

اصطناع مشتقات جديدة تحتوي على سلاسل جانبية مرتبطة مع النواة الأساسية للبيبيريدون-4 ودراسة بنيتها وفعاليتها المضادة للتأكسد

دعاء عوض* . د. سامح حمو** . د. عدنان علي نظام***

الملخص

حُضرت في هذا البحث مشتقات بيبيريديونية جديدة ذات فعالية مضادة للتأكسد وهي: 1- إيتيل (2- هيدروكسي) 3-ا3-ميتيل-3-هيدروكسي-6-2-بنزيلوكسي فينيل) بيبيريديون-4(II)، ومشتقه الأوكسيمي 1- إيتيل (2-هيدروكسي) 3-ا3-ميتيل-3-هيدروكسي-6-2-بنزيلوكسي فينيل) بيبيريديون أوكسيم-4(III). وصفت طرائق اصطناع هذه المركبات وحددت خواصها وثوابتها الفيزيائية. شُخصت بناها بواسطة طيوف ما تحت الأحمر (IR) والطنين النووي المغناطيسي البروتوني ($^1\text{H-NMR}$)، واختبرت فعاليتها المضادة للتأكسد بقياس قدرتها على تثبيط جذر DPPH. حُسبت نسبة تثبيط الجذور الحرة للمركبات المصنعة وقورنت نتائجها مع سلسلة عيارية من حمض الأسكوربيك. بينت النتائج أن قيمة IC_{50} لمشتق البيبيريديون أوكسيم-4(III) 31.44 ملغ/مل في حين كانت قيمتها 61.50 ملغ/مل لمشتق البيبيريديون-4(II)، ومن ثم يملك مشتق البيبيريديون أوكسيم-4(III) خاصية أعلى لكسح الجذور الحرة.

الكلمات المفتاحية: مشتقات بيبيريديون-4، بيبيريديون أوكسيم، (2,2-ثنائي فينيل-1-بيكريل هيدرازيل) DPPH، الفعالية المضادة للتأكسد.

* طالبة ماجستير في قسم الكيمياء، جامعة دمشق

** أستاذ دكتور في قسم الكيمياء، جامعة دمشق.

*** أستاذ دكتور في قسم البيولوجيا، جامعة دمشق.

Synthesis of new derivatives containing side chains associated with basic nucleus of piperidin-4-one and studying the structure with antioxidant activity

Doaa Awad* Dr. S.Hamo** Dr. A. Ali Nizam***

Abstract

This search aims to synthesis new piperidone derivatives that have important biological activity. These compounds are the following: 1-ethyl (2-hydroxy)-3a-methyl-3e-hydroxy-6e-(2-benzyloxy benzaldehyde) piperidin-4-one(II), and its oxime derivative was 1-ethyl (2-hydroxy)-3a-methyl-3e-hydroxy-6e-(2-benzyloxy benzaldehyde) piperidone oxime-4(III). Synthetic methods of these compounds were described and identified their properties and physical constants. these synthesized compounds were characterized by infrared spectra (IR), and Proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$), and Their antioxidant activity were tested by DPPH assay. So, the percentage of free radicals inhibition was calculated for synthesized compounds and its results were compared with Standard Series of Ascorbic acid. The results indicated that the value of Ic_{50} for piperidone oxime-4 derivative(III) equal to 31.44 mg/ml, whereas its value 61.50mg/ml for piperidin-4-one derivative(II), so piperidone oxime-4 derivative(III) has higher ability of free radicals scavenging.

Key words: Piperidin-4-one derivatives , piperidone oxime , 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl DPPH, antioxidant efficacy.

*Master Student in Chemistry Department of Damascus University.

**Dr. Prof. Chemistry Department of Damascus University.

***Dr. Prof. Biology Department of Damascus University.

المقدمة:

تعدّ المركبات الحلقية غير المتجانسة العطرية وغير العطرية ذات أهمية كبيرة، حيث تنتشر على نطاق واسع في الطبيعة، مثل: القلويدات alkaloid والفيتامينات vitamins والهرمونات hormones، وقد ازداد الاهتمام بهذه المركبات نظرًا إلى استعمالها في العديد من الصناعات، كالصناعات الدوائية pharmaceutical industries، وصناعات الأصبغة dyes industries، ومثبطات التآكل corrosion inhibitors [2,1].

