اصطناع ودراسة الفعالية الحيوية لمركبات تيوسيمي كاربازونات N-متيل -6,2- ثنائي فنيل بيبيريدون-4

خلود حمك و فاروق قنديل و سامح حمو

قسم الكيمياء ـ كلية العلوم ـ جامعة دمشق ـ سورية

تاريخ الإيداع 2010/09/01

قبل للنشر في 2011/01/24

الملخّص

تم في هذا البحث اصطناع مشتقات مركبات البيبيريدون-4 وقد حضرت المركبات الآتية:

5,3- ثنائي متيل- N- متيل - 6,2- ثنائي فنيل بيبيريدون-4 - تيوسيمي كاربازون.

5,3- ثنائي ايتيل- N - متيل- 6,2- ثنائي فنيل بيبيريدون-4 - تيوسيمي كاربازون.

5,3- ثنائي متيل- N- متيل - 6,2- ثنائي (4-ميتوكسي فنيل) بيبيريدون-4 - تيوسيمي كاربازون.

5,3- ثنائي ايتيل- N- متيل - 6,2- ثنائي (4-ميتوكسي فنيل) بيبيريدون-4 - تيوسيمي كاربازون

ووصفت المركبات المحضرة بتقانة IR,LC-MS,^{1}H-NMR,^{13}C-NMR.

اختبرت فعالية المركبات المحضرة جميعها ضد البكتيريا موجبة الغرام: Bacillus,subtilis وسالبة الغرام: Escherichia coli عند تراكيز: 1000, 500, 250, 100 ppm.

أظهرت هذه المركبات فعالية جيدة ضد البكتيريا موجبة الغرام أكثر من البكتيريا سالبة الغرام.

الكلمات المفتاحية: البيبيريدون-4، تيوسيمي كاربازونـات، الخـصائص المـضادة للبكتيريا.

Synthesis And Study of Antibacterial Activities of Some N-methyl-2,6-Diarylpiperidin-4-one Thiosemicarbazones

KH. Hamak, F.Kandil and S. Hamo
Department of Chemistry- Faculty of Science- Damascus University- Syria

Received 01/09/2010
Accepted 24/01/2011

ABSTRACT

In the present study new series of N-methy -2,6- diarylpiperidones -4 thiosemicarbazones were synthesized and these compounds are:

3,5-Dimethyl-2,6-diphenyl piperidone-4-thiosemicarbazone.

3,5-Diethyl -2,6-diphenyl piperidone-4-thiosemicarbazone

3,5-Dimethyl-2,6-Di (4-methoxyphenyl)piperidone-4-thiosemicarbazone

3,5-Diethyl-2,6- Di (4-methoxyphenyl) piperidone-4-thiosemicarbazone

Characterized by IR,LC-MS and ^{1}H,^{13}C-NMR spectra all compounds were screened for their antibacterial activity against gram positive bacteria :Bacillus subtilis and gram negative bacteria :Escherichia coli at different concentration (1000, 500, 250, 100) ppm. These compounds show good activity against gram positive more than gram negative bacteria.

Key words: Piperidone-4, Thiosemicarbazones, Antibacterialactivity, E.coli, Bacillus subtilis.

مقدمة

زاد في السنوات الأخيرة الاهتمام باصطناع مركبات فعالة حيوياً في مجال الكيميـاء الحلقية غير المتجانسة، ومن بين عائلة المركبات الحلقية غير المتجانسة المركبات الحلقية المحتوية على النتروجين وخاصة البيبيريدون-4، واحتمال امتلاكها لأهمية كبيرة بـسبب فعاليتها الحيوية المضادة للحمى و الأورام والجراثيم والالتهابـات والـسرطان والمبيـدة للحشرات، وكذلك فعاليتها المسكنة للألم والمهدئة للجهاز العصبي المركزي. وفي دراسة قام بها Prostakov,Gaivoronskaya[1] استخدم البيبيريدون-4 كمادة وسـطية فـي اصطناع عدة مركبات فعالة فيزيولوجياً.

ويمكن أن نلاحظ بنية نوى البيبيريدون في كثير من الفلويدات الطبيعية، ولاسيما التي تملك فعالية حيوية فقد استرعت مركبات كهذه انتباه الباحثين فصنعوا العديد منها ودرسوا فعاليتها الحيوية[2]. هدفَ هذا البحث إلى اصطناع حلقات بيبيريدونية جديدة، وتحـضير مشتقات N– متيل تيوسيمي كربازونات جديدة منها، وتحديد هوياتها بـالطرائق الطيفيـة والفيزيائية، ودراسة الفعالية الحيوية لبعضها.

مواد البحث وطرائقه

المواد المستخدمة:

كيتونات: البنتانون-3، الهبتانون-4، ألدهيدات: البنزألدهيد، ميتوكسي البنزألدهيد بـود الميتيل، تيوسيمي كاربازيد، أسيتات الأمونيوم.

محلات: الإيتانول 99%، خلات الإيتيل 98%، الكلوروفورم 98%، الأسيتون95%، البنزن، تولوين.

المواد جميعها من إنتاج شركة ميرك وسيغما

بكتيريا من نوع: Bacillus subtilis وEscherichia coli من مخابر كلية العلـوم في قسم الأحياء الدقيقة.

لأجهزة المستخدمة:

1-جهـاز طيـف الطنـين النـووي المغناطيـسي (نمـوذج Avance مـن شـركة Brucker الألمانية 400MHZ).

2-جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء الموصول بجهاز طيف الكتلـة LC-MS نمـوذج مـن شـركة Shimadzo اليابانيـة. الطـور الحامـل الأسـيتونتريل/ الميتانول/حمض النمل 10/30/60 نوع العمـود C18 (2.1mm ×15cm) حـرارة العمود 40C0.

3- جهاز الأشعة ما تحت الحمراء (FT-IR) نموذج (Jasco-300E).
4- سخانة كهربائية ذات محرك مغناطيسي من نوع Nuova Stirpate.
5- جهاز قياس درجة الأنصهار Stauart انكليزي.
6- مبخر دوار Stauart انكليزي.
7-حاضنة من نوع memmert.
8- أتوكلاف من نوع Jsac-40.

اصطناع المركبات:

1- اصطناع مركبات 6,2- ثنائي فنيل البيبيريدون -4 (I, II,III, IV):

يحل في 40 مل إيتانول مطلق 7.7غ أسيتات الأمونيوم و200 ميلي مول من الألدهيد [البنزألدهيد، أو ميتوكسي البنزألدهيد] و100ميلي مول من الكيتون [البنتانون-3، أو الهبتانون-4]. يسخن المزيج مع التحريك عند درجة الحرارة 600C مدة 1 ساعة. يبرد المزيج ويضاف إليه 100 مل من الإيتر الإيتيلي. 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 في مزيج إيتانول–إيتر.

يضاف إلى الهيدروكلوريد 50مل من الأسيتون، ثم يضاف بالتنقيط ماءات الأمونيوم المركزة، ويسكب المزيج بعد ذلك في 500مل من الماء البارد. يرشح الراسب المتشكل وتعاد بلورته في الإيتانول. أعطت المركبات المحضرة جميعها نقطة واحدة على صفيحة TLC باستعمال مزيج الكلوروفورم وخلات الأتيل (2:3).

2- اصطناع N- متيل، 6,2 - ثنائي فنيل البيبيريدون-4 (V، VI، VII VIII):

يحل 3.77 ميلي مول من 6,2- ثنائي فنيل البيبيريدون-4، و7.5ميلي مول من كربونات البوتاسيوم اللامائية و5.65 ميلي مول من يوديد المتيل في 20مل من الأسيتون.

