

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ  
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ  
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»  
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

# ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

---

---

## ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

---

---

### CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК  
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

**4 (68)**

ОКТАБРЬ – ДЕКАБРЬ 2019 г.  
ИЗДАЕТСЯ С ОКТАБРЯ 2003 ГОДА  
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ  
2019

А. Е. МАЛМАКОВА<sup>1</sup>, В. К. Ю<sup>1</sup>,  
К. Д. ПРАЛИЕВ<sup>1</sup>, Т. К. ИСКАКОВА<sup>2</sup>, Т. М. СЕЙЛХАНОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова», Алматы,  
Республика Казахстан,

<sup>2</sup>Satbayev University, Алматы, Республика Казахстан,

<sup>3</sup>Кокшетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова, Кокшетау,  
Республика Казахстан

## НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРАЗИНЗАМЕЩЕННОГО БИСПИДИНА НА ОСНОВЕ 1-(3-БУТОКСИПРОПИЛ)-4-ОКСОПИПЕРИДИНА

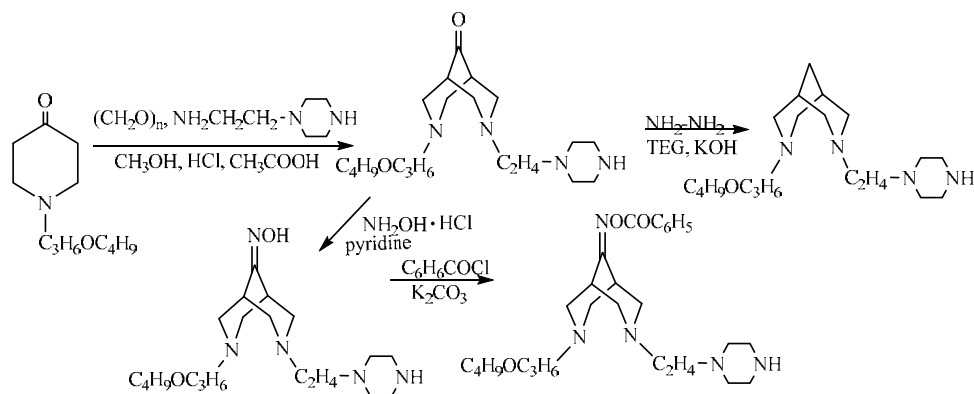
**Аннотация.** С целью поиска новых биологически активных веществ в ряду биспидина, на основе 1-(3-бутоксипропил)пиперидин-4-она синтезированы пиперазинзамещенные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны. Реакция Манниха является удобным одностадийным методом синтеза биспидинонов. Так, одновременной конденсацией в уксусно-метанольной среде пиперидона с пароформом и 2-(пиперазин-1-ил)этиламин синтезирован 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он. Далее, восстановлением 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она в условиях реакции Кижнера-Вольфа действием гидразингидрата в триэтиленгликоле в присутствии КОН получен соответствующий нонан с выходом 77%. Длительное кипячение (в течение 8-10 ч) 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с солянокислым гидроксиламином привело к целевому оксиму с выходом 43%. Чтобы получить пролекарство, взаимодействием оксима 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с хлористым бензоилом в абсолютном бензоле при комнатной температуре с последующей обработкой полученного гидрохлорида поташом получен его О-бензоилоксим. Состав и строение полученных соединений были подтверждены данными элементного анализа, тонкослойной хроматографии, ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР <sup>13</sup>C.

**Ключевые слова:** 1-(3-бутоксипропил)пиперидин-4-он, производные пиперазинзамещенного биспидина, ИК-спектры, спектры ЯМР, потенциальные обезболивающие средства.

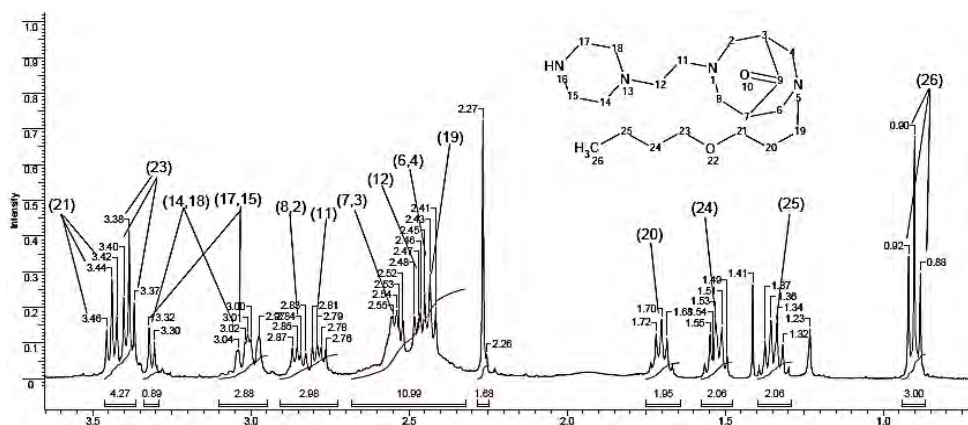
**Введение.** Поиск новых синтетических заменителей лекарственных средств растительного происхождения остается одним из главенствующих направлений тонкого органического синтеза. В лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова» были предприняты попытки создания средств, обладающих различными свойствами с низкой токсичностью, и в результате синтезированы производные N-алкоксиалкилпиперидин-4-она, содержащие различные заместители у атомов азота и в бициклононановом кольце [1-7], обладающие биологическими свойствами различного терапевтического действия [8-19].

