

اصطناع ودراسة بنية 1-بروبيل-3-ا-متيل-3-هيدروكسي-

e6(2-بنزيلوكسي فنيل) البيبيريدون-4

وبعض مشتقاته: البيبيريدون أوكسيم-4 والبيبيريدون ديول

والبيبيريدون تيوسيمي كاربازون

سامح حسين حمو⁽¹⁾

تاريخ الإيداع 2013/04/09

قبل للنشر في 2013/05/19

الملخص

اصطنع في هذا البحث مركب بيبيريدوني جديد 1-بروبيل-3-ا-متيل-3-هيدروكسي-e6 (2-بنزيلوكسي فنيل) بيبيريدون-4 (II) وبعض مشتقاته ذات الفعالية الحيوية (البيولوجية) وتم بيان طرائق اصطناعها وتحديد بناها وثوابتها الفيزيائية، وهذه المشتقات هي: 1-بروبيل-3-ا-متيل-3-هيدروكسي-e6 (2-بنزيلوكسي فنيل) بيبيريدون أوكسيم-4 (III) و1-بروبيل-3-ا-متيل-3-هيدروكسي-e6 (2-بنزيلوكسي فنيل) بيبيريدون أوكسيم-4 (IV) و1-بروبيل-3-ا-متيل-3-هيدروكسي-e6 (2-بنزيلوكسي فنيل) بيبيريدون تيوسيمي كاربازون-4 (V). سجلت طيف ماتحت الأحمر (IR) والطنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR و ¹³C-NMR) و الكتلة (MS) للمركبات المحضرة.

الكلمات المفتاحية: N - بروبييل بيبيريدون - 4، بيبيريدون أوكسيم، بيبيريدون ديول، بيبيريدون تيوسيمي كاربازون، الفعالية المضادة للبكتريا.

⁽¹⁾ أستاذ، قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة دمشق، سورية.

Synthesis and structure study of 1-propyl -3a-methyl- 3e-hydroxy-6e-(2-benzeyloxyphenyl) piperidone-4 and some of its dervatives: Piperidone oxime-4, Piperidine diol, Piperidone thiosemicarbazone

S. H. Hamo⁽¹⁾

Received 09/04/2013

Accepted 19/05/2013

ABSTRACT

In this work we synthesized a new piperidone compound 1-propyl -3a-methyl - 3e - hydroxy - 6e - (2 - benzeyloxyphenyl) piperidone - 4 (II) and some of its derivatives which many have effective biological importance, described methods of synthesis of these compounds and identified their structure and physical constants. The prepared derivatives are: 1-propyl-3a-methyl-3e-hydroxy - 6 - (2 - benzeyloxyphenyl) piperidone oxime - 4 (III) and 1-propyl-3a - methyl - 3e, 4e - dihydroxy - 6 - (2 - benzeyloxyphenyl) piperidine (IV), and 1-propyl - 3a - methyl- 3e - hydroxy - 6 - (2 - benzeyloxyphenyl) piperidone thiosemicarbazone (V). The infrared (IR), nuclear magnetic resonance (¹H-NMR, ¹³C- NMR) and mass (MS) spectrum of these compounds were studied.

Key words: N-propyl piperidone-4, Piperidone oxime, Piperidine diol, Piperidone thiosemicarbazone, Anti-bacterial activity.

⁽¹⁾ Prof., Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Damascus University, Syria.

المقدمة

تحظى المركبات البيبيريدونية في وقتنا الحاضر باهتمام واسع، نظراً إلى احتوائها على ذرات غير متجانسة (أزوت، أوكسجين) ومتبادلات مختلفة في هيكلها مما يعطيها تنوعاً كبيراً في خصائصها الكيميائية والحيوية، يتزايد الاهتمام بهذه المركبات بشكل مستمر بسبب صفاتها الفريدة واستعمالاتها في التطبيقات الصيدلانية على نطاق واسع إذ إن لها القدرة على إظهار الفعالية الحيوية كمضاد بكتيري وفطري بشكل كبير [1-5].

