويبلور الناتج من المزيج (تولوين: هكسان 3:1).

المركب (VI) بلوري أبيض. درجة انصهاره 122-123 س، مردود التفاعل 89%. طيف ما تحت الأحمر (IR (Cm<sup>-1</sup>): 1617.5 (-CH=CH<sub>2</sub>)، 3414 (Ar-OH)، 3571.5 (C-OH).

طيف الطنين النووي المغناطيسي ( $^1\text{H-NMR}$ (ppm):

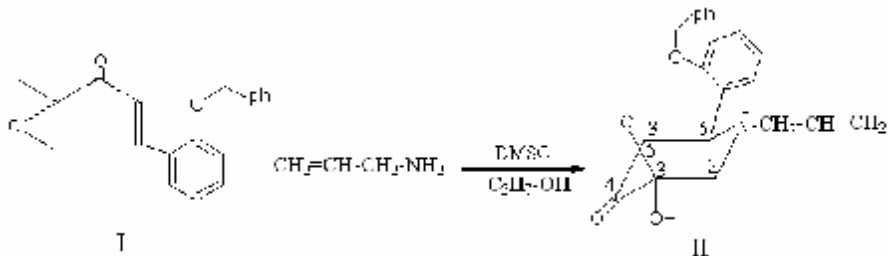
1.403 (s, CH<sub>3</sub>)، 1.900 و 1.930 (d, d, 2H) و 2.093 (d, 5-Ha)، 3.043 (d, 5-He)، 3.374 (d, N-CH<sub>2</sub> ثنائية)، 3.643 (d, d, 6H) و 5.109 و 5.199 (d, d, C=CH<sub>2</sub>)، 5.780 (m, CH=C)، 6.801–7.284 (Ar, m, 4H). طيف MS:  $m/z$ : 262.

### 3- النتائج والمناقشة

حُضِرَ في هذا العمل أولاً المركب البيبيريديوني (II) أول مرة من تفاعل الإيبوكسيد (I) مع الأليل أمين بالطريقة المعروفة سابقاً [19] وبمردود جيد جداً (المخطط 1). يحتوي هذا المركب في بنيته على المتبادل N-ألليل والمجموعة الكربونيلية فضلاً عن متبادلات أخرى ذات توجهات فراغية محددة، وهذا ما يؤدي إلى ظهور خواص في غاية الأهمية من الناحيتين العملية والعلمية.

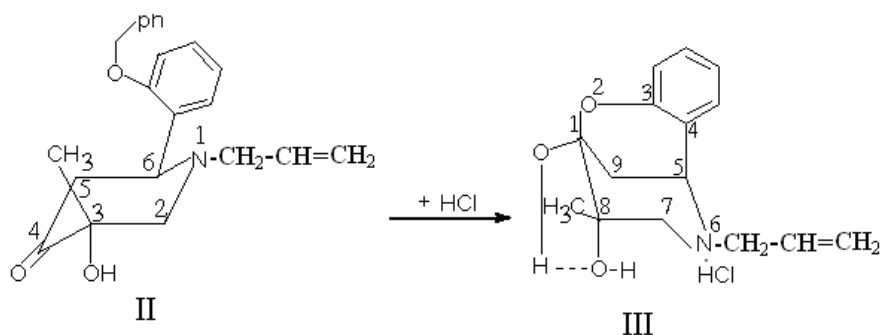
شُخِّصَت هوية المركب (II) بواسطة مطيافية ما تحت الأحمر IR ومطيافية الطنين النووي المغناطيسي  $^1\text{H-NMR}$ . إذ يلاحظ في طيف IR لهذا المركب (الجدول 1) عصابات امتصاص المجموعات الكربونيلية والهيدروكسيلية والرابطة المزدوجة

$-CH=CH_2$  بشكل واضح. وتتوافق هذه المعطيات مع دراسات سابقة لمركبات مشابهة [20-21]. ويتضمن طيف الـ  $^1H-NMR$  لهذا المركب (الجدول 2) الانزياحات الكيميائية لمجموعة الميثيل في الموقع رقم 3/ التي تظهر التوضع الفراغي المحوري (a) لهذه المجموعة، وتتعرز هذه النتيجة بقم الانزياحات الكيميائية للبروتون في الموقع رقم 6/ وبروتونات مجموعة الأليل.