В продолжение исследований нами синтезирован пиперазинзамещенный биспидион и его производные, установлено их строение. Исходным синтоном для проведения исследований взят 1-(3-бутоксипропил)-4-оксопиперидин [20], среди его моноциклических производных обнаружены высокоэффективные местные анестетики [21].

Одновременной конденсацией Манниха 1-(3-бутоксипропил)-4-оксопиперидина с параформом и 1-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)амином], в уксусно-метанольной среде синтезирован 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)-3,7-дизабацикло[3.3.1]нонан-9-он.

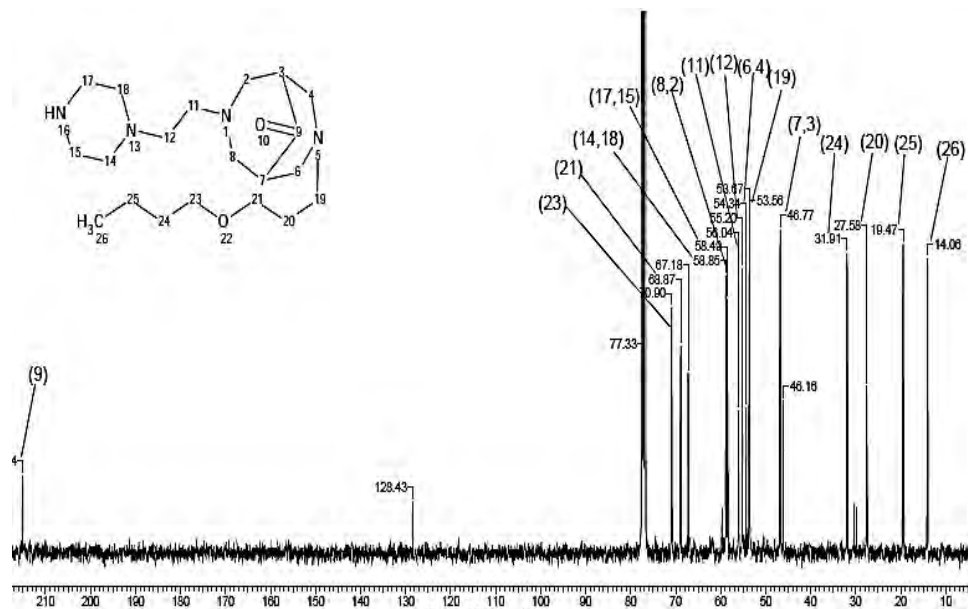


Строение 3,7-дизабацикло[3.3.1]нонан-9-она установлено на основании спектров ЯМР и ИК. Наиболее характерной полосой инфракрасного поглощения является полоса карбонильной ( $\text{C}=\text{O}$ ) группы при  $1738\text{ см}^{-1}$ . Но наиболее информативными являются спектры ЯМР:



Спектр ПМР 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)-3,7-дизабацикло[3.3.1]нонан-9-она

Протоны метильной группы при С-26 резонируют в виде триплета с центром 0,90 м.д. Метиленовым группам буюксипропильного заместителя соответствуют сигналы при 1,36; 1,53; 1,70; 2,41; 3,38 и 3,44 м.д. Сигналы эквивалентных Н-16,17 и Н-14,18 диазагетероцикла наблюдаются при 3,00-3,04 и 3,30-3,32 м.д. В области 2,43-2,55 м.д. отмечено наложение сигналов протонов Н-4,6; Н-7,3 и Н-12. Трехпротонные сигналы в области 2,76-2,87 м.д. можно отнести к Н-2,8 (2СН-) и Н-11 (-СН<sub>2</sub>-).