احتلت في السنوات الأخيرة البحوث العلمية للمشتقات البيبيريدونية مكانة مرموقة في الصناعة الدوائية، إذ بذلت جهود كبيرة في تصميم هيكل جديدة لها وإدخال زمر وظيفية متنوعة تعطيها قدرة على أداء وظائف متنوعة من حيث الفعالية الحيوية [6-8].

يساعد وجود زمر وظيفية مثل الزمر الألكيلية والهيدروكسيلية وتيوسيمي كربازونية وأوكسيمية وغيرها وتوضعات فراغية ملائمة في توسيع نشاطها البيولوجي [9-11]، كما تعد دراسة بنيتها الكيميائية الفراغية ذات أهمية كبيرة من حيث تحديد نشاطها الحيوي بشكل دقيق [12-13].

ويلاحظ وجود نوى البيبيريدون كذلك في كثير من القلويدات الطبيعية، وخاصة تلك التي تملك فعالية حيوية [14، 15].

هدف هذا العمل استكمالاً لدراسات سابقة قمنا بها [19-21]، إلى اصطناع سلسلة من المشتقات البيبيريدونية الجديدة التي يمكن أن يكون لها فعالية حيوية، إذ تمتلك مركبات مشابهة لها في البنية مثل هذا الفعالية [16-18].

اصطنع المركب N- بروبييل-a3-متيل-e3- هيدروكسي-e6- (2-بنزويلوكسي فنيل) بيبيريدون-4 (II) من تفاعل الإيبوكسيد (I) مع بروبييل الأمين، ومنه حضرنا المشتقات: بيبيريدون أوكسيم-4 (III) والديول-3،4 بيبيريدين (IV) والبيبيريدون تيوسيمي كربازون (V)، ودرست بنيتها الفراغية بالطرائق المطيافية المختلفة.

مواد البحث وطرقه

مواد البحث:

المواد المستخدمة في هذا البحث هي: بروبييل الأمين ومثيل إيثيل الكيتون وكلوريد البنزويل وحمض كلور الماء وحمض الخل وثنائي متيل سلفوكسيد DMSO والكلوروفورم ونظامي الهكسان والميتانول والإيثانول والبروبانول-2 والإيثر الإيثيلي والتولوين وNaBH₄ وNa₂SO₄ وNaHCO₃ من شركة ميرك (Merck)، وNH₂-OH.HCl وتيو سيمي كربازيد من شركة (SIGMA-ALDRICH)، وقد استخدم الماء المقطر في معظم التجارب.

الأجهزة المستخدمة:

حُدِّدَت بنية المركبات المصنَّعة بالطرائق المطيافية التقليدية باستعمال مطياف ماتحت الأحمر (FT-IR spectroscopy) (نموذج Jasco-300E) وجهاز الكروماتوغرافية الغازية الموصول مع كاشف مطياف (GC-MS) (نموذج Scan المجال من 100 - 450 m/z)، كما سُجِّلت طيُوف الطنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) على جهاز Bruker AC- (400MHz) باستعمال CDCl_3 محلاً وحُدِّدَت قيم الانزياحات الكيميائية بوحدة ppm بالنسبة إلى المرجع المعياري TMS. وقيست درجات الانصهار بطريقة الأنبوب الشعري باستعمال جهاز Stuart SMP-30 الانكليزي.

اصطناع المركبات:

اصطنع المركب 1، 2- ايوكسي- 2-متيل -5-(2-بنزيلوكسي فنييل) البنزن-4- أون-3 (I) وفق الطريقة الموصوفة في مقالة سابقة [19]، وفيما يأتي عرض لطرائق اصطناع المشتقات البيبيريدونية الجديدة:

اصطناع 1- بروبييل -a3-متيل -e3-هيدروكسي-e6 (2-بنزيلوكسي فنييل) البيبيريدون-4 (II):

يحل 0.08 مولاً من الإيبوكسيد (I) بالتسخين في 60 سم³ ثنائي متيل سلفوكسيد (DMSO)، ثم يضاف إليه 30 سم³ من الغول الإيزوبروبيلي. يبرد المزيج حتى الدرجة 18 س⁰ ثم يضاف إليه 0.16 مولاً من البروبيل أمين. يحفظ مزيج التفاعل في مجال درجات الحرارة 8-10 س⁰ عدة أيام حتى اختفاء الإيبوكسيد (I)، إذ تم التأكد من ذلك باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة. يقطر المحل تحت ضغط منخفض ويحل الناتج في محلول حمض كلور الماء 10% ويترك مدة 10 ساعات ثم يغسل مرتين بالإيتر ويضاف بعدها 75 سم³ من الماء المقطر ويعدل الوسط بمحلول مشبع من محلول ثاني كربونات الصوديوم 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 98-99 س⁰، مردود التفاعل 87.5%.
طيف MS: m/z: M⁺: 352.