### المخطط (1)

وقد استخدمنا المركب II في تحضير مشتقات جديدة من الحلقات غير المتجانسة في غاية الأهمية، وقمنا أولاً بمعالجته بحمض كلور الماء المركز، وذلك بحفظه فيه مدة 10-15 ساعة في درجة حرارة الغرفة، ونتيجة المعالجة يتحول هذا المركب إلى المشتق: 6-أليل- $\beta$ 8-ميتيل-2-أوكسا-6-أزا-3، 4- بنزو ثنائي حلقي [1،3،3] النونان ديول- $\alpha$ 1،  $\alpha$ 8 (III) ويحدث هذا التحول نتيجة التحلق الداخلي بعد نزع المجموعة البنزيلية (المخطط 2). يلاحظ أن هذا التحول يعتمد بالدرجة الأولى على العوامل البنوية الداخلية للمركب البيبيريديوني والمتعلقة بالكثروفيلية كربون الزمرة الكربونيلية  $C=O$  التي ترتفع بشكل واضح نتيجة برتنة ذرة الأزوت؛ مما يسهل حدوث التحلق الجزيئي الداخلي [22-23].

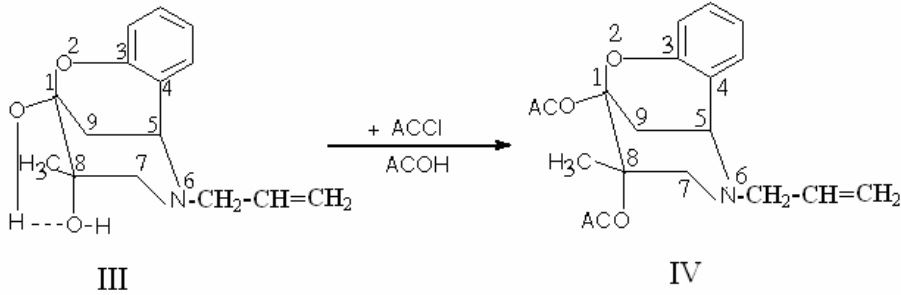


### المخطط (2)



أثبتت بنية المركب (III) اعتماداً على معطيات التحليل الطيفية. يلاحظ في طيف تحت الأحمر (IR) للمركب (III) وباستعمال KBr عصابات امتصاص في المجال 3508 و 3559 سم<sup>-1</sup> للمجموعات الهيدروكسيلية وغياب العصابة في مجال امتصاص المجموعة الكربونيلية الذي يؤكد تحلق هذا المركب (الجدول 1). أمّا في طيف الـ <sup>1</sup>H-NMR للمركب (III) في CDCl<sub>3</sub> فيلاحظ أن جميع إشارات البروتونات والمجموعات الوظيفية في توجهاتها المحددة موافقة تماماً للبنية الحلقية المقترحة (الجدول 2).

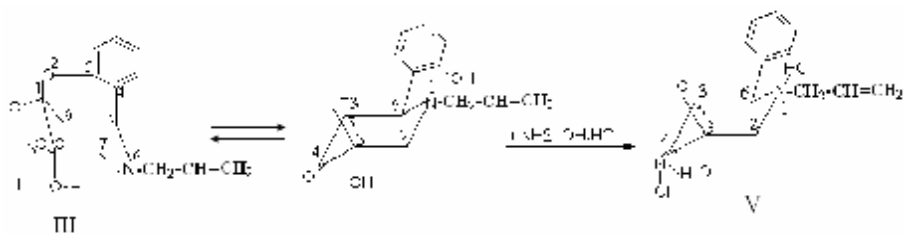
كما قمنا بتحضير المركب α8,α1 -ثنائي اسيتوكسي-6-ألليل-β8 -مethyl-2-أوكسا-6-أز-3، 4-بنزوثنائي حلقي [1,3,3] النونان (IV) وبمردود 84%؛ وذلك بمعالجة المركب (III) في حمض الخل وبوجود كلوريد الأسيتيل إذ ترك مزيج التفاعل مدة 40-45 ساعة في درجة حرارة الغرفة (المخطط 3).



