

اصطناع ودراسة الفعالية الحيوية لأوكسيمات وتيوسيمي

كاربازونات المشتقة من

6,2- ثنائي أريل -5,3- ثنائي متيل بيبيريدون-4

خلود حمك و فاروق قنديل و سامح حمو

قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة دمشق - سورية

تاريخ الإيداع 2011/06/01

قبل للنشر في 2011/10/17

الملخص

اصطنعت في هذا البحث بعض مشتقات البيبيريدون-4 وقد اصطنعت المركبات الآتية:
5,3- ثنائي متيل - 2 - (4-كلورو فنيل) -6- فنيل بيبيريدون-4 (I) ; 5,3- ثنائي متيل - 2 - (4-هيدروكسي فنيل) -6- فنيل بيبيريدون-4 (II) ; أوكسيم 5,3- ثنائي متيل - 2 - (4-كلورو فنيل) -6- فنيل بيبيريدون-4 (III) ; أوكسيم 5,3- ثنائي متيل - 2 - (4-هيدروكسي فنيل) -6- فنيل بيبيريدون-4 (IV) ; تيوسيمي كاربازون 5,3- ثنائي متيل - 2 - (4-كلورو فنيل) -6- فنيل بيبيريدون-4 (V) ; تيوسيمي كاربازون 5,3- ثنائي متيل - 2 - (4-هيدروكسي فنيل) -6- فنيل بيبيريدون-4 (VI).
وصفت المركبات المحضرة بمطيفيات: IR, LC-MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR.
اختبرت فعالية المركبات المحضرة جميعها ضد البكتيريا موجبة الغرام: *Staphylococcus epidermids* و *Staphylococcus aureus* وسالبة الغرام وهي: *Escherichia coli*, *Enterobacter* عند تراكيز: 100, 250, 500, 1000 ppm.
وقد أظهرت هذه المركبات فعالية جيدة ضد البكتيريا سالبة الغرام وموجبة الغرام.

الكلمات المفتاحية: البيبيريدون-4، أوكسيمات، تيوسيمي كاربازونات، الخصائص المضادة للبكتيريا، *Staphylococcus epidermids*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*.

Synthesis and study of antibacterial activity of oximes and thiosemicarbazones of 2,6-diaryl-3,5-diaryl-3,5-dimethylpiperidone-4

Kh. Hamak ; F. Kendil and S. Hamo

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

Received 01/06/2011

Accepted 17/10/2011

ABSTRACT

In the present study some derivatives of 2,6-diarylpiperidones-4 were synthesized and these compounds are:

2-(4-chlorophenyl)- 5, 3-dimethyl-6-phenylpiperidone -4

2-(4-hydroxyphenyl)- 5,3 -dimethyl-6-phenylpiperidone -4

2-(4-chlorophenyl)- 5, 3 -dimethyl-6-phenylpiperidinone -4- oxime

2-(4-hydroxyphenyl)- 5, 3 -dimethyl-6-phenylpiperidone -4- oxime

2-(2-(4-chlorophenyl)-5,3-dimethyl-6-phenylpiperidone-4-thiosemicarbazone
2-(2-(4-hydroxyphenyl)- 5,3-dimethyl-6-phenylpiperidone-4-thiosemicarbazone
characterized by IR, LC-MS and ^1H , ^{13}C -NMR spectra all compounds were screened for their antibacterial activity against gram positive bacteria: Staphylococcus. epidermids, Staphylococcus aureus and gram negative bacteria: Escherichia coli, Enterobacter at different concentration (100, 250, 500, 1000) ppm. these compounds show good activity against gram negative more than gram positive bacteria.

Keywords: Piperidone-4, thiosemicarbazones, oxime, Antibacterialactivity, E.coli, Enterobacter,. Staphylococcus. epidermids, Staphylococcus aureus.

المقدمة

أشارت التقارير الأولى إلى أهمية البيبيريدونات في امتلاكها لخصائص مسكنة للألم ومهدئة للجهاز العصبي المركزي ومضادة للالتهابات والسرطان ومبيدة للحشرات ومضادة للبكتيريا.

وتملك أوكسيمات وتيوسيمي كاربازونات البيبيريدونات زيادة في الفعالية عن مشتقات البيبيريدون مع خصائص مضادة للبكتيريا، وأشارت البحوث السابقة إلى أن الفعالية الحيوية للبيبيريدونات تتوافق مع وجود مستبدلات في المواقع 2, 3, 6 وقد وجد أن الفعالية الحيوية تكون ذات أهمية في المركبات التي تملك حلقات عطرية مستبدلة في المواقع 2, 6، نسبت الفعالية الحيوية أيضا إلى وجود زمير متبيلة في الموقع 2 [1, 2, 3].

هَدَفَ هذا البحث إلى اصطناع مجموعة جديدة من أوكسيمات وتيوسيمي كاربازونات المركب 6,2- ثنائي فنيل 5,3-ثنائي منيل البيبيريدون - 4 بتفاعل الأخير مع الهيدروكسيل أمين هيدروكلورايد وتيوسيمي كاربازيد على التوالي، وتحديد هوياتها بالطرائق الطيفية والفيزيائية، ودراسة الفعالية الحيوية لبعضها.

مواد البحث وطرائقه

المواد المستخدمة:

ثنائي اتيل كيتون (بنتانول-3)، بنزالدهيد، 4-كلوروبنزالدهيد، 4-هيدروكسي بنزالدهيد، هيدروكلورايد هيدروكسيل أمين، أسيتات الأمونيوم.
المحلات: إيتانول 99%، كلوروفورم 98%، أسيتون 95%، ميتانول 95%، خلات الاتيل 95%.