تُشكل البيبيريدونات مجموعة مهمة من المركبات الحلقية غير المتجانسة الحاوية على هيكل البيبيردين [3]، نظرًا إلى وجودها في بنية كثير من المنتجات الطبيعية كالقلويدات، لا سيما تلك التي تملك فعالية حيوية [4] واستعمالها بوصفها مادة وسيطة في اصطناع العديد من المركبات الفعالة حيويًا [5]؛ إذ ازداد الاهتمام بالمركبات الحلقية غير المتجانسة الحاوية على نوى البيبيريدون-4 في السنوات الأخيرة بسبب تنوعها الكبير وفعاليتها الحيوية القوية المضادة للحمى والأورام والبكتريا والالتهابات وكذلك فعاليتها المسكنة للألام والمهدئة للجهاز العصبي المركزي CNC [7,6]. أثبتت الدراسات أن مركبات البيبيريدون-4 المستبدلة في المواقع 2,3,5 أو 6 تمتلك نشاطًا حيويًا [8]؛ إذ ساعد وجود زمر وظيفية، مثل الزمر الألكيلية والهيدروكسيلية والتبوسمي كاربازونية والأوكسيمية وغيرها، بتوضعات فراغية ملائمة في زيادة نشاطها الحيوي [10,9].

تأتي أهمية مضادات التأكسد من أنها تقلل من مخاطر الأمراض التنكسية degenerative diseases الناتجة عن الإجهاد التأكسدي [11]، الذي يحدث عند تجاوز مستوى إنتاج جذور الأوكسجين التفاعلية ROS Reactive Oxygen Species مقدره نظام الدفاع الخلوي لمضادات التأكسد، ما يؤدي إلى موت الخلايا وحدوث مجموعة واسعة من الأمراض مثل: تصلب الشرايين، ارتفاع ضغط الدم، مرض السكري، أمراض العين، فقدان السمع، السرطان [12-15]. يوجد آليات دفاع داخلي تجاه الإجهاد التأكسدي، ولكنها غير كافية للحماية الكاملة من جذور الأوكسجين التفاعلية ROS. لذلك تأتي آليات الدفاع الخارجي من النظام الغذائي

على هيئة مضادات تأكسد [11] والتي عرّفها "Halliwell" عام 1999م بأنها مواد أو مغذيات أو مركبات عضوية تؤخر أو تثبط عملية التأكسد عند تراكيز منخفضة مقارنة بتركيز الركيزة المؤكسدة، وأطلق عليها اسم كاسحات الجذور الحرة نظرًا إلى أنها تثبط الجذور الحرة قبل الهجوم الأخير على الخلايا [16]. تنشأ الجذور الحرة من مصادر خارجية أو داخلية في الأجسام [17]؛ إذ تعد جذور الأوكسجين والنتروجين التفاعلية (Reactive Oxygen RONS Species/Reactive nitrogen species) من أهم الجذور الحرة ذات الفعالية العالية مع جزيئات أخرى [12]. وتبدو مضادات التأكسد محط اهتمام العديد من الباحثين نظرًا إلى أهميتها الكبيرة ومقدرتها في الحفاظ على الصحة الخلوية وتعزيز جهاز الدفاع المناعي لتقليل مخاطر الاضطرابات والالتهابات المختلفة.

أهمية البحث وأهدافه:

يهدف البحث إلى اصطناع مشتقين بيبيريدينين جديدين بإدخال زمر تمتلك فعالية كيميائية إلى بنية هذين المركبين، اصطنع N-إيتيل (2-هيدروكسي) a3-ميتيل-e3-هيدروكسي-6-e (2-بنزيلوكسي فينيل) بيبيريدين-4 (II) انطلاقاً من تفاعل الإيبوكسيد (I) مع الإتانول أمين، ومنه أمكن تحضير مشتقه الأوكسيمي N-إيتيل أمين a3-ميتيل-e3-هيدروكسي-6-e (2-بنزيلوكسي فينيل) بيبيريدين أوكسيم-4 (III)، وتم التحقق من فعاليتها المضادة للتأكسد بواسطة مقدرتها على كسح الجذور الحرة تبعاً لاختبار DPPH (2,2-ثنائي فينيل -1-بيكريل هيدرازيل).

الأجهزة المستعملة:

شُخصت المركبات المصنعة بالطرائق الطيفية المعروفة، وهي أطياف ما تحت الأحمر (IR) FT/IR-4200typeA باستعمال خلية KBr، وأطياف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني-¹H (NMR) على الجهاز (Bruker BioSpin GmbH -400MHz) باستعمال TMS بوصفه معياراً داخلياً. مطياف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية UV-VIS نموذج HS Humareader

(من شركة Human). قيست درجات الانصهار بطريقة الأنبوب الشعري باستعمال جهاز Stauart SMP-30 الإنكليزي.