اصطناع 1- بروبييل -a3-متيل -e3-هيدروكسي-e6 (2-بنزيلوكسي فنييل) البيبيريدون أوكسيم-4 (III):

يحل بالتسخين 2 غ (0.006 مولاً) من البيبيريدون (II) في 20 سم³ من الميثانول، ثم يضاف إلى المحلول الناتج 1 غ من هيدروكلوريد الهيدروكسيل الأمين. يسخن مزيج التفاعل

حتى الغليان مدة عشر دقائق. يبرد المزيج ثم يضاف إليه 75 سم³ من الماء المقطر ويعدل الوسط بمحلول مشبع من ثاني كربونات الصوديوم NaHCO₃، وبعد ذلك يستخلص القسم العضوي بالإيتر وتجفف الخلاصة الناتجة بكبريتات الصوديوم اللامائية Na₂SO₄، ثم يقطر الإيتر ويبلور الناتج من المزيج (غول إيزوبروبيلي: هكسان بنسبة 1:2).

المركب (III) بلوري أبيض اللون. درجة انصهاره 147-48°س، مردود التفاعل 86%.

طيف MS: m/z : M⁺: 353.

اصطناع 1- بروبييل-3-ا-متيل-e3،e4-ثنائي هيدروكسي-e6(2-بنزيلوكسي فنييل) البيبيريدين (IV):

يحل بالتسخين 2 غ (0.006 مولاً) من المركب البيبيريدوني (II) في 30 سم³ من الإيثانول، ثم يبرد المحلول ويضاف إليه 0.2 غ من هيدريد الصوديوم والبور NaBH₄. يحفظ خليط التفاعل في مجال درجات الحرارة بين 20-25°س مدة 30 دقيقة حتى اختفاء المادة الأولية (II)، إذ يمكن التأكد من ذلك باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة. يحمض المزيج بحمض الخل و يقطر الإيثانول تحت ضغط منخفض، ثم يضاف 60 سم³ من الماء المقطر ويعدل الوسط بمحلول مشبع من ثاني كربونات الصوديوم NaHCO₃، وبعد ذلك يستخلص القسم العضوي بالإيتر وتجفف الخلاصة الناتجة بكبريتات الصوديوم اللامائية Na₂SO₄. يقطر الإيتر ويبلور الناتج من المزيج (تولوين: هكسان 1:3).

المركب (IV) بلوري أبيض اللون. درجة انصهاره 101-102°س، مردود التفاعل 90%.

طيف MS: m/z : M⁺: 353.

اصطناع 1- بروبييل-3-ا-متيل-e3 - هيدروكسي-e6(2-بنزيلوكسي فنييل) بيبيريدون تيوسيمي كاربازون-4 (V):

يحل بالتسخين 1 غ (0.003 مولاً) من المركب البيبيريدوني (II) في 20 سم³ ميتانول، ثم يضاف إليه 2-3 قطرات من حمض كلور الماء المركز و 1 غ من هيدروكلوريد تيوسيمي كاربازيد. يقطر مزيج التفاعل تقطيراً مرتداً مدة 3-4 ساعات. يبرد المزيج إلى درجة حرارة الغرفة ثم يضاف إليه 50 سم³ من الماء المقطر ويعدل الوسط بمحلول مشبع من ثاني كربونات الصوديوم NaHCO₃ وبعدها يسكب المزيج في الثلج المجروش. يفصل الراسب بالترشيح ويغسل بالماء المقطر ثم يجفف على الهواء وتعاد بلورته من المزيج (تولوين: هكسان بنسبة 1:2).