المواد كلها من إنتاج شركتي ميرك Merck وسيغما Sigma.

بكتيريا من نوع: Staphylococcus aureus, Staphylococcus, Enterobacter, Staphylococcus, epidermids, Escherichia coli من مخابر كلية العلوم - قسم الأحياء الدقيقة.

الأجهزة المستخدمة:

1- جهاز طيف الطنين النووي المغناطيسي (نموذج Avance من شركة Bruker الألمانية 300MHZ).

2- جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء الموصول بجهاز طيف الكتلة LC-MS نموذج من شركة Shimadzu اليابانية. الطور الحامل أسيتونتريل/ ميتانول/حمض النمل (10:30:60) نوع العمود C₁₈ (2.1mm × 15cm) حرارة العمود 40C⁰.

3- جهاز مطيافية الأشعة ما تحت الحمراء (FT-IR) نموذج (Jasco-300E).

- 4- سخانة كهربائية ذات محرك مغناطيسي من نوع Nuova Stirpate.
- 5- جهاز قياس درجة الانصهار Stuart انكليزي.
- 6- مبخر دوار Stuart انكليزي.
- 7- حاضنة من نوع memmert.
- 8- أتوكلاف من نوع Jsac-40.

1-اصطناع المركبات:

1-1: اصطناع مشتقات 6,2-ثنائي أريل البيبيريدون -4 (II,I):

يحل في (40 مل) إيتانول مطلقاً خلاص الأمونيوم (7.7غ، 100 ميلي مول) و(100ميلي مول) من الأدهيد [البنز الأدهيد مع 4-كلورو بنز الأدهيد (I) والبنز الأدهيد مع 4-هيدروكسي البنز الأدهيد (II)] و(100 ميلي مول من البنتانون -3. يسخن المزيج مع التحريك عند درجة الحرارة 60° مدة ساعة. يبرد المزيج ويضاف إليه (100 مل) من الإيتر الإيتلي. ترشح المواد غير المنحلة ويضاف إلى الرشاحة (14مل) من حمض كلور الماء المركز، فيتشكل راسب من هيدروكلوريد 6,2-ثنائي فنيل البيبيريدون-4، يرشح الراسب وتعاد بلورته من مزيج إيتانول- إيتر. يضاف إلى هيدروكلوريد البيبيريدون 50مل من الأسيتون لتشكيل معلق ثم يضاف محلول هيدروكسيد الأمونيوم المركز بالتقطيط، ويسكب المزيج بعد ذلك في 500 مل من الماء البارد. يرشح الراسب المتشكل وتعاد بلورته من الإيتانول. أعطت المركبات المحضرة جميعها نقطة واحدة على صفيحة TLC باستعمال مزيج كلوروفورم وخلاص الأتيل (4:6) [4].

2-1 اصطناع أوكسيمات مشتقات 5,3-ثنائي متيل 6,2-ثنائي أريل البيبيريدون-4

(IV,III):

يؤخذ (0.01 مول) من مشتق 3, 5-ثنائي متيل- 6,2-ثنائي أريل البيبيريدون - 4 و(0.01 مول) من هيدروكلوريد هيدروكسيل أمين، ويحل المزيج في (30 مل) من الإيتانول، ويقطر تقطيراً مرتداً مدة 3 ساعات، ثم يبرد ويسكب في الثلج المجروش، ويرشح الراسب ويغسل بالماء عدة مرات، ثم تعاد بلورته من الإيتانول المطلق [5]

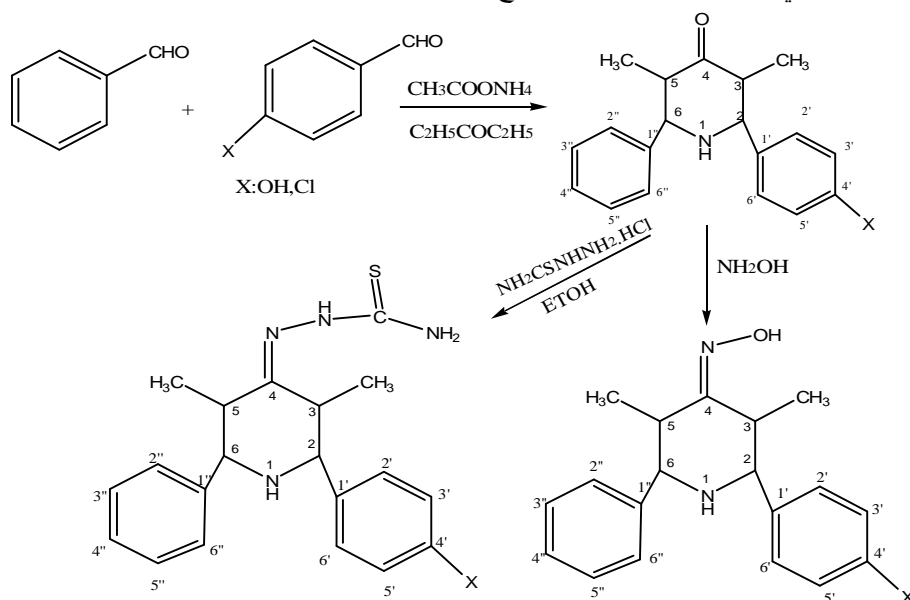
3-1 اصطناع تيوسيمي كاربازونات مشتقات 3, 5-ثنائي متيل 6,2-ثنائي أريل

البيبيريدون-4 (VI,V):

يحل (3.77 ميلي مول) من 3,5-ثنائي متيل 6,2-ثنائي أريل البيبيريدون - 4 في (20مل) من الميتانول. يغلى المحلول ويضاف إليه 2-3 قطرات من حمض كلور الماء، ثم يضاف (3.77 ميلي مول) من تيوسيمي كاربازيد.