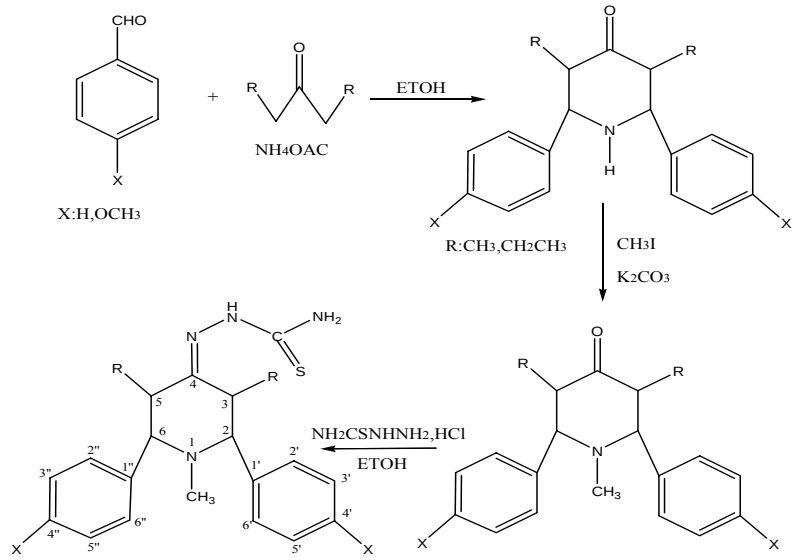
يسخن المزيج تسخيناً مرتداً مدة 3 ساعات على حمام مائي، يفصل الأسيتون والزيادة من يوديدالمتيل بالتسخين تحت ضغط مخفف. يمدد المتبقي بالماء، ثم يعالج بالأمونيا فيتشكل راسب من N– متيل -6,2-ثنائي فنيل البيبيريدون-4. تعاد بلورته في الإيتانول.

3- اصطناع تيوسيمي كاربازونات N- متيل- 6,2- ثنائي فنيل البيبيريدون —4 (IX,X, XI, XII):

يحل 3.77 ميلي مول من N-متيل -6,2- ثنائي فنيل 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.

يسخن المزيج تسخيناً مرتداً مدة 3-4 ساعات، يبرد المزيج بعد ذلك إلى درجة حرارة الغرفة، ثم يسكب في الثلج المجروش . يفصل الراسب بالترشيح ويغسل بالماء المقط ـ ر، وتعاد بلورته في الإيتانول [3 ,5,4] .

وفيما يأتي مخطط تفاعلات الاصطناع:



ويتضمن الجدول (1) الصيغ الجزيئية ودرجات الانصهار وقيم R_f و المردود

الجدول (1)

المركب	R	X	N-Y	الصيغة الجزيئية	R_f	درجة الأنصهار	المردود
I	CH_3	H	H	$C_{19}H_{21}NO$	* 0.62	140^0C	80%
II	CH_2CH_3	H	H	$C_{21}H_{25}NO$	* 0.55	180^0C	75%
III	CH_3	OCH_3	H	$C_{21}H_{25}NO_3$	* 0.28	160^0C	80%
IV	CH_2CH_3	OCH_3	H	$C_{23}H_{29}NO_3$	* 0.15	148^0C	65%
V	CH_3	H	CH_3	$C_{20}H_{23}NO$	** 0.35	196^0C	70%
VI	CH_2CH_3	H	CH_3	$C_{22}H_{27}NO$	** 0.90	235^0C	75%
VII	CH_3	OCH_3	CH_3	$C_{22}H_{27}NO_3$	** 0.42	133^0C	89%
VIII	CH_2CH_3	OCH_3	CH_3	$C_{24}H_{31}NO_3$	** 0.65	174^0C	80%
IX	CH_3	H	CH_3	$C_{21}H_{26}N_4S$	***0.65	165^0C	75%
X	CH_2CH_3	H	CH_3	$C_{23}H_{30}N_4S$	***0.77	214^0C	82%
XI	CH_3	OCH_3	CH_3	$C_{23}H_{30}N_4O_2S$	***0.69	163^0C	83%
XII	CH_2CH_3	OCH_3	CH_3	$C_{25}H_{34}N_4O_2S$	***0.73	171^0C	72%

*R_f :عينت R_f للمركبات المحضرة في مزيج من الكلوروفورم وخلات الأتيل (3:1)

R_f:مزيج الكلوروفورم:ميتانول (1:4) *R_f : مزيج الكلوروفورم: أسيتون (2:4)

النتائج والمنافشة

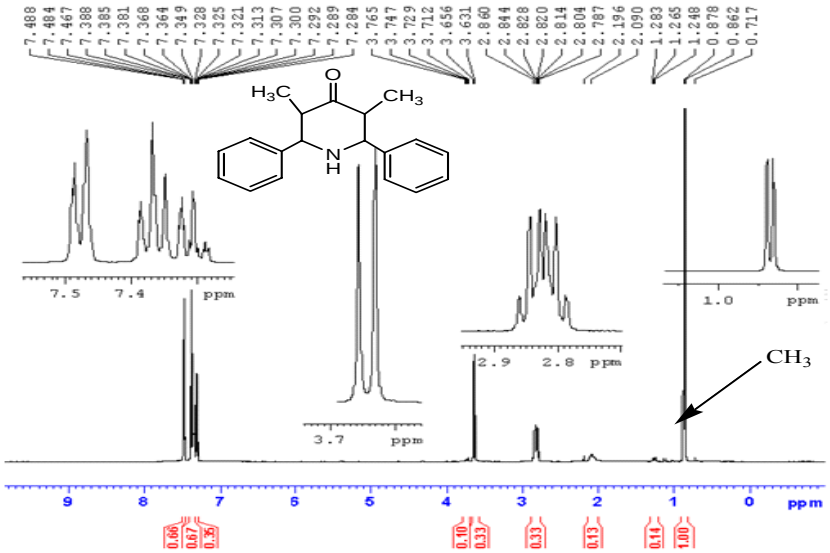
تحديد بنى المركبات

1- المركب(I) 5,3- ثنائي متيل 6,2- ثنائي فنيل البيبيريدون—4 :

IR:3307.68 cm^{-1} (N-H),2829.70 cm^{-1} (C-H alkanes),1703.16 cm^{-1} (C=O),1455.70 cm^{-1} (C=CAr),1275.27 cm^{-1} (C-N),758.96 cm^{-1},697.65 cm^{-1} (C-HAr)

MS:m/e:279(P,25.45%),118(100%),222(10.30%),194(88.4%),133(45.4%),106(39.39%),146(26.06%),165(7.87%),91(44.24%), 77(24.84%),65(13.93%),51(16.36%),39(15.75%)

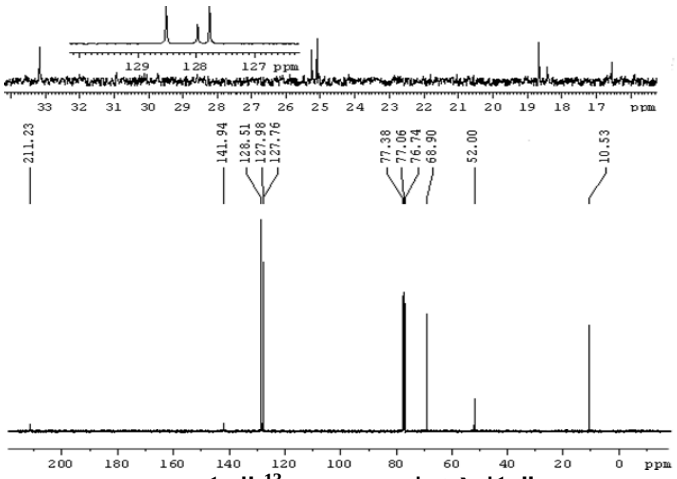
^{1}H-NMR ($CDCL_3$,400MHZ): δ/PPm:0.84 (d,6H,$2CH_3$), 2.17(s,1H,NH), 2.82(m,2H,CN-CH-CH_3), 3.63 (d,2H,NH-CH-Ar), 7.32-7.48(m,10H,Ar). **الشكل (1)**



الشكل (1) طيف ^{1}H-NMR للمركب I

^{13}C-NMR:($CDCL_3$,400MHZ):