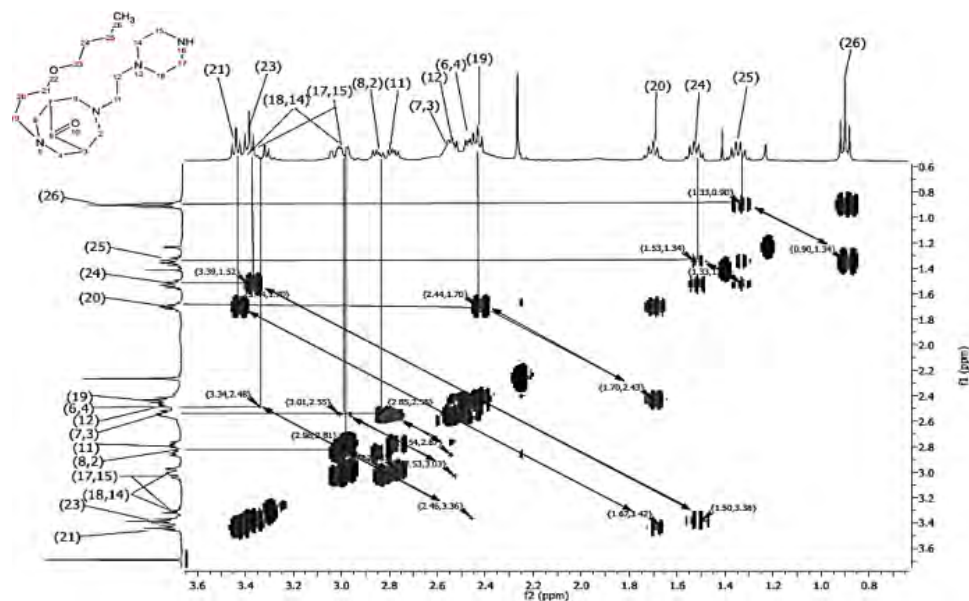


Спектр ЯМР <sup>13</sup>С

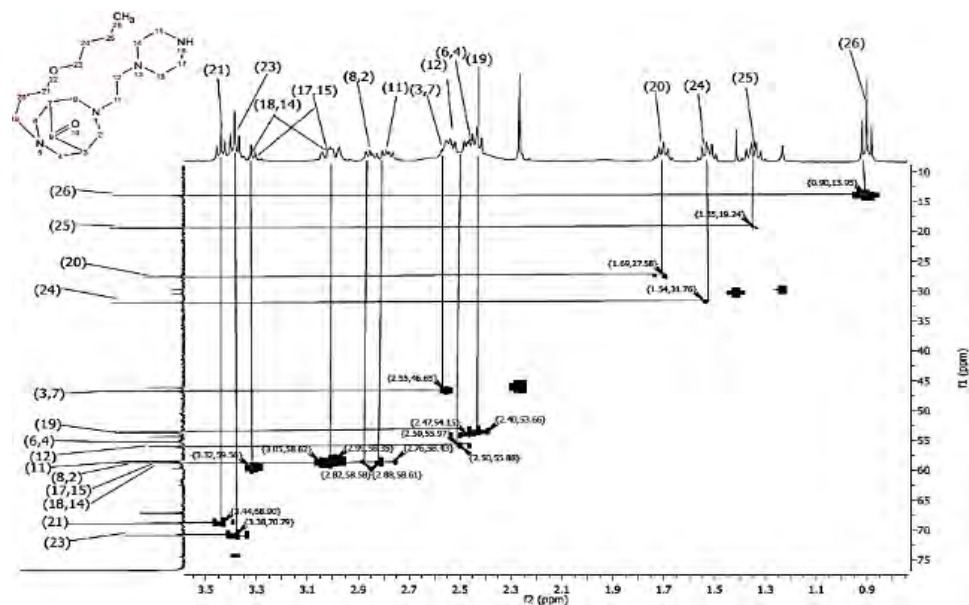
3-(3-буюкси-пропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она

Для углеродных атомов буюксипропильного фрагмента характерно резонирование при 14,06-31,91; 68,87 и 70,90 м.д. Сигналы симметричных С-15,17 и С-14,18 наблюдаются при 58,49 и 58,85 м.д. Эквивалентные метиленовые группы бицикла дают сигналы при 54,34 и 58,85 м.д. Сигнал метиновых С-3,7 наблюдается при 46,77 м.д. Атомы С-11, С-12 метиленовых групп резонируют при 56,04 и 55,20 м.д. соответственно. Углерод карбонильной группы (С-9) дает сигнал при 215,04 м.д.

Отнесение сигналов протонов и атомов услерода проводилось по спектрам COSY и HMQC:



COSY спектр



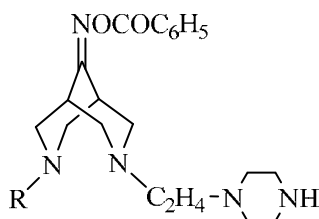
HMQC спектр

Далее, для получения потенциальных анальгетиков и/или антагонистов опиатов исчерпывающим восстановлением карбонильной группы 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-дизабидцкло[3.3.1]нонан-

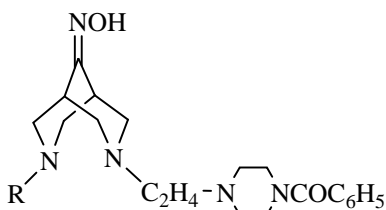
9-она в условиях реакции Кижнера-Вольфа синтезирован соответствующий бициклононан.

В рамках поиска ненаркотических анальгетиков в ряду производных биспидина изучено взаимодействие 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с солянокислым гидроксиламином. Длительное кипячение (в течение 8-10 ч) приводит к целевому оксиму с выходом 43%. При ацилировании оксима хлористым бензоилом в абсолютном бензоле с последующей обработкой полученного гидрохлорида поташом получен О-бензоилоксим 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-она.

