

# СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 8-(ДИАЛКИЛАМИНО)-3-АРИЛ- 6-ОКСО-2,4-ДИЦИАНОБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТАН-2,4- ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2020 г. А. И. Исмиев<sup>a,\*</sup>, М. Шоаиб<sup>a</sup>, В. В. Доценко<sup>b,c</sup>, Х. Г. Ганбаров<sup>a</sup>,  
А. А. Исраилова<sup>a</sup>, А. М. Магеррамов<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Бакинский государственный университет, ул. Академика З. Халилова 23, Баку, AZ1148 Азербайджан

<sup>b</sup> Кубанский государственный университет, Краснодар, 350040 Россия

<sup>c</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

\*e-mail: arif\_ismiev@mail.ru

Поступило в Редакцию 3 января 2020 г.

После доработки 25 февраля 2020 г.

Принято к печати 28 февраля 2020 г.

Каскадным взаимодействием 2 экв. фурфурола (либо эквимольных количеств фурфурола и ароматического альдегида) со вторичными аминами и этилцианоацетатом получены диэтиловые эфиры 8-(диалкиламино)-3-арил-6-оксо-2,4-дицианобицикло[3.2.1]октан-2,4-дикарбоновой кислоты с выходами 37–54%. Изучена противомикробная активность ряда полученных соединений *in vitro*, проведен анализ биологической активности *in silico*. Полученные производные бицикло[3.2.1]октана неактивны или проявляют слабую фунгицидную активность, но обнаруживают заметный бактерицидный эффект.

**Ключевые слова:** фурфурол, соли Стенхауза, реакция Назарова, перегруппировка аза-Пианкателли, бицикло[3.2.1]октан

**DOI:** 10.31857/S0044460X20080089

Соединения с бицикло[3.2.1]октановым фрагментом являются объектом постоянного внимания исследователей [1, 2]. За последние 5 лет появился ряд работ (см., например, [3–7]), посвященных разработке новых подходов к синтезу замещенных производных бицикло[3.2.1]октана. Такое внимание обусловлено, в первую очередь, интересным и достаточно обширным профилем биологической активности. Так, среди бицикло[3.2.1]октанов обнаружены ингибиторы переносчиков дофамина и серотонина [8, 9], вещества с противораковым действием [10]. Бициклооктановый скелет является структурной основой ряда природных биоактивных терпенов, неолignanов, алкалоидов, сесквитерпеноидов и их синтетических аналогов [2, 11–13].

В продолжение цикла исследований реакций карбо- и гетероциклизации метиленактивных

соединений [14–18], мы решили изучить возможность получения функциональных производных бицикло[3.2.1]октана последовательным взаимодействием фурфурола с вторичными аминами и циануксусным эфиром, а также исследовать биологическую активность полученных соединений. Ранее нами было показано, что аналогичная реакция с участием изопропилцианоацетата приводит к образованию бициклооктанов **1** с умеренными выходами (схема 1) [17].

Установлено, что циануксусный эфир вступает в реакцию с фурфуролом (2 экв.) и вторичными аминами аналогично изопропилцианоацетату с образованием ранее не описанных в литературе диэтиловых эфиров 8-(R<sub>2</sub>N)-6-оксо-3-(2-фурил)-2,4-дицианобицикло[3.2.1]октан-2,4-дикарбоновой кислоты **2a–в** с умеренными выходами (37–45%, схема 2). При последовательном введе-

Схема 1.

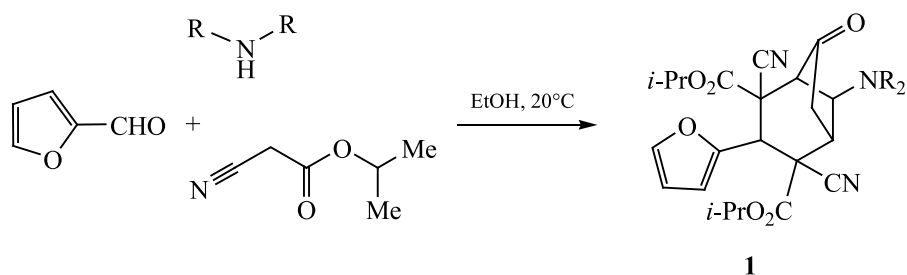
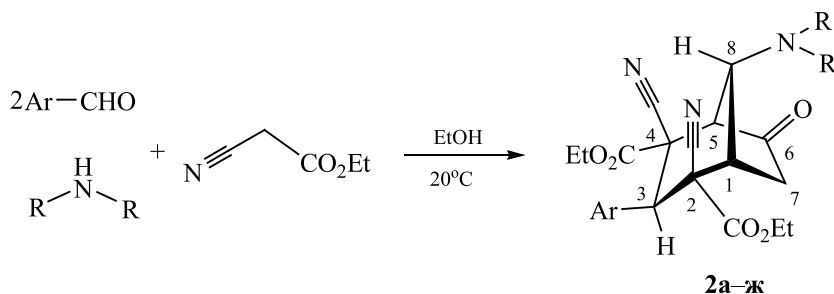


Схема 2.



