

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
SERIES CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

ISSN 2224-5286

Volume 2, Number 422 (2017), 131 – 140

UDC 547.834.3+541.69

K.Dh. Praliyev¹, T.K. Iskakova², A.Ye. Malmakova¹, T.M. Seilkhanov³¹ ISC “Institute of Chemical Sciences named after A.B. Bekturov”, Almaty;² Kazakh National Research Technical University named after K.I. Satpayev, Almaty;³ Kokshetau State University named after Sh. Ualikhanov, Kokshetau)**SYNTHESIS OF 3-(3-ISOPROPOXIPROPYL)-7-[2-(3-METHOXIPHENYL)ETHYL]-3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONAN-9-ONE AND ITS DERIVATIVES**

Annotation. The 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one was obtained in acceptable yield by Mannich cyclocondensation of 1-(3-isopropoxypropyl)piperidin-4-one with primary amine: 3-methoxyphenethylamine and formaldehyde in the presence of acetic acid in methanol medium. In the IR spectra of the synthesized 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one the characteristic absorption bands of the carbonyl group and the ether linkage were identified. Reduction of the obtained bispidinone with hydrazine hydrate was carried out by Wolff-Kischner reduction in the presence of KOH in triethylene glycol at 160-170°C for 5 hours. The synthesis was performed under the atmosphere of N₂. Formation of bicyclic amine was indicated by the absence of the absorption band of the carbonyl group in the IR spectra of compound. Oxime and O-benzoyl derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one were synthesized as the viscous oils. The column chromatography (III activity alumina, the eluent is benzene:dioxane 5:1) was used for purification of novel bicyclic ketone, nonane, bicyclic oxime and O-benzoyl oxime. The completion of the reactions was monitored by TLC. ¹³C NMR spectroscopy was used to determine the structures of the synthesized substances.

Key words: bispidine, Mannich cyclocondensation, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one, Wolff-Kischner reduction, oxime, O-benzoyl oxime.

УДК 547.834.3+541.69

К.Д. Пралиев¹, Т.К. Искакова², А.Е. Малмакова¹, Т.М. Сейлханов³¹АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», г. Алматы;²Казахский национальный исследовательский технический университет им. К.И. Сатпаева, г. Алматы;³Кокшетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова, г. Кокшетау)**СИНТЕЗ 3-(3-ИЗОПРОПОКСИПРОПИЛ)-7-[2-(3-МЕТОКСИФЕНИЛ)-ЭТИЛ]-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ**

Аннотация. 3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонанон был получен конденсацией 1-(3-изопропоксипропил)-4-оксопиперидина с первичным амином – 3-метоксифенэтиламино, и формальдегидом в присутствии уксусной кислоты метанольной среде. Восстановление по реакции Кижнера-Вольфа полученного биспидинона проводили гидразин гидратом в присутствии КОН в триэтиленгликоле при 160-170°C в течение 5 часов в атмосфере N₂. Оксим и О-бензоилоксим производное 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она были синтезированы в виде масло. Для очистки сырых бициклических кетона, нонана, оксима и О-бензоилоксима была использована колоночная хроматография (Al₂O₃, элюент – бензол:диоксан 5:1). Получение, состав и строение производных биспидина определяли по ТСХ и методами ИК и ЯМР спектроскопии.

Ключевые слова: Биспидин, конденсация Манниха, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он, реакция Кижнера-Вольфа, оксим, О-бензоилоксим.

Введение

Направленный поиск новых фармакологически активных производных 1-(2-этоксиэтил)пиперидина, последовательно проводимый в лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «ИХН им. А.Б. Бектурова», привел к созданию ряда соединений с обезболивающим, антибактериальным, спазмолитическим действием.

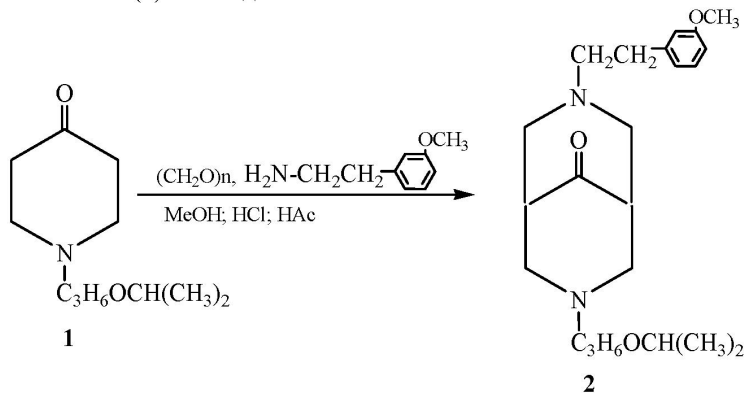
Одним из важных направлений этих исследований является синтез новых производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (биспидина). Основная стратегия, использование которой позволяет усилить эффект и снизить негативное воздействие потенциального лекарственного средства на организм, заключается в структурной модификации биспидинового скелета. В контексте медицинской химии это означает создание уникальных, неожиданных фармакологических свойств. Используемая стратегия раскрыла огромный потенциал 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана – его структурное моделирование привело к ненаркотическим анальгетикам, антагонистам опиатов, противотуберкулезным, иммуномодулирующим препаратам, спазмолитикам и т.д. [1-17]. Поэтому логическим продолжением этих исследований является синтез новых структурных аналогов 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана [18-23], включающих в своей структуре фармакологически активные фрагменты.