يقطر المزيج تقطيراً مرتدّاً مدة 3-4 ساعات، ثم يبرد بعد ذلك إلى درجة حرارة الغرفة، ويسكب في الثلج المجروش. يفصل الراسب بالترشيح ويغسل بالماء المقطر وتعاد بلورته من الإيثانول [6]

وفيما يأتي مخطط تفاعلات الاصطناع:



يتضمن الجدول (1) الصيغ الجزيئية ودرجات الانصهار وقيم R_f والمردود للمركبات المحضرة

الجدول (1) الصيغ الجزيئية ودرجات الانصهار وقيم R_f والمردود للمركبات المحضرة

المركب	X	الصيغة الجزيئية	R_f	درجة الانصهار	المردود
I	Cl	$C_{19}H_{20}ONOCI$	0.82*	254^0C	80%
II	OH	$C_{19}H_{21}NO_2$	0.76*	134^0C	85%
III	Cl	$C_{19}H_{21}ClN_2O$	0.55**	77^0C	70%
IV	OH	$C_{19}H_{22}NO_2$	0.78**	140^0C	79%
V	Cl	$C_{20}H_{23}ClN_4S$	0.32***	183^0C	70%
VI	OH	$C_{20}H_{23}ClN_4S$	0.45***	138^0C	65%

R_f عينت R_f للمركبات المحضرة في مزيج من الكلوروفورم وخالات الأيثيل (3: 1)

R_f^{**} مزيج الكلوروفورم: ميثانول (1:4)

R_f^{***} مزيج الكلوروفورم: أسيتون (2:4)

النتائج والمناقشة

1-2 تشخيص المركبات:

1-1-2 المركب (I) 2-(4-كلورو فنييل)-5,3-ثنائي متيل-6-فنييل بيبيريديون-4:

IR:2933.35 cm^{-1} (C-H alkanes), 2629.23 cm^{-1} (C-H alkanes), 2416.50 cm^{-1} (C-H alkanes), 1724.28 cm^{-1} (C=O), 1455.73 cm^{-1} (C=C Ar), 1090.86 (C-CL), 697.96 cm^{-1} (=C-H Ar).

LC/MS:313(8.18%), 290(10.12%), 263(69.12%), 229(20.1%), 181(22.13%), 168(45.37%), 153(100%), 118(97.18%), 89(35.13%), 77(25%), 63(12.36%), 55(24%), 39(26%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.86(d,2CH₃), 2.50 (s,NH), 3.77 (m,2(CH-CH₃), 4.60 (d,2(CH-NH), 7.43-7.55(4CH,Ar), 7.84-7.90 (9CH,Ar). الشكل (1)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):11.06, 11.12(2CH₃), 46.44(C-3,C-5), 64.61(C-2), 65.48(C-6), 129.17(C-Ar), 129.67(C-Ar), 131.72(C-Ar), 133.96(C-Ar), 134.57(C-Ar), 205.26 (C- 4) الشكل (2)

2-1-2 المركب (II) 2-(4-هيدروكسي فنييل)-5,3-ثنائي متيل-6-فنييل

بيبيريديون-4:

IR:2975.48 cm^{-1} (C-H alkanes), 2884.64 cm^{-1} , 1702.71 cm^{-1} (C=O), 1455.20 cm^{-1} (C=C Ar), 697.96 cm^{-1} (=C-H Ar).

LC/MS:295(P.6.47%), 280(25.29%), 264(5.55%), 211(14.70%), 195(85.37%), 179(64.7%), 167(11.7%), 147(24.11%), 134(53.52%), 107(50.02%), 92(60.23%), 78(45.88%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.76(d,2CH₃), 2.50(m,2CH(CH₃)₂), 3.41(s,NH), 4.57(t,2(CH-NH) 7.43,7.55(CH,Ar)-OH), 7.84,7.90(CH,Ar), 10.08(OH-Ar). الشكل (3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):10.53(2CH₃), 52.07(C-3,C-5), 68.92(C-2,C-6), 115.35(C-3',C-5'), 127.75(C-Ar), 127.96(C-Ar), 128.51(C-Ar), 142.03(C-1',C-1''), 155.70(C-4'), 211.26(C=O) الشكل (4)

1-2- 3 المركب (III) أوكسيم 2-(4-كلوروفنيل)-5,3-ثنائي متيل-6-فنييل

بيبيريدون-4:

IR:3336.94 cm^{-1} (O-H), 2655.45 cm^{-1} (C-H alkanes), 2522.97 cm^{-1} (C-H alkanes), 1612.23 cm^{-1} (C=N), 1496.11 cm^{-1} (C=C Ar), 1088.31 cm^{-1} (C-CL),826.25 cm^{-1} (=C-H Ar).