δ/PPm: 10.53(2CH3), 52(C-3,C-5), 68.90(C-2,C-6),127.76(C-4',C-4") ,127.98(C-2',C-2",C-6',C-6"), 128.51(C-3',C-3",C-5',C-5"), 141.94 (C-1',C-1"),211.23(C-4) **الشكل (2)**



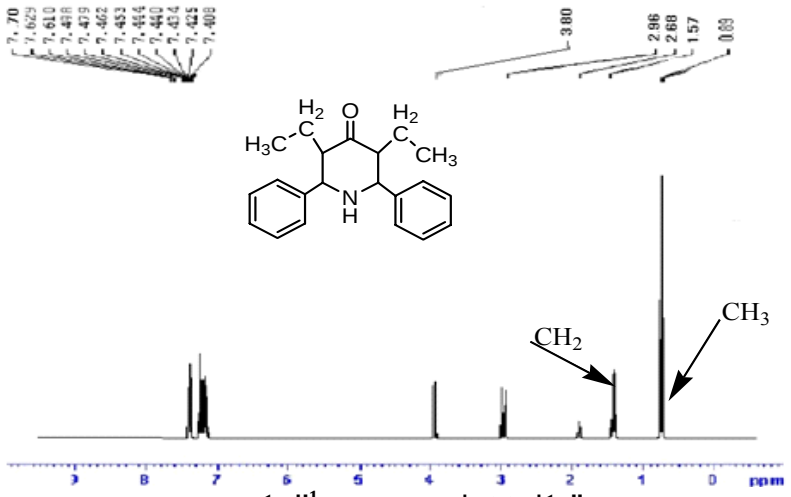
الشكل (2) طيف ^{13}C-NMR للمركب I

2- المركب (II) 5,3- ثنائي إيتيل 6,2- ثنائي فنيل البيبيريدون—4:

IR:3310.45 cm^{-1}(N-H), 2555.38 cm^{-1}(C-Halkanes), 1715.29 cm^{-1}(C=O), 1448.61cm^{-1}(C=C Ar),1265.88 cm^{-1}(C-N),759.03 cm^{-1},697.69 cm^{-1}(C-H Ar)

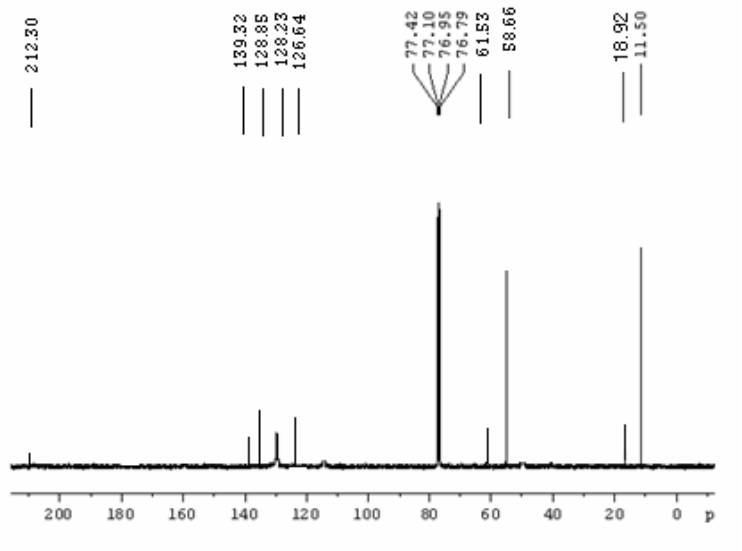
MS:m/e: 307(P,15.21), 294(100%), 280(89.13%), 141(10.12), 129(19.5), 111(15.21%)97(86.95%), 79(26.08%), 65(32.60%).

^{1}H-NMR: ($CDCL_3$,400MHZ): δ/PPm:0.89 (t,6H,$2CH_3$), 1.57 (m,4H,$\underline{CH_2}CH_3$) 2.68 (s,H,NH), 2.96 (m,2H,$\underline{CH}CH_2CH_3$), 3.80 (d,2H,NH-CH-Ar), 7.40-70.70 (m,10H,Ar) **الشكل (3)**



الشكل (3) طيف ^{1}H-NMR للمركب II

^{13}C-NMR: (CDCL3,400MHZ): 11.40(2CH3), 18.92(2CH_2CH_3), 58.66 (C-3,C-5), 61.53 (C-2,C-6), 126.64 (C-4',C-4"), 128.29 (C-3',C-3",C-5',C-5"),128.85(C-2',C-2",C-6',C-6"),139.32(C-1',C-1"), 212.30 (C-4). **الشكل (4)**



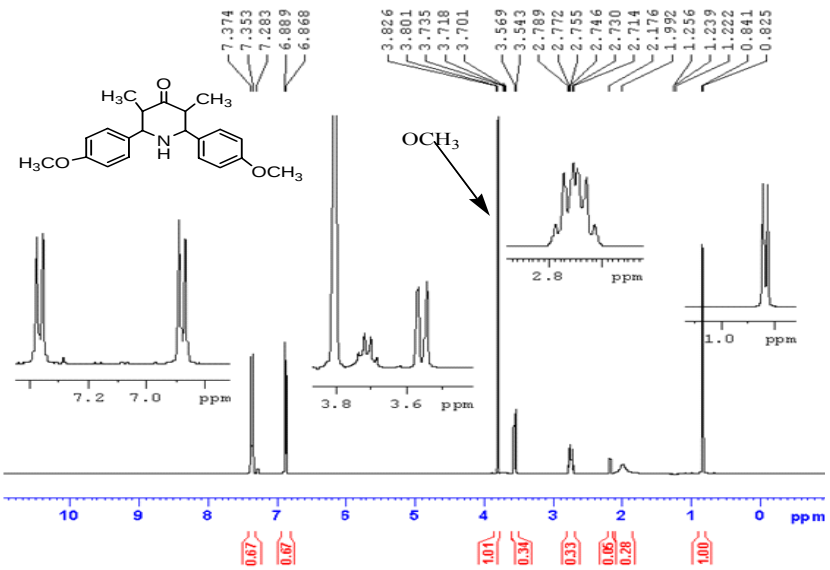
الشكل (4) طيف ^{1}H-NMR للمركب II

3- المركب (III) 5,3- ثنائي متيل 6,2- ثنائي (4'-ميتوكسي فنيل البيبيريدون-4):

IR: 3315.75 cm^{-1}(N-H), 2932.25 cm^{-1}(C-H alkane), 1700.50 cm^{-1} (C=O), 1511.02 cm^{-1}(C=CAr), 1255.75 cm^{-1}(C-N), 1235.69 cm^{-1}(C-O), 829.89,649.50 cm^{-1} (=C-H bending)

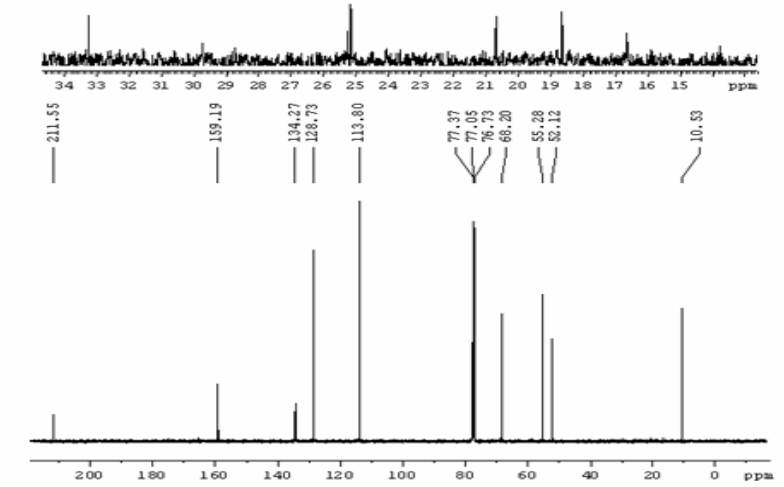
MS: m/e: 339 (P,29.10%), 282 (10.5%), 254 (40.15%), 175 (20.16%), 148 (100%), 134 (17.18%), 121 (15.13%), 105 (9%), 77 (16.15%), 91 (17.15%), 55 (16.15%), 36 (25.14).

