



تحضير ودراسة الفعالية الحيوية لبعض مشتقات 2,6- ثنائي فنيل البيبيريدون-4

^١خلود حمك ، فاروق قنديل ، سامح حمو

قسم الكيمياء ، كلية العلوم ، جامعة دمشق . دمشق-سورية
Khlood_Hamak@yahoo.com

الخلاصة

تم في هذا البحث تحضير بعض مشتقات مركبات البيبيريدون-4 حيث حضرت المركبات التالية:

1-1- (1-أوكسو -2-كلورو-إيثيل) -3,3-ثنائي مثيل -6,2-ثنائي فنيل البيبيريدون -4 (I) و 1-1- (1-أوكسو -2-كلورو-إيثيل) -5,3-ثنائي مثيل -6,2-ثنائي فنيل البيبيريدون -4 (II) و 1-1- (1-أوكسو -2-إيميدازوليل-إيثيل) -3,3-ثنائي مثيل -6,2-ثنائي فنيل البيبيريدون-4 (III) و 1-1- (1-أوكسو -2-إيميدازوليل-إيثيل) -5,3-ثنائي مثيل -6,2-ثنائي فنيل البيبيريدون -4 (IV) وفق تفاعل N-ألكلة للإيميدازول (N-alkylation of imidazole) . شخّصت المركبات المحضرة بمطيافيات : IR,LC-MS,¹H-NMR,¹³C-NMR .

تأتي أهمية هذه المركبات من كونها مركبات فعالة حيويًا ولقد اختبرت فعالية جميع المركبات المحضرة ضد البكتيريا موجبة الغرام : *Bacillus subtilus* و سالبة الغرام وهي : *Escherichia coli* عند تراكيز : 1000,500,250,100 ppm .

الكلمات المفتاحية : البيبيريدون -4, إيميدازول , الخصائص المضادة للبكتيريا، *Escherichia coli* , *Bacillus subtilus* .

SYNTHESIS AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF 2,6-DIARYLPYPERIDONE -y-DERIVATIVES

Kh. Hamak, F.Kandil , S. Hamo

Department of Chemistry , Faculty of Science, University of Damascus . Damascus-Syria

Abstract

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

1-(1-oxo-2-chloro-ethyl)-3,3-dimethyl-2,6-diarylpiperidone-4(I)

1-(1-oxo-2-chloro-ethyl)-3,5-dimethyl-2,6-diarylpiperidone-4(II)

1-(1-oxo-2-imidazolyl-ethyl) -3,3-dimethyl-2,6-diphenyl piperidone-4(III)

1-(1-oxo-2-imidazolyl-ethyl)-3,5-dimethyl-2,6-diphenylpiperidone-4 (IV)

The prepared compounds were characterized by IR,LC-MS and ¹H,¹³C-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

Keywords: piperidone-4 ,imidazole , Antibacterial activity, E.coli ,*Bacillus subtilis*.

2- جهاز طيف الرنين النووي المغناطيسي (نموذج Avance

من شركة Brucker \ 300MHZ).

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

4- جهاز قياس درجة الأنصهار Stuart انكليزي .

5 - سخانة كهربائية ذات محرك مغناطيسي من نوع Nuova Stirpate.

6- مبخر دوار Stuart انكليزي .

7- حاضنة من نوع memmert،

8- أتوكلاف من نوع Jscac-40

4-تحضير المركبات :

يجرى تحضير مركبات 2,6- ثنائي فنييل البيبيريدون-4

وفق تفاعل مانخ بطرق وصفت في الأدبيات العلمية [9]

1-4 : تحضيرمركب 1-1 (أوكسو - 2-كلورو-إيثيل) - 3,3

-ثنائي مثيل 2,6- ثنائي فنييل البيبيريدون -4 و 1-1-

أوكسو - 2- كلورو-إيثيل)- 5,3- ثنائي مثيل 2,6- ثنائي

فنييل البيبيريدون -4 : (II, I)

تجري عادة عملية كلورو أسيلة (Chloroacetylation)

للمركبات الحاوية على زمرة NH بإضافة كلورو أستيل كلورايد

للمركبات [10] وقد قمنا بذلك من خلال ما يلي :

يضاف إلى محلول 2,6- ثنائي فنييل البيبيريدون-4 (0.69gr,2.5mmole) في البنزين الجاف (50 ml) ثلاثي

أثيل أمين (1.4ml,10mmole) يبرد المحلول لدرجة 5⁰C-0

ثم يضاف (0.8ml,10mmole) من كلورو أستيل كلوريد في

(20ml) بنزين يضاف بالتدريج خلال 30 دقيقة وبعد إتمام

الإضافة يحرك مزيج التفاعل عند درجة حرارة الغرفة ويراقب

سير التفاعل بواسطة (TLC باستعمال مذيب الكلوروفورم يبرد

مزيج التفاعل ويغسل بمحلول بيكربونات الصوديوم (10%) ثم

يجفف فوق كبريتات الصوديوم اللامائية ويبخر المحلول

فيتشكل راسب يرشح وتعاد بلورته فتتشكل بلورات عديمة اللون

شفافة [10].

1.المقدمة :

أثارت المركبات الحلقية غير المتجانسة اهتمام الباحثين

منذ سنوات مضت وحتى الوقت الحاضر وذلك لامتلاكها

خصائص بيولوجية هامة كخصائصها المضادة للفطريات

والبكتريا وخصائصها المضادة للأورام والالتهاب

والحمى (antiviral, antitumor) [1]:

وبرزت أهمية هذه المركبات أيضاً كمركبات وسطية في

تحضير مركبات فعالة حيويًا وفي دراسة قام بها

Gaivoronskaya و Prostakov [2] استخدمها فيها

البيبيريدون-4 كمادة وسطية في تحضير عدة مركبات فعالة

فيزيولوجياً حيث إن هيكل حلقة البيبيريدون يعد أساساً للعديد من

الأدوية الطبيعية والمصنعة وتشكل الاميدات واحدة من أهم

الزمر الوظيفية في الكيمياء حيث تشكل وحدة البناء الأساسية

في معظم البوليميرات الهامة حيويًا كالمركبات الببتيدية

والبروتينية [3]

ويفضل الفعالية الحيوية التي يتميز بها الايميدازول [4-7]

فقد حظيت المركبات الحاوية عليه باهتمام واسع في مجال

الصناعة الدوائية حيث يمثل هذا الصنف من المركبات تحديات

هامة في هذا المجال من الاستخدامات إضافة إلى كون

مشتقات البيبيريدون-4 موجودة كقلويدات (alkaloids) في

الكثير من النباتات الطبية [8]

2.القسم التجريبي :

المواد المستخدمة :

3- مثيل بيوتانول-2 ، بنتانول-3 ، بنزالدهايد

(Benzaldehyde)، خلات الأمونيوم

(ammonium acetate) ، كلورو أستيل كلورايد، ايميدازول

. المذيبات: إيثانول 99% ، كلوروفورم 98%، أسيتونتريل

95%ميثانول 95%، خلات الاثيل 95%. جميع المواد من

إنتاج شركة ميرك Merck و سيغما Sigma. بكتيريا من نوع

: سالبة الغرام وموجبة الغرام من مختبرات كلية العلوم-جامعة

دمشق - قسم الأحياء الدقيقة .