### المخطط (3)

تم التأكد من بنية المركب ثنائي الأسيتات (IV) اعتماداً على معطيات التحليل الطيفية. يلاحظ في طيف الـ IR لهذا المركب عصابات امتصاص حادتان للمجموعات الكربونيلية الأسيتيلية -CO-CH<sub>3</sub> عند 1732 و 1753.6 سم<sup>-1</sup> وغياب عصابات امتصاص المجموعات الهيدروكسيلية في المواقع نفسها (الجدول 1). أمّا في طيف الـ <sup>1</sup>H-NMR لهذا المركب فتظهر جميع إشارات البروتونات والمجموعات الموافقة للبنية المقترحة (الجدول 2)، إذ تظهر إشارات بروتونات مجموعتي الميثيل للزمر الأسيتيلية عند الانزياحات الكيماوية 2.139ppm و 2.141ppm (-CO-CH<sub>3</sub>) وكذلك يلاحظ أيضاً ثنائية مضاعفة موافقة للانزياح الكيميائي 3.717ppm للبروتون في الموقع (5)، وهذا ما يؤكد تزواجه مع البروتونين في الموقع 9 وتوضعه الفراغي في الاتجاه (α).

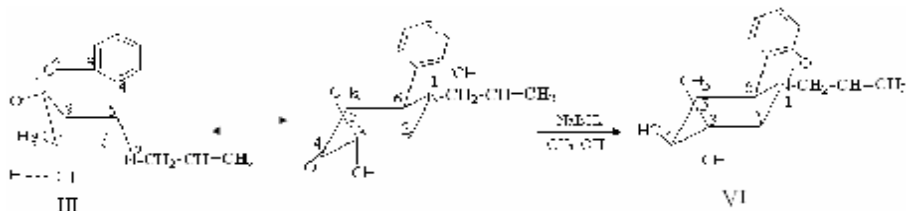
وكذلك قمنا بتحضير المشتق e3-هيدروكسي-1-ألليل-a3-مethyl-e6-2-هيدروكسي فنيل) البيبيريدون أوكسيم-4 (V) وبمردود جيد جداً، وذلك بمفاعلة المركب (III) بعد تعديله مع هيدروكلوريد الهيدروكسيل أمين في الميثانول (المخطط 4).



#### (4) المخطط

شُخصت بنية الأوكسيم (V) اعتماداً على معطيات التحاليل الطيفية. وقد أظهر طيف FT-IR لهذا المركب عصابة امتصاص حادة عند 1637.5 سم<sup>-1</sup> وهي تعود لزمرة الإيمين  $C=N$ ، وغياب امتصاص المجموعة الكربونيلية  $C=O$ . أما في مجال امتصاص المجموعات الهيدروكسيلية فتظهر عصابات امتصاص عند 3414.8 و 3551.2 سم<sup>-1</sup> العائدة لـ  $Ar-OH$  و  $C_3-OH$  حيث ترتبط المجموعة الهيدروكسيلية عند  $C_3$  ذات التشكيل الايسومري E برابطة هيدروجينية مع ذرة الأزوت الزمرة الإيمينية، وهذا ما يؤكد تشكل الأوكسيم (V) المطلوب. أما في طيف الـ<sup>1</sup>H-NMR لهذا المركب فيلاحظ جميع إشارات البروتونات والمجموعات الوظيفية الموافقة للبنية المقترحة ذات التشكيل الكرسى (الجدول 2).

وأخيراً حُصّر المشتق e3، e4-ثنائي هيدروكسي-1-ألليل-3-مئيل-6-2-هيدروكسي فنيل) بيبيريدين (VI)، وذلك بإرجاع المركب (III) بعد تعديله بواسطة هيدريد الصوديوم و البور في الميثانول (المخطط 5) وبمردود 89%.