Методы исследования

Ход реакции и индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на окиси алюминия III степени активности, с проявлением пятен парами йода. ИК-спектры записаны на спектрометре «Nicolet 5700» между пластинками КВг. Спектры ЯМР ^{13}C исследуемых соединений в CDCl_3 записаны на спектрометре «JNM-ECA400» фирмы JEOL с рабочей частотой на ядрах водорода 400 МГц. Внутренний стандарт - ГМДС. Данные элементного анализа всех синтезированных соединений приведены в соответствующих таблицах.

Результаты исследования

Реакцией одновременной конденсации Манниха – взаимодействием N-(3-изопропоксипропил)-4-оксопиперидина (1), параформа и 3-метоксифенэтиламина в уксусно-метанольной среде был синтезирован 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]но-нан-9-он (2) с выходом 57%.



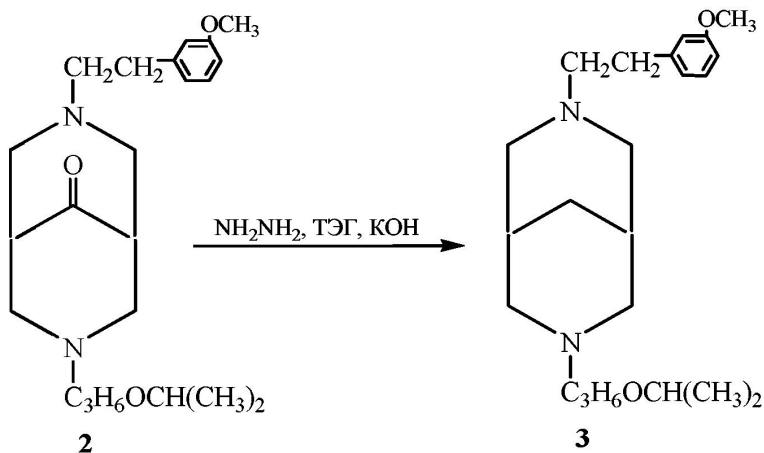
Поскольку при перегонке биспидинона в вакууме произошло разложение бициклического кетона (2), его выделение и очистку проводили с помощью колоночной хроматографии. Продукт реакции представляет собой вязкое масло. Образование, состав и строение биспидинона (2) доказано с помощью ТСХ (Al_2O_3 , элюент – бензол:диоксан – 5:1) и методами ИК и ЯМР спектроскопии (таблицы 1, 2).

Одним из стартовых инструментальных методов определения строения вещества является ИК спектроскопия. Валентные колебания карбонильной группы и простой эфирной связи являются наиболее легко идентифицируемыми и проявляются интенсивными сигналами при 1736 1114 cm^{-1} .

Ароматическое кольцо проявляется валентными колебаниями С–Н и углерод-углеродных связей в области 3033 см^{-1} и 1600 и 1475 см^{-1} , соответственно, и деформационными колебаниями С–Н при $800\text{--}690\text{ см}^{-1}$ (таблица 1).

Поскольку другой важной характеристикой вещества является его ЯМР спектр, был проведен функциональный анализ ЯМР ^{13}C спектра 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (2) (таблица 2). Слабополюсный синглетный сигнал карбонильной при 214,8 м.д., дублетный сигнал магнитно эквивалентных аугулярных углеродов $\text{C}_{1,5}$ в области 46,7 м.д. с удвоенной интенсивностью и сигналы углеродов изопропоксипропильного и *m*-метоксифенилэтильного заместителей при атомах азота полностью подтверждают предполагаемое строение вещества.

Для поиска потенциальных анальгетиков и/или антагонистов опиатов восстановлением 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (2) в условиях реакции Кижнера-Вольфа действием гидразингидрата в триэтиленгликоле в присутствии KOH получен соответствующий 3,7-диазабициклононан (3) с выходом 37% (таблица 3).

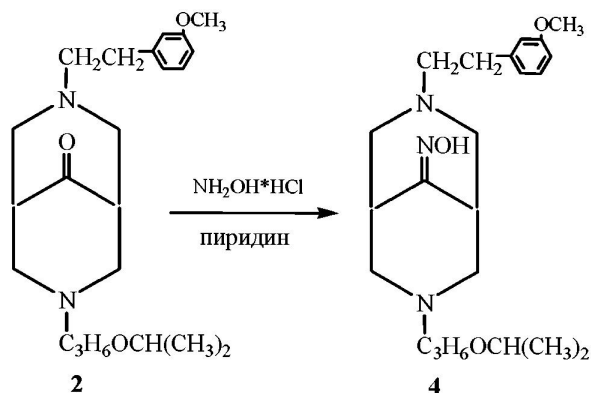


Поскольку перегонка биспидина при уменьшенном давлении сопровождалась его разложением, выделение продукта осуществлена с помощью колоночной хроматографии на окиси алюминия III степени активности, где в качестве элюента использовалась смесь бензола и диоксана, взятых в соотношении 5:1. Выход и физико-химические характеристики биспидина (3) представлены в таблице 3.