3-الأجهزة المستخدمة :

1- جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء الموصول بجهاز

طيف الكتلة LC-MS نموذج من شركة Shimadzo اليابانية

. الطور الحامل (mobile phase) أسيتونتريل/ميثانول/حمض

الفورميك (Formic acid) 10:30:60 نوع

العمود C₁₈(2.1mm ×15cm) حرارة العمود 40C⁰ .

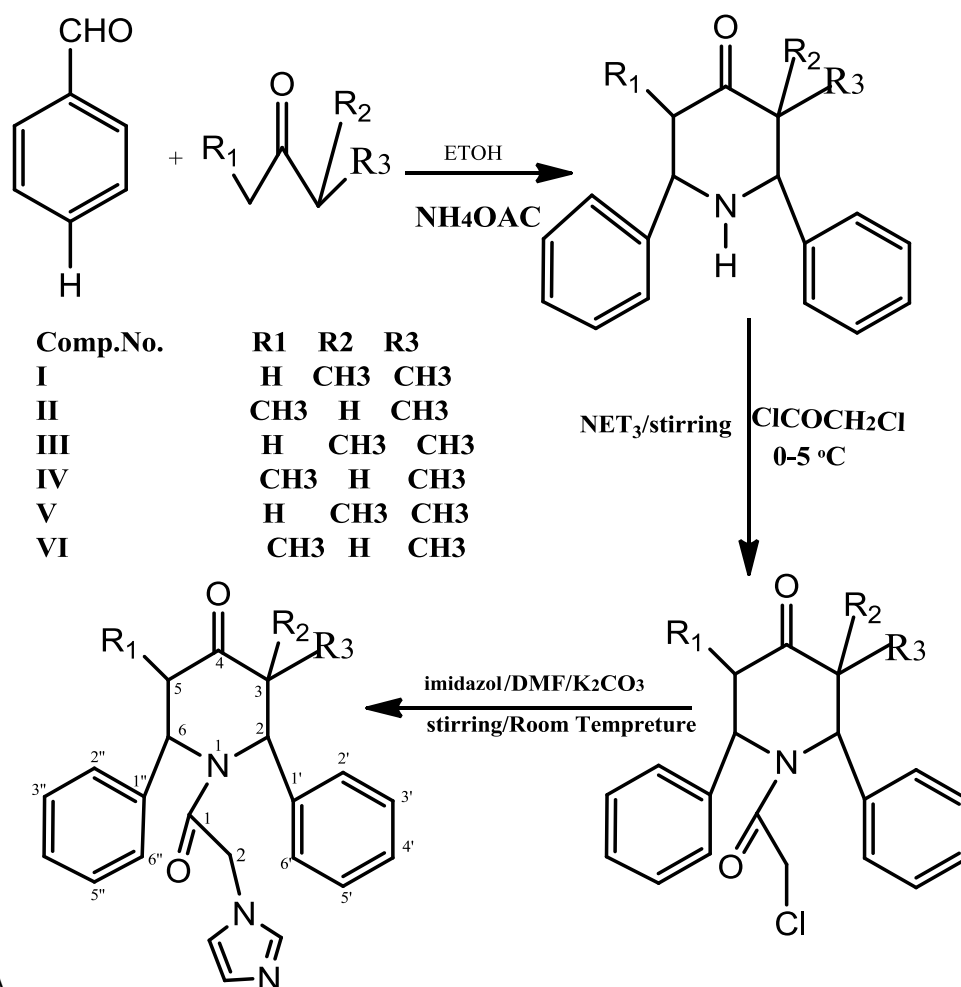
2-4 : تحضير مركب 1-1 (1-أوكسو -2-إيميدازوليل-إثيل)

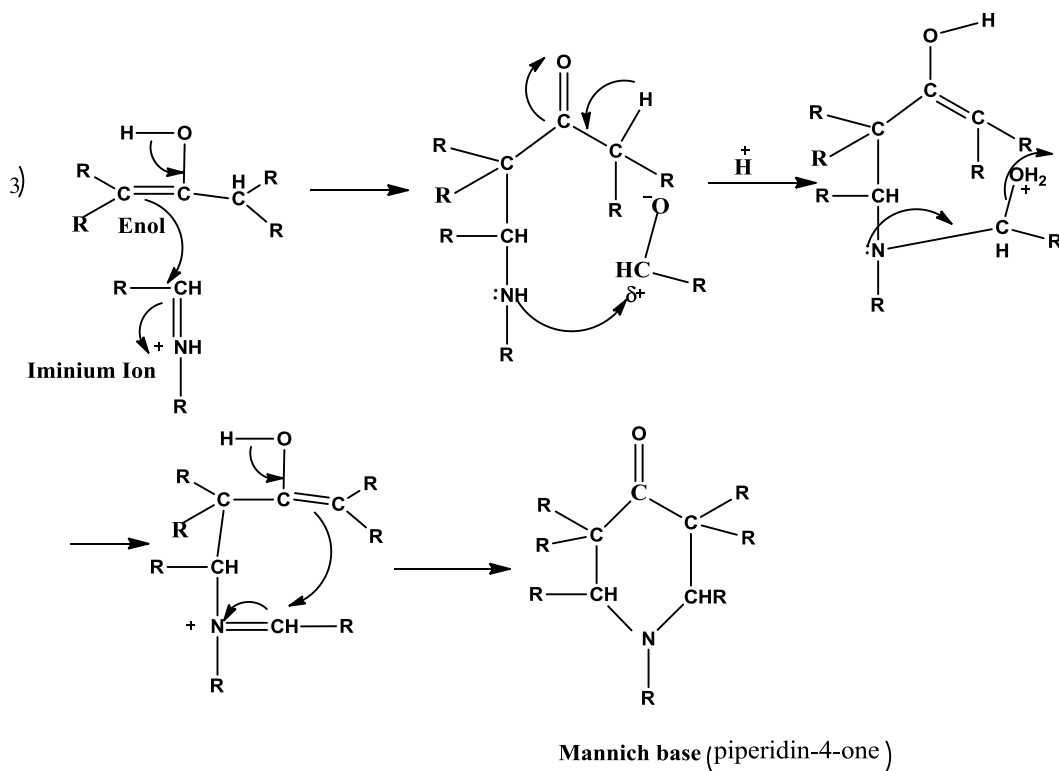
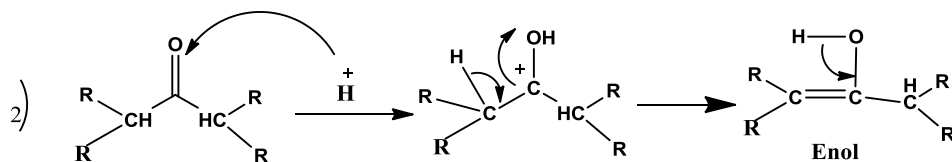
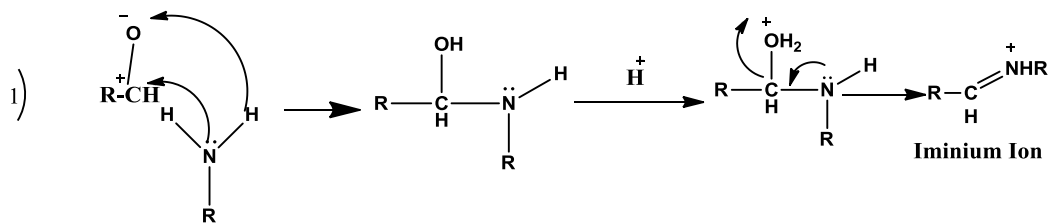
3,3- ثنائي مثيل 2,6- ثنائي فنييل بيبيريدون -4 و 1-1-