#### (5) المخطط

شُخصت بنية المشتق الديولي الجديد (VI) اعتماداً على معطيات التحاليل الطيفية وقد أظهر طيف الـ FT-IR لهذا المركب عصابة امتصاص حادة عند 3571.5 سم<sup>-1</sup> وعصابة عريضة عند 3414 سم<sup>-1</sup>، فالأولى تعود للزمرة الهيدروكسيلية الجديدة عند  $C_3$  ذات التوضع الفراغي الاستوائي وهي زمرة حرة. والثانية تعود إلى الزمرة الهيدروكسيلية الفينولية المرتبطة هيدروجينياً مع ذرة أزوت الحلقة غير المتجانسة، وهذا ما يتوافق مع معطيات المراجع لمتل هذا النوع من المركبات e3، e4-ثنائي هيدروكسي بيبيريدين [24]. أما في طيف الـ<sup>1</sup>H-NMR لهذا المركب فيلاحظ جميع إشارات البروتونات والمجموعات الوظيفية الموافقة للبنية المقترحة ذات امتثال الكرسى (الجدول 2).

الجدول (1) الخواص الفيزيائية للمركبات المصنعة (درجة الانصهار – طيف ما تحت الأحمر IR – المرودود)

المركب	الصيغة الجزيئية	درجة الانصهار س°	طيف ما تحت الأحمر IR (سم <sup>-1</sup> )	المرودود %
II	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	99-100	1713.7 (C=O), 3473.4 (C-OH), 1602.1 (-CH=CH <sub>2</sub> )	81.42
III	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> (HCl)	183-184	1610.3 (-CH=CH <sub>2</sub> ) 3508.4 And 3559.9 (C-OH)	72.67
IV	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	119-120	1732,1753 (C=O), 1616 (-CH=CH <sub>2</sub> )	84
V	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	142-143	1617.3(CH=CH <sub>2</sub> ), 1637.5(C=N), 3414.8 (Ar-OH) , 3551.2 (C <sub>3</sub> -OH).	83
VI	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	122-123	1617.5 (CH=CH <sub>2</sub> ), 3414 (Ar-OH) , 3571.5 (C-OH).	89

الجدول (2) المعطيات الطيفية للمركبات المصنعة (أطياف الطنين النووي المغناطيسي <sup>1</sup>H-NMR)

المركب	الصيغة الجزيئية	طيف الطنين النووي المغناطيسي ( <sup>1</sup> H-NMR (ppm))
II	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	1.642(S, CH <sub>3</sub> ), 2.590 and 2.626 (ثنائية, 2H), 2.901(d, 5Ha), 3.243 (d, 5He), 3.295 (ثنائية, N-CH <sub>2</sub> ), 4.144(d.d, 6Ha), 5.092 and 5.178 (d.d, C=CH <sub>2</sub> ), 5.158(S, O-CH <sub>2</sub> -Ph), 5.801 (m, -CH=C), 6.977-7.614(Ar,m,9H).
III	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> (HCl)	1.397(S,CH <sub>3</sub> ), 2.147 and 2.189 (d.d, 9CH <sub>2</sub> ), 2.746 and 3.225 (d.d.,7CH <sub>2</sub> ), 3.012 (d.d, 5H <sub>a</sub> ), 3.902 (ثنائية, N-CH <sub>2</sub> ), 5.540 and 5.633 (d.d, C=CH <sub>2</sub> ), 5.902 (m,-CH=C), 7.050-7.544 (Ar,m,4H).
IV	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	1.590 (S,CH <sub>3</sub> ), 2.139 and 2.121 (ثنائية S, -CO-CH <sub>3</sub> ), 2.711 and 2.745(d.d, 9CH <sub>2</sub> ), 2.961 and 2.993(d.d, 7CH <sub>2</sub> ), 3.108 (ثنائية d, N-CH <sub>2</sub> ), 3.717 (d.d, 5H <sub>a</sub> ), 5.157 and 5.200(d.d., C=CH <sub>2</sub> ), 5.720 (m, -CH=C), 6.913-7.275 (Ar,m,4H).
V	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1.6159 (S, CH <sub>3</sub> ), 2.251 (d, 5Ha), 2.251 and 2.398 (d.d, 2H), 2.705 (d.d, 6H), 3.261 (d, 5He), 3.422 and 3.454 (ثنائية d, N-CH <sub>2</sub> ), 5.141 and 5.256 (d.d, C=CH <sub>2</sub> ), 5.800 (m,-CH=C), 6.832-7.284 (Ar,m,4H).
VI	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	1.403 (S, CH <sub>3</sub> ), 1.900 and 1.930 (d.d, 2H), 2.093(d, 5Ha), 3.043 (d, 5He), 3.374 (ثنائية d, N-CH <sub>2</sub> ), 3.643 (d.d, 6H), 5.109 and 5.199 (d.d, C=CH <sub>2</sub> ), 5.780 (m, -CH=C), 6.801- 7.284 (Ar,m,4H).

