

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 (64)

ОКТАБРЬ – ДЕКАБРЬ 2018 г.
ИЗДАЕТСЯ С ОКТАБРЯ 2003 ГОДА
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ
2018

А. Е. МАЛМАКОВА¹, В. К. Ю¹, В. М. КАН², П. ДАУЛЕТБАЙ¹,
Т. Е. ЛИ³, А. ДУЛАТБАЕВ¹, А. Б. ҚАЛДЫБАЕВА⁴, К. Д. ПРАЛИЕВ¹

¹АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова», Алматы, Республика Казахстан,

²ТОО «Казахский научно-исследовательский институт почвоведения и агрохимии
им. У. У. Успанова», Алматы, Республика Казахстан,

³РГП «Институт биологии и биотехнологии растений», Алматы, Республика Казахстан,

⁴Казахский государственный женский педагогический университет,
Алматы, Республика Казахстан

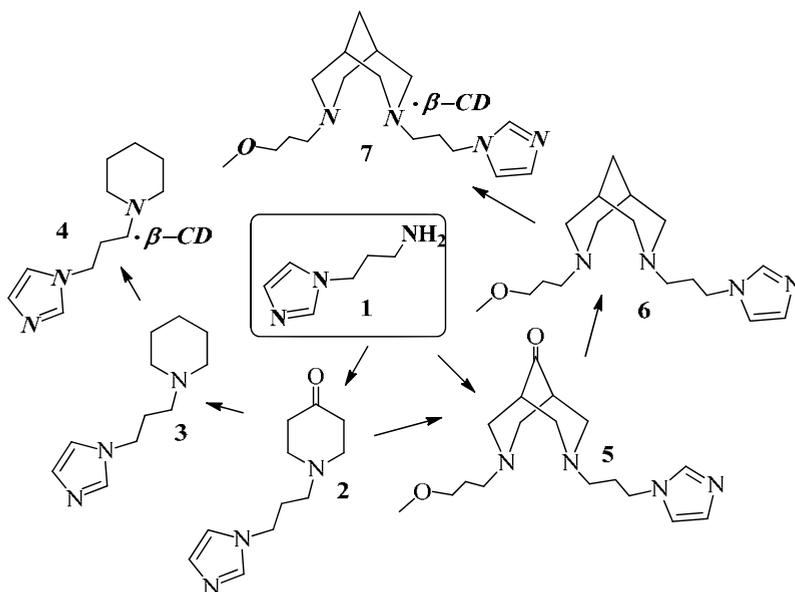
1-(3-АМИНОПРОПИЛ)ИМИДАЗОЛ КАК ПРЕКУРСОР СТИМУЛЯТОРОВ РОСТА РАСТЕНИЙ

Аннотация. Синтезированы новые производные имидазольного ряда. Синтетически обоснована возможность использования 1-(3-аминопропил)имидазола в качестве исходного реагента для получения пиперидона-4 с дальнейшим превращением в бициклический кетон. Восстановление моно- и бициклических кетонов проведено в условиях реакции Кижнера-Вольфа с образованием имидазолсодержащего пиперидина и биспирина, β -циклодекстриновые комплексы которых стимулируют рост сельскохозяйственных растений. Состав и строение соединений подтверждаются данными элементного анализа, ИК-спектров и спектров ЯМР ¹³С.

Ключевые слова: 1-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]пиперидин, 3-(3-метоксипропил)-7-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабисцикло-[3.3.1]нонан, β -циклодекстрин, ростстимулирующая активность.