Состав и строение 3,7-диазабициклононана (3) подтверждается данными элементного анализа, ИК спектра и спектра ЯМР ^{13}C . Об образовании бициклического амина свидетельствует отсутствие в ИК спектре соединения (3) полосы поглощения карбонильной группы. Отнесение сигналов углеродных атомов проводилось по положению и форме мультиплетов в спектрах монорезонанса ЯМР ^{13}C . Химические сдвиги атомов углерода в спектре ЯМР ^{13}C 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (3) приведены в таблице 4.

При сопоставлении спектра ЯМР ^{13}C 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (3) со спектром исходного бициклического кетона (2) отмечено отсутствие сигнала атома углерода карбонильной группы, одновременно в сильнополюсной части спектра появляется триплетный сигнал метиленовой группы при 32,0 м.д. Восстановление карбонильной группы приводит к значительному смещению сигналов узловых атомов углерода $\text{C}_{1,5}$ в более сильное поле (30,0 м.д.) (таблица 4).

С целью синтеза новых производных биспидина, обладающих потенциальным анальгетическим действием, не сопровождающимся проявлением наркотического эффекта, было осуществлено взаимодействие 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (3) с солянокислым гидроксиламином.



Нагревание реакционной смеси в течение 20 ч привело к образованию продукта с выходом 50,7% (таблица 5), состав и строение образовавшегося оксима (4) подтверждены данными элементного анализа, тонкослойной хроматографии, ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР ^{13}C (таблица 5).

В ИК спектре бициклического оксима (4) идентифицированы полосы поглощения $\text{C}=\text{N}$ -связи (1668 см^{-1}) и OH -группы (3214 см^{-1}).

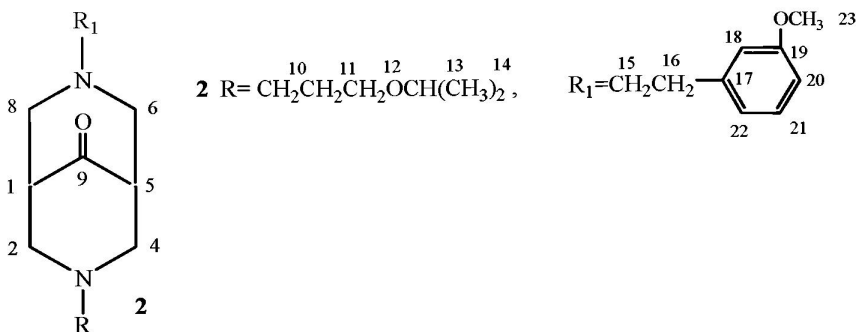
Отсутствие сигнала атома углерода карбонильной группы и появление сигнала в области 161,1 м.д., характерного для $\text{C}=\text{N}$ -связи, в спектре ЯМР ^{13}C (таблица 6) полученного соединения надежно доказывает образование оксима (4).

Таблица 1 – Выход и физико-химические характеристики 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (2)

Соединение	Выход, %	R_f^*	Вычислено Найдено, %		ИК-спектр, см^{-1}			
			C	H	C=O	C-O-C	C-C ар.	C-H ар.
2	57	0,44	64,58 64,47	9,93 9,92	1736	1114	1600, 1475	3033, 800–690

Примечание – Al_2O_3 , элюент бензол:изопропанол 6:1

Таблица 2 – Химические сдвиги атомов углерода (δ , м.д.) 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (2) в CDCl_3

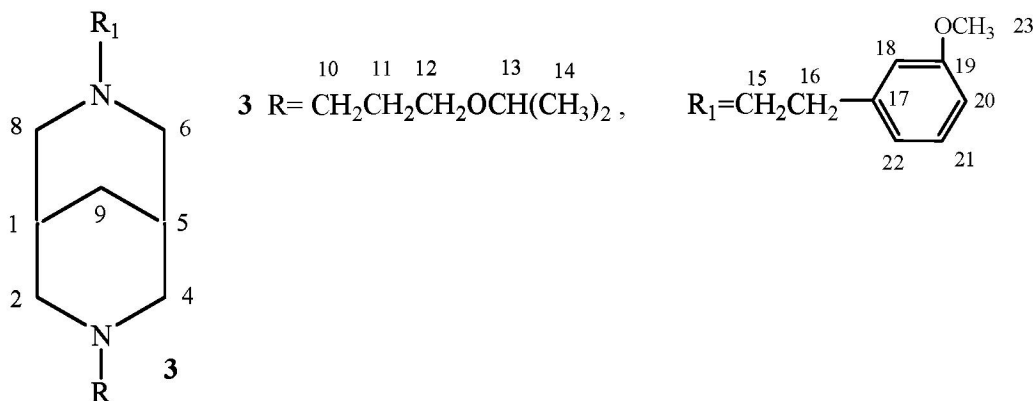


Соединение	$\text{C}_{1,5}$ д.	$\text{C}_{2,4,6,8}$ т.	C_9 с.	C_{10} т.	C_{11} т.	C_{12} т.	C_{13}	C_{14} кв.	C_{15} т.	C_{16} т.	C_{17} т.	C_{18}	C_{19}	C_{20}	C_{21}	C_{22}	C_{23}
2	46,7	58,4	214,8	56,0	27,9	66,1	71,4 д.	22,1	53,8*	53,4*	51,5	114,6	159,7	111,3	129,3	121,1	55,2