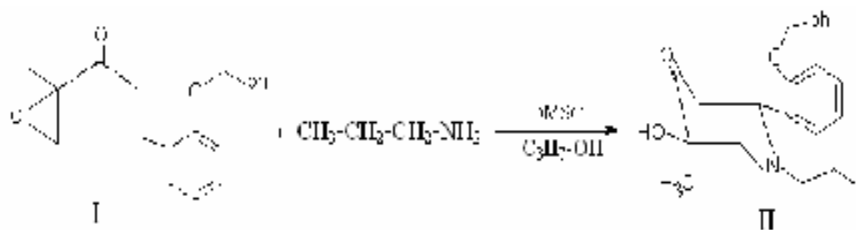
المركب (V) بلوري أبيض اللون. درجة انصهاره 127-128°س، مردود التفاعل 78%.

طيف MS: m/z : M⁺: 449.

النتائج والمناقشة

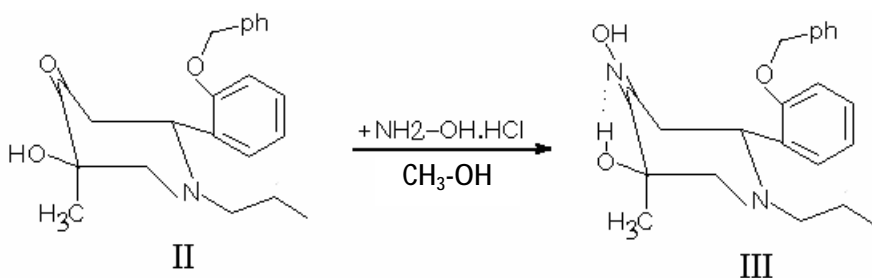
حُضِرَ في هذا العمل، أول مرة، المركب البيبيريدوني (II) من تفاعل الإيبوكسيد (I) مع بروبييل الأمين بالطريقة المعروفة سابقاً [19] وبمرودود جيد جداً (المخطط 1). يحتوي هذا المركب على المتبادل N- بروبييل والمجموعة الكربونيلية إضافة إلى متبادلات أخرى ذات امتثالات فراغية محددة وهذا ما يؤدي إلى ظهور خصائص مهمة جداً من الناحيتين العلمية والعلية.

حُدِّدَت 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 C=O والهيدروكسيلية OH بشكل واضح عند 1712.48 و 3501.13 سم^{-1} على الترتيب. وتتوافق هذه المعطيات مع دراسات سابقة لمركبات مشابهة [20-21]. ويتضمن طيف $^1\text{H-NMR}$ لهذا المركب (الجدول 2) الانزياحات الكيميائية في الحقل القوي عند 0.92 و 1.63 ppm العائدة لمجموعة متيل جذر البروبييل ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$)، ومجموعة المتيل في الموقع رقم 3/ التي تظهر التوضع الفراغي المحوري (a) لهذه المجموعة، وتتعرز هذه النتيجة بقيم الانزياحات الكيميائية للبروتون في الموقع رقم 6/ وبروتونات المواقع الأخرى.



المخطط (1)

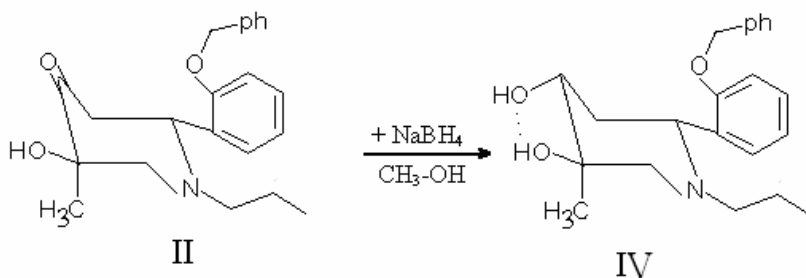
استخدم المركب (II) في تحضير مشتقات جديدة من الحلقات غير المتجانسة، إذ أدت معالجته بهيدروكلوريد الهيدروكسيل أمين في الميثانول وتم الحصول على 1- بروبييل - a3- متيل -e3-هيدروكسي -e6 (2-بنزيلوكسي فنيل) البيبيريدون أو كسيم-4 (III) بمرودود 86% (المخطط 2).