Введение. Центральное положение в современной синтетической органической химии занимают исследования, связанные с развитием методов направленного синтеза сложных органических молекул для получения биологически активных веществ (БАВ) с избирательным действием. Имидазольный гетероцикл входит в состав некоторых аминокислот, алкалоидов, витаминов, ферментов и других БАВ [1-7]; некоторые его производные используются в качестве лекарственных средств веществ (дибазол, метапрот, ксилометазолин и др.) [8]. Предыдущие исследования лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ [9-12] свидетельствуют о большом биопотенциале пиперидинового цикла. Кроме того, легкость получения производных пиперидина из доступного и дешевого сырья открывает неограниченные возможности для изучения трансформации и получения новых структур с целенаправленно измененными свойствами. Целью настоящих НИР определена синтетическая «сборка» фрагментов пиперидина и имидазола в одной молекуле, а также изучение синтезированных гетероциклов в качестве регуляторов роста растений.

Синтез новых производных 1-(3-аминопропил)имидазола. Исходным объектом служит 1-(3-аминопропил)имидазол (**1**) фирмы Sigma-Aldrich, имеющий реакционноспособную первичную аминную группу.



1-[3-(1*H*-Имидазол-1-ил)пропил]пиперидин-4-он (2) синтезирован присоединением метилакрилата к 1-(3-аминопропил)имидазолу (1) в соотношении 2:1 с последующими циклизацией по Дикману диэфира в присутствии метилата натрия в толуоле и одновременными гидролизом и декарбоксилированием в кислой среде 3-карбметоксипиперидона-4. В ИК- спектре 2 имеются сигналы кетонного карбонила С=О при 1742 см⁻¹ и С=N группы при 1662 см⁻¹. Образование кетона (2) подтверждают спектры ЯМР ¹³С. В спектре 2 самый слабый сигнал при 214,2 м.д. принадлежит углероду карбонильной группы.

Одновременной конденсацией 1-(3-имидазолопропил)амин (1) с 1-3-метоксипропил-4-оксопиперидином и параформом в уксусно-метанольной среде синтезирован 3-(3-метоксипропил)-7-(3-имидазолопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (5) с выходом 82%. В ИК- спектре синтезированного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (5) присутствуют характерные полосы валентных колебаний карбонила в области 1736 см⁻¹, С=N группы при 1660 см⁻¹, а также простой эфирной связи при 1120 см⁻¹. В спектре ЯМР ¹³С (5) самый слабый сигнал при 214,5 м.д. принадлежит углероду карбонильной группы (С₉). Дублетный сигнал С_{1,5} в области 57,8 м.д. интенсивностью в два атома углерода и сигналы углеродов заместителей при атомах азота также свидетельствуют об образовании бициклического продукта (5). Углеродные атомы имидазолильного фрагмента резонируют при 120,4-136,3 м.д.

1-[3-(1*H*-Имидазол-1-ил)пропил]пиперидин (3) (78%) и 3-(3-метоксипропил)-7-[3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (6) (60%) получают восстановлением 1-[3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил]пи-

перидин-9-она (**2**) и 3-(3-метоксипропил)-7-[3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**5**) в условиях реакции Кижнера-Вольфа действием гидразингидрата в триэтиленгликоле в присутствии КОН. Состав и строение соединений (**3**, **6**) подтверждаются данными ИК-спектров и спектров ЯМР ^{13}C . Об образовании целевых продуктов свидетельствует отсутствие в ИК-спектрах полосы поглощения карбонильной группы. При сопоставлении спектров ЯМР ^{13}C новых пиперидиновых соединений (**3**, **6**) со спектрами исходных кетонов (**2**, **5**) видно, что в них отсутствует сигнал атома углерода, характерный для карбонильной группы, при этом в сильнополюсной части спектра появляется триплетный сигнал атома углерода метиленовой группы в 4-м и 9-м положении (22,1 и 32,0 м.д.), соответственно.

Выделение новых соединений **2**, **3**, **5**, **6** производили с помощью колоночной хроматографии, продукты реакций представляют собой вязкие масла, растворимые в органических растворителях. Для исследования биологических свойств [13-14] веществ **2**, **6** получены их кристаллические комплексы с β -циклодекстрином (**4**, **7**) в эквимолярном соотношении, плавящиеся выше 240°C с разложением.