LC/MS:328.5(12.54%), 315(27.27%), 299(10.12%), 255(12.03%), 299(13.04%), 225(9.02%), 218(8.56%), 195(7.58%), 177(25.63%), 157(5.69%), 149(100%), 135(7.89%), 121(5.69%), 105(6.35%), 93(9.09%), 76(5.36%), 65(11.36%), 50(4.54%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.864(d,2 CH_3), 2.09 (s,NH),2,82 (m,2(CH-CH_3), 3.66 (d,2(CH-NH) (7.28-7.49 (9CH,Ar),11.08(N-OH) . الشكل (5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):14.21 (2 CH_3), 42.77 (C-3),45.49(C-5), 61.14(C-2 ,C-6) 127.13, 127.46, 128.18, 128.36, 128.81, 127.03, 129.34, 140.86(C-Ar), 131.34 (C-Ar),140.42 (C-Ar),169.42(C-4) الشكل (6)

1-2- 4 المركب (IV) أوكسيم 2-(4-هيدروكسي فنييل)-5,3-ثنائي متيل-6-فنييل

بيبيريدون-4:

IR: 3330.56 cm^{-1} (O-H),2975.48 cm^{-1} (C-H alkanes),2884.64 cm^{-1} ,1610.23 cm^{-1} (C=N) ,1455.20 cm^{-1} (C=C Ar),697.96 cm^{-1} (=C-H Ar).

LC/MS:310(40%),295(100%),260(34%),222(26.6%),190(18.89%),172(18%), 134(16%),106 (8.5%),91(17.9%),65(45.7%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):1.17 (d,2 CH_3), 2.51(m,2 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.35(s,NH), 4.57(t,2(CH-NH) 7.43, 7.55(CH,Ar)-OH), 7.84,7.90(CH,Ar), 10.08(OH-Ar),11.13 (N-OH) الشكل (7)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):10.52(2 CH_3), 52.07(C-3,C-5) ,68.92(C-2,C-6), 115.35(C-3',C-5'), 127.75(C-Ar), 127.96(C-Ar), 128.51(C-Ar), 142.03(C-1',C-1''), 155.70(C-4'), 164.75(C=N). الشكل (8)

1-2- 5 المركب (V) تيوسيمي كاربازون 2-(4-كلورو فنييل)-5,3-ثنائي ميتيل

6-فنييل بيبيريديون-4

IR:3395.08 cm^{-1} , 3309.01 cm^{-1} , 3239.4 cm^{-1} , 3153.36 cm^{-1} , 2980.38 cm^{-1} , 1698.92 cm^{-1} ,1596.67 cm^{-1} ,1532.72 cm^{-1} , 148.97 cm^{-1} , 1292.75 cm^{-1} ,1089.63 cm^{-1} ,819.14 cm^{-1} ,754.87 cm^{-1} , 506.80 cm^{-1}

LC/MS:386.5(18.23%), 377(86.36%), 315(65.90%), 253(50%), 218(25%), 197(34.09%),177(22.72%), 149(100%),135(29.54%), 91(11.36%), 77(9.69%), 44(27.27%).

¹H-NMR (DMSO): 1.19 (d,2CH₃), 2.50(m, 2CH(CH₃)₂), 3.35(NH), 4.62(t,2(CH-NH), 7.28, 7.35, 7.40, 7.41, 7.43, 8.02, 8.10, 8.23, 8.26, (CH,Ar), 9.13(CS-NH₂),11.29(NH-CS). الشكل (9)

¹³C-NMR(DMSO): 14.25 (2CH₃), 42.89 (C-3),49.36(C-5),69.43(C-2,C-6), 127.77, 129.12, 129.16, 129.43, 130.28, 133.68, 134.68(C-Ar), 141.25, 142.66(C-1',C-1''), 163.4(C=N),178.39(C=S). الشكل (10)

1-2- 6 المركب (VI) تيوسيمي كاربازون 2- (4-هيدروكسي فنيل)-3,5- ثنائي متيل

6- فنيل بيبيريدون 4-

IR:3399.39cm⁻¹, 3308.14 cm⁻¹, 3239.27cm⁻¹, 3153.27cm⁻¹, 1596.20cm⁻¹, 1488.99cm⁻¹, 1456.43cm⁻¹, 1362.44cm⁻¹, 1291.97cm⁻¹, 818.29cm⁻¹, 697.93cm⁻¹, 512.00cm⁻¹

Lc-MS:368.5(16.27), 355(100%), 341(18.60%), 325(11.62%), 315(6.97%), 295(32.55%), 281(58.13%), 279(9.30%), 253(6.97%), 221(74.41%), 207(23.25%), 191(7.23%), 147(69.76%), 133(10.02%), 115(5.23%), 73(97.67%).

¹H-NMR: (DMSO):1.06(d,2CH₃),2.84 (m, 2CH(CH₃)₂), 3.36(NH), 3.57(t,2(CH-NH), 6.72, 6.74, 7.24, 7.26, 7.27, 7.29, 7.33, 7.35, 7.46, 7.48, 7.51, 7.53(C-Ar),9.34 (CS-NH₂),11.45(NH-CS). الشكل (11)

¹³C-NMR(DMSO):12.88(2CH₃), 51.30(C-3), 51.55(C-5), 68.52, 68.62(C-2,C-6), 115.36, 127.31, 167.23(C=N),181.45(C=S) الشكل (12)

نلاحظ اختفاء زمرة (C=O) في طيوف المركبات III, IV, V, VI التي ظهرت في المركبين I و II عند القيمة 1702.71,1724.28 cm⁻¹، وظهور زمرة (OH) عند القيمة 3336.94,3330.56 cm⁻¹ وزمرة (C=N) عند القيمة 1610.23,1612.23 cm⁻¹ للمركبين III و IV على التوالي؛ مما يدل على تشكل هذين المركبين، ونلاحظ ظهور عصابات عند 3309.01 cm⁻¹, 3239.48cm⁻¹, 3153.36 cm⁻¹ ونلاحظ في طيف ¹H-NMR ظهور عصابة امتصاص عند القيمة 11.13ppm العائدة للهيدروجين الأوكسيمي للمركبين III و IV ونلاحظ انزياح ذرة الكربون المرتبطة بذرة الأزوت في طيف ¹³C-NMR عند القيمة 156.44 للمركب III والقيمة 164.75 للمركب IV، مما يدل