اصطناع المركبات:

اصطناع 1، 2-إيبوكسي-2-ميتيل-5-(2-بنزيلوكسي فينيل)بنتن-4-أون-3 (I) يضاف 40 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم NaOH في الميثانول (15%) إلى محلول 0.48 مول من 2-بنزيلوكسي البنزألدهيد و0.60 مول من 2-استيل-2-ميتيل أوكسيران، في مزيج 150 مل ميثانول و50 مل ديوكسان في الدرجة 12-15 س^o. يحفظ المحلول الناتج في مجال درجات الحرارة المذكورة لمدة 45 دقيقة، بعد ذلك يمدد بمقدار 200 مل من محلول ميثانول-ماء (1:1) ويفصل الراسب المتشكل بالترشيح ويغسل مرات عدة بمحلول (ميثانول-ماء)، ثم يغسل بالماء، ويجفف في الهواء، وبعدها يبلور الناتج باستخدام الغول الإيزوبروبيلي [18]، (المخطط1).

اصطناع 1- إيتيل (2-هيدروكسي) a3-ميتيل-3-e- هيدروكسي-e6-(2-بنزيلوكسي فينيل) بيبيريدون-4 (II)

يحل 1 غ (0.003 مول) من الإيبوكسيد (I) بالتسخين في 16 مل ديوكسان، يبرد المحلول إلى درجة حرارة الغرفة، ثم يضاف 1 مل من الإيتانول أمين مع 1 مل ماء مقطر، ويترك التفاعل أيام عدة حتى اختفاء الإيبوكسيد، تم التأكد من انتهاء التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC وباستعمال مزيج الإزاحة الإيتري الإيتيلي: ن-هكسان (2:4). يُبخر المحل تحت ضغط منخفض حتى نصف الحجم، ثم يمدد بالماء المقطر مع تحميض الوسط pH حتى 2.3 باستخدام حمض الكبريت الممدد، يغسل بالإيتري الإيتيلي ليتشكل لدينا طبقتان تؤخذ الطبقة المائية، ثم يعدل الوسط بمحلول مشبع من بيكربونات الصوديوم، فيتشكل لدينا راسب أصفر شاحب يرشح ويغسل بالماء ثم يجفف في الهواء. تعاد بلورته باستخدام المزيج (الغول الإيزوبروبيلي:هكسان بنسبة 1:3).

اصطناع 1- إيتيل (2-هيدروكسي) a3-ميتيل-e3- هيدروكسي-e6-(2- بنزيلوكسي فينيل) بيبيريديون أوكسيم-4 (III)

يحل 0.3 غ (0.0008 مول) من البيبيريديون (II) في 8 مل من الميتانول، ثم يضاف 0.2 غ من هيدروكلوريد الهيدروكسيل أمين، ثم يسخن مزيج التفاعل حتى الغليان مدة عشر دقائق، يبرّد المحل تحت ضغط منخفض، يمدد الناتج بالماء المقطر بمقدار 10 مل، ثم يعدل الوسط بمحلول مشبع من بيكربونات الصوديوم فيتشكل راسب أبيض شاحب يرشح ويجفف في الهواء. تعاد بلورة الناتج باستخدام مزيج من (الغول الإيزوبروبيلي: هكسان بنسبة 1:2).

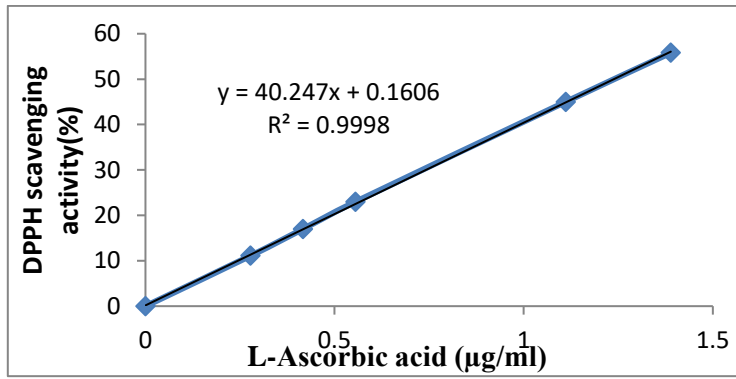
دراسة الفعالية المضادة للتأكسد للمركبات المصنعة باختبار DPPH

طريقة العمل: يوضع في أنبوب اختبار 1 مل من المحلول المراد اختباره للمركبات المصنعة (II, III) عند تراكيز مختلفة (5، 15، 25، 35) ملغ/مل في الميتانول، ثم يضاف 1 مل من محلول DPPH (0.025 ميلي مول/ليتر) المحضر في الميتانول المطلق. توضع الأنابيب في مكان مظلم عند درجة حرارة الغرفة مدة 30 دقيقة، ثم تُسجل الامتصاصية عند طول موجة 517 نانومتر في جهاز UV (المحل الشاهد يكون 1 مل من الميتانول المطلق+1 مل من DPPH). تُؤرنت النتائج بسلسلة عيارية من حمض الأسكوربيك عند طول الموجة نفسه (الشكل 1).