^{1}H-NMR: ($CDCL_3$,400MHZ): δ/PPm: 0.84 (d,6H,2CH_3), 1.99 (s,1H,NH) 2.75 (m,2H,CH-CH_3), 3.56 (d,2H,NH-CH-Ar), 3.80 (s,6H,2O-CH_3), 6.88(d,4H,Ar), 7.22 (d,4H,Ar). **الشكل(5)**



الشكل (5) طيف ^{1}H-NMR للمركبIII

^{13}C-NMR: ($CDCL_3$, 400MHZ); δ/PPm: 10.2($2CH_3$), 52.12($2CHCH_3$), 55.28 ($2O\text{-}CH_3$), 68.28 (2NH-CH-Ar), 113.80 (C-3',C-3",C-5',C-5"), 128.73 (C-2', C-2",C-6',C-6") 134.24 (C-1',C-1"), 165.37 (C-4',C-4"), C=O(211.55). **الشكل(6)**



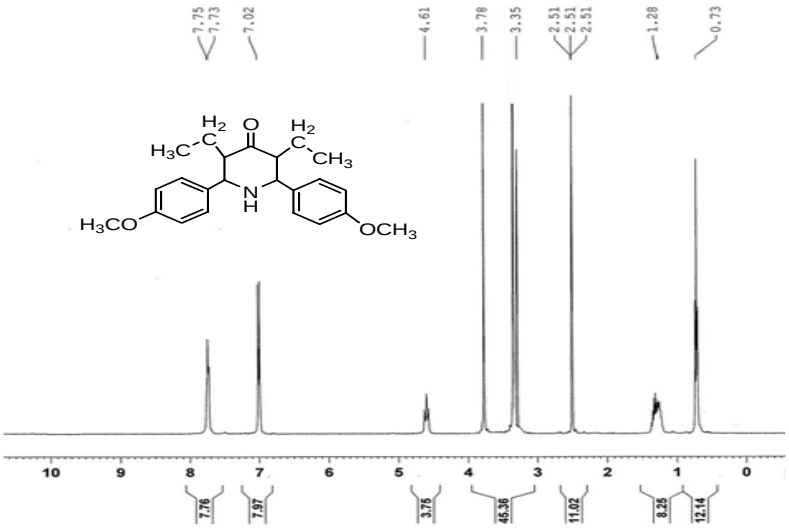
الشكل (6) طيف ^{13}C-NMR للمركب III

4- المركب(IV) 5,3- ثنائي اتيل 6,2- ثنائي (4'-ميتوكسي فنيل البيبيريدون-4):

IR: 3320.17 cm^{-1}(N-H), 2640.24 cm^{-1} (C-H alkanes), 1714.21 cm^{-1} (C=O), 1600.24(C=CAr), 1253.45 cm^{-1} (C-N), 1247.77 cm^{-1} (C-O), 835.61 cm^{-1} (=C-H Ar bending).

MS:m/e: 367 (P,10.12%), 294(100%), 280(97.82%), 129(17.39%), 111(13.04%), 97(86.95%), 79(30.43%), 65(43.47%) .

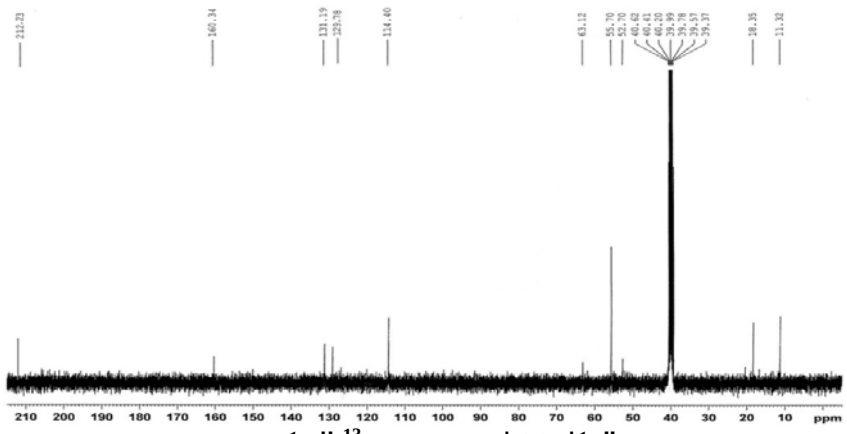
^{1}H-NMR($CDCL_3$,400 MHZ): δ/PPm:0.73 (t,6H,$2CH_3$), 1.28 (m,4H,$\underline{CH_2}CH_3$), 2.51(s,1H,NH), 3.35 (d,2H, $C\underline{H}$-CH_2CH_3) 3.78(s,6H,2O-$C\underline{H_3}$) 4.61(t,2H,2(NO)N-$\underline{CH}$-Ar), 7.02 (d,4H,Ar), 7.73 (d,4H,Ar). **الشكل(7)**



الشكل (7)طيف ^{1}H-NMR للمركبIV

^{13}C-NMR:($CDCL_3$,400MHZ):

δ/PPm:11.32 ($2CH_3$), 18.35 ($2\underline{CH_2}CH_3$), 52.70 (C-3,C-5), 55.70 (2O-CH3), 63.12 (C-2,C-6), 114.40 (C-3',C-3",C-4',C-4"), 129.78 (C-2',C-2",C-6',C-6"), 131.19 (C-1',C-1"), 160.34 (C-4',C-4"), 212.23 (C-4) **الشكل(8)**



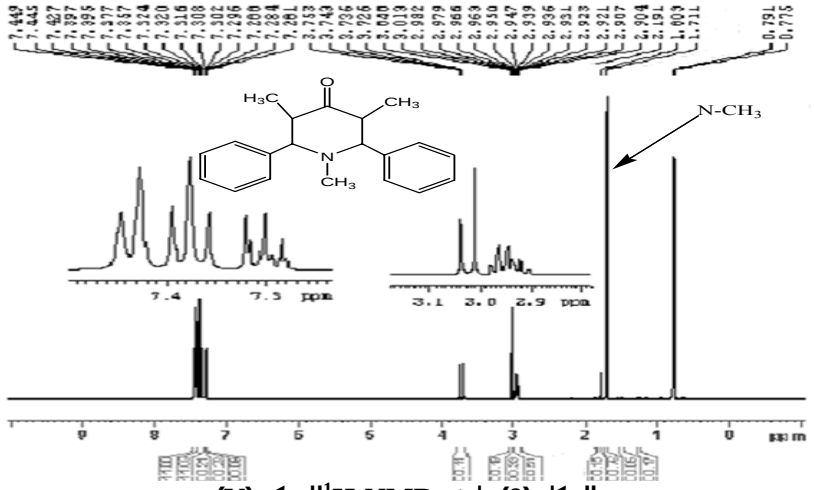
الشكل (8)طيف ^{13}C-NMR للمركب IV

5- المركب (V) 5,3- ثنائي متيل N– متيل 6,2-ثنائي فنيل البيبيريدون-4:

IR: 2879.94 cm^{-1}(C-H alkanes),1715.17 cm^{-1}(C=O)758.96, 697.65 cm^{-1}(=C-H Ar)

MS:m/e: 293(P,32.60%), 280(45.65%), 146(19.12%), 143(21.73%), 115 (19.22%), 100(34.78%), 83(100%).