يضاف مركب الإيميدازول (0.68gr, 0.01 mol) وكربونات البوتاسيوم (2.16gr, 0.02 mol) و يصعد المزيج (reflux) لمدة 32 ساعة ثم يبرد مزيج التفاعل ويسكب في الثلج المجروش.

يترسب المركبان على شكل بلورات صلبة ويرشحان ويغسلان بالماء ويجففان وتعاد بلورتهما من الميثانول . ويتضمن (الجدول 1) الصيغ الجزيئية ودرجات الانصهار وقيم R_f و نسبة الناتج للمركبات المحضرة وفيما يلي مخططاً يوضح خطوات وميكانيكية التفاعل :

أوكسو-2-إيميدازوليل-إثيل) 5,3 - ثنائي ميثيل -6,2- ثنائي فنييل بيبيريدون-4: (IV, III)
تتفاعل المركبات الحاوية على ذرة الكلور مع مركب الايميدازول بطريقة عامة وضحت سابقاً [11, 12] يجري التفاعل بطريقة مشابهة مع المركبات المحضرة لدينا كما يلي
يضاف إلى (3.55gr, 0.01 mol) من محلول مركب (1-(2-كلورو أستيل)-3,3-ثنائي ميثيل -6,2- ثنائي فنييل البيبيريدون -4 و (1-(2-كلورو أستيل) -5,3-ثنائي ميثيل -6,2-ثنائي فنييل البيبيريدون -4 (50ml) من الأسيتونتريل ثم





مخطط 1: خطوات التفاعل مع آلية التفاعل

الجدول 1: الصيغ الجزيئية ودرجات الانصهار وقيم Rf و نسبة الناتج للمركبات المحضرة

المركب	R ₁	R ₂	R ₃	الصيغة الجزيئية	R _f	درجة الانصهار	نسبة الناتج
I	H	CH ₃	CH ₃	C ₁₉ H ₂₁ NO	0.62 *	140 ⁰ C	80%
II	CH ₃	H	CH ₃	C ₁₉ H ₂₁ NO	0.55*	180 ⁰ C	75%
III	H	CH ₃	CH ₃	C ₂₁ H ₂₂ CLNO ₂	0.2**	160 ⁰ C	80%
IV	CH ₃	H	CH ₃	C ₂₁ H ₂₂ CLO ₂	0.15**	148 ⁰ C	65%
V	H	CH ₃	CH ₃	C ₂₄ H ₂₅ N3O ₂	0.35***	196 ⁰ C	70%
VI	CH ₃	H	CH ₃	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₂	0.90***	235 ⁰ C	75%

R_f*: عينة R_f للمركبات المحضرة في مزيج من الكلوروفورم وخلات الأثيل (3:1)

R_f** :مزيج الكلوروفورم :ميثانول (1:4)

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

5-1-2: المركب (a2) 5,3-ثنائي مثيل - 6,2 - ثنائي فنيل

البيريديون-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%),222(10.30%),194(88.4%),133(45.4%),146(26.06%),165(7.87%),118(100%),106(39.39%),91(44.24%),77(24.84%),65(13.93%),51(16.36%),39(15.75%).

¹H-NMR(CDCl₃,400MHZ):

δ/PPm:0.84(d,6H,2CH₃), 2.17 (s,1H,NH),2.82(m,2H,CN-CH-CH₃), 3.63(d,2H,NH-CH-Ar), 7.32-7.48 (m,10H,Ar).

¹³C-NMR:(CDCl₃,400MHZ):

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)

5-1-3: المركب (I) 1-1 (أوكسو - 2-كلورو-إيثيل) - 3,3

ثنائي مثيل -6,2- ثنائي فنيل البيريديون -4:

IR:2992.71 cm⁻¹ (C-H alkanes),2965.06 cm⁻¹ (C-H alkanes),1717.17cm⁻¹(C=O),1641.28 cm⁻¹(N-C=O),1386.20 cm⁻¹,767.03cm⁻¹,703.79cm⁻¹(C-HAr) (الشكل 1).

5-الناتج والمناقشة:

1-5- تحديد بنى المركبات:

5-1-1: المركب (a1) 3,3-ثنائي مثيل -6,2 ثنائي فنيل البيريديون -4:

IR:3311.62 cm⁻¹ (N-H),2969.10 cm⁻¹ (C-H alkanes),1701.65 cm⁻¹ (C=O),1455.60 cm⁻¹ (C=CAr),1299.69 cm⁻¹ (C-N),1131.79 cm⁻¹,763.28 cm⁻¹,700.50 cm⁻¹(C-H Ar b. out of plane)

MS:m/e:

280(P,100%,C₁₉H₂₁NO),194(13.51%),189(9.12%),C₁₂H₁₂NO,140(10.81%),129(13.51%),99(86.48%),C₅H₉NO,106(24.32%),79(27.02%),C₆H₆,65(40.54%)

¹H-NMR(CDCl₃,400MHZ): δ/PPm

:1.05(s,6H,2CH₃),2.83(s,1H,NH),2.30,2.62(d,2H,CH₂), 4.11,4.13(m,2H,CH(NH)),7.32-7.68(m,10H,Ar)

¹³C-NMR:(CDCl₃,400MHZ):

20.10,20.23(2CH₃),47.07(C-5),49.43(C-3),60.93(C-6),69.00(C-2),127.18,127.85,128.70,129.15,129.29(C-Ar),139.95(C-1',C-1''),212.35(C=O, C-4).