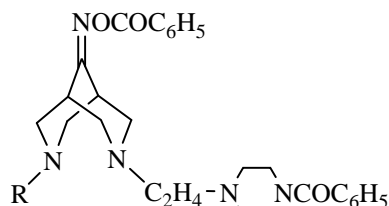
Молекула 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-кетоксима имеет два реакционных центра для атаки ацилирующего агента, при этом могут образоваться три продукта:



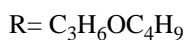
сложный эфир



амид



амидоэфир



Образование продукта полного ацилирования – амидоэфира, в используемых условиях невозможно (хлористый бензоил взят в незначительном избытке по отношению к оксиму), кроме того, данные элементного анализа и ТСХ свидетельствуют в пользу образования моноацильного производного. Полоса поглощения в ИК спектре в области  $1723\text{ см}^{-1}$  принадлежит сложноэфирному карбонилу. Однако, в спектре присутствует при  $1658\text{ см}^{-1}$  полоса небольшой интенсивности, а спектре ЯМР  $C^{13}$  – сигнал углерода при 161,47 м.д., характерные для амидной группы, т.е. в реакционной смеси в основном образуется бензойный эфир оксима с примесью продукта ацилирования по N-Нпиперазинового кольца – амид.

Таким образом, синтезирован 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он и получены его биспидин и О-бензоилоксим 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-она как потенциальные БАВ, и установлено их строение.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакции и индивидуальность соединений контролируют методом ТСХ на оксиде алюминия III степени активности, с проявлением пятен парами йода. ИК-спектры записаны на спектрометре «Nicolet 5700» между пластинками KBr. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  исследуемых соединений в  $\text{CDCl}_3$  записаны на спектрометре «JNM-ЕСА400» фирмы JEOL с рабочей частотой на ядрах водорода 400 МГц. Внутренний стандарт - ГМДС.

**Синтез пиперазинзамещенных биспидинов.** 3-(3-Бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он. В трехгорлой колбе, снабженной мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой деоксигенизируют 64 мл метанола под током азота. Через 30 мин вносят смесь 9 мл (0,06976 моль) 2-(пиперазин-1-ил)этиламина, 8,4 г (0,55814 моль) параформа, 3,7мл концентрированной соляной кислоты, 5,2 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивают в течение 15 мин в атмосфере азота. Затем прикалывают 14,4 г (0,06976 моль) пиперидон в 5,2 мл ледяной уксусной кислоты в 24,5 мл метанола. После 10 ч 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 110 мл воды. Экстракцию нейтральных продуктов осуществляют диэтиловым эфиром. Водный слой при охлаждении подщелачивают NaOH до pH 12, экстрагируют хлороформом, сушат над безводным  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель упаривают, полученный продукт очищают колоночной хроматографией на  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , элюент - бензол : изопропанол - 6:1. Получают 1,5 г (60 % от теоретического) 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с  $R_f$  0,21 ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , элюент – бензол : изопропанол - 6:1).

Найдено, %: С 65,61; Н 10,40.  $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ .

Вычислено, %: С 65,53; Н 10,44; N 15,28.

ИК-спектр,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1738 (C=O), 1112(C-O-C).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 46,77 (C-3,7); 54,34 и 58,85 (C-2,4,6,8); 215,04 (C-9); Пиперазинэтил: 58,49 (C-15,17); 58,85(C-14,18);55,20 (C-12); 56,04 (C-11). Бутоксипропил: 14,06 (C-26), 19,47 (C-25), 27,59 (C-20), 31,91 (C-24), 53,56 (C-19), 68,87 (C-21) и 70,90(C-23).

3-(3-Бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан. К смеси из 0,73 г (0,0027 моль) 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она и

0,3г (0,01035 моль гидразингидрата (99%-ный р-р) в 6 мл триэтиленгликоля при 60°C добавляют 1,44 г (0,0257 моль) КОН. Реакционную смесь нагревают до 150°C и перемешивают при этой температуре в течение 4 ч. При температуре 190-200°C отгоняют воду и избыток гидразина. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляют 10 мл дистиллированной воды, экстрагируют диэтиловым эфиром, сушат над безводным MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают, полученный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент – бензол:изопропанол- 7:1. Получают 1,5 г (77% от теоретического) 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она, в виде светло-желтого масла с R<sub>f</sub> 0,21 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент - бензол :изопропанол- 7:1).

Найдено, %: С 68,17; Н 11,33. C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O.

Вычислено, %: С 68,13; Н 11,43; N 15,89.

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 29,76 (С-3,7); 55,06 и 61,55 (С-2,4,6,8); 31,85 (С-9); Пиперазинэтил: 62,11(С-15,17);62,49(С-14,18);54,49 (С-12); 61,55 (С-11). Бутоксипропил: 14,04 (С-26), 19,40 (С-25), 26,98 (С-20), 31,63 (С-24), 53,45 (С-19), 67,24 (С-21) и 72,66(С-23).

*Оксим 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она.* В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 1,5г (0,0043 моль) 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она в 25 мл этилового спирта и 0,5 мл пиридина. При перемешивании добавляют 0,77 г (0,0110 моль) солянокислого гидроксилamina. Реакционную смесь нагревают при 85-90°C в течение 20 ч. Растворитель упаривают, а остаток растворяют в 6 мл воды, подщелачивают NaOH до pH 12, экстрагируют хлороформом, сушат MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент- бензол : изопропанол- 20:1. Получают 0,67 г (43 % от теоретического) оксима 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с R<sub>f</sub> 0,074 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент - бензол : изопропанол - 20:1).

Найдено, %: С 62,83; Н 10,04. C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>.

Вычислено, %: С 62,95; Н 10,30; N 18,35.