المخطط (2)

أثبتت بنية المركب (III) اعتماداً على معطيات التحاليل الطيفية. يلاحظ في طيف تحت الأحمر (FT-IR) للمركب (III) وباستعمال KBr (الجدول 1) عصابة امتصاص حادة عند 1598.7 سم⁻¹ تعود لزمرة الإيمين $\text{C}=\text{N}$ ، وغياب عصابة امتصاص المجموعة الكربونيلية $\text{C}=\text{O}$. أما في مجال امتصاص المجموعات الهيدروكسيلية فتظهر عصابات امتصاص عند 3551.27 و 134.72 سم⁻¹ تعودان لـ $\text{N}-\text{OH}$ و C_3-OH حيث ترتبط المجموعة الهيدروكسيلية عند C_3 ذات التشكيل الإيسومري E برابطة هيدروجينية مع ذرة آزوت الزمرة الإيمينية، وهذا ما يؤكد تشكل الأوكسيم (III). أما في طيف الـ $^1\text{H-NMR}$ للمركب (III) في CDCl_3 فيلاحظ أن إشارات البروتونات والمجموعات الوظيفية جميعها في الامتثالات المختلفة موافقة تماماً للبنية الحلقية المقترحة (الجدول 2)، وهذا ما يتوافق مع معطيات المراجع لمثل هذا النوع من مركبات البيبيريدون أوكسيم-4 [11].

كما حُضِرَ المركب 1-بروبيل-3-مethyl-e3،e4-ثنائي هيدروكسي-e6 (2-بنزيلوكسي فنيل) البيبيريدين (IV) وبمردود 90% وذلك بإرجاع المركب (II) بواسطة هيدريد الصوديوم والبور NaBH_4 في الميثانول (المخطط 3).



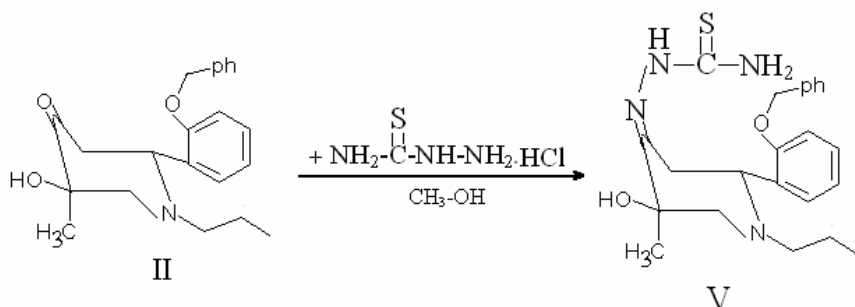
المخطط (3)

حددت بنية المشتق الديولي الجديد (IV) اعتماداً على معطيات التحاليل الطيفية إذ يلاحظ في طيف الـ FT-IR لهذا المركب (الجدول 1) اختفاء عصابة امتصاص الزمرة

الكربونيلية وظهور عصابتي امتصاص عند 3415.31 و 3339.14 سم⁻¹، تعود الأولى للزمرة الهيدروكسيلية الجديدة C₄-OH ذات التوضع الفراغي الاستوائي وهي زمرة حرة، وتعود الثانية إلى الزمرة الهيدروكسيلية C₃-OH المرتبطة برابطة هيدروجينية مع ذرة أوكسجين الزمرة الهيدروكسيلية في الموقع 4، وهذا مايتوافق مع الدراسات السابقة لمثل هذا النوع من المركبات e4,e3-ثنائي هيدروكسي بيبيريدين [22-23].

أمّا في طيف الـ¹H-NMR لهذا المركب فتلاحظ إشارات البروتونات والزمرة الوظيفية الموافقة للبنية المقترحة ذات امتثال الكرسي جميعها (الجدول 2).

حُضِر 1-بروبييل-a3-متيل -e3- هيدروكسي-e6 (2-بنزيلوكسي فنيل) بيبيريدون تيوسيمي كاربازون-4 (V) وبمردود 78 % بتفاعل المركب (II) مع هيدروكلوريد تيوسيمي كاربازيد في الميثانول (المخطط 4).