تُحسب نسبة تثبيط الجذور الحرة من العلاقة (1):

$$\text{DPPH scavenging inhibition \%} = [(A_0 - A_1)/A_0] \times 100 \quad (1)$$

حيث: A_0 : امتصاصية العينة الشاهدة، A_1 : امتصاصية العينة.



الشكل (1) منحنى النسبة المئوية لتثبيط DPPH بدلالة تركيز حمض الأسكوربيك

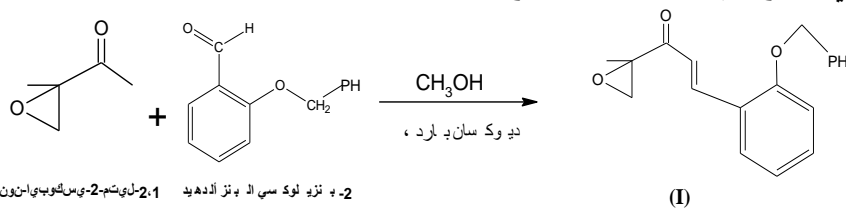
النتائج والمناقشة:

تحديد بنى المركبات

أمكن تحضير مشتق البيبيريدون-4 (II) من تفاعل 1، 2-إيبوكسي-2-ميتيل-5-2-بنزيلوكسي فنيل) بنتن-4-أون-3 (I) مع الإيتانول أمين على البارد أول مرة بالطريقة المعروفة سابقاً [18] وبمردود 72% (المخطط2). يحتوي هذا المركب الناتج على المتبادل N-إيتيل-2-هيدروكسي) والمجموعة الكربونيلية إضافة إلى متبادلات أخرى ذات توضع فراغية محددة، ما يؤدي إلى ظهور خصائص حيوية مهمة.

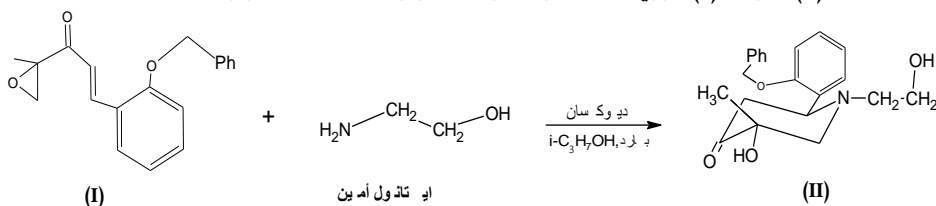
حددت هوية المركب (II) بواسطة مطيافية ما تحت الأحمر IR الجدول (1) ومطيافية الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ الجدول (2)؛ إذ يُلاحظ في طيف IR لهذا المركب (الشكل 2) عصابات امتصاص المجموعات الكربونيلية C=O والهيدروكسيلية OH عند 1711.51، 3385.4 cm^{-1} على الترتيب. توافقت النتائج الموضحة مع مركبات محضرة سابقاً ومشابهة لها من حيث البنية [20,19]. ويتضمن طيف $^1\text{H-NMR}$ لهذا المركب (الشكل 3) الانزياحات الكيميائية في الحقل القوي عند 4.35-4.331 ppm العائدة لمجموعة هيدروكسيل جذر هيدروكسي الإيتيل ومجموعة الميتيل في الموقع رقم 3 التي تظهر التوضع

الفراغي المحوري a لهذه المجموعة، وتتعرز هذه النتيجة بقم الانزياحات الكيميائية للبروتون في الموقع رقم 6 وبروتونات المواقع الأخرى.



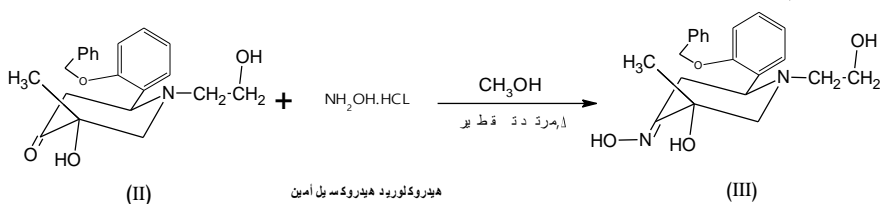
2- ب نزو لوک سي ال ب نر الدهيد 2.1-لديتم-2-يسلوبيا-نون-اتوبيد-3

مخطط (1) المركب (I) بلوري أبيض اللون، درجة انصهاره 69-70^oس، مردود التفاعل 92%.



مخطط (2) المركب (II) بلوري أبيض اللون، درجة انصهاره 119-120^oس، مردود التفاعل 72%.