ИК-спектр, ν<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>: 3287 (ОН), 1668 (С=N).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 46,06 (С-3,7); 54,21 и 57,13 (С-2,4,6,8); 161,38 (С-9); Пиперазинэтил: 57,13(С-15,17); 58,39(С-14,18);55,20 (С-12); 56,04 (С-11). Бутоксипропил: 14,07 (С-26), 19,46 (С-25), 27,18 (С-20), 31,91 (С-24), 53,55 (С-19), 69,10 (С-21) и 70,85 (С-23).

*О-Бензоилоксим 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она.* Смесь 0,67 г (0,0019 моль) оксима 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она в 11 мл абсолютного бензола и 0,2 мл (0,00172 моль) хлористого бензоила кипятят 5 ч. Из реакционной смеси отгоняют растворитель, оста-



ток обрабатывают водным поташом. Водно-щелочной раствор экстрагируют хлороформом, сушат над  $MgSO_4$ . Растворитель упаривают, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на  $Al_2O_3$ , элюент- бензол:изо-пропанол 7:1. Получают 3,2 г (48 % от теоретического) О-бензоилоксима 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с  $R_f$  0,46 ( $Al_2O_3$ , элюент - бензол :изопропанол- 7:1).

Найдено, %: С 65,82; Н 9,07.  $C_{27}H_{43}N_5O_3$ .

Вычислено, %: С 65,77; Н 8,92; N 14,42.

ИК-спектр,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ : 1723 (C=O сл.эфирн.), 1668 (C=N).

Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 45,81(C-3,7); 54,21 и 57,13 (C-2,4,6,8); 161,38 (C-9); Пиперазинэтил: 57,14(C-15,17); 58,42(C-14,18); 54,30 (C-12); 53,82 (C-11); 164,34 (C=O). Бутоксипропил: 14,05 (C-26), 19,45 (C-25), 27,12 (C-20), 30,39 (C-24), 54,73 (C-19), 69,08 (C-21) и 70,85 (C-23). Фенил: 128,56-133,24.

#### ЛИТЕРАТУРА

[1] Malmakova A.Ye., Ismagulova A.Zh., Dusengaliyeva M.A., Khairmullina A.A. Design of novel biologically active bispidine derivatives // Abstr. Siberian Youth Conf. «Current topics in organic chemistry». – Sheregesh, Russia, 2015. – P. 160. – Предпат. 10442 РК.

[2] 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 // Матер. конф. по состоянию и перспективам развития орган. химии в Республике Казахстан. – Алматы - Шымкент, 2002. – С. 155-158.

[3] Ю В.К., Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Фомичева Е.Е. N-алкоксиалкилпиперидин-содержащие полициклы // Наука и технология в XXI веке: тр. II Междунар. конф. – Ташкент, 2003. – С. 181-183.

[4] Малмакова А.Е., Исмагулова А.Ж., Дюсенгалиева М.А., Хайырмуллина А.А. Новые синтоны потенциальных неопиатных анальгетиков и антагонистов опиатов // Мат. XVI Междунар. научно-практ. конф. студентов и молодых ученых им. Л.П. Кулёва «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск, 2015. – С. 152-154.

[5] Малмакова А.Е., Исакова Т.К., Пралиев К.Д. Синтез новых диазабициклических соединений // Хим. журн. Казахстана. – 2015. – № 2. – С. 315-320.

[6] Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Тогызбаева Н.А., Малмакова А.Е. Направленная модификация биспидинового скелета для придания ей свойств неопиатного анальгетика или антагониста опиатов // III Междунар. конф. «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста. – М., 2010. – У-48.

[7] Исакова Т.К., Шин С.Н., Жуманова Н.А., Жаксибаева Ж.М., Пралиев К.Д., Ю В.К., Берлин К.Д. 7-Замещенные 3-алкоксиалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны как фармакологически активные вещества // Труды Междунар. конф. «Состояние и перспективы развития органической химии в Республике», посв. 90-летию И.Н. Азерберава. – Шымкент, 2002. – С. 155-158.

[8] Патент на полезную модель № 1731. Комплекс О-бензоилоксима 3-(3-этоксипропил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с  $\beta$ -циклодекстрином, обладающий местноанестезирующей активностью и промежуточные продукты его получения // Пралиев К.Д., Пичхадзе Г.М., Исакова Т.К., Малмакова А.Е., Раимкулова К.Б., Кадырова Д.М., Смагулова Г.С., бюл. №12, 30.09.2016, 6 с.

[9] Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Жаксибаева Ж.М., Кемельбеков У.С., Моисеева Л.М., Лукьянова М.С., Колтунова А.А. Новые азабициклические аналоги ненаркотических анальгетиков и/или антагонистов опиатов // Хим. журн. Казахстана. – 2007. – № 2. – С. 98-106.

[10] Предпатент 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. – С. 5.

[11] Praliev K.D., Iskakova T.K., Baktybaeva L.K., Malmakova A.E. Synthesis and myelostimulatory activity of a number of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives // Pharm. Chem. J. – 2015. – Vol. 49, N 5. – P. 292-295, IF 0,373.

[12] Исакакова Т.К. Некоторые аспекты взаимосвязи химической структуры и фармакологической активности // Изв. НТО «Кахак». – 2006. – № 2. – С. 31-35.