Ростстимулирующая активность. Важным элементом современных агрономических технологий в растениеводстве является применение регуляторов роста растений, которые в малых дозах способны влиять на процессы метаболизма в растениях, что приводит к значительным изменениям в росте и развитии [15]. Регуляторы роста рассматриваются как экологически чистый и экономически выгодный способ повышения урожайности сельскохозяйственных культур, позволяющий полнее реализовывать потенциальные возможности растений.

Комплекс 1-[3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил]пиперидина с β -циклодекстрином (**4**) под лабораторным шифром **Каз-18** изучен на ростстимулирующую активность в опытах на фитотроне на модели прорастания семян сои, кукурузы, пшеницы, лука, ячменя и риса в Казахском научно-исследовательском институте почвоведения и агрохимии им. У.У.Успанова в сравнении с показателями Гуми-К (ТУ 2431-005-20672718-2005). Результаты исследования представлены в таблице 1.

В чашки Петри помещают семена растения, заливают 0,001% растворами Гуми-К и **Каз-18**, температура – 25°C. Подсчет проросших семян проводят на 2-е, 3-и, 4-е и 5-сутки с начала замачивания.

Каз-18 в разной степени стимулирует прорастание семян сои, кукурузы, пшеницы, ячменя и лука. Лучшие результаты показаны на злаковых культурах – пшенице, ячмене и рисе. Хорошая прорастаемость семян наблюдается и на сое (до 67 % на 5-й день после замачивания). **Каз-18** имеет преимущества перед применяемым препаратом Гуми-К.

Комплекс 3-(3-Метоксипропил)-7-[3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонана (**7**) под лабораторным шифром **САВ-5** изучен в

Таблица 1 – Процент прорастания семян сельскохозяйственных растений при замачивании в 0,001 % растворе Каз-18, Гуми-К, %

	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
Соя					
Каз-18	–	17	35	48	67
Гуми-К	–	9	22	39	55
Кукуруза					
Каз-18	–	–	13	33	51
Гуми-К	–	–	7	20	40
Пшеница					
Каз-18	9	51	95	100	–
Гуми-К	10	50	94	100	–
Лук					
Каз-18	–	5	15	38	44
Гуми-К	–	–	17	29	33
Ячмень					
Каз-18	45	64	73	85	93
Гуми-К	37	52	61	70	85
Рис					
Каз-18	37	51	79	95	100%
Гуми-К	27	48	70	80	85

Институте биологии и биотехнологии растений. Обработка **САВ-5** яровой пшеницы сортов Казахстанская-10, Северянка и Мирас проводилась в процессе прорастания семян в течение 3-сут по общепринятым методикам в концентрации 0,01%. В опытах было два контроля: К1 – без предпосевного протравливания семян пшеницы препаратом; К2 – семена пшеницы проращивали без добавления **САВ-5**, и в дальнейшем не подвергались воздействию моделированной засухи.

Таблица 2 – Биометрические данные пшеницы трех сортов в контроле и в присутствии САВ-5, n=15

	Казахстанская 10		Северянка		Мирас	
	Дл стебля	Дл корня	Дл стебля	Дл корня	Дл стебля	Дл корня
К1 – САВ-5 и - манит	19,67±0,65	11,23±1,84	18,53±1,12	12,63±2,34	17±1,28	9,9±1,54
К2 – САВ-5 и + манит	16,07±1,25	9,1±1,43	16,1±0,92	10,33±1,8	14,33±1,04	8,3±1,41
САВ- 5	17,53±0,46 9%	11,6±2,79 27%	16,43±0,98 2%	10,73±1,7 4%	14,44±1,24 0,8%	9,28±1,66 12%

Оказалось, что у проростков сорта Северянка высота растений выше, чем у остальных, независимо от условий произрастания, даже в условиях засухи, что, по-видимому, обусловлено генетически. У сорта Мирас – утолщенные короткие мочковатые корни. У Казахстанской-10 растения выглядят вялыми, тургор слабый, но это не повлияло на биометрические показатели – на высоту растения и длину корня.