على تشكل المركبين وظهور انزياح لذرة الكربون المرتبطة بذرة الكبريت عند القيمة 181.45,178.39 للمركبين V و VI على التوالي؛ مما يدل على تشكل هذين المركبين. [9,8,7]

2-2: دراسة الفعالية الحيوية للمركبات المحضرة:

درست الفعالية الحيوية للمركبات المدروسة ضد بكتيريا موجبة الغرام وهي: Staphylococcus aureus و Staphylococcus epidermids، وسالبة الغرام ومثالها Escherichia coli و Enterobacter حيث حضرت محاليل للمركبات المحضرة بأربعة تراكيز ppm 1000, 500, 250, 100 في ثنائي ميثيل سلفوكسيد DMSO، وقورنت النتائج بصادات حيوية، وهي Nitrofurantion و Trimethoprim و Gentamicin حيث جرى تنمية المستعمرات الجرثومية على المرق المغذي Nutrient broth مدة 24 ساعة

زرعت على أوساط نترتيت أغار، أخذت 3-4 مستعمرات وغمست في أنبوبة اختبار تحوي محلولاً فيزيولوجياً، ضبطت الكثافة باستعمال جهاز ماك فارلاند، غمست المساحة في المعلق الجرثومي وفرشت على سطح نترتيت أغار، وضعت أقراص دائرية معقمة من أوراق ترشيح واتمان أقطارها 6 ملم NOI بواسطة ملقط ملهب، قيس قطر الهالة الشفافة حول القرص [10]

أظهر المركب (VI) تيوسيمي كاربازون (2-4-كلورو فنييل) 3,5-ثنائي ميثيل-6-الببيبريدون-4 فعالية جيدة ضد السلالات البكتيرية الأربع المدروسة، وأظهر المركب IV فعالية عند التراكيز العالية ضد البكتيريا سالبة الغرام أكثر من موجبة الغرام، أما المركب (III) فقد أظهر فعالية عالية ضد Staphylococcus aureus، أما المركب (V) فلم يكن تأثيره واضحاً جداً في السلالات البكتيرية. ويمكن تلخيص النتائج بالجدولين (2,3) الآتيين:

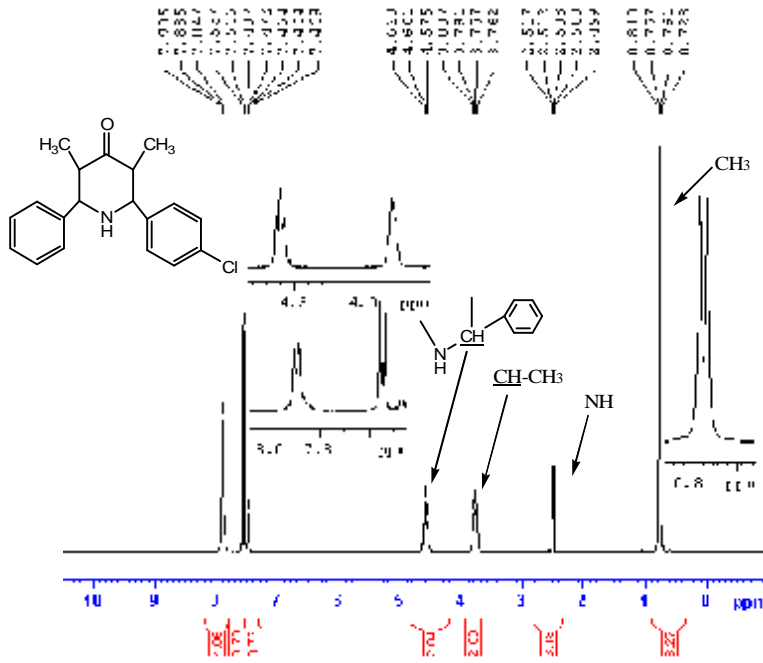
الجدول (2) الفعالية الحيوية للمركبين III و IV

المركبات	المركب IV				المركب III				Gentamicin	Nitrofurantion	Trimethoprim sulfamethoxarole
	100 ppm	250 ppm	500 ppm	1000 ppm	100 ppm	250 ppm	500 ppm	1000 ppm			
السلاسل الجرثومية	100 ppm	250 ppm	500 ppm	1000 ppm	100 ppm	250 ppm	500 ppm	1000 ppm	100,250,500, 1000ppm	100,250,500, 1000ppm	100,250,500, 1000ppm
E.Coli	+	+	+	+++	+	+	++	+	+++	+++	+++
Enterobacter	++	++	++	++	+	++	+	+	++++	++++	++++
Staph. Epidermidis	+	-	+	++	+	++	++	++	++++	++++	++++
Staph.aures	-	+	+	++	++	++	++	+++	++++	++++	++++