#### 4-الاستنتاجات

- في هذا العمل اصطنعت خمسة مركبات حلقة غير متجانسة جديدة من مشتقات N-ألليل الببيريديون وشخصت بالطرائق الطيفية، وهي:
- 1- N- ألليل الببيريديون-4 (II) بتفاعل الايبوكسيد (1) مع الألليل أمين.
  - 2- N-ألليل أوكسا آزا بنزو ثنائي حلقي [3,3,1] النونان (III) بتفاعل التحلق الداخلي للمركب (II).
  - 3- ثنائي أسيتوكسي N- ألليل أوكسا آزا بنزو ثنائي حلقي [3,3,1] النونان (IV) بمعالجة المركب (III) في حمض الخل وكلور الأسيتيل.
  - 4- N- ألليل ببيريديون أوكسيم-4 (V) بمفاعلة المركب (III) مع هيدروكلوريد هيدروكسيل أمين.
  - 5- N- ألليل ببيريدين ديول (VI) بإرجاع المركب (III) بواسطة هيدريد الصوديوم والبور في الميثانول.
  - 6- تم التأكد من بنية المركبات المحضرة باستخدام معطيات التحليل الطيفية.

## REFERENCES المراجع

1. Aridoss G., Balasubramanian S., Parthiban P., Ramachandran R. and Kabilan S., (2007). Synthesis and antimicrobial activities of N-chloroacetyl-2,6-diarylpiperidin-4-ones. *Medicinal Chemistry Research*, Volume 16, Number 4, Pages 188-204
2. Ganellin C. R., Spickett R. G. W. (1965). Compounds Affecting the Central Nervous System. I. 4-Piperidones and Related Compounds. *J. Med. Chem.* Vol 8 (5), pp 619–625.
3. Nikolai S., Prostavok and Gaivoronskaya L. A. (1978).  $\gamma$ -Piperidinones in Organic Synthesis. *Russ. Chem. Rev.* 47- 447.
4. Et-Subbagh, H. L., Abu-Zaid, S. M., Mahran, M. A., Badria, F. A., Al-ofaid, A. M. (2000). Fused pyridines synthesis and biological evaluation of certain unsaturated ketones and their? as antitumor agents corresponding., *J. Med. Chem.* No.43, 2915p.
5. Aridoss, G., Balasubramanian, S., Parthinban, P., Kabilan, S. (2006). Synthesis and in vitro microbiological evaluation of imidazo (4,5b) pyridinylethoxypiperidones., *Eur. J. Med. Chem.* Vol.41, pp.268-275.
6. Paramasivam P., Gopalakrishnan A., Paramasivam V. R., SenthamaraiKannan K. (2009). Synthesis, stereochemistry and antimicrobial studies of novel oxime ethers of aza/diazabicycles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Pages 6981-6985, Volume 19, Issue 42.
7. Aridoss G., Parthiban P., Ramachandran R., Prakash M., Kabilan S., (2009). Synthesis and spectral characterization of a new class of N-(N-methylpiperazinoacetyl)-2,6-diarylpiperidin-4-ones: Antimicrobial, analgesic, and antipyretic studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 44, Issue 2; Pages 577-592.
8. Katritzky A. R., Fan J. (1990). Facile synthesis and stereochemical investigation of Mannich base derivatives: Evaluation of antioxidant property and antituberculosic potency, *Org. Chem.* 55- 3205 and references cited therein.
9. Kushener S., Caseell R. T., Morton J., William J. H. (1951). Specificity in the alkylation of methionine at the active site of .alpha.-chymotrypsin by aromatic. alpha.-bromo amides. *J. Org. Chem.* 16, (1283-1288).
10. Parthiban P., Rathika P., Ramkumar V., Son SM, Jeong Y. T. (2010). Stereospecific synthesis of oximes and oxime ethers of 3-azabicycles: ASAR study towards antimicrobial agents. *Bioorg Med. Chem. Lett.* 20-16427.
11. Mobio I.G., Soldatenlov A.T., Fedrov V.O., Ageev E.A., Sergeeva N.D., Lin S., Stashenku E., Landreeva E. (1989). Synthesis of dibenzopiperidinoaza-14-crown-4 ethers and their one-step conversion into dibenzo-16-crown-3, *Khim. Farm. Zh* 23421.
12. Parthiban P.; Balasubramanian K. S.; Aridoss, G. (2005). Synthesis and Microbiological Evaluation of Some N-Methyl Piperidone Oxime Ethers., *Medicinal Chemistry Research*, Volume 14, Numbers 8-9, pp. 523-538(16).
13. Parthiban P., Ramkumar V. and Yeon Tae Jeong. (2010). 2,4-Bis(2-methylphenyl)-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one O-methyloxime. *Bioorg. Med. Chem.* Volume 66 Part 11 Page 2978.