[13] Пралиев К.Д., Ю В.К., Исакакова Т.К., Исмагулова Н.А., Клепикова С.Г., Берлин К.Д. Синтез, структура и фармакологическая активность некоторых 3-(2-этоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов // Химия природных и синтетических биологически активных соединений: сб. научн. тр. Института химических наук. – Алматы, 2001. – Т. 76. – С. 157-164.

[14] Инновационный патент №24872 РК / Антимикробное и противотуберкулезное средство / Пралиев К.Д., Исакакова Т.К., Тоғызбаева Н.А., Рустембеков Ж.И., Ахматуллина Н.Б., Бисмильда В.Л.; опубл. бюл. №11, 2011.

[15] Malmakova A.E., TolisbaevYe.B., Togyzbaeva N.A., Iskakova T.K., Praliyev K.D. Search for novel potencialanalgetics in a number of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane // IV International Conference «Innovative Ideas And Technologies-2011», Almaty. – P. 329-330.

[16] Praliev K.D., Iskakova T.K., MalmakovaA.Ye., Baktybaeva L.K., Ibraeva S.S., Seilkhanov T.M. Search for novel immunostimulators in the number of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives // 4th International Conference of Young Scientists “Chemistry Today - 2014” (ICYS-2014). August 18–22, 2014, Yerevan, Armenia. (P.52). – P. 211-213.

[17] Инновационный патент №24873 РК. Комплекс пропионового эфира 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-олсβ-циклодекстрином в качестве антимикробного и противотуберкулезного средства / Пралиев К.Д., Исакакова Т.К., Тоғызбаева Н.А., Рустембеков Ж.И., Ахматуллина Н.Б., Бисмильда В.Л.; опубл. бюл. №11, 2011.

[18] Praliyev K.D., Iskakova T.K., Bismilda V.L., Togyzbayeva N.A., MalmakovaA.Ye., Ibraeva S.S., Seilkhanov T.M. Synthesis, structure and antibacterial activity of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives // Химический журнал Казахстана. – 2014. – № 2. – С. 151-158.

[19] Малеев 3,7-ди(2-этоксипропил)-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонана, обладающий местноанестезирующей и противовоспалительной активностью, и полупродукт его получения / Пралиев К.Д., Исакакова 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.

[20] Ю В.К., Фомичева Е.Е., Босяков Ю.Г., Сигитов Р.М. Синтез и пространственное строение стереоизомерных 1-(3-н-бутоксипропил)-3-метил-4-фенилэтинил-4-гидроксипиперидинов // Изв. НАН РК. Сер. хим. – 1994. – № 3. – С. 70-75.

[21] Патент СССР N 1833617. (Патент РК № 2106). Гидрохлорид 1-(3-н-бутоксипропил)-4-бензоилоксипиперидина, обладающий местноанестезирующей активностью // Пралиев К.Д., Ю В.К., Баймолдина С.М., Фомичева Е.Е., Пичхадзе Г.М., Кадырова Д.М., Шин С.Н., Зверькова Е.Е. Опубл. 13.10.92. Бюлл. изобр. № 1.

[22] Предпатент РК. № 3178. Гидрохлорид 1-(3-н-бутоксипропил)-4-этинил-4-бензоилоксипиперидина, обладающий местноанестезирующей активностью // Ю В.К., Фомичева Е.Е., Пралиев К.Д., Босяков Ю.Г., Абдрахманов А.А., Шин С.Н. Опубл. 15.03.96. Бюлл. изобр. №2.

## REFERENCES

[1] Malmakova A.Ye., Ismagulova A.Zh., Dusengaliyeva M.A., Khairmullina A.A. Design of novel biologically active bispidine derivatives // Abstr. Siberian Youth Conf. «Current topics in organic chemistry». Sheregesh, Russia, 2015. P. 160. Predpat. 10442 RK.

[2] Iskakova T.K., Shin S.N., Zhumanova N.A., Zhaksibaeva Zh.M., Praliev K.D., Ju V.K., Berlin Darrel K. 7-Zameshennye 3-alkoksialkil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonany kak farmakologicheski aktivnye veshchestva // Mater. konf. po sostojaniju i perspektivam razvitiya organ. himii v Respublike Kazahstan. Almaty - Shymkent, 2002. P. 155-158.

[3] Ju V.K., Praliev K.D., Iskakova T.K., Fomicheva E.E. N-alkoksialkilpiperidinsoderzhashhie policikly // Nauka i tehnologija v HHI veke: tr. II Mezhdunar. konf. Tashkent, 2003. P. 181-183.

[4] Malmakova A.E., Ismagulova A.Zh., Djusengaliev M.A., Hajrymullina A.A. Novye sintony potencial'nyh neopiatnyh anal'getikov i antagonistov opiatov // Mat. XVI Mezhdunar. nauchno-prakt. konf. studentov i molodyh uchenykh im. L.P. Kuljova «Himija i himicheskaja tehnologija v XXI veke». Tomsk, 2015. P. 152-154.

[5] Malmakova A.E., Iskakova T.K., Praliev K.D. Sintez novykh diazabiciklicheskih soedinenij // Him. zhurn. Kazahstana. 2015. N 2. P. 315-320.