المخطط (4)

تم التأكد من بنية المركب (V) اعتماداً على معطيات التحاليل الطيفية. يلاحظ في طيف تحت الأحمر (FT-IR) للمركب (V) وباستعمال KBr (الجدول 1) عصابتا امتصاص عند 1590.02 و 1677.77 سم⁻¹، العائدتان لزمرتي C=N و C=S على الترتيب واختفاء عصابة امتصاص الزمرة الكربونيلية، فضلاً عن ظهور عصابتي امتصاص عند 3183.9 و 3436.53 سم⁻¹ عائدتين لـ -NH₂ و C₃-OH. أما في طيف الـ¹H-NMR لهذا المركب فتلاحظ إشارات البروتونات والمجموعات الوظيفية الموافقة للبنية المقترحة جميعها، فضلاً عن ظهور إشارات بروتونات الزمرة الأمينية CS-NH₂ في مجال الحقل الضعيف (الجدول 2)، وهذا ما يؤكد تشكل المركب تيوسيمي كاربازون (V)، وهذا مايتوافق مع معطيات المراجع لمثل هذا النوع من مركبات بيبيريدون تيوسيمي كاربازون [10].

سجلت طيوف الـ¹³C-NMR للمركبات المصنّعة جميعها (الجدول 3)، وكلها تتوافق مع الصيغ البنوية المقترحة لهذه المركبات.

الجدول (1) الخصائص الفيزيائية للمركبات المصنّعة (درجة الانصهار - معطيات مطيافية ما تحت الأحمر IR - المرودود).

المركب	الصيغة المجملّة	درجة الانصهار س°	طيف ما تحت الأحمر IR (سم ⁻¹)	المرودود %
II	C ₂₂ H ₂₇ NO ₃	100 - 99	(C=O) 1712.48 (C-OH) 3501.13	87.5
III	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₃	148 - 147	(C=N) 1598.7 (C-OH) 3134.72 (N-OH) 3551.27	86
IV	C ₂₂ H ₂₉ N ₂ O ₃	102 - 101	(C ₄ -OH) 3339.14 (C ₃ -OH) 3415.31	90
V	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₂ S	128 - 127	(C=N) 1590.02 (C=S) 1677.77 (-NH ₂) 3183.9 (C ₃ -OH) 3436.53	78

الجدول (2) نتائج مطيافية الطنين النووي المغناطيسي ¹H-NMR للمركبات المصنّعة

المركب	الصيغة المجملّة	طيف الطنين النووي المغناطيسي ¹ H-NMR (ppm)
II	C ₂₂ H ₂₇ NO ₃	،(m, C-CH ₂ -CH ₃)1.64 ،(s,CH ₃)1.63 ،(t,C-CH ₃)0.92 ،(ثنائية d, 2H)2.59 and 2.25 ،(ثنائي t,-N-CH ₂)2.43 ،(d.d, 6Ha)4.22 ،(d.d, 5Ha)2.53،(d.d, 5He)3.41 ،(Ar,m,9H) 7.56 - 6.89،(s, O-CH ₂ -Ph)5.16
III	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₃	،(m, C-CH ₂ -CH ₃)1.66 ،(s,CH ₃)1.62 ،(t,C-CH ₃)0.85 ،(ثنائية d, 2H)3.13 and 2.23 ،(d.d, 5Ha)2.12 ،(ثنائي t,-N-CH ₂ -)3.94 ،(d.d, 5He)3.41 ،(s, O-CH ₂ -Ph)5.14 ،(s, N-OH)5.12 ،(s, C-OH)3.65 ،(Ar,m,9H) 7.47 - 6.85
IV	C ₂₂ H ₂₉ N ₂ O ₃	،(m, C-CH ₂ -CH ₃)1.54 ،(s,CH ₃)1.45 ،(t,C-CH ₃)0.91 ،(ثنائية d, 2H)2.93 and 2.12 ،(d.d, 5Ha)2.14 ،(ثنائي t,-N-CH ₂ -)3.62 ،(d.d, 5He)2.39 ،(d, C ₄ -OH)4.26 ،(s, C ₃ -OH)3.84 ،(Ar,m,9H) 7.51 - 6.90 ،(s, O-CH ₂ -Ph)
V	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₂ S	،(m, C-CH ₂ -CH ₃)1.43 ،(s,CH ₃)1.53 ،(t,C-CH ₃)0.86 ،(ثنائية d, 2H) 3.12 and 2.19 ،(d.d, 5Ha)2.23 ،(s, O-CH ₂ -Ph)5.12 ،(s, C ₃ -OH) 3.78 ،(d.d, 6Ha) ،(s, 2H, CS-NH ₂)8.35 ،(Ar,m,9H) 7.53 - 6.90