Примечание – * Сигналы можно поменять местами

Таблица 3 – Выход и данные элементного анализа 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (3)

Соединение	Выход, %	R _f	Вычислено, %		Найдено, %		ИК-спектр, см ⁻¹	
			С	Н	С	Н	C=O	C-O-C
3	37	0,35	64,45	9,94	64,14	9,38	-	1114

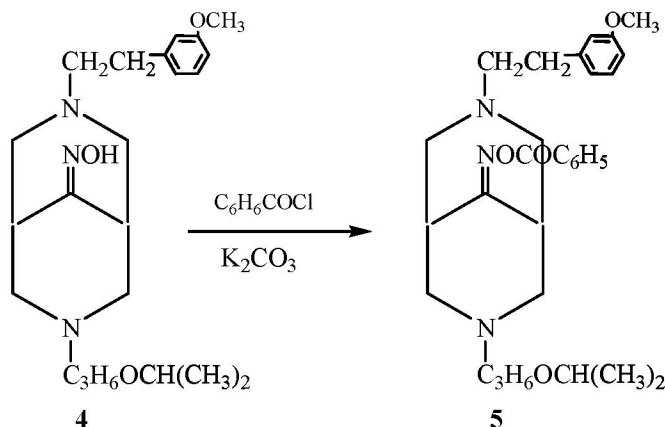
Таблица 4 - Химические сдвиги атомов углерода (δ, м.д.) 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (3) в CDCl₃

Соединение	C _{1,5}	C _{2,4}	C _{6,8}	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C _{13 Д.}	C _{14 кв.}	C ₁₅	C ₁₆	C ₁₇	C ₁₈	C ₁₉	C ₂₀	C ₂₁	C ₂₂	C ₂₃
3	30,0	58,6	58,4	32,0	56,3	27,6	66,0	72,4	22,1	54,8*	53,4*	54,8	46,3	159,0	111,3	129,3	121,1	56,2

Примечание –* Сигналы можно поменять местами

В спектре ЯМР ¹³C оксима 4 сигнала атомов углерода C₁ и C₅ вследствие магнитной неэквивалентности проявляются в виде отдельных сигналов при 30,4 и 37,0 м.д. Аналогичное влияние испытывают и атомы углерода цикла C_{2,4,6,8}, которые также становятся неэквивалентными и проявляются в виде отдельных триплетных сигналов при 58,7; 58,5; 54,5; 54,2 (5).

Так, взаимодействием оксима 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана-9-она (4) с хлористым бензоилом в абсолютном бензоле последующей обработкой полученного гидрохлорида поташом получен соответствующий О-бензоилоксим (5).



Состав и строение продукта этерификации согласуются с данными элементного анализа, ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹³C. В ИК спектр эфира исчезает полоса поглощения гидрок-

сильной группы и появляются интенсивные полосы поглощения, характерные для С=О связи сложноэфирной группы (1742 см⁻¹) и арильного радикала.

Экспериментальная часть

Ход реакции и индивидуальность соединений контролируют методом ТСХ на окиси алюминия III степени активности, с проявлением пятен парами йода. ИК-спектры записаны на спектрометре «Nicolet 5700» в таблетках КВг и между пластинками КВг. Спектры ЯМР ¹³С исследуемых соединений в CDCl₃ записаны на спектрометре «JNM-ECA400» фирмы JEOL с рабочей частотой на ядрах водорода 400 МГц. Внутренний стандарт – ГМДС.

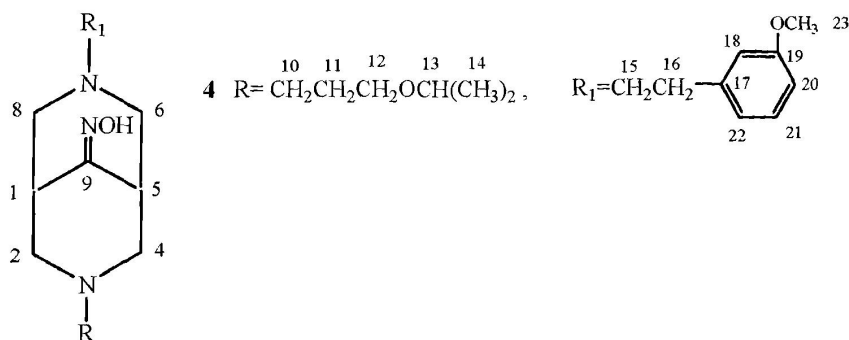
3-(3-Изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабигло[3.3.1]нонан-9-он (2). В трехгорлой колбе, снабженной мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой деоксигенизируют 80 мл метанола под током азота. Через 30 мин вносят смесь 12 г (0,08 моль) 3-(3-метоксифенил)этиламина, 9,75 г параформа, 4,3 мл концентрированной соляной кислоты, 6,2 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивают в течение 15 мин в атмосфере азота. Добавляют по каплям раствор 15 г (0,08 моль) 1-(3-изопропоксипропил)пиперидин-4-она (1) и 6,2 мл ледяной уксусной кислоты в 21 мл метанола. После 10-ти часового нагревания реакционной смеси при 60-65°C добавляют второй эквивалент параформа и выдерживают еще 12 ч при той же температуре. В течение всей реакции реакционная смесь продувается током азота. Растворитель упаривают, остаток растворяют в 125 мл воды. Экстракцию нейтральных