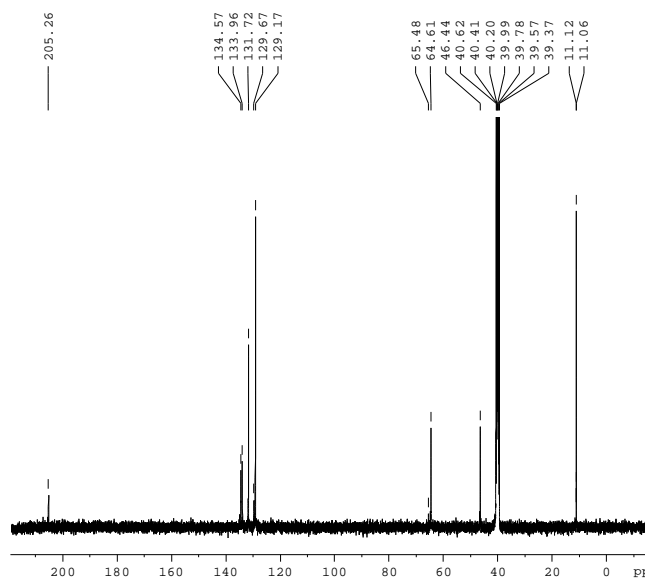
الجدول (3) الفعالية الحيوية للمركبين V و VI

المركبات	المركب V				المركب VI				Gentamicin	Nitrofurantion	Trimethoprim sulfamethoxarole
السلاسل الجرثومية	100 ppm	250 ppm	500 ppm	1000 ppm	100 ppm	250 ppm	500 ppm	1000 ppm	100,250,500, 1000ppm	100,250,500 1000ppm	100,250,500, 1000ppm
E.Coli	+	+	+	+	+	++	+++	+++	+++	++	+++
Enterobacter	-	+	+	+	+	++	+	+++	+++	+++	+++
Staph. Epidermidis	+	+	++	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++
Staph.aures	-	+	++	+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++

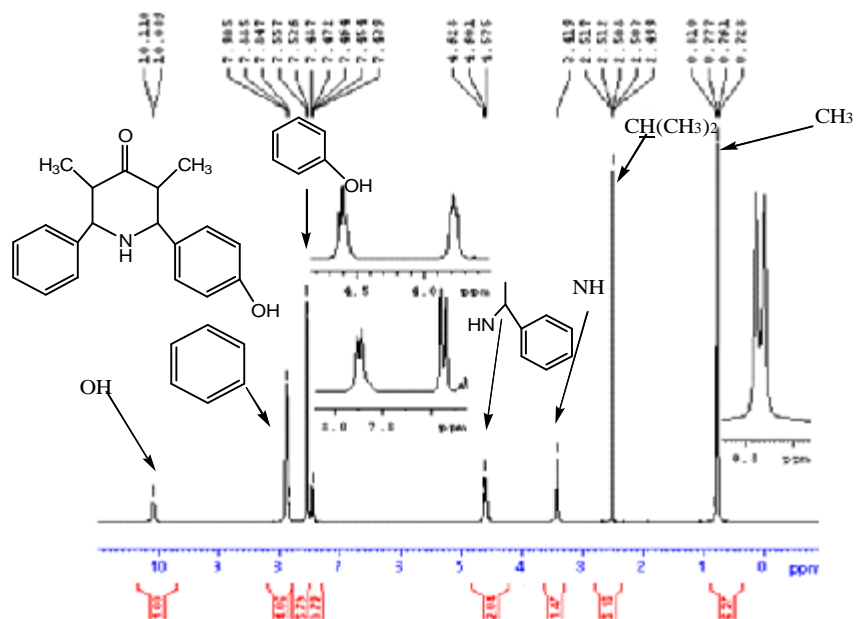
عالي الفعالية: (+,+,+,+), 13-14mm، قوي الفعالية: (+,+,+), 9-12mm، متوسط الفعالية: (+,+), 8-9 mm، ضعيف الفعالية: (+), 1mm، غير فعال: (-)



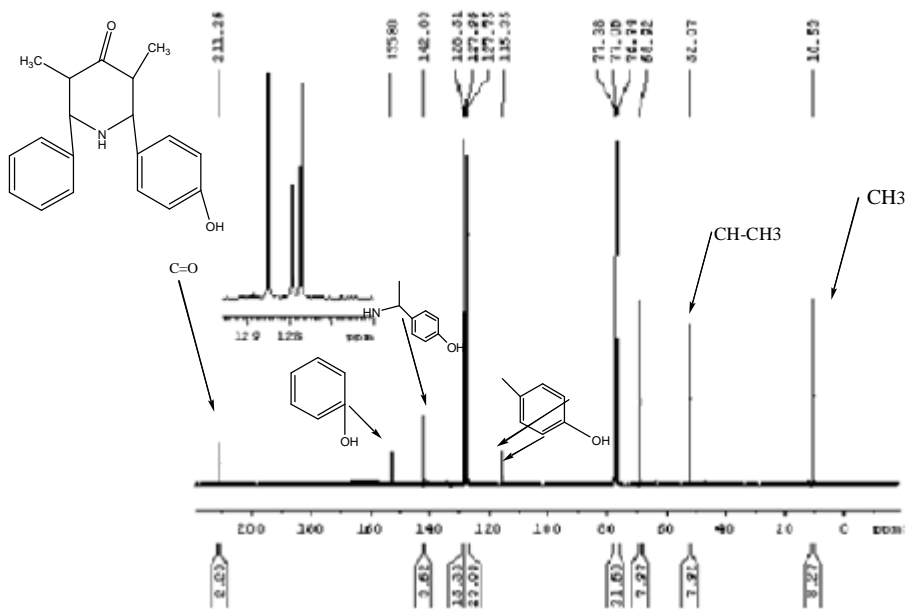
الشكل (1) طيف ¹H-NMR للمركب (I)