Ar = 2-фурил, NR<sub>2</sub> = морфолин-4-ил (**2а**), NEt<sub>2</sub> (**2б**), пиперидин-1-ил (**2в**); Ar = Ph, NR<sub>2</sub> = пиперидин-1-ил (**2г**), NEt<sub>2</sub> (**2д**); Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, NR<sub>2</sub> = пиперидин-1-ил (**2е**), NEt<sub>2</sub> (**2ж**).

нии в реакцию фурфурола и вторичного амина, и далее циануксусного эфира и ароматического альдегида удалось синтезировать соединения **2г–ж** с выходами 43–54%. Строение соединений **2** подтверждается данными ИК и ЯМР спектроскопии, а также результатами элементного анализа.

Возможный механизм этой каскадной реакции предполагает на первой стадии процесса взаимодействие фурфурола со вторичными аминами по типу перегруппировки аза-Пианкателли [19–21] – через образование соли Стенхауза **3**, с последующей конротаторной 4π-электроциклизацией по Назарову [22], приводящей к 4,5-диаминоциклопентенону **4** (схема 3). Возможность образования подобных соединений из аминов и фурфурола подтверждается литературными данными [21, 23]. Как правило, перегруппировка аза-Пианкателли требует кислотного катализа (см., например, [24–26]), однако известны и примеры перегруппировки в отсутствие катализаторов [27]. Дальнейшая тандемная реакция Кнёвенагеля–Михаэля этилцианоацетата с ароматическим альдегидом дает аддукт **5**, который в присутствии аминов может выступать как мягкий 1,3-бинуклеофил и реагировать с 4,5-диаминоциклопентеноном **4** – через последовательное присоединение по Михаэлю с дальнейшим нуклеофильным вытеснением остат-

ка вторичного амина и образованием бициклооктанов **2**.

Нами была изучена антибактериальная и фунгицидная активность новых соединений **2а–в**, а также полученного ранее диизопропилового эфира 8-морфолин-4-ил-6-оксо-3-(2-фурил)-2,4-дициано-бицикло[3.2.1]октан-2,4-дикарбоновой кислоты **1а** [17] (схема 1, NR<sub>2</sub> = морфолин-4-ил). Противомикробная активность бициклооктанов **1а**, **2а–в** была изучена в отношении четырех штаммов грамположительных и четырех штаммов грамотрицательных бактерий, а также трех штаммов дрожжевых грибов. Для определения активности использовали стандартный метод диффузии в агар с дальнейшим сравнением диаметров зон угнетения роста патогенов. Полученные результаты представлены в табл. 1. Как можно заметить, соединения обнаруживают активность при концентрации 0.3%, некоторые активны и при более низких концентрациях (1 мг/мл). Ни одно из тестируемых соединений не обнаруживает активности при концентрации 0.05%. Соединение **2а** более активно в отношении грамотрицательных организмов, тогда как соединения **2б**, **в** оказались более активными в отношении грамположительных бактерий. Наиболее чувствительными среди грамположительных бактерий оказались *Staphylococcus*