الجدول (3) نتائج مطيافية الطنين النووي المغناطيسي $^{13}\text{C-NMR}$ للمركبات المصنعة

المركب	طيف الطنين النووي المغناطيسي $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm)
II	, (C-5) 45.03 , (-CH ₂ -CH ₃) 24.93 , (CH ₃)19.68 , (CH ₃ pr)11.63 , (O-CH ₂ -) 75.74 , (C-6) 70.25 , (C-2) 63.87 , (N-CH ₂ -) 54.55 , (C-4) 211.77 , (C-Ar) 155.86 -112.44 , (C-3) 77.38
III	, (C-5) 26.25 , (-CH ₂ -CH ₃) 25.33 , (CH ₃)19.67 , (CH ₃ pr)11.65 , (O-CH ₂ -) 71.05 , (C-6) 64.17 , (C-2) 59.32 , (N-CH ₂ -) 55.73 , (C-4) 161.39 , (C-Ar) 156.04 - 112.27 , (C-3) 77.06
IV	, (C-5) 29.79 , (-CH ₂ -CH ₃) 19.76 , (CH ₃)19.32 , (CH ₃ pr)11.61 , (O-CH ₂ -) 70.20 , (C-6) 62.34 , (C-2) 58.59 , (N-CH ₂ -) 55.36 , (C-4) 172.51 , (C-Ar) 155.85 -112.34 , (C-3) 77.38
V	, (-CH ₂ -CH ₃) 24.98, (C-5) 20.21 , (CH ₃)19.68 , (CH ₃ pr)11.63 , (C-3)70.25 , (C-6) 63.87 , (C-2) 54.55 , (N-CH ₂ -) 54.03 , (C-4) 156.61 , (C-Ar) 155.86 -112.44 (O-CH ₂ -) 76.74 , (C=S) 181.21

الاستنتاجات

- اصطنعت في هذا العمل أربع مركبات حلقيّة غير متجانسة جديدة من مشتقات N- بروبييل البيبيريدون، وحُدّدت بناها بالطرائق الطيفية، وهي:
- 1-N - بروبييل البيبيريدون-4 (II) بتفاعل الايبوكسيد (I) مع بروبييل أمين.
- 2-N - بروبييل البيبيريدون أوكسيم-4 (III) بمفاعلة المركب (II) مع هيدروكلوريد هيدروكسيل أمين.
- 3-N - بروبييل البيبيريدين ديول (VI) بإرجاع المركب (II) بواسطة هيدريد الصوديوم والبور في الميثانول (IV).
- 4-N - بروبييل بيبيريدون تيوسيمي كاربازون (V) بمفاعلة المركب (II) مع تيوسيمي كاربازيد.
- 5- تم التأكيد من بنية المركبات المحضرة باستخدام معطيات التحاليل الطيفية.