استعمل المركب (II) في تحضير مشتقه الأوكسيمي؛ إذ أدت معالجته بهيدروكلوريد هيدروكسيل أمين في الميثانول للحصول على 1- إيتيل (2-هيدروكسي) 3-ميتيل-e3-هيدروكسي-e6- (2-بنزيلوكسي فينيل) بيبيريديون أوكسيم-4 (III) بمردود 87% (المخطط 3).



مخطط (3) المركب (III) بلوري أبيض اللون، درجة انصهاره 171-172^oس، مردود التفاعل 87%.

حددت بنية المركب (III) اعتمادًا على معطيات التحاليل الطيفية. يُلاحظ في طيف ما تحت الأحمر (IR) للمركب (III) وباستعمال KBr (الشكل 4) عصابة امتصاص حادة عند 1594.84

سم⁻¹ تعود لزمرة الإيمين C=N، وغياب عصابة امتصاص المجموعة الكربونيلية C=O عند 1711.51 سم⁻¹. أما في مجال امتصاص المجموعات الهيدروكسيلية فتظهر عصابات امتصاص عند 3232.11 و 3738.33 سم⁻¹ تعودان للمجموعتين C₃-OH و N-OH إذ ترتبط المجموعة الهيدروكسيلية عند C₃ ذات التشكيل الإيزومري e برابطة هيدروجينية مع ذرة نتروجين المجموعة الإيمينية، وهذا ما يؤكد تشكل الأوكسيم (III). أما في طيف¹H-NMR في MeOH (الشكل 5) فيلاحظ أن إشارات البروتونات والمجموعات الوظيفية جميعها في التوضعات المختلفة موافقة تمامًا للبنية الحلقية المقترحة (الجدول 2)، وهذا ما يتوافق مع المعطيات المرجعية لمثل هذا النوع من مركبات البيبيريدون أوكسيم-4 [21].

الجدول (1) الخصائص الفيزيائية للمركبات المصنعة

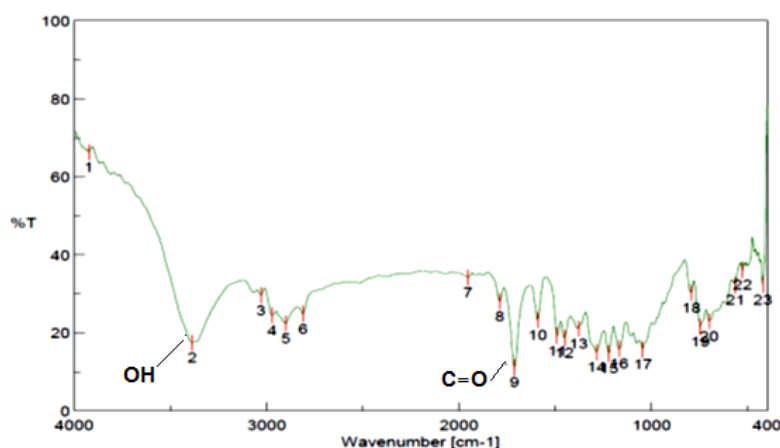
(درجة الانصهار - معطيات مطيافية ما تحت الأحمر IR-المردود)

رقم المركب	الصيغة المجملة	الكتلة الجزيئية	درجة الانصهار	طيف ما تحت الأحمر IR سم ⁻¹
I	C ₁₉ H ₁₈ O ₃	294.34	70	(C=O) 1672.97 (C-O) _{ep} 996.04 (C=C) _{Aliph} 751.17 (C=C) _{arom} 1489 (C-O) 1599.83
II	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	355.43	120	(C=O) 1711.51 (-OH) 3385.42 (C-N) 1220.72
III	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄	370.44	172	(C=N) 1594.84 (C-OH) 3232.11 (N-OH) 3738.33

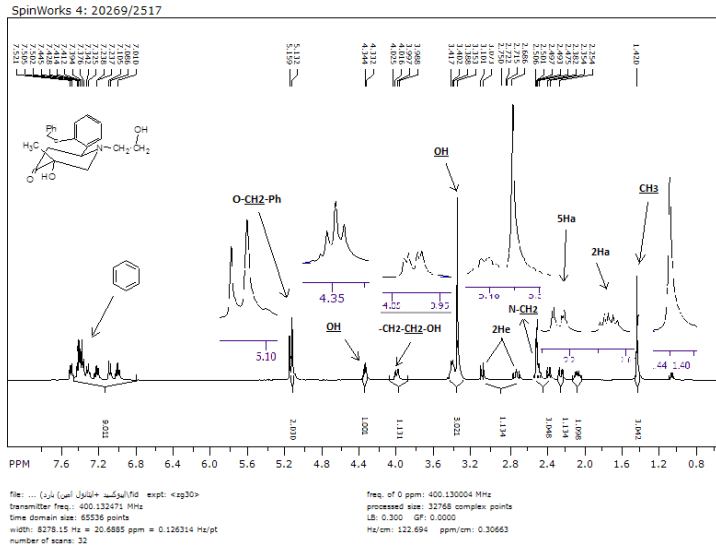
الجدول (2) نتائج مطيافية الطنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركبات المصنعة