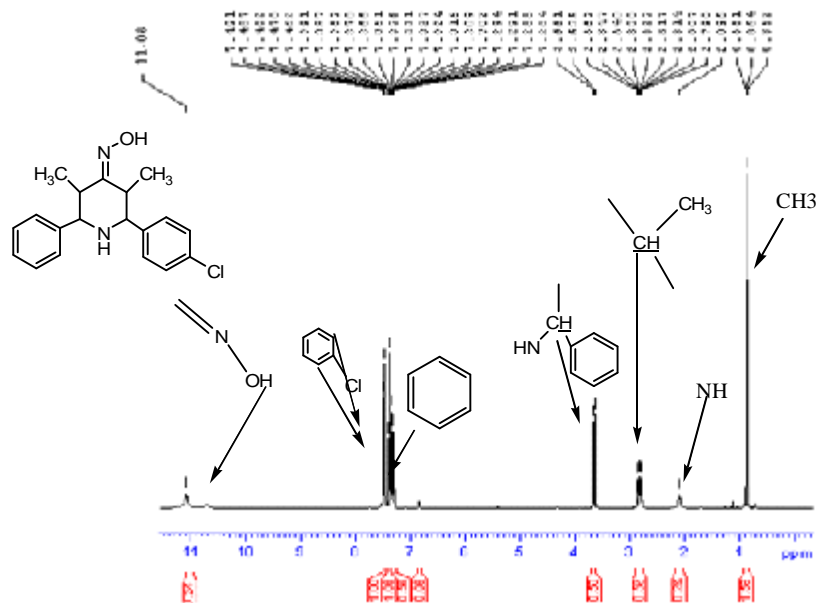
الشكل (2) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب (I)



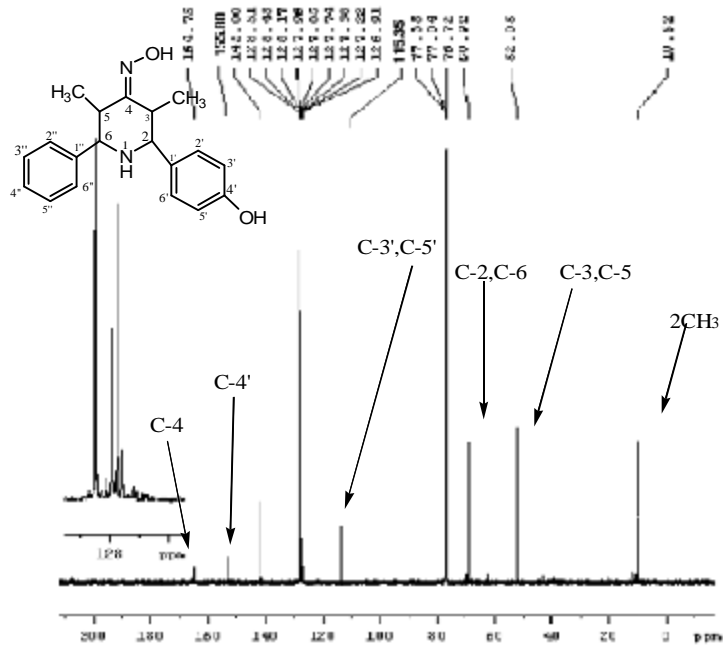
الشكل (3) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب (II)



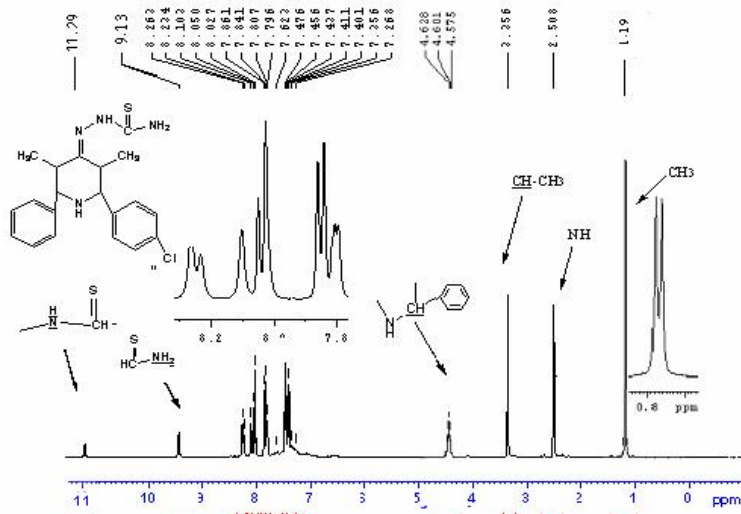
الشكل (4) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب (II)



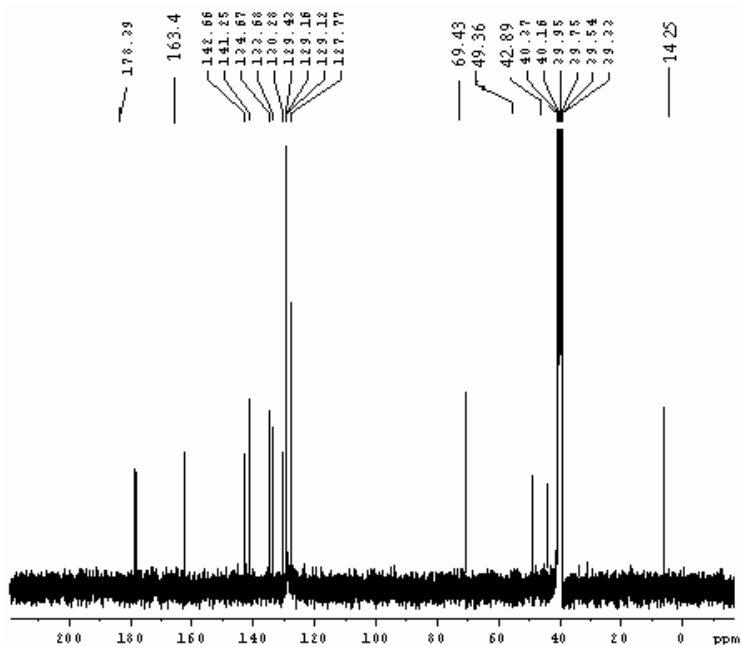
الشكل (5) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب (III)