7.19,7.23,7.24,7.28,7.32,7.33,7.35,7.37,7.38(m,
10H,Ar),7.80(d,1H,CH)(الشكل 8)

¹³C-NMR(CDCl₃,400MHZ): 21.50,25.93
(2CH₃),45.80(CH-C=O),47.23(C-5)
,48.74(C-3),57.74(C-2), 62.83(C-6)
,119.98,125.12,128.11, 128.33,128.88,
129.44,129.55,129.81(C-Ar) ,137.91
(C-N) ,138.65(C-1',C-1'') ,142.25(C- N-C=N),
168.51(CO-N), 210.14(C=O)(الشكل 9)

6-1-5: المركب (IV) 1-1 (أوكسو -2-إيميدازوليل-إيثيل) - -
5,3 ثنائي مثيل -2,6- ثنائي فنييل البيبيريدون -4 :

IR:2987.45 cm⁻¹ (C-H alkanes),2901.00 cm⁻¹
(C-H alkanes),1709.75 cm⁻¹(C=O)
,1659.61 cm⁻¹(N-C=O),1451.17 cm⁻¹,1056.68
cm⁻¹,759.64 cm⁻¹(C-HAr) (الشكل 10)

MS: m/e:386(P,60.32%),
335(60.25%),321(18.23%),307(10.12%),293.3(4
8.36%),279.38(32.5%),265.35(8.23%),251.32(7.
56%),175.25(5.36%),126(10.23%),81.01(100%)
,99.13(3.23%),77(5.63%)

يبين (المخطط 2) تشظية طيف الكتلة للمركب

¹H-NMR:
(CDCl₃,400MHZ):1.07(s,6H,2CH₃),3.14(m,2H,
2CH-CH₃),3.88(s,2H,CH₂-C=O),5.46(d,2H,CH-
N),6.77(s,2H,CH=CH-N) ,7.16,7.17,7.26
,7.30,7.32(m,12H,Ar),8.013 (d,1H,CH)
(الشكل 11)

¹³C-NMR:(CDCl₃,400MHZ)
:14.31(2CH₃),42.85 (C-3,C-5),45.60(CH₂-
C=O),61.40(C-2,C-6),119.12(C-N imidazole)
,127.57,128.29,129.14, (C-Ar), 136.99 (C-N)
,139.25(C-1',C-1'') 143.96(N-C=N) 169.56(CO-
N)211.005(C=O) [15,14,13]

يظهر مخطط التشظية للمركب مايلي :

ينقسم الأמיד N-C=O A بشكل واضح لنحصل على راديكال
البيبيريدون والأيون الموجب الطيني B الذي يعطي لدى حذف
جزء أول أكسيد الكربون الأيون الموجب L ذو الكتلة
m/z:81.10 الذي يشكل البيك الأساسي ذو الشدة 100%،
لدى حذف الراديكال B نحصل على الأيون C الذي نحصل
منه لدى حذف جزء 2,4- ثنائي ألكيل -3- فنييل حلقي
البوتانون على الأيون الموجب D ولدى حذف ألكيل الراديكال
على الأيون الموجب E، تنقسم الرابطة C-N في البيبيريدون
ويتوافق ذلك مع هجرة بروتونات المتين المجاورة لتعطي ثنائي

MS:m/e:355.5(P,70.12%)
,320(45.23%),237.5(56.23%),250.23(40%),158(
60.23%),77(15.23%).

¹H-NMR(CDCl₃,400MHZ):δ/PPm
1.34,1.40(s,6H,2CH₃),2.94,3.05(d,2H,CH₂-
C=O),3.76(s,2H,Cl-CH₂-C=O), 5.45
(s,1H,N-CH-C(CH₃)₂),6.17(s,1H,N-CH-CH₂)
,7.14,7.29,7.35(m,10H,Ar) (الشكل 2)

¹³C-NMR (CDCl₃,400MHZ):
δ/PPm:21.72(CH₃),26.088(CH₃),42.53(CH₂-
Cl),45.32(C-5),47.70(C-3),57.53(C-2),62.94(C-
6), 125.17,128.011, 128.76,
129.51,129.61,(C-Ar),138.88(C-1',C-
1''),168.45(N-C=O) ,210.78(C=O) (الشكل 3)

4-1-5: المركب (II) 1-1 (أوكسو -2-كلورو-إيثيل) -5,3
ثنائي مثيل -2,6- ثنائي فنييل البيبيريدون -4 :

IR:2984.45 cm⁻¹ (C-H alkanes) ,2932.07 cm⁻¹
(C-H alkanes) ,1709.61 cm⁻¹ (C=O),1655.62 cm⁻¹
(N-C=O),759.92 cm⁻¹,694.29 cm⁻¹(C-HAr)
(الشكل 4)

MS:
m/e:355.5(P,50.23%),321.41(63.25%),307(40.12%)2
79.41(30.25%),265.35(20.13%),237.34(15.23%),161.
24(7.56%),85(9.56%),77(5.23%)

¹H-NMR (CDCl₃,400MHZ):
δ/PPm1.11(d,6H,2CH₃),3.16(m,2H,2CH- CH₃)
,3.90(d,2H,NH-CH-Ar) ,5.49(s,2H,CH₂-Cl),
7.18-7.37(m,10H,Ar) (الشكل 5)

¹³C-NMR
(CDCl₃,400MHZ):14.21(CH₃),42.77(C-3,C-
5),45.49(CH₂-C=O),61.14(C-2,C-6),
140.86(C-1',C-1''),127.15, 127.46,
128.18,128.36,128.81,129.03, 129.34
(C-2',C-2'',C-3',C-3'',C-4',C-4''),169.43(N-
C=O),210.87(C=O). (الشكل 6)

5-1-5: المركب (III) 1-1 (أوكسو -2-إيميدازوليل

-إيثيل) -3,3- ثنائي مثيل -2,6- ثنائي فنييل البيبيريدون -4 :
IR:2987.40 cm⁻¹ (C-H alkanes),2900.79 cm⁻¹(C-
H alkanes),1715.74 cm⁻¹(C=O)
,1636.17 cm⁻¹(N-C=O),1076.22 cm⁻¹(C=O)
,739.58 cm⁻¹,700.49 cm⁻¹ (C-HAr) (الشكل 7)
MS:m/e:387(P,86.23%),321.41(50.21%),307(42
.23%),231.29(42.23%)155(25.23%),141(36.5%)
,113.16(25.53%),85(8.23%),77(20.36%).

¹H-NMR(CDCl₃,400MHZ):δ/PPm 1.26
(s,6H,2CH₃),2.96,3.13(m,2H,CH₂),4.62(s,2H,C
H₂-C=O),5.22(m,H,CH-N) ,6.19
(s,H,CH-N),6.75(s,H,CH=CH-N) 7.05

يلاحظ في طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركبات I و II و III و IV اختفاء الحزمة العائدة لمجموعة الأمين الثانوي وظهور حزمة تعود لمجموعة CH_2 المرتبطة بذرة الكلور عند القيمة 3.05 PPM. أظهر طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركبات المذكورة إشارة عند القيمة 169.56 PPM تعود لمجموعة الكربونيل المرتبطة بذرة النيتروجين ويلاحظ في طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركبين الأخيرين ظهور حزم عند القيم 119.12, 143.96 PPM تعود لذرات كربون مجموعة اليميدازول المرتبطة بالمركبين.