الانزياحات الكيميائية δ (ppm)	رقم المركب
H-NMR ¹ (DMSO, ppm): 1.38(s,CH ₃),2.63(s,OCH ₂ Ph),6.81 and 7.84(d,CH=CH),6.54- 7.53(9H,m,A)	I
¹ H-NMR : (DMSO, ppm): 1.420(s,CH ₃), 2.093-2.031(t,d,2H _a), 2.218-2.263 (d,d,5H _a), 2.475-2.382(d,d,5H _a), 2.493-2.506 (d,t,N-CH ₂), 3.101-2.686(d.d,d,2H _e), 3.353(s, OH), 3.388-3.426 (q,-CH ₂ -), 3.988-4.025 (d.d,6H _a), 4.331- 4.358 (t, OH), 5.159(s, OCH ₂ -ph), 6.992- 7.524 (9H,m,Ar)	II
¹ H-NMR : (DMSO, ppm): 1.423 (s,CH ₃), 2.496-2.500(d,2H _a), 2.496-2.500(d,5 H _a), 2.907-3.056(d,5H _e), 3.172-3.323(d,t,N-CH ₂), 3.172-3.196 (d,2H _e), 3.377(s, OH), 3.564-3.670 (q,-CH ₂ -), 5.619-6.121(d.d,6H _a), 5.230 (s, OCH ₂ -ph), 7.047-7.496(9H,m,Ar), 9.731-10.246 (t, OH), 11.266 (s, N-OH)	III

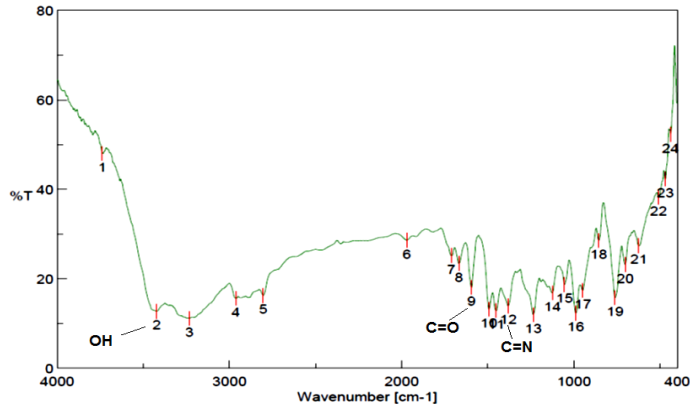
أطياف IR للمركبات المصنعة (II,III)



الشكل (2) طيف IR للمركب (II)

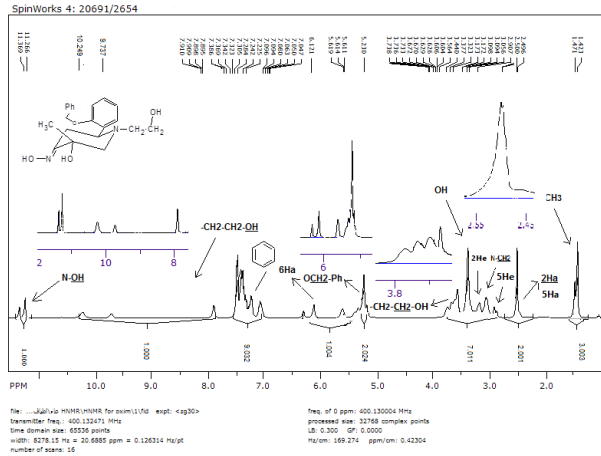


الشكل (3) طيف ^1H NMR للمركب (II)



الشكل (4) طيف IR للمركب (III)

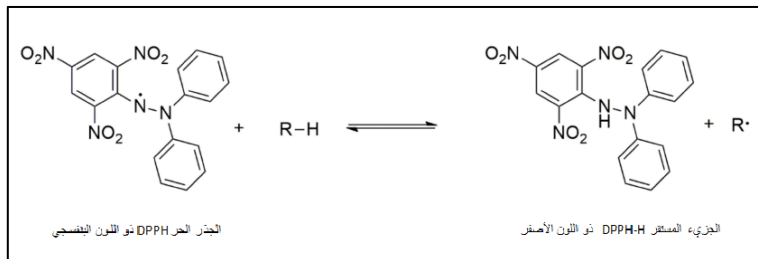
أطياف ^1H NMR للمركبات المصطنعة (II,III)