[6] Praliev K.D., Iskakova T.K., Togyzbaeva N.A., Malmakova A.E. Napravlenaja modifikacija bispidinovogo skeleta dlja pridanija ej svojstv neopiatnogo anal'getika ili antagonista opiatov // III Mezhdunar. konf. «Himija geterociklicheskih soedinenij», posvjashhennaja 95-letiju so dnja rozhdenija professora A.N. Kosta. M., 2010. U-48.

[7] Iskakova T.K., Shin S.N., Zhumanova N.A., Zhaksibaeva Zh.M., Praliev K.D., Ju V.K., Berlin K.D. 7-Zameshennye 3-alkoksialkil-3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonany kak farmakologicheski aktivnye veshhestva // Trudy Mezhdunar. konf. «Sostojanie i perspektivy razvitija organicheskoy himii v Respublike», posv. 90-letiju I.N. Azerbaeva. Shymkent, 2002. P. 155-158.

[8] Patent na poleznuju model' № 1731. Kompleks O-benzoiloksima 3-(3-jetoksipropil)-7-ciklopropanmetil-3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonana c  $\beta$ -ciklodekstrinom, obladajushhij mestnoanestezi-rujushhej aktivnost'ju i promezhutochnye produkty ego poluchenija // Praliev K.D., Pichhadze G.M., Iskakova T.K., Malmakova A.E., Raimkulova K.B., Kadyrova D.M., Smagulova G.S., bjul. №12, 30.09.2016, 6 p.

[9] Praliev K.D., Iskakova T.K., Zhaksibaeva Zh.M., Kemel'bekov U.S., Moiseeva L.M., Luk'janova M.S., Koltunova A.A. Novye azabiciklicheskie analogi nenarkoticheskikh anal'getikov i/ili antagonistov opiatov // Him. zhurn. Kazahstana. 2007. N 2. P. 98-106.

[10] Predpatent 11198 RK. 3-(2-Jetoksijetil)-7-(2-jetilmorfolil)-3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonan i ego poluprodukt / Zhaksibaeva Zh.M., Iskakova T.K., Praliev K.D., Ju V.K., Shin S.N., Berlin K.D.; opubl. 15.02.2002. Bjul. № 2. P. 5.

[11] Praliev K.D., Iskakova T.K., Baktybaeva L.K., Malmakova A.E. Synthesis and myelostimulatory activity of a number of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives // Pharm. Chem. J. 2015. Vol. 49, N 5. P. 292-295, IF 0,373.

[12] Iskakova T.K. Nekotorye aspekty vzaimosvjazi himicheskoy struktury i farmakologicheskoy aktivnosti // Izv. NTO «Kahak». 2006. N 2. P. 31-35.

[13] Praliev K.D., Ju V.K., Iskakova T.K., Ismagulova N.A., Klepikova S.G., Berlin K.D. Sintez, struktura i farmakologicheskaja aktivnost' nekotorykh 3-(2-jetoksijetil)-3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonanov // Himija prirodnyh i sinteticheskikh biologicheskikh aktivnykh soedinenij: sb. nauchn. tr. Instituta himicheskikh nauk. Almaty, 2001. Vol. 76. P. 157-164.

[14] Innovacionnyj patent №24872 RK / Antimikrobnoe i protivotuberkuleznoe sredstvo / Praliev K.D., Iskakova T.K., Togyzbaeva N.A., Rustembekov Zh.I., Ahmatullina N.B., Bismil'da V.L.; opubl. bjul. №11, 2011.

[15] Malmakova A.E., TolisbaevYe.B., Togyzbaeva N.A., Iskakova T.K., Praliyev K.D. Search for novel potencialanalgetics in a number of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane // IV International Conference «Innovative Ideas And Technologies-2011», Almaty. P. 329-330.

[16] Praliev K.D., Iskakova T.K., Malmakova A.Ye., Baktybaeva L.K., Ibraeva S.S., Seil-khanov T.M. Search for novel immunostimulators in the number of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives // 4th International Conference of Young Scientists "Chemistry Today - 2014" (ICYS-2014). August 18-22, 2014, Yerevan, Armenia. (P.52). P. 211-213.

[17] Innovacionnyj patent №24873 RK. Kompleks propionovogo jefira 3-(3-izopropoksipropil)-7-(2-morfolinojetil)-3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonan-9-ols $\beta$ -ciklodekstrinom v kachestve antimikrobnogo i protivotuberkuleznogo sredstva / Praliev K.D., Iskakova T.K., Togyzbaeva N.A., Rustembekov Zh.I., Ahmatullina N.B., Bismil'da V.L.; opubl. bjul. №11, 2011.

[18] Praliyev K.D., Iskakova T.K., Bismilda V.L., Togyzbayeva N.A., Malmakova A.Ye., Ibrayeva S.S., Seilkhanov T.M. Synthesis, structure and antibacterial activity of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives // Himicheskij zhurnal Kazahstana. 2014. N 2. P. 151-158.