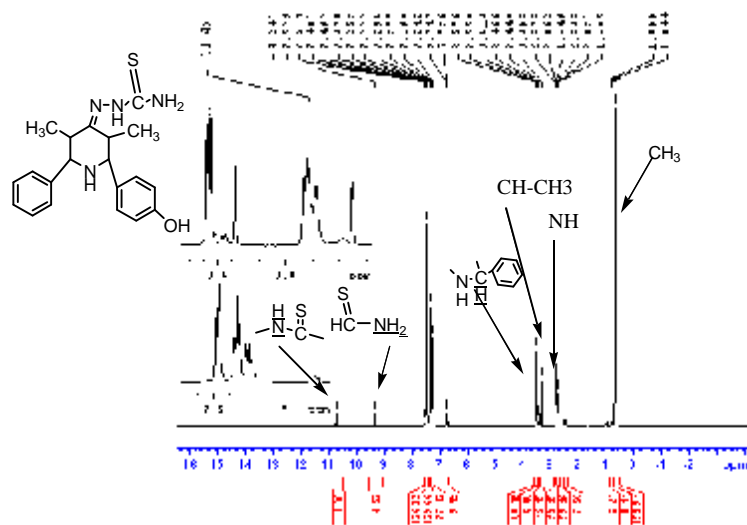
الشكل (8) طيف ^{13}C -NMR للمركب (VI)



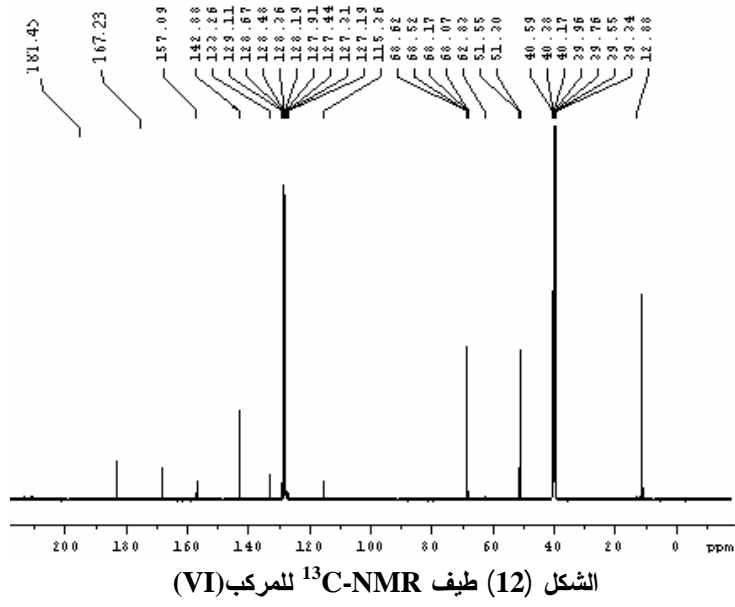
الشكل (9) طيف ^1H -NMR للمركب (V)



الشكل (10) طيف ^{13}C -NMR للمركب (V)



الشكل (11) طيف ^1H -NMR للمركب (VI)



المراجع REFERENCES

- 1- Natesh, R.; Anantharaman, V.; Raju, I.; Mandaleeswaran, A.; Pitchaimuthu, SH. and Seshaiyah, k, S. (2003). Synthesis and Biological Activities of 2,6-Diaryl-3-methyl-4-piperidone Derivatives. *Biol.Pharm. Bull.*, 26(2)188-193.
- 2- Laurence D. R., Bacharach A. L. (1964). *Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics*, Academic Press, New York, p.207.
- 3- Gillespie S. H. (1994). *Medical Microbiology* Butterworth Heinemann, Lodon, pp.234-237.
- 4- Noller CR, BaliahV. (1948). The preparation of Some Piperidine Derivatives by the Mannich Reaction. *J. Am Chem Soc* ,70:3853
- 5- Ramalingan, C., y. t. Park, S. Kabilan. (2006). Synthesis, stereochemistry, and antimicrobial evaluation of substituted piperidin-4-one oxime ethers, *European journal of Medicinal Chemistry*, 41pp:683-696.
- 6- Aridoss, G., Amirthaganesan, S., Kim, M, S. Jeong, Y, T. (2009). Synthesis, Spectral and biological evaluation of some new thiazolidinones and thiazoles based on t-3-alkyl-r-2,c-6-diarylpiperidin-4-ones . pp:345-365.
- 7- Silverstei; Webster F. (1998). *Spectroscopic Identification of organic compounds*, John wiley & Sons, New York.
- 8- Silverstei.; Webs F. (1996). *Spectrometric identification of organic compound*, 6th Ed., John wiley & Sons, New York
- 9- Dfield, L., Sternhell, R., Kalman, S., J. (2008). *Organic structures From Spectra* , 4th Ed., John wiley & Sons, New York
- 10-Longa, S. D.; Ascone, I.; Biancoconi, A. 1996. Synthesis and Biological Activities of 2,6-Diaryl-3-methyl-4-piperidone Derivatives., *J. Biol. chem.*, 271,21025