^{1}H-NMR ($CDCL_3$,400 MHZ): δ/PPm:0.79(d,6H,$2CH_3$), 1.71 (s,3H,N-CH_3), 2.94 (m,2H,CH-CH_3), 3.72 (d,2H,CH_3-N-CH-Ar), 7.44-7.28 (m,10H,Ar) **الشكل(9)**



الشكل (9) طيف ^{1}H-NMR للمركب(V)

6- المركب (VI) 5,3- ثنائي إتيل N- متيل 6,2- ثنائي فنيل البيبيريدون -4:

IR: 2845.51 cm^{-1}, 2821.40, 2845.51 cm^{-1} (C-H alkane), 1711.24 cm^{-1}(C=O), 1425.03cm- ^{1}(C=CAr),700.46 cm^{-1}(=C-H Ar)

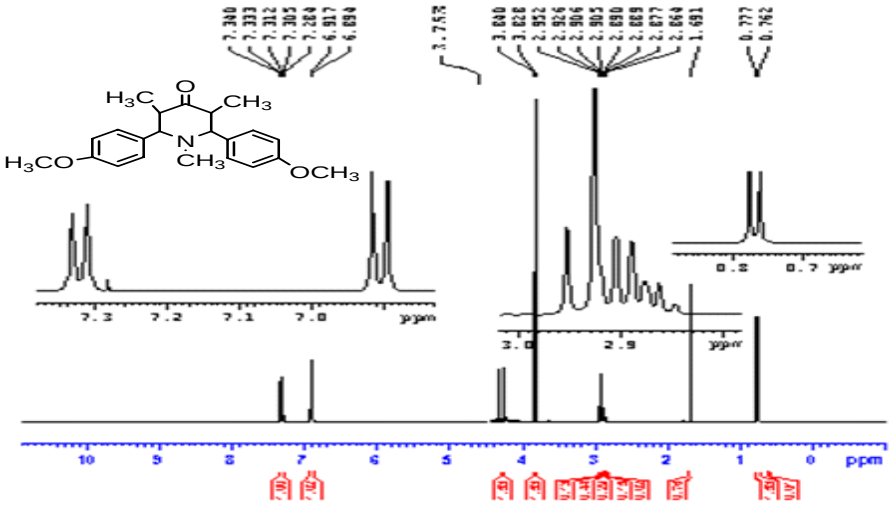
MS: m/e:321(P,20,21%), 275(56.42%), 180(16.35%), 119(44.36%), 100(30.52%), 83(100%)

7- المركب (VII) 5,3- ثنائي متيل N- متيـل6,2- ثنـائي (4'-ميتوكـسي فنيـل البيبيريدون -4):

IR: 2989.80cm^{-1} 2989.80cm^{-1} (C-H alkanes), 1704.52cm^{-1} (C=O),1508.02 cm^{-1} (C=C Ar), 1233.72 cm^{-1}(C-O), 833.13cm^{-1}(C=H).

MS:m/e:353(P,10.12%), 321(36.95), 294(15.21%), 280(43.47%), 142(32.60%), 128(17.39%),115(15.21), 100(39.13%), 83(100%)

^{1}H-NMR ($CDCL_3$,400 MHZ): δ/PPm 0.77 (d,2CH_3,6H), 1.69 (d,CH_3,3H), 2.90 (m,C<u>H</u>-CH3,2H), 3.75 (d,2CH-Ar,2H), 3.82 (s,OCH_3,6H) **الشكل(10)**



الشكل (10)طيف ^{1}H-NMR للمركب(VII)

8- المركب (VIII) 5,3- ثنائي إتيـل N- متيـل6,2- ثنـائي (4'-ميتوكـسي فنيـل البيبيريدون -4):

IR: 2959.57 cm^{-1}(C-H alkane), 1714.21 cm^{-1}(C=O),1516.67cm^{-1} (C=C Ar),1247.77 cm^{-1}(C-O),835.61 cm^{-1}(=C-H).

MS: m/e: 82 (P,41.66%), 308(16.66%), 213(14.58%), 106(45.83%), 97 (97.91%), 89 (41.66%), 65 (89.58%)

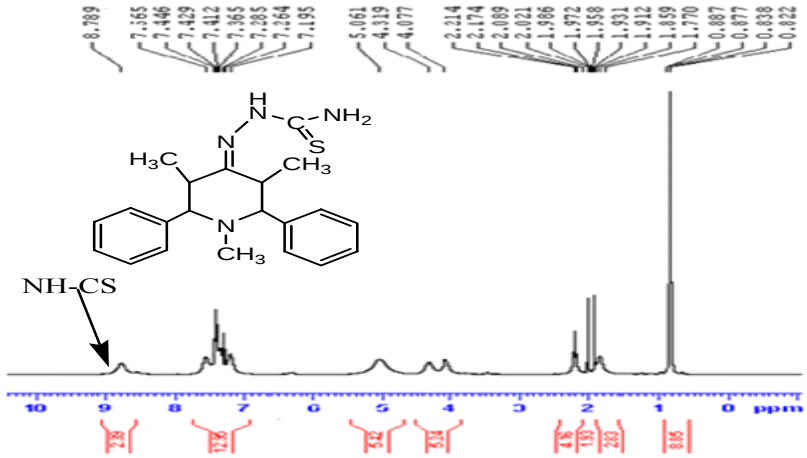
9- المركب (IX) تيوسيمي كاربازون N- **متيل 5,3- ثنائي متيـل 6,2-ثنـائي فنيـل البيبيريدون—4:**

Yield: (75%), m.p: (165 ^{0}C), Empirical formula: ($C_{21}H_{26}N_4S$), M.Wt: (366).

IR: 3161.80 cm^{-1}(NH_2), 2381.32 cm^{-1}(C-H alkanes),1612.23 cm^{-1} (C=S), 1609.78 cm^{-1}(C=N), 1500.04 cm^{-1} (C=C)1275.27 cm^{-1}(C-N), 981.4 cm^{-1}(=C-H Ar)

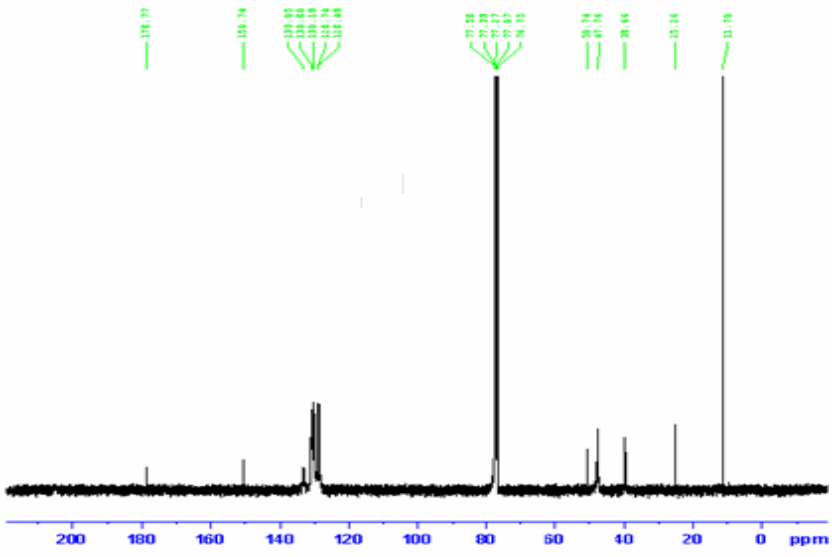
MS:m/e(366,10.36%), 340(14.89%), 294(100%), 277(31.91), 132 (29.78%), 129(17.02%), 97(72.34%), 79(19.14%), 65(23.40%) 46(10.2%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$,400MHz): δ/ppm 0. 88 (s, 6H, $2CH_3$), 1.77-2.31 (m, 2H, CN-C<u>H</u>-CH_3), 2.17 (s,3H,N-C<u>H</u>$_3$), 4.077,4.319 (d,2H, (CH_3) N-C<u>H</u>-Ar), 5.06 (s,2H,CS N<u>H</u>$_2$), 7.19-7.56 (m, 10H,Ar), 8.78 (s,1H,N<u>H</u>-CS). **الشكل(11)**



الشكل (11) طيف ^{1}H-NMR للمركب IX

^{13}C-NMR ($CDCl_3$,400MHz): δ/ppm 11.70 ($2CH_3$), 25.26, 39.66 (C-3,C-5), 47.76 (CH_3-N), 50.76 (C-2,C-6), 128.09- 130.80 (CH-Ar), 150.74 (C=N)180.02 (CS)**. الشكل(12)**