Таблица 5 - Физико-химические характеристики оксима 3,7-дизабигло[3.3.1]нонан-9-она (4)

Соединение	Выход, %	R _F	Найдено, %		Вычислено, %		ИК-спектр, ν, см ⁻¹	
			С	Н	С	Н	ОН	С=N
4	50,7	0,188	61,09	9,71	60,12	9,08	3214	1668

Примечание - Al₂O₃, элюент бензол : изопропиловый спирт - 20 : 1

Таблица 6 - Химические сдвиги атомов углерода (δ, м.д.) оксима 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)-этил]-3,7-дизабигло[3.3.1]нонан-9-она (4) в CDCl₃ продуктов осуществляют диэтиловым эфиром. Водный слой при охлаждении подщелачивают NaOH до pH 12, экстрагируют хлороформом, сушат над безводным MgSO₄. Растворитель упаривают, полученный продукт очищают колоночной хроматографией на Al₂O₃, элюент – бензол : диоксан - 5:1. Получают 16,27 г (56,9 % от теоретического) 3,7-дизабигло[3.3.1]нонан-9-она (2).



Соединение	C ₁	C ₅	C _{2,4}	C _{6,8}	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅	C ₁₆	C ₁₇	C ₁₈	C ₁₉	C ₂₀	C ₂₁	C ₂₂	C ₂₃
4	30,4	37,0	58,7 58,4	54,5 54,2	161,1	54	27,6	66,3	71,4	22,2	56,9	38,6	142	114,5	159,6	11,2	129,3	121,3	55,2

3-(3-Изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)-этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (3). К смеси из 4,0 г (0,011 моль) 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (2) и 1,76 г (0,055 моль) гидразингидрата (99%-ный р-р) в 32 мл триэтиленгликоля при 60°C добавляют 7,64 г (0,1364 моль) КОН. Реакционную смесь нагревают до 150°C и перемешивают при этой температуре в течение 4-х часов. При температуре 190–200°C отгоняют воду и избыток гидразина. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляют 52 мл дистиллированной воды, экстрагируют диэтиловым эфиром, сушат над безводным MgSO₄. Растворитель упаривают, полученный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на Al₂O₃, элюент – бензол:изопропанол- 7:1. Получают 1,4 г (37% от теоретического) 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (3).

Оксим 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (4). В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 7,09 г (0,02 моль) 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (2) в 128 мл этилового спирта и 2,37 г (0,03 моль) пиридина. При перемешивании добавляют 3,61 г (0,05 моль) солянокислого гидроксилamina. Реакционную смесь нагревают при 85–90°C в течение 20 ч. Растворитель упаривают, а остаток растворяют в 15 мл воды, подщелачивают NaOH до pH 12, экстрагируют хлороформом, сушат MgSO₄. Растворитель упаривают, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на Al₂O₃, элюент- бензол : диоксан – 5:1. Получают 3,75 г (50,7 % от теоретического) оксима 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (4)

О-бензоилоксим 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)-этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (5). Смесь 2,10 г (0,006 моль) оксима 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (4) в 20 мл абсолютного бензола и 1,36 мл (0,8 моль) хлористого бензоила кипятят 5 часов. Из реакционной смеси отгоняют растворитель, остаток обрабатывают водным поташом. Водно-щелочной раствор экстрагируют хлороформом, сушат над MgSO₄. Растворитель упаривают, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на Al₂O₃, элюент – бензол : диоксан 5:1. Получают 0,37 г (13,4% от теоретического) О-бензоилоксима 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (5).

Заключение

Был синтезирован ряд нового 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она. Исследовано поведение 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она в условиях реакции Кижнера-Вольфа, получен соответствующий 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан. Оксимированием был получен оксим 3-(3-изопропоксипропил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она и бензоилированием оксима синтезирован соответствующий О-бензоилпроизводное.

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках научно-исследовательского проекта АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова: «Направленный молекулярный дизайн потенциальных иммуномодуляторов и геропротекторов в ряду новых насыщенных карбо- и гетеро(аза-, окса- и/или триа-)циклических систем» 2013 г. (0213 РК 01741).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Предпат. 10442 РК. Малеат 3,7-ди(2-этоксизтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, обладающий местноанестезирующей и противоритмической активностью, и полупродукт его получения //Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Исмагулова Н.А., Ю В.К., Шин С.Н., Бактыбаева Л.А., Берлин К.Д.; опубл. 16.07.01, Бюл. №7.- 5 с.
- [2] Предпат. 10443 РК. Оксалат 3-(2-этоксизтил)-7-(3-этоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, обладающий фармакологической активностью, и полупродукт его получения //Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Исмагулова Н.А., Ю В.К., Шин С.Н., Бактыбаева Л.А., Берлин К.Д.; опубл. 16.07.01, Бюл. №7. - 5 с.
- [3] Предпат. 11200 РК. Оксалат 3,7-ди(изопропоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана и промежуточный продукт для его получения //Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Ю В.К., Исмагулова Н.А., Шин С.Н., Бактыбаева Л.А., Берлин К.Д.; опубл. 15.03.02, Бюл. №2.-5 с.
- [4] Предпат. 11319 РК. Сложные эфиры 3-(2-этоксизтил)-7-(3-этоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и полупродукт его получения //Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Ю В.К., Исмагулова Н.А., Шин С.Н., Бактыбаева Л.А., Берлин К.Д.; опубл. 15.03.02, Бюл. №3. - 6 с.