درست الفعالية الحيوية للمركبات المحضرة ضد البكتيريا موجبة الغرام (*Bacillus subtilis*) وسالبة الغرام (*Escherichia coli*) حيث حضرت محاليل للمركبات المحضرة بأربعة تراكيز 100, 250, 500, 1000 ppm في مذيب DMSO وقورنت النتائج مع مضاد حيوي وهو Streptomycin جرى تنمية المستعمرات الجرثومية على المرق المغذي Nutrient broth لمدة 24 ساعة زرعت على أوساط تنريت اغار، أخذت 3-4 مستعمرات وغست في أنبوب اختبار يحوي محلول فيزيولوجي، ضبطت الكثافة باستعمال جهاز ماك فارلاند، غمست الماسحة في المعلق الجرثومي و فرشت على سطح تنريت أغار، وضعت أقراص دائرية معقمة من أوراق ترشيع أقطارها 6 ملم واتمان NO1 مشربة بمحلول المركبات المحضرة بواسطة ملقط ملهب وحضنت في الحاضنة لمدة 24 ساعة قيس قطر الهالة الشفافة حول القرص والذي يظهر عدم نمو الجراثيم حول القرص المشرب بالمادة [16] أظهر المركب VI فعالية جيدة ضد البكتيريا موجبة الغرام وخاصة عند التركيز 1000 ppm حيث كان التثبيط واضح أكثر من البكتيريا سالبة الغرام وأظهرت بقية المركبات فعالية تراوحت بين ضعيفة إلى متوسطة إلى جيدة ويمكن تلخيص النتائج في (الجدول 2)

الأيون راديكال F وذلك من خلال حذف مجموعة است أميد اليميدازول أما البيك الذي يظهر عند القمة $m/z: 126$ يعود للأيون الموجب G الذي تشكل من خلال حذف للراديكال (F). نفترض أن الشظايا الموجبة J, K, L مشتقة من الأيون الموجب G من خلال حذف نترين، اينون و الفورميل راديكال ينتج الأيون الموجب M من حذف الإينون المتعادل و الراديكال Ar. ويتشظى ليعطي الأيون الموجب O الذي يخضع لسلسلة من عمليات الحذف لنتج لدينا الأيونات من V - P. الأيون الموجب P يستحصل من O من خلال حذف جزئي CO تم تحضير مشتقات من 2، 6- ثنائي فليل البيبيريدون -4 بتكاثف البنزالدهيد مع البننتانون-2 و -3- ميثيل بيوتانول-2 كل على حده فحصلنا على المركبين a1 و a2 والمركبين او II وانطلاقاً من المركبين الأخيرين تم الحصول على المركبين III و IV. وهكذا فإن المركبات I-III-IV هي مركبات جديدة وقد تأكدنا من هوية المركبات المحضرة جميعها بمطافيات LC-MS, IR وسجلنا أطياف $^{13}\text{C}, ^1\text{H-NMR}$ للمركبات المحضرة. يلاحظ في أطياف IR للمركبين الأول و الثاني وهما المركبان المحضران في المرحلة الأولى ظهور حزمة مجموعة الكربونيل ومجموعة الأمين الثانوي أما في أطياف IR للمركبات الأربعة المحضرة في المرحلة الثانية و الثالثة وهي I و II و III فيلاحظ اختفاء حزمة مجموعة الأمين الثانوي وظهور حزمة أخرى عائدة لمجموعة الكربونيل الثانية المرتبطة بذرة النيتروجين. تم معرفة الكتل الجزيئية للمركبات المحضرة من (I-IV) بتقنية LC-MS وكانت المعطيات التي حصلنا عليها موافقة للصيغ الجزيئية المقترحة (المخطط 1).

الجدول 2: الفعالية الحيوية للمركبات او II و III و IV

البكتريا	المركب II				المركب I				Streptomycin
	100	250	500	1000	100	250	500	1000	
التراكيز PPM في محلول DMSO									100,250,500, 1000
Bacillus subtilis	+	+	++	+	+	++	++	+++	++++
Escherichia .coli	-	-	-	+	+	++	++	++	++++
البكتريا	المركب IV				المركب III				Streptomycin
	100	250	500	1000	100	250	500	1000	
لتراكيز PPM في محلول DMSO									100,250,500, 1000
Bacillus subtilis	-	-	++	+++	+++	++	+++	++++	++++
Escherichia. coli	+	+	+	++	++	++	++	+++	++++

عالي الفعالية (+,+,+,+), جيد الفعالية (+,+,+), متوسط الفعالية (+,+), ضعيف الفعالية (+), غير فعال: (-)

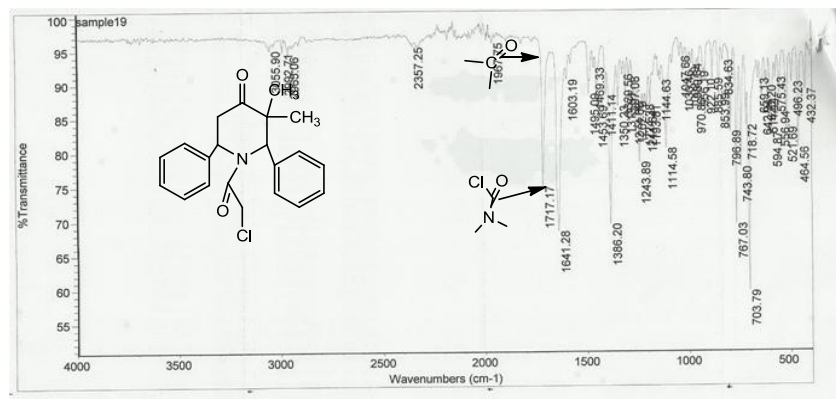
3- درست الفعالية الحيوية للمركبات المحضرة ضد البكتريا

موجبة الغرام وسالبة الغرام فوجدنا أن هذه المركبات لها تأثير على البكتيريا موجبة الغرام أكثر من البكتيريا السالبة الغرام وخاصة عند التراكيز العالية

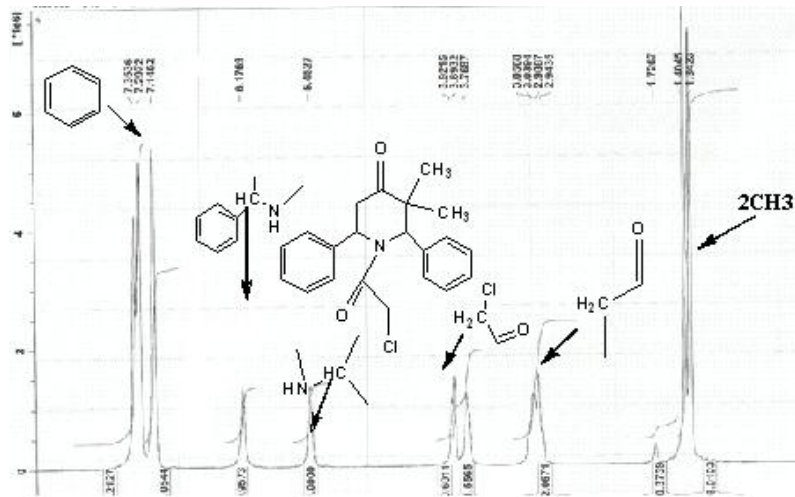
6- الاستنتاجات:

1- تم تحضير أربعة مركبات جديدة وهي (IV,III,II,I) أما المركبان (a2,a1) فقد وصفا في مقالة سابقة [17].