الشكل (12)طيف ^{13}C-NMR للمركب IX

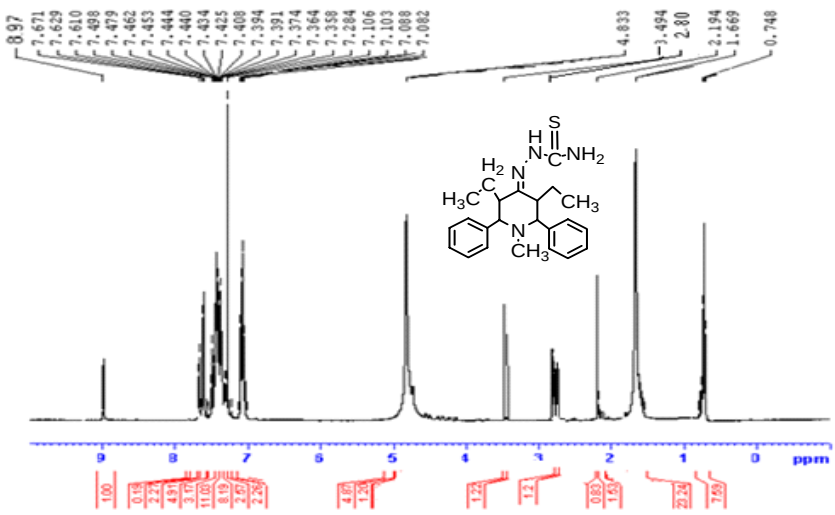
10- المركب (X) تيوسيمي كاربازون N- ميتيل 5,3- ثنائي إتيـل 6,2- ثنـائي فنيـل البيبيريدون—4:

Yield:(82%), m.p:(214 C^0), Empirical formula:($C_{23}H_{30}N_4S$)Mw:394

IR:3300.80 cm^{-1}(NH_2), 2932.25 cm^{-1}(C-Halkanes), 1699.26 cm^{-1} (C=S),1610.33 cm^{-1} (C=N)1456.02 cm^{-1}(C=CAr),1275.27 cm^{-1}(C-N),758.06 cm^{-1}(=C-H Ar).

MS: m/e394(P,20.5%), 393(10%), 362(100%), 350(19.17%), 283 (26.02%), 249 (57.53%), 237 (17.18%), 215 (2.47%), 108 (15%).

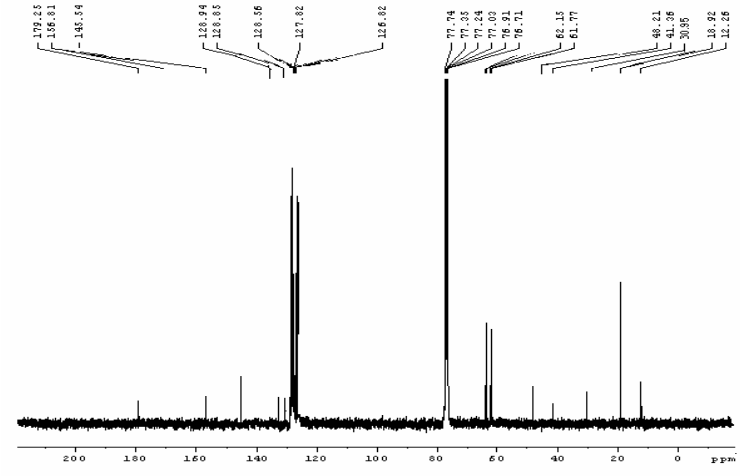
^{1}H-NMR ($CDCl_3$,400MHz): δ/ppm 0.74 (s, 6H, 2C$\underline{H}_3$), 1.66 (m, 4H,C$\underline{H}_2$-CH_3), 2.19 (s,3H,N-C$\underline{H}_3$) 2.80 (m, 2H, CN-C$\underline{H}$-CH_2CH_3) 3.49 (d,2H,(CH_3)N-C$\underline{H}$-Ar) 4.83 (s,2H,CS N$\underline{H}_2$), 7.08-7.67 (m, 10H,Ar) 8.97(s,1H,N$\underline{H}$- CS). **الشكل(13)**



الشكل (13) طيف ^{1}H-NMR للمركب (X)

^{13}C-NMR (CDCl$_3$,400MHz): δ/ppm 12.26 (2CH_3), 18.3 ($\underline{C}H_2CH_3$), 30.95,41.36 (C-3,C-5), 48.21 (N-$\underline{C}H_3$)61.77, 62.15(C-2,C-6), 126.82,128.66 (C-2',C-6',C-2',C-6") 127.82 (C-4',C-4"),128.94, 128.85 (C-3',C-5',C-3",C-5"), 145.54 (C-1',C-1"), 156.81($\underline{C}$=N), 179.25($\underline{C}$=S)

الشكل(14)



الشكل (14) طيف ^{13}C-NMR للمركب (X)

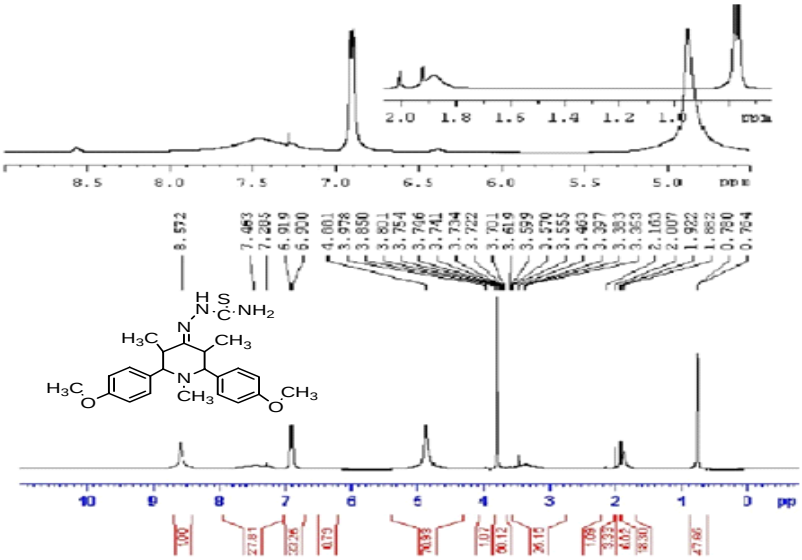
11- المركب(XI)تيوسيمي كاربـازون N– متيـل 5,3- ثنـائي متيـل 6,2- ثنـائي (4'-ميتوكسي فنيل البيبيريدون-4):

Yield: (83%), m.p: (163 C^0), Empirical formula: ($C_{23}H_{30}N_4O_2S$) Mw:426

IR: 3348.34cm^{-1} (NH_2), 3161.80cm^{-1}, 2938.25cm^{-1} (C-Halkanes), 1612.33cm^{-1} (C=S), 1600.70 cm^{-1} (C=N)1519.89cm^{-1} (C=CAr), 1246.71 cm^{-1} (C-O), 834.45 cm^{-1} (=C-H)