Полученные данные свидетельствуют о стимулирующем действии САВ-5 на рост растений в условиях засухи – и стебля и корневой системы.

Заключение. Синтетическая «сборка» фрагментов пиперидина и имидазола в одной молекуле приводит к БАВ как регуляторов роста сельскохозяйственных растений, причем трициклическая система (САВ-5, 7) стимулирует рост стебля и корня в условиях искусственной модели засухи.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакции и индивидуальность соединений контролируют методом ТСХ. ИК-спектры записаны на спектрометре «Nicolet 5700». Спектры ЯМР зарегистрированы на спектрометре JNM-ECA400 фирмы «JEOL» (400 и 100.8 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт – ГМДС.

1-[3-(1H-Имидазол-1-ил)пропил]пиперидин-4-он (2).

А) Смесь 10 г (0,079 М) 1-(3-аминопропил)имидазол (1), 18 г (0,177 М) метилакрилата в 30 мл метанола перемешивают при 60-65°C в течение 5 ч, упаривают растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Получают 1-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]-бис-[метоксикарбонилпропил]амина (диэфир).

Б) В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой, обратным холодильником и термометром помещают 64 мл абсолютированного толуола. Прибавляют к абсолютированному толуолу 1,67 г (0,073 М) металлического Na. Реакционную смесь нагревают до 70-80°C на масляной бане до растворения натрия. Затем реакционную смесь охлаждают до 75-80°C и добавляют по каплям 30 мл метилового спирта. К колбе присоединяют прямой холодильник и прикапывают при помощи капельной воронки смесь 23,56 г (0,073 М) диэфира с 15 мл метилового спирта, при этом одновременно отгоняют азеотропную смесь толуола и метанола.

К реакционной смеси при охлаждении и перемешивании постепенно добавляют раствор 47 мл концентрированной соляной кислоты и 47 мл дистиллированной воды. Образовавшиеся органический и водный слои разделяют. Нижний водно-кислый слой кипятят при 100°C в течение 7 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью 1%-ного раствора FeCl₃. После окончания реакции раствор подщелачивают NaOH до pH 10–11. Экстракцию продукта осуществляют хлороформом. Экстракт упаривают, остаток перегоняют в вакууме и получают 10,5 г (63%) 1-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]пиперидин-4-она (2) с т. кип. 100-110°C/1 мм рт. ст.

Вычислено: С 63,77; Н 8,21; N 20,29. C₁₁H₁₇N₃O

Найдено: С 63,72-; Н 8,23; N 20,33.

ИК-спектр: 1742 (ν_{C=O}) 1662 (ν_{C=N}).

Спектр ЯМР ¹³С, м.д. (CDCl₃): 54,4 (C_{2,6}), 26,7 (C₃), 214,2 (C₄), 26,7 (C₅), 119,2 (C₁₁), 129,3 (C₁₂).

1-[3-(1H-Имидазол-1-ил)пропил]пиперидин (3). Смесь 4,0 г (0,0193 моль) соединения (2) и 3,09 г (0,0966 ммоль) гидразин-гидрата (95%) и 13,34 г (0,239 моль) КОН в ТЭГ перемешивают при температуре 160°C. Отгоняют воду и избыток гидразина. После охлаждения добавляют воду, органическую часть экстрагируют эфиром. Растворитель упаривают и получают 2,9 г (78%) 1-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]пиперидина (3). Очистку сырого продукта осуществляют с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, бензол:диоксан 7:1), и получают соединение 3 с R_f 0,30.

Вычислено: С 68,39; Н 9,84; N 15,32. C₁₁H₁₉N₃

Найдено: С 68,42; Н 9,80; N 15,29.

ИК-спектр: 1657 (ν_{C=N}).