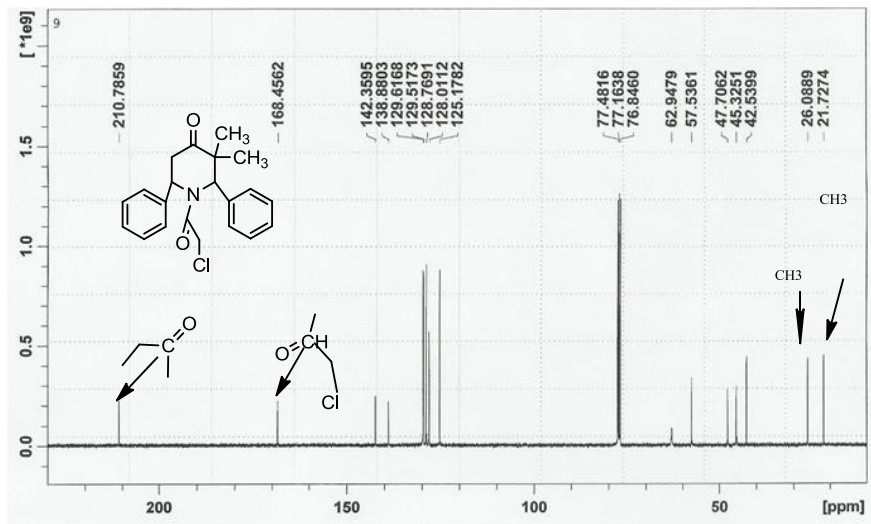
2- عينت هوية المركبات المحضرة بتقنيات المطيافيات المختلفة IR و LC-MS و ¹³C, ¹H-NMR وكانت المعطيات الطيفية متوافقة مع بنى المركبات المحضرة .



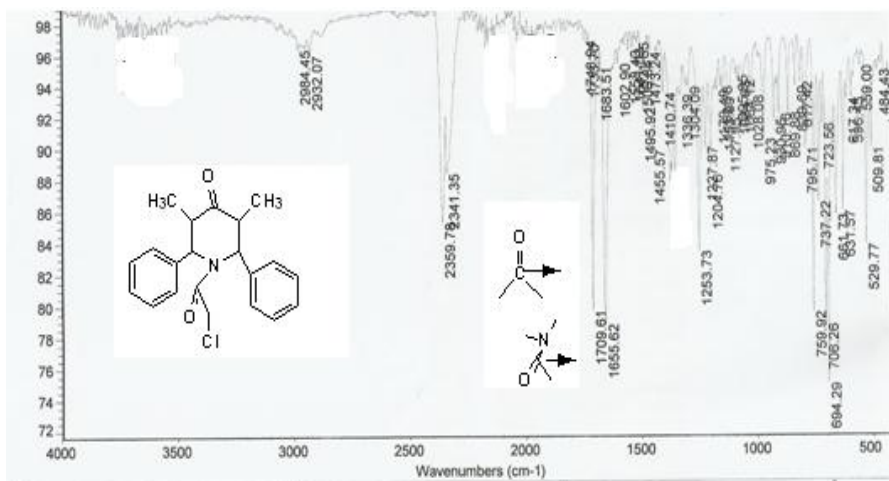
الشكل 1: طيف IR للمركب (I)



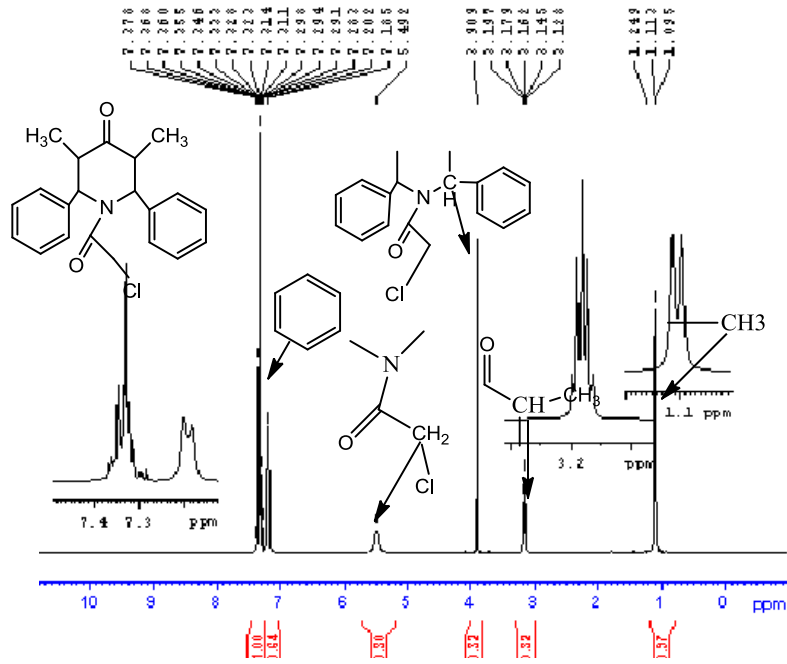
الشكل 2: طيف 1H-NMR للمركب (I)



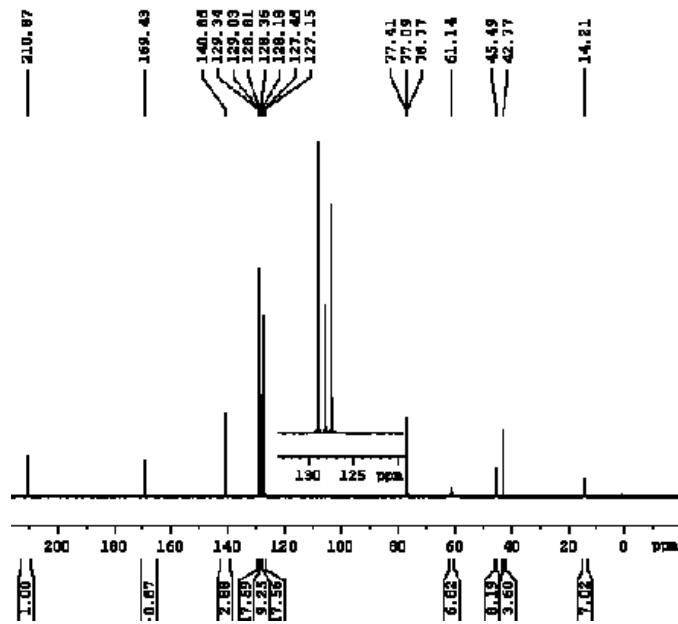
الشكل 3: طيف 13C-NMR للمركب (I)