Таблица 1. Противомикробная активность соединений **1а**, **2а–в**

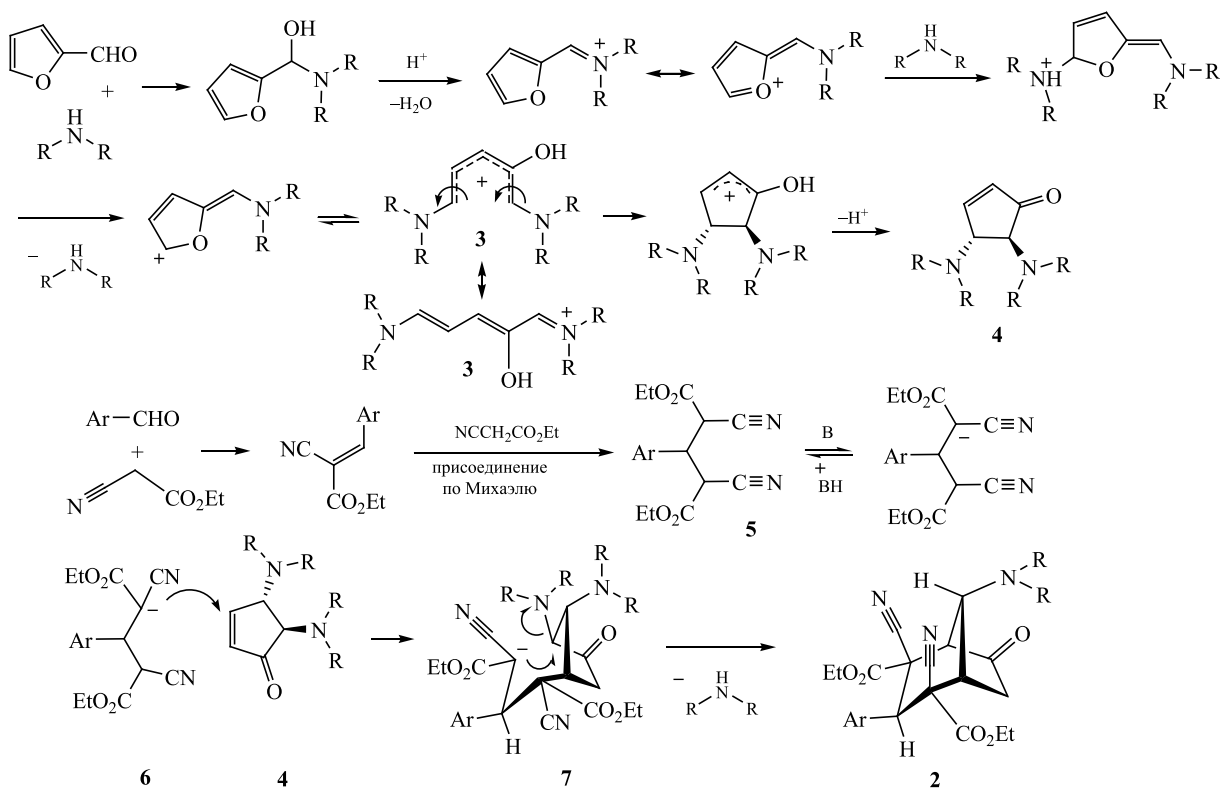
Микроорганизм	Средние значения зоны ингибирования при концентрациях 0.3 и 0.1%, мм <sup>а</sup>							
	<b>1а</b>		<b>2а</b>		<b>2б</b>		<b>2в</b>	
	0.3%	0.1%	0.3%	0.1%	0.3%	0.1%	0.3%	0.1%
<i>E. coli</i>	–	–	16.5±0.2	13.4±0.3	13±0.2	–	16.7±0.2	–
<i>K. pneumoniae</i>	–	–	17.7±0.3	12.7±0.6	–	–	–	–
<i>A. baumannii</i>	25±0.8	14±0.3	22.3±0.5	–	20.3±0.4	–	19±0.6	–
<i>P. aeruginosa</i>	–	–	15.7±0.3	12.7±0.2	–	–	–	–
<i>S. aureus</i>	15.3±0.3	12.3±0.3	–	–	15.3±0.1	13.3±0.4	15±0.2	13.3±0.5
<i>B. subtilis</i>	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>B. megaterium</i>	14.7±0.1	12.5±0.1	–	–	12±0.2	–	12.7±0.1	12±0.1
<i>B. mesentericus</i>	–	–	–	–	19±0.2	–	22.5±0.5	13.7±0.2
<i>C. tropicalis</i>	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>C. pelliculosa</i>	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>C. pseudotropicalis</i>	18.7±0.2	12.7±0.1	–	–	–	–	16.3±0.6	12.5±0.2

<sup>а</sup> «–» – Соединение неактивно.

*aureus* и *Bacillus megaterium*, в отношении которых активность обнаружена у всех образцов, кроме соединения **2а**. Соединения **2б**, **в** обнаруживают выраженный противомикробный эффект в отношении *Bacillus mesentericus*, тогда как соединения **1а** и **2а** оказались неактивны. Ни одно из соединений не проявило активности в отношении патогена *Bacillus subtilis*. Напротив, все соединения

оказались активными в отношении *Acinetobacter baumannii*, особенно бициклооктан **1а**. Среди грамотрицательных бактерий наиболее устойчивой к действию препаратов оказалась *Pseudomonas aeruginosa* (только соединение **2а** проявляет умеренную бактерицидную активность). *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* чувствительны ко всем соединениям, кроме бициклооктана **1а**. При

Схема 3.