[19] Maleat 3,7-di(2-jetoksijetil)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonana, obladajushhij mestnoanestezirujushhej i protivoaritmicheskoy aktivnost'ju, i poluprodukt ego poluchenija / Praliyev K.D., Iskakova T.K., Ismagulova N.A., Ju V.K., Shin S.N., Baktybaeva L.A., Berlin K.D.; opubl. 16.07.01, Bjul. №7. 5 p.

[20] Ju V.K., Fomicheva E.E., Bosjakov Ju.G., Sigitov R.M. Sintez iprostranstvennoe stroenie stereoizomernyh 1-(3-n.-butoksipropil)-3- metil-4-feniljetinil-4-gidroksipiperidinov // Izv. NAN RK. Ser. him. 1994. N 3. P. 70-75.

[21] Patent SSSR N 1833617. (Patent RK № 2106). Gidrohlorid 1-(3-n.-butoksipropil)-4-benzoiloksipiperidina, obladajushhij mestnoanestezirujushhej aktivnost'ju // Praliyev K.D., Ju V.K., Bajmoldina S.M., Fomicheva E.E., Pichhadze G.M., Kadyrova D.M., Shin S.N., Zver'kova E.E. Opubl. 13.10.92. Bjull. izobr. № 1.

[22] Predpatent RK. № 3178. Gidrohlorid 1-(3-n.-butoksipropil)-4-jetinil-4-benzoilok-sipiperidina, obladajushhij mestnoanestezirujushhej aktivnost'ju // Ju V.K., Fomicheva E.E., Praliyev K.D., Bosjakov Ju.G., Abdrahmanov A.A., Shin S.N. Opubl. 15.03.96. Bjull. izobr. №2.

## Резюме

*А. Е. Малмакова, В. К. Ю,  
К. Д. Пралиев, Т. К. Искакова, Т. М. Сейлханов*

### 1-(3-БУТОКСИПРОПИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ОН ПИПЕРАЗИН ОРЫНБАСҚАН БИСПИДИН ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТОНЫ РЕТІНДЕ

Биспидин қатарынан жаңа биологиялық белсенді заттарды іздестіру мақсатында 1-(3-бутоксипропил)пиперидин-4-он негізінде пиперазин орынбасқан 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонандар синтезделді. Манних реакциясы - биспидинондардың синтезі үшін ыңғайлы бір сатылы әдіс. Осылайша, сірке-метанол ортада пиперидонның параформ мен 2-(пиперазин-1-ил)этиламинмен конденсациялау арқылы 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он синтезделді. Әрі қарай, Кижнер-Вольф реакциясы жағдайында 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онды КОН қатысында триэтиленгликольдегі гидразин гидрат әсерімен тотықсыздандыру арқылы 77% шығыммен сәйкес нонан алынды. 3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онды тұз қышқылды гидроксилламинмен ұзақ уақыт қыздыру (8-10 сағат) 43% шығымды мақсатты оксимге әкелді. Дәрілік зат алу үшін, бөлме температурасында 3-(3-бутоксипропил)-7-[(2-(пиперазин-1-ил)этил)]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он оксимін абсолютті бензолда бензоил хлоридімен әрекеттестіріп, алынған гидрохлоридті калиймен өңдеуден кейін оның О-бензоилоксимі алынды. Алынған қосылыстардың құрамы мен құрылысы элементтік сараптама, жұқа қабатты хроматография, ИҚ және <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопиялары көмегімен расталды.

**Түйін сөздер:** 1-(3-бутоксипропил)пиперидин-4-он, пиперазин орын басқан биспидин туындылары, ИК-спектрлері, ЯМР-спектрлері, потенциалды жансыздандырғыштар.

---

---

### Summary

*A. Ye. Malmakova, V. K. Yu,  
K. D. Praliyev, T. K. Iskakova, T. M. Seilkhanov*

#### 1-(3-BUTOXYPROPYL) PIPERIDIN-4-ONE AS A SYNTHONE OF PIPERASINE-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF BISPIDINE

To search for novel biologically active compounds of a bispidine family, piperazine-substituted 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes based on 1-(3-butoxypropyl) piperidin-4-one had been synthesized. Mannich reaction is a convenient one-step method for the synthesis of bispidinones. Thus, 3-(3-butoxypropyl)-7-[(2-(piperazin-1-yl)ethyl)]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one was synthesized via simultaneous condensation of piperidone with paraform and 2-(piperazin-1-yl)ethylamine in acetic-methanol medium. Further, the corresponding nonane was obtained with a yield of 77% via reduction of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one by the action of hydrazine hydrate in triethylene glycol in the presence of KOH under the conditions of the Wolff-Kishner reaction. Prolonged boiling (for 8-10 hours) of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one with hydroxylamine hydrochloride led to the target oxime with a yield of 43%. To obtain a prodrug, by reacting the oxime 3-(3-butoxypropyl)-7-[(2-(piperazin-1-yl)ethyl)]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one with benzoyl chloride in absolute benzene at room temperature, followed by processing the resulting hydrochloride with potash, its O-benzoyloxime was obtained. The composition and structure of synthesized compounds were confirmed by data of elemental analysis, thin layer chromatography, IR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopies.

**Key words:** 1-(3-butoxypropyl)piperidin-4-one, piperazine-substituted bispidine derivatives, IR spectra, NMR spectra, potential pain substances.