Спектр ЯМР ¹³С, м.д. (CDCl₃): 57,7 (C_{2,6}), 24,8 (C₃), 22,1 (C₄), 23,6 (C₅), 120,4 (C₁₁), 136,3 (C₁₂).

Комплекс 1-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]пиперидина с β-циклодекстрином (4). Для получения комплекса включения смешивают растворы 0,3 (0,0015 М) 1-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]пиперидина (2) в 20 мл этилового спирта и 1,76 г (0,0015 М) β-циклодекстрина в 40 мл дистиллированной воды. Смесь помещают в сушильный шкаф, выпаривают этанол и воду при 50–55°C. Получают 1,9 г комплекса включения 1-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]пиперидина с β-циклодекстрином (4) в виде белого порошка, плавящегося с разложением выше 240°C.

Найдено, %: С 47,93; Н 6,71; N 3,17. C₅₃H₈₉N₃O₅

Вычислено, %: С 47,96; Н 6,55; N 3,21.

3-(3-Метоксипропил)-7-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-он (5). В трехгорлой колбе, снабженной мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, деоксигенизируют 150 мл метанола под током азота. Через 30 мин вносят смесь 10 мл 1-(3-имидазолопропил)амина, 9,96 г параформа, 4,4 мл концентрированной соляной кислоты, 6,2 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивают в течение 15 мин в атмосфере азота. Затем прикапывают пиперидон в 6,2 мл ледяной уксусной кислоты в 34 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 132 мл воды. Экстракцию нейтральных 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 Al_2O_3 , элюент – бензол :изопропанол - 6:1. Получают 19,9 г (82% от теоретического) 3-(3-метоксипропил)-7-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**5**) с R_f 0,24 (Al_2O_3 , элюент – бензол :изопропанол - 6:1).

Найдено, %: С 64,93; Н 9,60; N 17,85. $C_{17}H_{28}N_4O_2$

Вычислено, %: С 64,97; Н 9,52; N 17,83.

ИК-спектр: 1736 ($\nu_{C=O}$), 1660 ($\nu_{C=N}$), 1120 (ν_{C-O-C}).

Спектр ЯМР ^{13}C , м.д. ($CDCl_3$): 57,8 ($C_{1,5}$), 60,8; 61,1 ($C_{2,4,6,8}$), 214,5 (C_9), 52,9 (C_{10}), 27,7 (C_{11}), 70,9 (C_{12}), 58,5 (C_{13}), 50,1 (C_{14}). 29,4 (C_{15}), 47,7 (C_{16}), 136,3 (C_{17}).

3-(3-Метоксипропил)-7-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан (**6**). К смеси из 3,0 г (0,0102 моль) 3-(3-метоксипропил)-7-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**5**) и 1,6 г (0,051 моль гидразингидрата (99%-ный р-р) в 20 мл триэтиленгликоля при 60°C добавляют 7,1 г (0,1265 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 50 мл дистиллированной воды, экстрагируют диэтиловым эфиром, сушат над безводным $MgSO_4$. Растворитель упаривают, полученный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на Al_2O_3 , элюент – бензол:изопропанол- 7:1. Получают 1,63 г (60 % от теоретического) 3-(3-метоксипропил)-7-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (**6**) в виде светло-желтого масла с R_f 0,18 (Al_2O_3 , элюент – бензол :изопропанол 7:1).

Найдено, %: С 64,93; Н 9,61; N 17,85. $C_{17}H_{30}N_4O$

Вычислено, %: С 64,97; Н 9,55; N 17,83.

Спектр ЯМР ^{13}C , м.д. ($CDCl_3$): 28,6 ($C_{1,5}$), 58,1 ($C_{2,4}$), 59,0 ($C_{6,8}$), 32,0 (C_9), 52,6 (C_{10}), 30,0 (C_{11}), 70,4 (C_{12}), 58,7 (C_{13}), 51,6 (C_{14}). 41,9 (C_{15}), 138 (C_{16}).