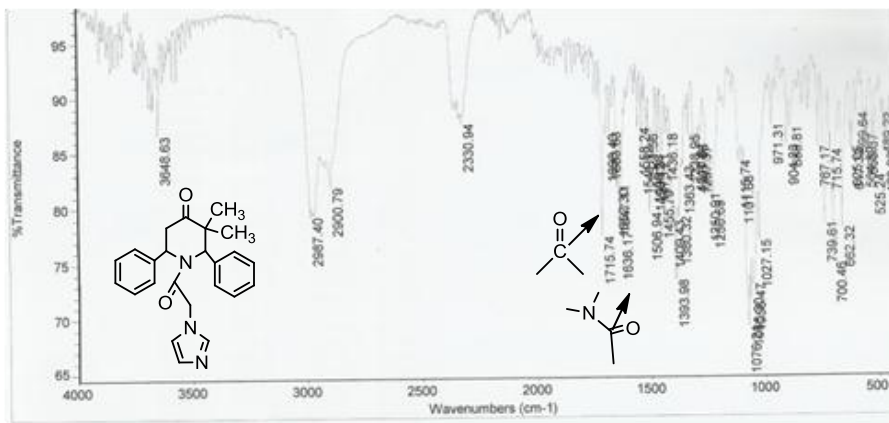
الشكل 4: طيف IR للمركب (II)



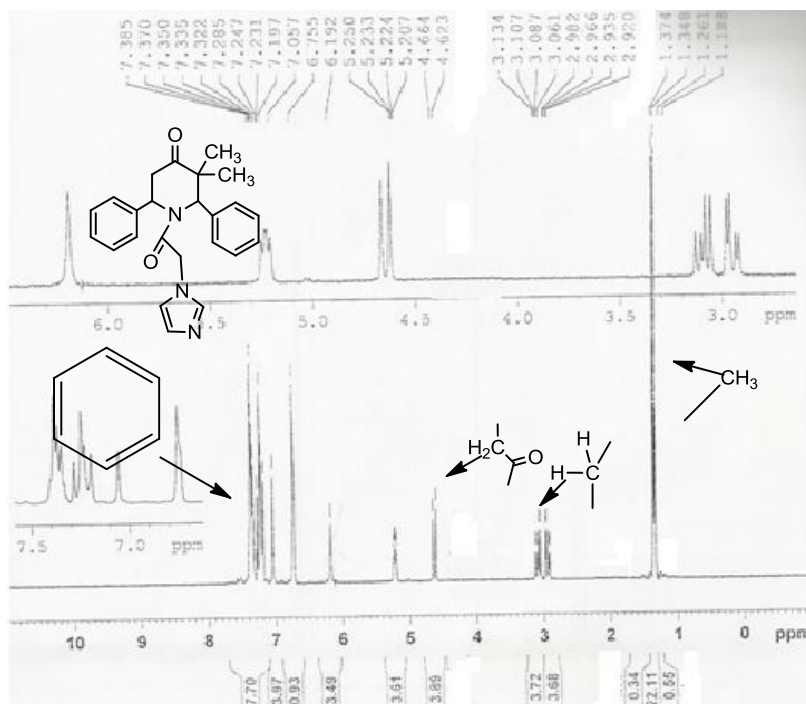
الشكل 5: طيف 1H-NMR للمركب (II)



الشكل 6: طيف 13C-NMR للمركب (II)



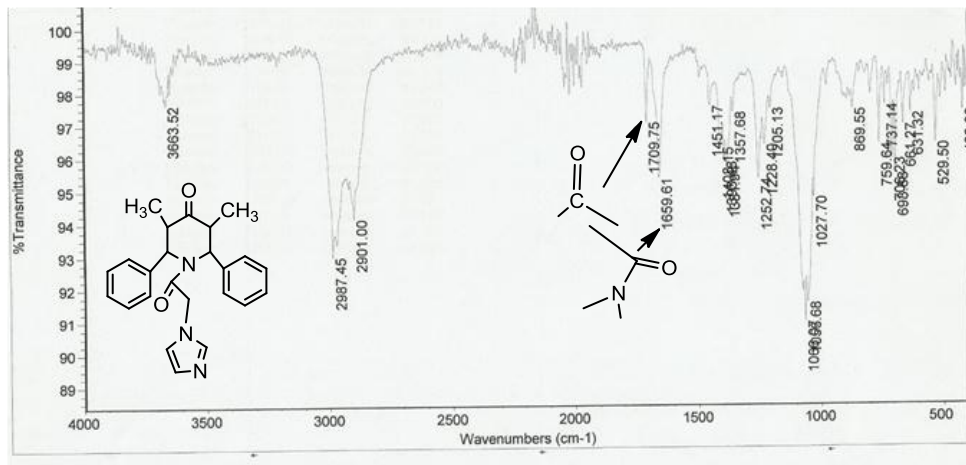
الشكل 7: طيف IR للمركب (III)



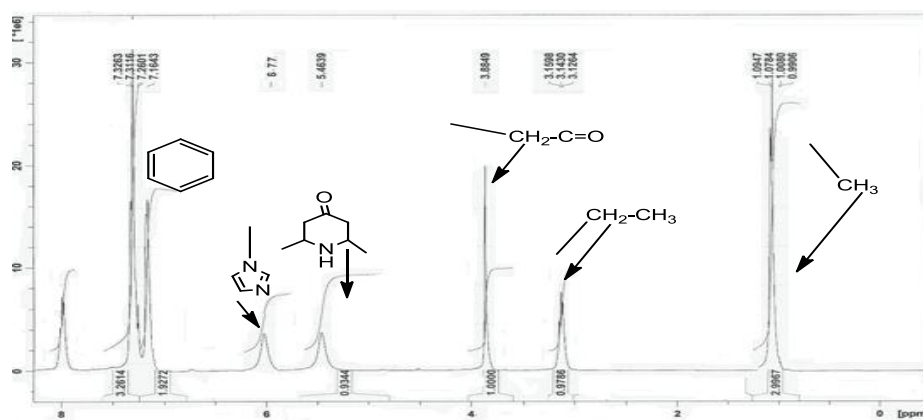
الشكل 8: طيف 1H-MR للمركب (III)