الشكل (5) طيف ¹H NMR للمركب (III)

تحديد الفعالية المضادة للتأكسد للمركبات المصطنعة:

حددت الفعالية المضادة للتأكسد للمركبات المصطنعة تبعاً لاختبار DPPH؛ إذ يعدّ هذا الاختبار سريعاً وبسيطاً وغير مكلف [22]. DPPH هو جذر حر وثابت مع امتصاصية عظمى عند 517 نانومتر، وهو كاشف عملي لاختبار مقدرة المركبات على كسح الجذور الحرة ولتقييم نشاطها المضاد للتأكسد [22]. يملك DPPH لوناً بنفسجياً في محلول الميثانول ولكن يُرجع إلى اللون الأصفر عندما يمزج مع مضادات التأكسد، وهذا يعتمد على مقدرة مضاد التأكسد على منح الهيدروجين إلى الجذور الحرة الموجودة ضمن المحلول وفقاً للشكل 6 [23]:



الشكل (6) تفاعل جذر DPPH مع مركب مانع للهيدروجين

في هذا البحث، حُسبت النسبة المئوية لتثبيط الجذور الحرة (الجدول 3) لتحديد الفعالية المضادة للتأكسد للمركبات المصطنعة؛ إذ لوحظ أن نسبة التثبيط تزداد بازدياد تركيز المركب المصطنع.

الجدول (3) النسبة المئوية لتثبيط الجذور الحرة للمركبات المصطنعة (II, III)

النسبة المئوية للتثبيط %		التركيز (ملغ/مل)
المركب (III)	المركب (II)	
0	0	0
27.23	4.602	5
33.06	6.69	15
38.85	20.08	25
55	28.87	35

توضح النتائج السابقة أن المركب (III) يمتلك فعالية مضادة للتأكسد أعلى من فعالية المركب (II)، وهذا يعود لوجود زمرة الهيدروكسيل -OH- المانحة لجذور الهيدروجين والمثبطة لجذر DPPH؛ إذ حُسبت قيمة IC_{50} في الجدول (4) والتي تُحدد تركيز المركب المصطنع الذي يحتاج لتثبيط 50% من جذر DPPH. بلغت قيمة IC_{50} للمشتق الأوكسييمي (III) 31.44 ملغ/مل. في حين كانت قيمتها لمشتق البيبيريدون-4 (II) تساوي 61.50 ملغ/مل، وعند المقارنة مع مشتق 2،6-ثنائي فينيل بيبيريدون أوكسيم-4 [24] لاحظنا أنه أعطى فعالية مضادة للتأكسد أعلى من فعالية المركب (III)، وهذه الفعالية تعود لوجود حلقات الفينيل مع مستبدلات مانحة للإلكترونات مثل (-OH, -CH₃, -CL)، والتي تعطي المركب احتمالية أكبر لكسح الجذور الحرة.

الجدول (4) قيم IC_{50} للمركبات المصطنعة (III, II)

المركب	IC_{50} ملغ/مل
II	61.50
III	31.44
حمض الأسكوربيك	0.0012

الاستنتاجات:

اصطنع في هذا العمل مشتقات غير معروفة سابقاً، هي: N-إيتيل(2-هيدروكسي) بيبيريدين-4-ون (II) من تفاعل الإيبوكسيد (I) مع الإيتانول أمين، ومن خلال تكاثف هذا المركب مع هيدروكلوريد هيدروكسيل أمين حصلنا على مشتقه الأوكسيمي N-إيتيل(2-هيدروكسي) البيبيريدون أوكسيم-4(III). سُجّلت طيوف (IR, ¹H-NMR) لهذه المركبات للتأكد من بناها. وُدُرست فعاليتها المضادة للتأكسد وفقاً لاختبار DPPH، والتي أثبتت فعاليتها لتثبيط الجذور الحرة، وكان مشتق البيبيريدون أوكسيم-4 (III) يمتلك مقدرة تثبيطية أعلى من مشتق N-إيتيل(2-هيدروكسي) بيبيريدين-4-ون (II).