**Таблица 2.** Расчетные параметры ADMET для бициклооктанов **1а**, **2а–в**<sup>а</sup>

Соединение	Риск токсичности <sup>а</sup>				Физико-химические параметры					
	A	B	C	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug-likeness	drug score
<b>1а</b>	–	–	+	+	1.39	–3.95	497	142.8	–4.28	0.12
<b>2а</b>	–	–	+	+	0.67	–3.2	469	142.8	–5.52	0.13
<b>2б</b>	–	–	+	+	1.51	–3.73	455	133.6	–4.87	0.13
<b>2в</b>	–	–	+	+	1.83	–4.09	467	133.6	–6.48	0.12
<b>2г</b>	–	–	+	+	2.64	–4.4	477	120.4	–6.00	0.11
<b>2д</b>	–	–	+	+	2.32	–4.05	465	120.4	–4.43	0.12
<b>2е</b>	–	–	+	+	3.25	–5.14	511	120.4	–5.04	0.09
<b>2ж</b>	–	–	+	+	2.93	–4.78	499	120.4	–3.40	0.10

<sup>а</sup> Знаком «+» показан высокий риск токсичности, «±» – умеренный риск, «–» – отсутствие токсичности. А – Мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

оценке активности в отношении дрожжевых грибов рода *Candida* установлено, что ни одно из соединений не оказывает фунгицидного действия на *Candida tropicalis* и *Candida pelliculosa*. Только соединения **1а** и **2в** обнаруживают умеренную активность в отношении *Candida pseudotropicalis*.

Параллельный анализ противомикробной активности, проведенный с использованием сервиса Way2Drug antiBac-Pred [28, 29], показал, что для соединений **1а** и **2а** наиболее ожидаема активность в отношении грамотрицательных бактерий *Prevotella disiens* ( $P = 0.41$  и  $0.43$  соответственно;  $P > 0$ , если вероятность активности больше вероятности неактивности  $P_a > P_i$ ) и *Parabacteroides merdae* ( $0.38$  и  $0.39$ ); с достоверностью  $0.38$  и  $0.36$  прогнозируется резистентность микобактерий *Mycobacterium ulcerans* к действию соединений. Для соединения **2б** прогнозируется активность в отношении анаэробов *Bacteroides stercoris* ( $P = 0.22$ ), для соединения **2в** ожидается активность в отношении возбудителя бычьего туберкулеза *Mycobacterium bovis* ( $P = 0.39$ ).

Нами также был проведен сравнительный анализ *in silico* биологической активности и параметров биодоступности для бициклооктанов **1а**, **2а–ж**. Первичный анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински ( $cLogP \leq 5.0$ , молекулярная масса ( $MW$ )  $\leq 500$ ,  $TPSA \leq 140$ , число акцепторов водородных связей  $\leq 10$ , доноров  $\leq 5$ ) [30–32] проведен с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [33]. Были рассчитаны параметры  $cLogP$  (рассчитанный логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой  $\log(c_{octanol}/c_{water})$ ), растворимости

( $\log S$ ), площади топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area,  $TPSA$ ), токсикологических параметров – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), сходства с известными лекарственными препаратами ( $drug-likeness$ ), а также общей оценки фармакологического потенциала соединения ( $drug\ score$ ). Полученные расчетные данные представлены в табл. 2.

Как можно заметить, во всех случаях значение  $cLogP$  не превышает  $3.25$ , что указывает на вероятную хорошую абсорбцию и проницаемость [30–32]. Значение показателя  $\log S$  и молекулярной массы всех соединений (кроме **2е**) соответствует критериям пероральной биодоступности. Однако все соединения демонстрируют риск раздражающего действия и возможного влияния на репродуктивную систему, а также невысокие значения параметра сходства с лекарством ( $drug-likeness$ ) и показателя фармакологического потенциала соединения ( $drug\ score$ ). Как показывает расчет, все соединения имеют пограничные значения показателя  $TPSA$ , близкие к  $140 \text{ \AA}^2$ . Увеличение значения  $TPSA$  обычно сопряжено с уменьшением проникающей способности при прохождении через клеточную мембрану или гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и в целом более низкое значение  $TPSA$  ( $\leq 140$ ) более благоприятно с позиций сходства с известными лекарственными препаратами.