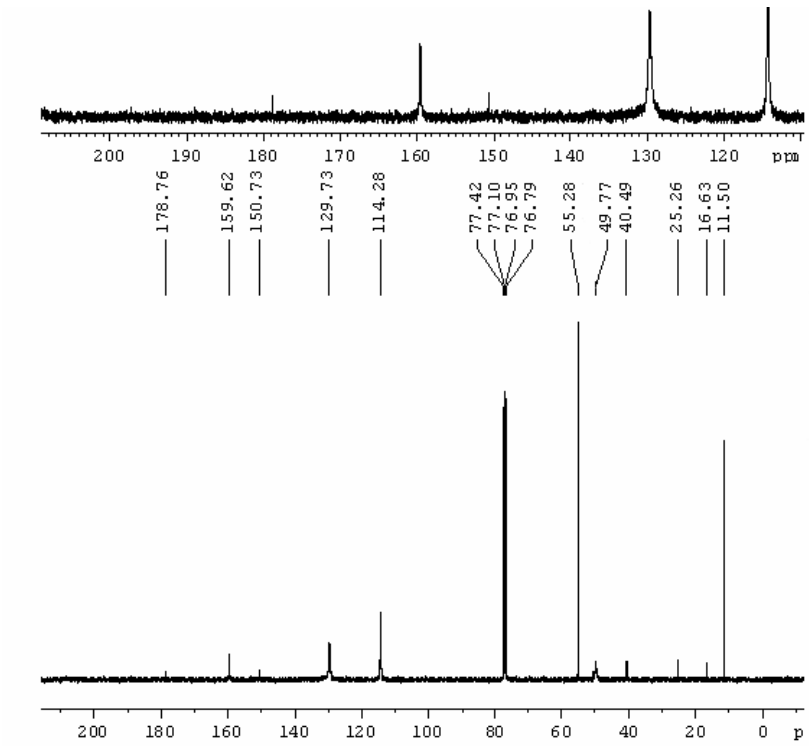
MS: m/e: 426(P,5.69%), 354(10.6%), 340(19.14%), 312(9.3%), 294(44.68%), 280(36.17%), 140(12.76%), 129(25.53%), 97(100%), 79(23.40%), 65(21.27%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$,400MHz): δ/ppm 0. 78 (s, 6H, 2C$\underline{H_3}$), 1.88,1.92, (m, 2H,C$\underline{H}$-CH_3), 2.00 (1s,3H,N-C$\underline{H_3}$), 3.39 (m,2H,(CH_3)N-C$\underline{H}$-Ar),3.72 (s,6H, O-C$\underline{H_3}$), 4.88 (s,2H,CS N$\underline{H}$), 6.90 -7. 61 (m, 8H,Ar), 8.57 (s,1H, CS- N$\underline{H_2}$). **الشكل(15)**



الشكل (15) طيف ^{1}H-NMR للمركب (XI)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$,400MHz): δ/ppm 11.50 (2CH_3),16.63,25.26 (C-3, C-5), 40.49 (C-2, C-6), 49.77 (CH_3-N), 55.28 (2CH_3-O),114.28 (C-3', C-5', C-3'', C-5''), 129.73 (C-2', C-6', C-2'', C-6''), 150.73(C-4', C-4''), 159.62 (C=N), 178.76(C=S) **الشكل(16)**



الشكل(16) طيف ^{13}C-NMR للمركب (XI)

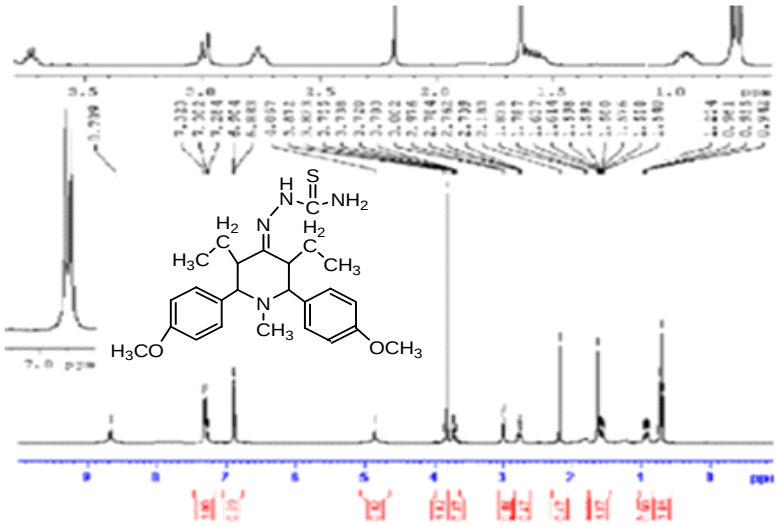
12- المركب(XII**)تيوسيمي كاربازون** N- **متيـل 5,3- ثنـائي إتيـل 6,2- ثنـائي (-**4'**ميتوكسي فنيل البيبيريدون-**4**) :**

Yield: (72%), m.p: (171 C0), Empirical formula: (C25H34N4SO3) Mw:454

IR: 3566.23 cm^{-1} (NH_2), 2996.64 cm^{-1}(C-H alkane),1611.33 cm^{-1}(C=S),1457.65 cm^{-1}(C=C Ar), 1238.39 cm^{-1}(C-O), 834.45 cm^{-1}(C-H Ar)

MS:m/e:454(P,46.6%), 340(40%), 321(63.33%), 281(21.66%), 128(16.66%), 100(100%), 87(33.33%)

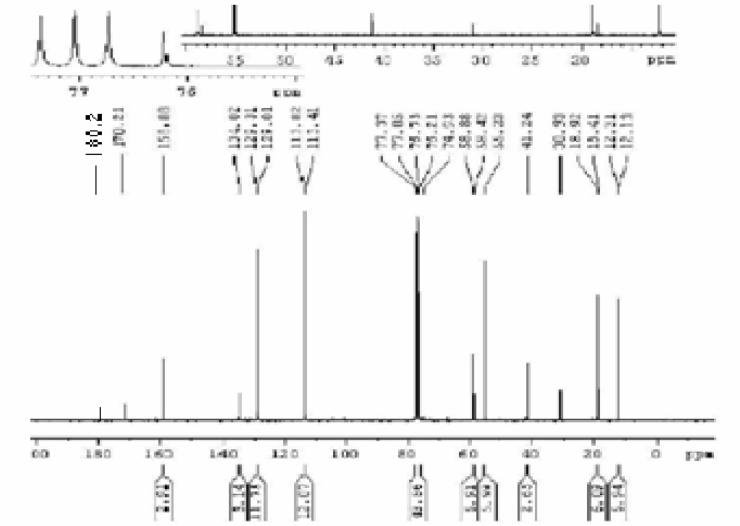
^{1}H-NMR ($CDCl_3$,400MHz): δ/ppm 0. 70 (s, 6H, $2CH_3$) 1.63 (m, 4H,C$\underline{H}_2$-CH_3), 2.17 (s,3H,N-CH_3),2.70-2.3(m,2H,C$\underline{H}$-CH_2-CH_3), 3.87 (s,6CH_3), 3.73 (m,2H,(CH_3)N-CH-Ar),4.85 (s,2H,CS N$\underline{H}$),6.88 -7. 31 (m, 10H,Ar), 8.78 (s,1H, CS- NH_2). **الشكل(17)**



الشكل (17)طيف ^{1}H-NMR للمركب (XII) في محل الكلوروفورم المديتر

^{13}C-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ/ppm12.13(2CH_3),18.92ppm(CH_2CH_3), 30.92(C-3,C-5), 58.42, 58.84(C-2,C-6),41.24 (CH_3-N), 55.28 (CH_3-O), 113. 82 (C-3',C-5',C-3",C-5")134.82(C-1',C-1"), 129.31(C-2',C-2",C-6',C-6"), 158.88 (C-4',C-4"), 162.21 (C=N), 180.2(C=S)

الشكل(18) [6,7,8,9]



الشكل (18) طيف ^{13}C-NMR للمركب(XII) في محل الكلوروفورم المديتر

حضرت مشتقات من 2 ,6- ثنائي فنيل البيبيريدون -4 بتكاثف البنزألدهيد أو متوكسي البنزألدهيد مع البنتانون-2 أو الهبتانون -4، كل على حدة، فحصلنا على المركبات I,II,III,IV والمركبانII ,IV حضرا أول مرة وانطلاقاً من المركبات الأربعة تم الحصول بمتيلتها عند (N) على أربعة مركبات V ,VI,VII,VIII.

وعند معالجة المركبات الأخيرة هذه بتيوسيمي كاربازيد حصلنا على أربعة مشتقات تيوسيمي كربازونات هي: XII,XI,X,IX، وهكذا فإن المركبات من III-XII هي مركبات جديدة تأكدنا من هوية المركبات المحضرة جميعها بمطيافيات LC-MS,IR، وسجلنا طيوف $^{13}C,^{1}H$-NMR للمركبات الأربعة الأخيرة (IX-XII).