Комплекс 3-(3-Метоксипропил)-7-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонана (**7**). Для получения комплекса включения смешивают растворы 0,82 г (0,0027 М) 3-(3-Метоксипропил)-7-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонана (**6**) в 25 мл этилового спирта и 3,04 г (0,0027 М) β -циклодекстрина в 75 мл дистиллированной воды. Смесь помещают в сушильный шкаф, выпаривают этанол и воду при 50–55°C. Получают 4,0 г комплекса включения 3-(3-Метоксипропил)-7-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонана с β -циклодекстрином (**7**) в виде белого порошка, плавящегося с разложением выше 240°C.

Найдено, %: С 49,93; Н 6,86; N 3,80. $C_{59}H_{89}N_3O_{35}$

Вычислено, %: С 50,00; Н 6,83; N 3,82.

Работа выполнена в рамках гранта AP05131486.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Попов С.Я., Дорожкина Л.А., Калинин В.А. Основы химической защиты растений / Под ред. профессора С. Я. Попова. – М.: Арт-Лион, 2003. – 208 с.
- [2] Тютерев С.Л. Химические протравители. Протравливание семян зерновых колосовых культур // Защита и карантин растений. – 2005. – С. 106-109.
- [3] Wahbi Y., Tournaire C., Caujolle R., Payard M., Linas M.D., Seguela J.P. Aliphatic ethers and esters of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazolyl)ethanol: study of antifungal activity against yeasts and hydrophobic character // Eur. J. Med. Chem. – 1994. – 29. – P. 701-706.
- [4] De Vita D., Scipione L., Tortorella S., Mellini P., Di Rienzo B., Simonetti G., D'Auria F.D., Panella S., Cirilli R., Di Santo R., Palamara A.T. Synthesis and antifungal activity of a new series of 2-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylethanol derivatives // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – 49. – P. 334-342.
- [5] EP1675833A1. 1H-imidazole derivatives as cannabinoid receptor modulators / Josephus H.M. Lange, Cornelis G. Kruse Stuivenberg Herman H. VanHiskias G. Keizer. 2011-01-26
- [6] WO 2005/095354 20051013. Производные имидазола, активные в отношении рецептора CB1/ Ченг Лейфенг, Линдстедт-Альстермарк Эва-Лютте, Бойе Анна Мария Персдоттер. – 27.12.2009.
- [7] <http://www.findpatent.ru/patent/235/2354650.html>
- [8] <https://www.eurolab.ua/medicine/atc/list/555/>
- [9] Yu V., Praliyev K., Nagimova A., Zazybin A. A simple one-pot synthesis of N-substituted 4-methyl-1-oxa-8-azaspiro[4,5]deca-3-en-3-carboxylic acids // Tetrahedron Letters. – 2015. – Vol. 56. – P.1631-1634. (Impact Factor: 2.39) (Scopus).
- [10] Yu V.K., Kabdrasova A.Zh., Praliyev K.D., Shin S.N., Berlin K.D. Synthesis and properties of novel alkoxy- and phenoxyalkyl ethers of secondary and tertiary ethynyl-piperidin-4-ols possessing unusual analgesic, anti-bacterial, and anti-spasmodic activity as well as low toxicity // Journal of Saudi Chemical Society. – 2009. – 13. – P. 209-217.
- [11] Pichkhadze G.M., Smagulova G.S., Kadyrova D.M., Praliyev K.D., Yu V.K. Local Anesthetic Activity of a Promising Piperidine Derivative (LAS-54) in Combination with Epinephrine // Pharmaceutical Chemistry Journal December 2016. Vol. 50, Issue 9. P. 600-602. DOI: 10.1007/s11094-016-1498-7. IF 0,461.
- [12] Berlin K.D., Iskakova T.K., Faskhutdinov M.F., Praliyev K.D., Ch. P. Lee, Ten A.Yu., A. Malmakova Unusual Conformational Behavior of 3,7-Dihetera(N,N-;N,O-;N,S-)bicyclo[3.3.1]nonan-9-ols in CDCl₃ Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2014. Vol. 189. N 7-8. P. 864-872.
- [13] Астахова А.В., Демина Н.Б. Современные технологии лекарственных форм: получение, исследование и применение комплексов включения лекарственных веществ с циклодекстринами // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 2. – С. 46-49.
- [14] Sharipov R.A., Sharapov K.S., Kemelbekov U.S., Volynkin V.A., Yu V.K., Panyushkin. The structure and pharmacological properties of the 4-acetoxy-1-(2-ethoxyethyl)-4-phenylpiperidine inclusion complex with β -cyclodextrin // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2016. 20 December. P. 1-8. DOI 10.1007/s10847-016-0685-1.
- [15] Ткачук О.А., Павликова Е.В., Орлов А.Н. Эффективность применения регуляторов роста при возделывании яровой пшеницы в условиях лесостепной зоны Среднего Поволжья // Молодой ученый. – 2013. – № 4. – С. 677-679.