- [5] Предпат. 11320 РК. Гидрохлорид уксусного эфира 3,7-ди(изопро-поксипропил)-3,7-диазабицикло [3.3.1]нонан-9-ола и полупродукт его получения / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Ю В.К., Исмагулова Н.А., Шин С.Н., Берлин К.Д.; опубл. 15.03.02, Бюл. №3. - 6 с.
- [6] Исакова Т.К., Шин С.Н., Жуманова Н.А., Жаксибаева Ж.М., Пралиев К.Д., Ю В.К., Берлин Даррел К. 7-Замещенные 3-алкоксиалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны как фармакологически активные вещества //Мат. конф. по состоянию и персп. развития орг. химии в РК. - Шымкент, 2002. - С. 155-158.
- [7] Предпат. 13146 РК. Пропионовый эфир 3-(2-этоксипропил)-7-[3-(2-метилпиперидил-1)пропил]-3,7-диазабицикло [3.3.1]нонан-9-ола и промежуточный продукт его синтеза /Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Жаксибаева Ж.М., Ю В.К., Шин С.Н., Ихсанова З.А., Берлин К.Д.; опубл. 16.06.03, Бюл. №6. - 6 с.
- [8] Пралиев К.Д., Жаксибаева Ж.М., Исакова Т.К., Ю В.К. Новые 7-арил- и гетероарил- замещенные диазабицикло[3.3.1]нонаны //Мат. междуна. конф. по теорет. и экспер. химии, посвящ. 30-летию КарГУ им. Е.А. Букетова. - Караганда, 2002. - С. 7-10.
- [9] Предпат. 11198 РК. 3-(2-Этоксипропил)-7-(2-этилморфолил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан и его полупродукт /Жаксибаева Ж.М., Исакова Т.К., Пралиев К.Д., Ю В.К., Шин С.Н., Берлин К.Д.; опубл. 15.02.2002; Бюл. №2.- 5 с.
- [10] Предпат. 13015 РК. Уксусный эфир 3-(2-этоксипропил)-7-(2-этилморфолил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и промежуточное соединение /Пралиев К.Д., Ю В.К., Жаксибаева Ж.М., Шин С.Н., Исакова Т.К.; опубл. 2003. Бюл. № 5.- 5 с.
- [11] Иннов. пат. №24873 РК. Комплекс пропионового эфира 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ол с β -циклодекстрином в качестве антимикробного и противотуберкулезного средства /Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Тоғызбаева Н.А., Рустембеков Ж.И., Ахматуллина Н.Б., Бисмильда В.Л.; опубл. 15.11.2011, Бюл. №11, 2011.
- [12] Иннов. пат. №24872 РК. Антимикробное и противотуберкулезное средство / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Тоғызбаева Н.А., Рустембеков Ж.И., Ахматуллина Н.Б., Бисмильда В.Л.; опубл. 15.11.2011, Бюл. №11, 2011.
- [13] Иннов. пат. №214647 РК. Комплекс О-бензоилоксима 3-(2-этоксипропил)-7-циклопропилметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с β -циклодекстрином / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Астафьев Р.В., Тоғызбаева Н.А., Кемельбеков У.С., Ю В.К., Шин С.Н., Ихсанова З.А.; опубл. 12.2007, Бюл.№7.
- [14] Предпат. №55701 РК. 3-(3-Изопропоксипропил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Ю В.К., Жаксибаева Ж.М., Тоғызбаева Н.А., Кемельбеков У.С., Бактыбаева Л.К., Свамбаев Е.А., опубл. 15.08.08, Бюл. №8.
- [15] Исмагулова А.Ж., Дюсенгалиева М.А., Хайырмуллина А.А., Малмакова А.Е. Новые синтоны потенциальных неопиатных анальгетиков и антагонистов опиатов /Мат. XVI Межд. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых им. Л. П. Кулёва «Химия и хим. технол. в XXI веке».- Томск, 2015 г.-С.152-153.
- [16] Пралиев К.Ж., Исакова Т.К., Малмакова А.Е., Бактыбаева Л.К. Кейбір 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан туындыларының иммунотұрақтандырығыш белсенділігі /Изв. НАН РК, Серия химии и технол. 2016.- №3.-185-190 б.
- [17] Исмагулова А.Ж., Дюсенгалиева М.А., Малмакова А.Е. Разработка новых местноанестезирующих средств на основе производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана / XVII Межд. науч.-практ. конф. студ-в и мол. уч-х «Химия и хим. технол. в XXI веке» им. проф. Л.П. Кулёва, посв. 120-летию Томского политех. унив-а, 2016 .- Томск.- С. 174-175.
- [18] Malmakova A.E., Praliyev K.D., Welch J.T., Iskakova T.K., Ibraeva S.S. Synthesis of Novel 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonane Derivatives //Euras. Chem.-Techn. J.-2014, Vol.16, №1.-P.85-89.
- [19] Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Сейлханов Т.М., Малмакова А.Е. Синтез и строение новых производных биспидина /Матер. Межд. научной конф. «Полифункц. хим. мат. и технол.».-Томск, 2015.-С.96-98.
- [20] Praliyev K.D., Iskakova T.K., Ibraeva S.S., Bimurzaeva T., Bakibayev A., 4-Alkynylpiperidols as useful intermediates in the synthesis of biological active compound /Anatolian conf. on synth. org. chem.-Antalya, 2015.-P. 206.
- [21] Malmakova A.Ye., Ismagulova A.Zh., Dusengaliyeva M.A., Khairmullina A.A., Design of novel biologically active bispidine derivatives /Siberian Youth Conf. «Current topics in org. chem.».- Sheregesh, Russia, 2015. - P. 160.
- [22] Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Малмакова А.Е. Синтез новых диазабициклических соединений /Межд.научн. конф. «Персп. направ. развития хим. и хим. технол.-и», посв. 70-летию ордена Труд. Крас. Знаме. Инст. хим. наук им. А.Б. Бектурова.- Хим. журн. Каз.- 2015.- 2(50)-С. 315-320.
- [23] Тоғызбаева Н.А., Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Малмакова А.Е., Кемельбеков У.С. Синтез новых 3-(2-этоксипропил)-7-гетероциклических алкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов // Изв. НТО «КАХАК». -2011. -С. 56-60.