يلاحظ في طيوف IR للمركبات الأربعة الأولى، وهي المركبات المحضرة في المرحلة الأولى ظهور عصابات زمرة الكربونيل وزمرة الأمين الثانوي، كما يلاحظ في المركبين IV,III ظهور عصابة الرابطة الإيترية (O-C) الناتجة من زمرة المتوكسي (OCH_3)، ويلاحظ كذلك في طيوف المركبات الأربعة (VIII,VII,VI,V) المحضرة في المرحلة الثانية، وهي تفاعل المتيلة بيوديد المتيل اختفاء عصابة زمرة الأمين الثانوية.

أما في طيوف IR للمركبات الأربعة الأخيرة المحضرة في المرحلة الثالثة، وهي XII,XI,X,IX، فيلاحظ اختفاء عصابة الزمرة الكربونيلية وظهور عصابتي زمرتي C=N, C=S.

تم معرفة الكتل الجزيئية للمركبات المحضرة من(I-XII) بتقنية LC-MS، وكانت المعطيات التي حصلنا عليها موافقة للصيغ الجزيئية المقترحة.

يلاحظ في طيوف ^{1}H-NMR للمركبات (IX-XII) الانزياحات الكيميائية الناتجة عن زمرتي NH وNH_2، كما يلاحظ في طيوف ^{13}C-NMR ظهور الكربون C=S- في مجال الحقل الضعيف.

درست الفعالية الحيوية للمركبات المدروسة ضد بكتيريا موجبة الغرام ومثالها Bacillus subtilis وسالبة الغرام ومثالها Escherichia coli، حيث حضرت محاليل للمركبات المحضرة بأربعة تراكيز 100,250,500,1000ppm في محلDMSO، وقورنت النتائج مع صاد حيوي وهو Streptomycin، أظهر المركب تيوسيمي كاربازيد N- متيل 3,5-ثنائي إتيل 6,2- ثنائي (4- متوكسي فنيل البيبيريدون-4) فعالية جيدة ضد البكتيريا موجبة الغرام، وهي Bacillus subtilis، وخاصة عند التركيز 1000 ppm حيث كان التثبيط واضحاً أكثر من البكتيريا سالبة الغرام، وهي Escherichia coli، وأظهرت بقية المركبات فعالية تراوحت بين ضعيفة إلى متوسطة إلى جيدة، ويمكن تلخيص النتائج في الجدولين (3,2) الآتيتن:

الجدول (2) الفعالية الحيوية للمركبين IX,X

المركبات	المركب IX				المركب X				Streptomycin
السلاسل الجرثومية	100 ppm	250 ppm	500 ppm	1000 ppm	100 ppm	250 ppm	500 ppm	1000 ppm	100,250,500,1000 ppm
Bacillus subtil	+	+	+	+	+	+	++	+++	++++
Escherichia.coli	-	-	-	-	+	+	++	++	++++

الجدول (3) الفعالية الحيوية للمركبين XI,XII

المركبات	المركب XI					المركب XII			Streptomycin
السلاسل الجرثومية	100 ppm	250 ppm	500 ppm	1000 ppm	100 ppm	250 ppm	500 ppm	1000 ppm	100,250,500,1000 ppm
Bacillus subtil	**-**	++	++	+++	+++	+++	+++	++++	++++
Escherichia.coli	+	+	+	++	++	++	++	++	++++

عالي الفعالية: (+،+،+)،قوي الفعالية:(+،+،+)،متوسط الفعالية:(+،+)، ضعيف الفعالية: (+)،غير فعال: (-)

يمكن أن تعزى الفعالية الحيوية العالية للمركب XII ولاسيما ضد البكتيريا موجبة الغرام إلى وجود زمر الإيتيل في الموقعين 5,3 في حلقة الهكسانون، كما أن وجود زمر المتوكسي في الحلقات العطرية يعطي أيضاً فعالية للمركب، كما ثبت ذلك من مركبات مشابهة في دراسات مرجعية. لوحظ أن المركب XII الحاوي زمرتي اتيل في الموضعين 5,3 وزمرتي متوكسي في الموضعين'4، "4 في الحلقتين العطريتين يعطي الفعالية الحيوية الأعلى [10,11,12].

الاستنتاجات

1- حضر اثنا عشر مركباً منها عشرة مركبات جديدة، وهي: XII ,XI X, IX, VIII,VII, VI,V, IV II.

2- عينت هوية المركبات المحضرة بتقنيات المطيافيات المختلفة بجهاز (LC-MS) (IR) ومطيافية ($^{13}C,^{1}H$-NMR)، وكانت المعطيات الطيفية متوافقة مع بنى المركبات المحضرة.

3- درست الفعالية الحيوية للمركبات المحضرة ضد البكتريا موجبة الغرام وسالبة الغرام، فوجدنا أن هذه المركبات لها تأثير في البكتيريا موجبة الغرام أكثر من البكتيريا السالبة الغرام، ولاسيما عند التراكيز العالية.

REFERENCES المراجع

1. **Prostakov, N, S., Gaivoronskaya, L. A. (1978). Screening of some plants for biological activity.. *Russ.chem. Rev*. V.47. pp:859-899.**
2. **Angle, S. R., Breitenbucher, J. G. (1995). Natural Products Chemistry Stereo selectire Synthesis, 16, Elsever, Newyork, pp:453-502 part J,G.V. Grishina E. L. Gaidorova, N. S. Zefirov, N. S. Zefirov, chem. Heterocycl compound.. 30 (1994) 1401,C L. Wang ,M.A. Wuorola., 1992. Org. Prep. Proced,Int.,. 24,585.**
3. **Baliah, V., Jeyarama, R. Chandrasekaran. (1983). The Preparation of Some Piperidine Derivatives by the Mannich Reaction. *L., Chem. Rev*. 83379**
4. **Balasubramanian, S. Ramaligan, C. Kabilan. (2003). Synthesis and microbiological evalution of benzimidazolyl ethoxypiperidones. S. *Synth. Commun*. V.33, 2979.**
5. **Balasubramanian, S. Ramaligan, C. Kabilan, S., Aridoss, G. (2005). Sythesis and Study of antibacterial and antifungal activities of novel 8-methyl-7. 9-diaryl-1,2,8- tetraazaspiro [4.5] deca-3-thiones. *Eur. Jour. Med. chem* V.40, pp. 694-700**
6. **Silverstein; Webster F. (1998). Spectroscopic Identification of organic compounds, *John wiley & Sons, New York.***
7. **Silverstei; Webs F. (1996). Spectrometric identification of organic compound, 6th Ed., John wiley & Sons, New York.**
8. **Dfield, L., Sternhell, R., Kalman, S., J. (2008). Organic structures From Spectra , 4th Ed., John wiley & Sons, New York**
9. **Sampathkumar. R, Sabesan, R. Krishnan, S. (2006). Synthesis and microbiological evalution of spiro piperidinyl hetrocycles. *J. M. Liquids*. 130-134.**
10. **Perumal, R, V., Adiraj, M., Shanmugapandiyan, P. (2001). Compouds Affecting the central nervous System. I.4-piperidones and Related Compound .*jour..Indian Drugs*., V.38, pp.156-159**
11. **Rameshkumar, N., Veena, A., Ilavarasan, R., Adiraj, M., Shanmugapandiyam, P., Sridhar, K. (2003). Synthesis and Biological Activities of 2,6-Diaryl-3-methyl-4-piperidone Derivatives *jour. Biol. Pharm. Bull*. 26 (2) 188-193.**
12. **Gopalakrishnan, M., Sureshkumar, P. THanusu, I; Prabhu, C., Kanagarajan, V. (2009). Synthesis,analgesic ad anti inflammatory evalution of substituted 4-piperidones. *J. Chem. Res*., 2, 80.**