REFERENCES

- [1] Popov S.Ja. Dorozhkina L.A., Kalinin V.A. Osnovy himicheskoy zashhity rastenij / Pod red. professora S. Ja Popova. M.: Art-Lion, 2003. 208 P.
- [2] Tjuterev S.L. Himicheskie protraviteli. Protravlivanie semjan zernovykh kolosovykh kul'tur // Zashhita i karantin rastenij. 2005. P. 106-109.

[3] Wahbi Y., Tournaire C., Caujolle R., Payard M., Linas M.D., Seguela J.P. Aliphatic ethers and esters of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazolyl)ethanol: study of antifungal activity against yeasts and hydrophobic character // Eur. J. Med. Chem. 1994. 29. P. 701-706.

[4] De Vita D., Scipione L., Tortorella S., Mellini P., Di Rienzo B., a Simonetti G., D'Auria F.D., Panella S., Cirilli R., Di Santo R., Palamara A.T. Synthesis and antifungal activity of a new series of 2-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylethanol derivatives // Eur. J. Med. Chem. 2012. 49. P. 334-342

[5] EP1675833A1. 1H-imidazole derivatives as cannabinoid receptor modulators / Josephus H.M. Lange, Cornelis G. Kruse Stuivenberg Herman H. VanHiskias G. Keizer. 2011-01-26.

[6] WO 2005/095354 20051013. Proizvodnye imidazola, aktivnye v otnoshenii receptora SV1/ Cheng Lejfeng, Lindstedt-Al'stermark Jeva-Lotte, Boije Anna Marija Persdotter. 27.12.2009.

[7] <http://www.findpatent.ru/patent/235/2354650.html>

[8] <https://www.eurolab.ua/medicine/atc/list/555/>

[9] Yu V., Praliyev K., Nagimova A., Zazybin A. A simple one-pot synthesis of N-substituted 4-methyl-1-oxa-8-azaspiro[4,5]deca-3-en-3-carboxylic acids // Tetrahedron Letters. 2015. Vol. 56. P. 1631-1634. (Impact Factor: 2.39) (Scopus).

[10] Yu V.K., Kabdraissova A.Zh., Praliyev K.D., Shin S.N., Berlin K.D. Synthesis and properties of novel alkoxy- and phenoxyalkyl ethers of secondary and tertiary ethynyl-piperidin-4-ols possessing unusual analgesic, anti-bacterial, and anti-spasmodic activity as well as low toxicity // Journal of Saudi Chemical Society. 2009. 13. P. 209-217.

[11] Pichkhadze G. M., Smagulova G.S., Kadyrova D.M., Praliyev K.D., Yu V.K. Local Anesthetic Activity of a Promising Piperidine Derivative (LAS-54) in Combination with Epinephrine // Pharmaceutical Chemistry Journal December 2016. Vol. 50, Issue 9. P. 600-602. DOI 10.1007/s11094-016-1498-7. IF 0,461.