REFERENCES

- [1] Predpat. 10442 RK. Praliyev K.D., Iskakova T.K., Ismagulova N.A., Ju V.K., Shin C.N., Baktybaeva L.A., Berlin K.D.; opubl. **16.07.01**, *Bjul.* №7, 5 с (in Russ.).

- [2] Predpat. 10443 RK. Praliev K.D., Ickakova T.K., Icmagulova N.A., Ju V.K., Shin C.N., Baktybaeva L.A., Berlin K.D.; opubl. **16.07.01**, *Bjul.* №7, 5 c (in Russ.).
- [3] Predpat. 11200 RK. Praliev K.D., Ickakova T.K., Ju V.K., Icmagulova N.A., Shin C.N., Baktybaeva L.A., Berlin K.D.; opubl. **15.03.02**, *Bjul.* №2, 5 c (in Russ.).
- [4] Predpat. 11319 RK. Praliev K.D., Ickakova T.K., Ju V.K., Icmagulova N.A., Shin C.N., Baktybaeva L.A., Berlin K.D.; opubl. **15.03.02**, *Bjul.* №3, 6 c (in Russ.).
- [5] Predpat. 11320 RK. Praliev K.D., Ickakova T.K., Ju V.K., Icmagulova N.A., Shin C.N., Berlin K.D.; opubl. **15.03.02**, *Bjul.* №3, 6 c (in Russ.).
- [6] Ickakova T.K., Shin C.N., Zhumanova N.A., Zhakcibaeva Zh.M., Praliev K.D., Ju V.K., Berlin Darrel K. *Mat. konf. po coctojaniju i percp. razvitija org. himii v RK*, Shymkent, **2002**, С. 155-158 (in Russ.).
- [7] Predpat. 13146 RK. Praliev K.D., Ickakova T.K., Zhakcibaeva Zh.M., Ju V.K., Shin C.N., Ithanova Z.A., Berlin K.D.; opubl. **16.06.03**, *Bjul.* №6, 6 c (in Russ.).
- [8] Praliev K.D., Zhakcibaeva Zh.M., Ickakova T.K., Ju V.K. *Mater. mezhd. konf. po teoret. i jekeper. himii, povjashh. 30-letiju KarGU im. E.A. Buketova*, Karaganda, **2002**, С. 7-10 (in Russ.).
- [9] Predpat. 11198 RK. Zhakcibaeva Zh.M., Ickakova T.K., Praliev K.D., Ju V.K., Shin C.N., Berlin K.D.; opubl. **15.02.2002**; *Bjul.* №2, 5 c (in Russ.).
- [10] Predpat. 13015 RK. Praliev K.D., Ju V.K., Zhakcibaeva Zh.M., Shin C.N., Ickakova T.K.; opubl. **2003**. *Bjul.* № 5, 5 c (in Russ.).
- [11] Innov. Pat. №24873 RK. Praliev K.D., Iskakova T.K., Toryzbaeva N.A., Rustembekov Zh.I., Ahma-tullina N.B., Bismil'da V.L.; opubl. 15.11.2011, *Bjul.* №11, **2011** (in Russ.).
- [12] Innov. Pat. №24872 RK. Praliev K.D., Iskakova T.K., Toryzbaeva N.A., Rustembekov Zh.I., Ahmatullina N.B., Bismil'da V.L.; opubl. 15.11.2011, *Bjul.* №11, **2011** (in Russ.).
- [13] Innov. Pat. №214647 RK. Praliev K.D., Iskakova T.K., Astaf'ev R.V., Toryzbaeva N.A., Kemel'bekov U.S., Ju V.K., Shin S.N., Ihsanova Z.A.; opubl. 12.2007, *Bjul.* №7, **2007** (in Russ.).
- [14] Predpat. №55701 RK. Praliev K.D., Iskakova T.K., Ju V.K., Zhaksibaeva Zh.M., Toryzbaeva N.A., Kemel'bekov U.S., Baktybaeva L.K., Svambaev E.A.; opubl. 15.08.08, *Bjul.* №8, **2008** (in Russ.).
- [15] Ismagulova A.Zh., Djusengalieva M.A., Hajyrmullina A.A., Malmakova A.E. *Mat. XVI Mezhd. nauch.-prakt. konf. studentov i molodyh uch. im. L. P. Kuljova «Him. i him. tehnol. v XXI veke»*. Tomsk, **2015**, С.152-153 (in Russ.).
- [16] Piraliev K.Zh., Ysakaqova T.K., Malmakova A.E., Baktybaeva L.K. *Izvestija NAN RK, Serija him. i tehnol-i.* **2016**, №3, 185-190 b. (in Kaz.).
- [17] Ismagulova A.Zh., Djusengalieva M.A., Malmakova A.E. XVII Mezhd. nauch.-prakt. konf. studentov i molodyh uchenyh «Himija i him. tehnol. v XXI veke» im. Prof. L.P. Kuljova, posv. 120-letiju Tomskogo politeh. univer-a, **2016**, Tomsk, S. 174-175 (in Russ.).
- [18] Malmakova A.E., Praliyev K.D., Welch J.T., Iskakova T.K., Ibraeva S.S. *Euras. Chem.-Techn. J.*, **2014**, Vol.16, №1, P.85-89.
- [19] Praliev K.D., Iskakova T.K., Sejlhanov T.M., Malmakova A.E. *Mat. Mezhd. nauch. konf. «Polifunkc. him. mat. i tehnol-i»*, Tomsk, **2015**, S.96-98 (in Russ.).
- [20] Praliyev K.D., Iskakova T.K., Ibraeva S.S., Bimurzaeva T., Malmakova A.E., Bakibayev A. *Anatolian conf. on synth. org. chem.* Antalya, **2015**, P. 206.
- [21] Malmakova A.E., Ismagulova A.Zh., Dusengaliyeva M.A., Khairmullina A.A. *Siberian Youth Conf. «Current topics in org. chem.»*. Sheregesh, Russia, **2015**, P. 160 (in Russ.).
- [22] Praliev K.D., Iskakova T.K., Malmakova A.E. *Him. zhurn. Kaz.* **2015**, 2(50), С. 315-320 (in Kaz.).
- [23] Togyzbaeva N.A., Praliev K.D., Ickakova T.K., Malmakova A.E., Kemel'bekov U.C. *Izv. NTO «KANAK»*. **2011**, С. 56-60 (in Russ.).