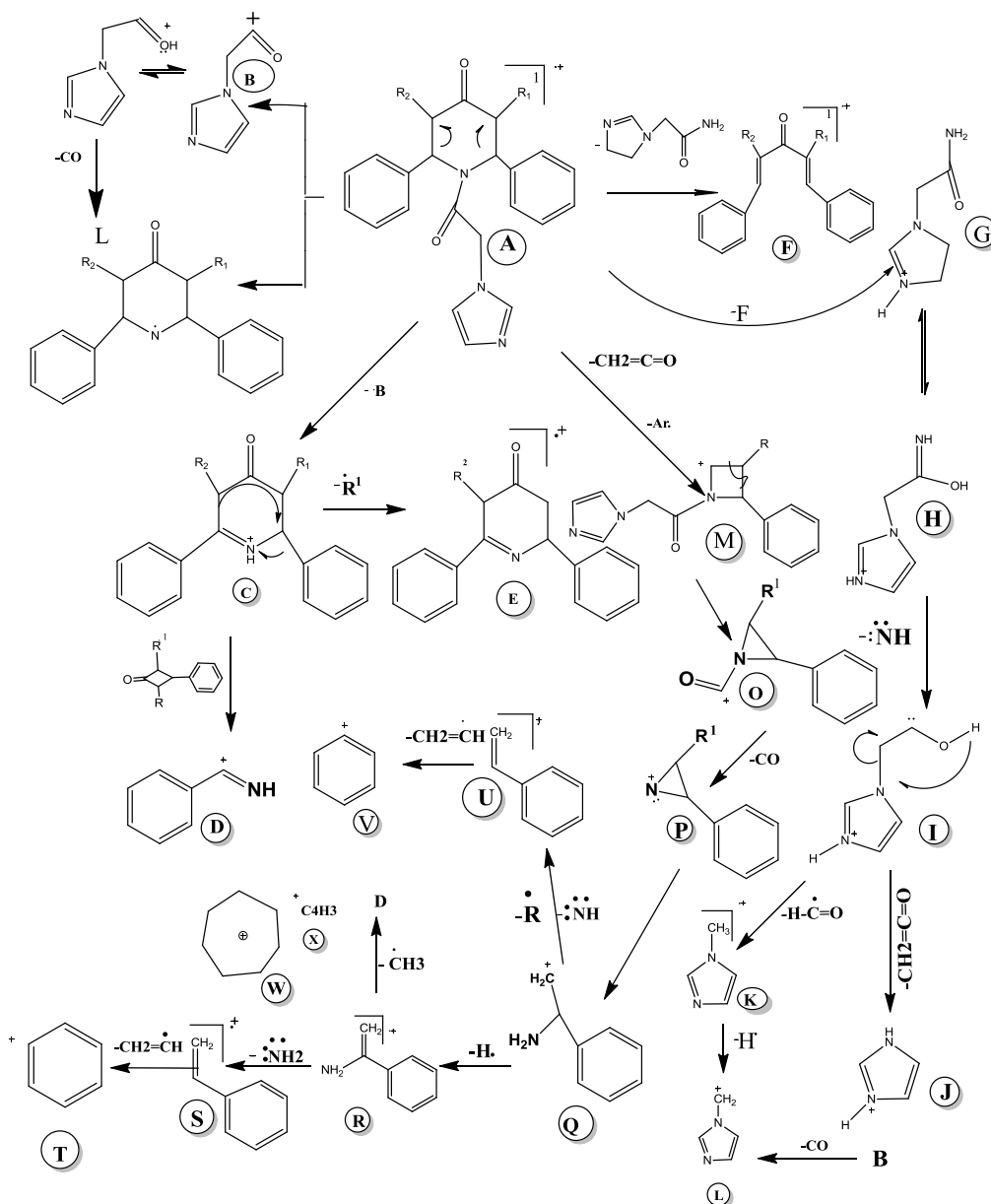
الشكل 9: طيف 13C-MR للمركب (III)



الشكل 10: طيف IR للمركب (IV)



الشكل 11: طيف 1H-NMR للمركب (IV)



مخطط 2: مخطط التشظية لطيف الكتلة للمركب (VI)

3(4H)-yl)-acetamides

.Chem.Pharm.Bull.,**31**, 698.

5. Suzuki F.,Kurodat.,Tamurat., **1992**. Synthesis and Antimicrobial Activities of Some Novel Substituted 2-Imidazolyl -N- (4-oxo- quinazolin-3(4H)-yl)-acetamides *J. Med. Chem.*,**35**(15),pp 2863-2870.
6. Yasodha A.,Sivakumar A.,Arunachalam G.,Puratchikody A., **2009**.Synthesis And Biological Evaluation of Some 2,4,5 Triphenyl Imidazole Derivatives *J.Pharm.Science.*,**(4)**,127-130
7. Isikda.G.I.,Vcucu.V.and Oxdermir.,**1994** Synthesis and

References

1. Guardioli H.M.,Foster L.,Mushrush D.,et al.; **2001**. "Evaluation of Drug Activities Pharmacometrics" *Biochem.Pharmacol.* **61**,1463.
2. Prostakov.N.S., Gaivoronskaya L.A."Synthesis of some new heterocyclic derivatives", **1978- Russ. Chem. Rev.**, **4**, 859-899.
3. Stewart,W.E.,Siddal,T.H.**1970**,Screening of Indian plants for biological activity , *Chem.Rev.*,**70**,517.
4. Fatimi.J.Lagorce.FandJ.L.Durox., **1994** .Synthesis and Antimicrobial Activities of Some Novel Substituted 2-Imidazolyl -N- (4-oxo-quinazolin -

- pharmacological evaluation of some substituted imidazoles
Chem.Pharm.Bull.,**42**,698.
8. Angle S.R.; Breite J.G., **1995**- Natural Products Chemistry Stereoselective Synthesis, *Elsever, Newyork.*, **16**, 453-502 partA
 9. Baliah ,V., Jeyarama,R. Chandrasekaran, **1983**The Preparation of Some Piperidine Derivatives by the Mannich Reaction., *J.Chem.Rev.*83379
 10. Venkatraj,M.Ponuswamyand Jeyaraman,R,**2008**.Stereochemistry and Stereodynamics of N-Chloroacetyl-r-2.c-6-diarylpiperidin-4-ones-NMR Studies and Semi-empirical orbital calculations,*India.J.Chemistry* V.**47**B,PP.411-426.
 11. Yasodha, A. Sivakumar, A. Arunachalam, G. Puratchikody, A. **2009**. Synthesis and Biological Evaluation Of Some 2,4,5 Triphenyl imidazole Derivatives.,*J.pharm.Research* V.**1**(4),PP: 127-130
 12. Sharma,G.Pathak,D.**2010**.Microwave-Assisted,Solvent-free and Parallel Synthesis of Some Novel Substituted Imidazoles of Biological Interest ,*Chem .Pharm.Bull* V.**(3)** PP:375-380
 13. Silverstein; Webster F., **1998**. *Spectroscopic Identification of organic compounds*, 4th Ed , John wiley & Sons, New York.
 14. Terence N.Mitchell.Burkhard .Costisella NMR –From Spectra to Structures . 2th Ed., Springer Berlin Heidelberg New York, New York.
 15. Dfield, L., Sternhell, R., Kalman, S.,J., **2008**. *Organic Structures From Spectra* , 4th Ed., John wiley & Sons, New York.
 16. Georgiev,V.Petkova B.,**1974** . Pharmacological studies of some central effects of tempidon.*Acta physiol pharmacol Bulg*2:76
١٧. الفاروق ، فاروق فنديل وسامح حمو ، خلود حمك ،
2010،اصطناع ودراسة الفعالية الحيوية لمركبات
تيوسيمي كاربازونات N مثيل -6,2- ثنائي فنيل
بيبيريدون -4مجلة جامعة دمشق للعلوم الاساسية **48**
(4) 356-369.