[12] Berlin K.D., Iskakova T.K., Faskhutdinov M.F., Praliyev K.D., Ch. P. Lee, Ten A Yu., Malmakova A. Unusual Conformational Behavior of 3,7-Dihetera(N,N-;N,O-;N,S-)bicyclo[3.3.1]nonan-9-ols in CDCl₃ Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2014. Vol. 189, N 7-8. P. 864-872.

[13] Astahova A.V., Demina N.B. Sovremennye tehnologii lekarstvennyh form: poluchenie, issledovanie i primeneniye kompleksov vkljucheniya lekarstvennyh veshhestv s ciklodekstrinami // Him.-farmac. zhurn. 2004. Vol. 38, N 2. P. 46-49.

[14] Sharipov R.A., Sharapov K.S., Kemelbekov U.S., Volynkin V.A., Yu V.K., Panyushkin. The structure and pharmacological properties of the 4-acetoxy-1-(2-ethoxyethyl)-4-phenylpiperidine inclusion complex with β -cyclodextrin // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2016. 20 December. P. 1-8. DOI 10.1007/s10847-016-0685-1.

[15] Tkachuk O.A., Pavlikova E.V., Orlov A.N. Jefferktivnost' primeneniya reguljatorov rosta pri vozdeleyvanii jarovoj pshenicy v usloviyah lesostepnoj zony Srednego Povolzh'ja // Molodoj uchenyj. 2013. N 4. P. 677-679.

Резюме

*А. Е. Малмакова, В. К. Ю, В. М. Кан, П. Даулетбай,
Т. Е. Лу, А. Дулатбаев, А. Б. Қалдыбаева, Қ. Ж. Пірәліев*

1-(3-АМИНОПРОПИЛ)ИМИДАЗОЛ ӨСІМДІКТЕР ӨСІМІН ЫНТАЛАНДЫРУШЫ ПРЕКУРСОР РЕТІНДЕ

Жаңа имидазол туындылары қатары синтезделді. 1-(3-Аминопропил)имидазолды пиперидон-4 синтездеуге қолданып, ары қарай бициклді кетонды алудағы бастапқы реагент ретіндегі мүмкіндіктері синтетикалық тұрғыда негіделген. Моножәне бициклді кетондарды тотықсыздандыру Кижнер-Вольф реакциясы жағ-

дайында имидазолды пиперидин мен биспидин түзілуіне әкелді. Олардың β -циклодекстринді кешендері ауылшаруашылық өсімдіктерінің өсімін ынталандырады. Қосылыстардың құрамы және құрылысы элементтік сараптама, ИҚ спектрлер мен ЯМР ^{13}C спектрлерімен дәлелденген.

Түйін сөздер: 1-[3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил]пиперидин, 3-(3-метоксипропил)-7-[3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан, β -циклодекстрин, өсім реттеуші белсенділік.

Summary

*A. E. Malmakova, V. K. Yu., V. M. Kan, P. Dauletbai, T. E. Li,
A. Dulatbaev, A. B. Kaldybaeva, K. D. Praliyev*

1-(3-AMINOPOPOPYL)IMIDAZOL AS A PRECURSOR OF PLANT GROWTH STIMULATORS

Novel imidazole derivatives had been synthesized. The possibility of using 1-(3-aminopropyl)imidazole as a starting reagent is synthetically justified for the preparing of piperidone-4 with following conversion into a bicyclic ketone. The reduction of mono- and bicyclic ketones had been carried out under Kizner-Wolf reaction conditions to imidazole-containing piperidine and bispidine, whose β -cyclodextrin complexes stimulate the growth of agricultural plants. The composition and structure of the compounds are confirmed by elemental analysis, IR and ^{13}C NMR spectra.

Key words: 1-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]piperidine, 3-(3-methoxypropyl)-7-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane, β -cyclodextrin, growth-stimulating activity.