المراجع:

- [1] Chinnabattigalla, S., Dakoju, R. K., & Gedu, S. (2021). Recent advances on the synthesis of flavans, isoflavans, and neoflavans. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 58(2), 415-441.
- [2] Narnaware, P. H., & Shende, P. N. (2018). An overview on heterocyclic compounds and their versatile applications. *IJCESR*, 5, 159-162.
- [3] Kumar, K. A., Pavithra, G., Renuka, N., & Kumar, G. V. (2012). Piperidone analogs: synthesis and their diverse biological applications. *Int. Res. J. Pharm. App. Sci*, 2(6), 145-154.
- [4] Harini, S. T., Kumar, H. V., Rangaswamy, J., & Naik, N. (2017). Synthesis of thiazole-based substituted piperidinone oximes: Profiling of antioxidant and antimicrobial activity. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 43(2), 186-196.
- [5] Sasitha, T., & John, W. J. (2021). Design, docking, and DFT investigations of 2, 6-bis (3, 4-dihydroxyphenyl)-3-phenethylpiperidin-4-one. *Heliyon*, 7(2), e06127.
- [6] Vengatesh, G., & Sundaravadivelu, M. (2021). Synthesis, 2D NMR, crystal structure, Hirshfeld surface, stereochemical and DFT studies of 4, 8, 9, 10-tetraaryl-1, 3-diazaadamantan-6-one O-methoxy oximes. *Journal of Molecular Structure*, 1229, 129653.
- [7] Sahu, S. K., Tripathi, A. C., Koshy, M., & Saraf, S. K. (2014). Novel 3-benzyl-2, 6-diarylpiperidin-4-one derivatives: syntheses, characterization, and antimicrobial profile. *Medicinal Chemistry Research*, 23(1), 67-75.
- [8] Namasivayam, N., & Theivarasu, C. (2014). Synthesis of substituted piperidin-4-ones with dichloro (cyclooctadiene) palladium (II) and antimicrobial activity. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(1), 440-4.
- [9] 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.
- [10] Nhung, D. T., Le Tuan Anh, L. V. B., Van, T. T. T., Van Tuyen, N., Anh, D. T. T., & Hieu, T. H. (2019). Ultrasonic irradiation assisted the preparation of γ -piperidone azacrowns and its oxime.

- [11] Shahidi, F. (2015). Antioxidants: Principles and applications. In *Handbook of antioxidants for food preservation* (pp. 1-14). Woodhead Publishing.
- [12] Mora, E., Zamri, A., Teruna, H. Y., Frimayanti, N., Ikhtiarudin, I., Herfindo, N., & Rindiana, E. N. (2021). (E)-5-Benzyl-7-(3, 4-dimethoxybenzylidene)-3-(3, 4-dimethoxyphenyl)-2-phenyl-3, 3a, 4, 5, 6, 7-hexahydro-2H-pyrazolo [4, 3c] Pyridine. *Molbank*, 2021(3), M1240.
- [13] Ozcan, A., & Ogun, M. (2015). Biochemistry of reactive oxygen and nitrogen species. *Basic principles and clinical significance of oxidative stress*, 3, 37-58.
- [14] Khan, M. I. R., & Khan, N. A. (Eds.). (2017). *Reactive oxygen species and antioxidant systems in plants: role and regulation under abiotic stress*. Springer Singapore.
- [15] Hermund, D. B. (2018). Antioxidant properties of seaweed-derived substances. In *Bioactive seaweeds for food applications* (pp. 201-221). Academic Press.
- [16] Halliwell, B. (1992). Reactive oxygen species and the central nervous system. *Journal of neurochemistry*, 59(5), 1609-1623.
- [17] Kumar, S., Sharma, S., & Vasudeva, N. (2017). Review on antioxidants and evaluation procedures. *Chinese journal of integrative medicine*, 1-12.
- [18] Hamo S. (2009). Synthesis of new piperidone heterocyclic derivatives and identification of their structure by spectroscopic methods., *Research J. Aleppo University Vol.67*.
- [19] Hamo S. (2014). Synthesis and structure study of 1-propyl -3amethyl-3e-hydroxy-6e-(2-benzeyloxyphenyl) piperidone-4 and some of its derivatives: Piperidone oxime-4, Piperidine diol, Piperidone Thiosemicarbazone. *Damascus University J. For Basic Sciences*.
- [20] 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*.
- [21] Krishnan, G. K., Sivakumar, R., & Thanikachalam, V. (2015). Synthesis, structural characterization and antimicrobial evaluation of some novel piperidin-4-one oxime esters. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 80(9), 1101-1111.

- [22] Jadid, N., Hidayati, D., Hartanti, S. R., Arraniry, B. A., Rachman, R. Y., & Wikanta, W. (2017, June). Antioxidant activities of different solvent extracts of *Piper retrofractum* Vahl. using DPPH assay. In *AIP conference proceedings* (Vol. 1854, No. 1, p. 020019). AIP Publishing LLC.
- [23] Cadenas, E. (1997). Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors*, 6(4), 391-397.
- [24] Siddiqui, R., Saify, Z. S., Akhter, S., Saeed, S. M. G., Haider, S., & Leghari, Q. A. (2018). Synthesis, Characterization and evaluation of antioxidant potential of 2, 6-diphenylpiperidine-4-one compounds and their novel imine derivatives. *Pak. J. Pharm. Sci*, 31(6), 2361-2365.