Қ.Ж. Пірәліев¹, Т.Қ. Ысқақова², А.Е. Малмакова¹, Т.М. Сейлханов³

¹«Ә.Б.Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ, Алматы қ.

²Қ.Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті, Алматы қ.

³Ш.Уәлиханов атындағы Көкшетау мемлекеттік университеті, Көкшетау қ.)

3-(3-ИЗОПРОПОКСИПРОПИЛ)-7-[2-(3-МЕТОКСИФЕНИЛ)ЭТИЛ]-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОН ЖӘНЕ ОНЫҢ ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ

Аннотация. 3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонанон 1-(3-изопропоксипропил)-4-оксопиперидиннің біріншілік аминмен – 3-метоксибензиламинмен және формальдегидпен сірке қышқыл қатысында метанолды ортада

конденсациялану нәтижесінде алынды. Алынған биспидинонды Кижнер-Вольф реакциясы бойынша тотықсыздандыру гидразин гидратпен, КОН триэтиленгликольде 160-170°C 5 сағ N₂ атмосферасында жүргізілді. 3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның оксимі мен О-бензоилоксим туындысы май тәрізді күйде синтезделді. Шикі бициклді кетон, нонан, оксим мен О-бензоилоксимді тазалау үшін бағаналы хроматография әдісі (Al₂O₃, элюент – бензол:диоксан 5:1) қолданылды. Биспидин туындыларының алынуы, құрамы және құрылысы ЖҚХ және ИҚ мен ЯМР спектроскопия әдістерімен анықталды.

Тірек сөздер: Биспидин, Манних конденсациясы, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он, Кижнер-Вольф реакциясы, оксим, О-бензоилоксим.

Сведения об авторах:

Пралиев Калдыбай Джайповович - академик Национальной академии наук Республики Казахстан, доктор химических наук, профессор, заместитель генерального директора АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», заведующий лабораторией химии синтетических и природных лекарственных веществ, г. Алматы, ул. Валиханова 106

Тел. раб.: 8(727)291-47-18, *Тел. моб.:* +77017666870

e-mail: praliyev@rambler.ru

Искакова Тыныштык Кадыровна - доктор химических наук, профессор, *Казахский национальный исследовательский технический университет им. К.И. Сатпаева, г. Алматы,*

Тел. раб.: 8(727)291-24-57 (доп. 121), *Тел. дом.:* 8(727)382-66-38

e-mail: tynyshtyk53@mail.ru

Малмакова Айгуль Ербосыновна - доктор PhD, старший научный сотрудник лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»

Тел. раб.: 8(727)291-24-57 (доп. 121), *Тел. моб.:* +77014536820

e-mail: malmakova@mail.ru

Сейлханов Тулеген Муратович – к.х.н., профессор, руководитель лаборатории ЯМР спектроскопии Кокшетауского государственного университета им. Ш.Уалиханова, г. Кокшетау)

Тел. раб.: +7(7162) 721104, *Тел. моб.:* +7 (702) 2217880

e-mail: tseilkhanov@mail.ru