14. Lijinsky W., Taylor H. W. (1975). Carcinogenicity of methylated nitrosopiperidines., *Int. J. Cancer* 16(318-322).
15. Berlin K.D., Ramalingam K. (1979). 3-Nitroso-2,4,6,8-tetraphenyl-3,7-diaza bicyclo[3.3.1]nonan-9-on. *J.Org.Chem.* 440-471
16. Someshwar D. D., Parthiban P., Vedavatic G., Yeon T. J. (2011). Facial synthesis of N-benzylated 3-alkyl-2,6-diarylpiperidin-4-ones. *Journal of Molecular Structure* 990(44-56).
17. Hamo S. (2009). Synthesis of new piperidone heterocyclic derivatives and identification of their structure by spectroscopic methods., *Research, J. Aleppo University*, Vol.67.
18. Hamo S.,(2011). 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-benzeyloxyphenyl) piperidone-4. *Damascus University J.For Basic Scinces.*
19. Stanishevski L.S., Teschenko E.G., Zvanok A.M.,(1975). Interaction Between 2-methyl-2-cinnamaloxirans with bentylamines and thioacetic acid. (H.H.C) *Himia Hydrocylic Compounds*, No.5, 670-674.
20. Gopalakrishnan M., Sureshkumar P., Thanusu J., and Kanagarajan V., (2008). Unusual Formation of N-hydroxy-3,3-dimethyl-2,6-diarylpiperidin-4-one and its Thiosemicarbazide Derivative–Synthesis and Antimicrobial Activity *Journal of the Korean Chemical Society*, Vol. 52, No. 5
21. Baskar G., Gopalawishnan M., Winfred J., (2009). Conformational analysis of some N-hydroxypiperidin-4-one oximes. *Indian Journal of chemistry* vol. 48B, PP.580-584.
22. Wysocka W., (1982). Hydrogenolytic Cleavage of C=O bond in 4-piperidone Derivatives. *Heterocycles*, Vol.19, No.1, P.1-5.
23. Yamagami C., Sugiura M., Taka N. (1980). Behavior of hydrochlorides and Methiodides of N-Substituted 4-Piperidones in methanol. *Chem. and Pharm. Bull* Vol.28, No.12, P.3665-3669.
24. Stanishevski L. S., Quzikov A. E., Zvanok A. M. (1975). Stereochemistry of Reduction 3-oxe -4- piperidones and 3-oxetetrahydrothiopyran-4-ones. *J. Org. Chem.* Vol.17, No.3, p.642-646.