REFERENCES

- 1- Rameshkumar N., Veena A., Ilavarasan R., Adiraj M, Shanmugapandiyan P., Sridhar SK. (2003). Synthesis and biological activities of 2,6-diaryl-3-methyl-4-piperidone derivatives. *Biol Pharm Bull.* Feb;26(2):188-93.
- 2- Ganellin CR., Spickett RG. (1965). Compounds affecting the central nervous system. 1,4-piperidones and related compounds. *J. Med. Chem*; 8: 619-625.
- 3- Pandey P., Chawla P. (2012). Synthesis, Characterization and biological activity of novel 2,6-disubstituted piperidine-4-one derivatives *IJPCBS*, 2(3) 305-309 *Chawla et al.* ISSN: 2249-9504.
- 4- 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, PP. 188-204.
- 5- Murugesan S., Subbu P. (2007). Piperidin-4-ones with (E)-4-arylbut-3-en-2-ones: N-substituent mediated product selectivity and synthesis of Novel nitrogen heterocycles. *Tetrahedron* (63) 2865–2874.
- 6- 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.
- 7- Someshwar D. D., Parthiban P., Vedavatic G., Yeon T. J. (2011). Facial synthesis of N-benzylated 3-alkyl-2,6-diarylpieridin-4-ones. *Journal of Molecular Structure* 990(44-56).
- 8- Kiran kumar S., G.sridharbabu, Naresh B., Kishore Kumar S. (2012). Microwave mediated synthesis of some diaryl piperidine-4-one derivatives. *IJBPR3(1)*: 48-50.
- 9- Kanagarajan V., Sureshkumar P., Gopalakrishnan M. (2010). Strange formation of N-hydroxy-3,3-dimethyl-2,6-diarylpiperidin-4-one and its oxime derivative –Synthesis, stereochemistry, antibacterial and antifungal activity. *ERMPS* 14:597-604.
- 10- Gopalakrishnan M., Sureshkumar P., Thanusu J. (2008). Unusual Formation of N-hydroxy-3,3-dimethyl-2,6-diarylpiperidin-4-one and its Thiosemicarbazide Derivative–Synthesis and Antimicrobial Activity.J. of Tzhe Korean Chemical Society, Vol. 52, No. 5.
- 11-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).
- 12-Maruthavanan T., Venkatesan P. (2012). Synthesis of Substituted 3,4-Dialkyl-2,6-Diaryl- Piperidin-4-ol Derivatives and Their Conformational Study. *E-Journal of Chemistry* <http://www.ejchem.net> 9(2), 1029-1034.
- 13-Subbu P., Murugesan S. (2007). (l)-Proline-catalysed novel tandem reactions of 1-substituted piperidin-4-ones with (E)-4-arylbut-3-en-2-ones: N-substituent mediated product selectivity and synthesis of novel nitrogen heterocycles. *Tetrahedron* Volume 63, Issue 13, Pages 2865–2874.
- 14-Jose B., Fernando A., Carlos V. (1998). Enantioselective Synthesis of Substituted Pipecolic Acid Derivatives. *J. Org. Chem.*, 63 (12), pp 3918–3924.

- 15-Chunmei G, Yuyang J., Chunyan T., Xuyu Z., Huachen L., Derong C. (2008). Synthesis and potent antileukemic activities of 10-benzyl-9(10H)-acridinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Volume 16, Issue 18, Pages 8670–8675.*
- 16-Ramalingan C., Balasubramanian S., Kabilan S., and Vasudevan M., (2004). Synthesis and study of antibacterial and antifungal activities of novel 1-[2-(benzoxazol-2-yl) ethoxy]-2,6-diarylpiperidin-4-ones. *Eur. J. Med. Chem. 2004; 39: 527–533.*
- 17-Pattusamy N., Fazlur-Rahman N., Fazlur-Rahman N., Selvaraj M. (2011). Environmentally benign one-pot synthesis and antimicrobial activity of 1-methyl-2,6-diarylpiperidin-4-ones. *Chemical Papers Volume 65, Issue 5, pp 743-746.*
- 18-Sameer R., Harshita R. (2010). An efficient synthesis of some substituted piperidin-4-one thiosemicarbazone derivatives as potential anticonvulsant under microwave irradiation Indian. *Journal of Chemistry Vol. 49B, pp. 547-553*
- 19-Hamo S. (2009). Synthesis of new piperidone heterocyclic derivatives and identification of their structure by spectroscopic methods., *Research J. Aleppo University Vol.67.*
- 20-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 Sciences.*
- 21-Hamo S. (2012). Synthesis of 1-allyl-3a-methyl- 3e-hydroxy-6e-(2-benzeyloxyphenyl) piperidone-4 and some its dervatives and characterized by ¹H-NMR, FT-IR spectroscopies and MS spectrometry. *Damascus University J. For Basic Sciences.*
- 22-Wysocka W. (1982). Hydrogenolytic Cleavage of C=O bond in 4-piperidone Derivatives. *Heterocycles, Vol.19, No.1, P.1-5.*
- 23-Stanishevski L. S., Quzikov A. E., Zvanok A. M., (1975). Stereochemistry of Reduction 3-oxe -4- piperidones and 3- oxetetrahydrothiopiran-4-ones. *J. Org. Chem. Vol.17, No.3, p.642-646.*