Для прогнозирования биологической активности также использовались открытые программные продукты PASS Online [29, 34] и Molinspiration Property Calculation Service [35]. По данным, полученным с использованием сервиса PASS Online,

Таблица 3. Расчетные параметры ADMET для бициклооктанов **1a**, **2a–в**<sup>a</sup>

№	Гастроинтес- тинальная абсорбция	Проник- новение через ГЭБ	Ингибирование цитохромов P450					Тест Эймса	Острая токсичность (крысы) LD <sub>50</sub> , [1/(моль/кг)]
			CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4		
<b>1a</b>	+ 0.9258	–	– 0.5615	–	–	–	–	– 0.78	2.5270
<b>2a</b>	+ 0.9358	+ 0.7350	–	–	–	–	–	– 0.79	2.7027
<b>2б</b>	+ 0.9382	+ 0.5935	–	–	–	–	+	– 0.64	2.7098
<b>2в</b>	+ 0.9178	+ 0.8436	–	–	–	–	–	– 0.79	2.7807
<b>2г</b>	+ 0.9871	+ 0.9786	–	–	–	+	+	– 0.85	3.677
<b>2д</b>	+ 0.9894	+ 0.9619	–	–	–	+	+	– 0.78	3.505
<b>2е</b>	+ 0.9859	+ 0.9815	–	–	–	+	+	– 0.83	3.518
<b>2ж</b>	+ 0.9873	+ 0.9695	–	–	–	+	+	– 0.77	3.637

<sup>a</sup> Знаком «+» или «–» показано наличие или отсутствие эффекта, число означает вероятность эффекта в долях от единицы.

для всех соединений с вероятностью 0.74–0.80 ожидается кардиотоническое действие. Расчет с использованием пакета Molinspiration Property Calculation Service указывает на наиболее вероятную активность бициклооктанов **1a**, **2a–ж** в качестве лигандов рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR-ligands, значения индекса Molinspiration bioactivity score в диапазоне 0.02–0.15) и в качестве ингибиторов протеаз (значения индекса в диапазоне 0.06–0.18). Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) и вероятных мишеней использовали программные пакеты SwissADME [36], SwissTargetPrediction [37] и admetSAR [38]. Для всех соединений прогнозируется хорошая гастроинтестинальная абсорбция и возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер (кроме соединения **1a**, табл. 3). Также для всех соединений прогнозируется отсутствие мутагенного/канцерогенного эффекта в тесте Эймса и отсутствие острой пероральной токсичности. По данным расчетов с использованием сервиса SwissTargetPrediction, наиболее вероятными мишенями для соединений являются на-

трий-зависимые белки-транспортеры, кодируемые генами семейства SLC6A.

Таким образом, каскадной реакцией фурфуrola со вторичными аминами, ароматическими альдегидами и этилцианоацетатом получены ранее не описанные диэтиловые эфиры 8-(диалкиламино)-3-арил-6-оксо-2,4-дицианобицикло[3.2.1]-октан-2,4-дикарбоновой кислоты. Полученные соединения практически неактивны в отношении дрожжевых грибов *Candida*. В то же время, обнаруженное сильное бактерицидное действие новых соединений в совокупности с оценкой потенциала биологической активности *in silico* позволяют рассматривать соединения данного типа как перспективные объекты для дальнейшего биоскрининга.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C регистрировали на приборе Bruker AC-300 (300.13 и 75.47 МГц соответственно) и на приборе Varian Unity Plus 400 MHz (400.08 МГц) в растворе DMSO-*d*<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub>, в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Varian 3600 FT-IR



Excalibur Series в таблетках КВг. Элементный анализ на С, Н, N проводили на приборе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определяли на століке Кофлера и не корректировали. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Получение и характеристики диизопропилового эфира 8-морфолин-4-ил-6-оксо-3-(2-фурил)-2,4-дицианобицикло[3.2.1]октан-2,4-дикарбоновой кислоты **1а** описаны в работе [17].

**Общая методика синтеза диэтиловых эфиров 8-(диалкиламино)-3-арил-6-оксо-2,4-дицианобицикло[3.2.1]октан-2,4-дикарбоновой кислоты 2а–ж.** Смесь 0.41 мл (0.48 г, 0.005 моль) фурфурола и 0.01 моль соответствующего вторичного амина ( $\text{Et}_2\text{NH}$ , пиперидина или морфолина) в 10 мл 96%-ного  $\text{EtOH}$  перемешивали 2 ч. К полученному раствору при перемешивании добавляли смесь 0.005 моль ароматического альдегида (фурфурола,  $\text{PhCHO}$ , 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CHO}$ ) и 1.13 г (0.01 моль) этилцианоацетата. Реакционную массу выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Кристаллы отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из этанола.

**Диэтиловый эфир 8-морфолин-4-ил-6-оксо-3-(2-фурил)-2,4-дицианобицикло[3.2.1]октан-2,4-дикарбоновой кислоты (2а).** Выход 42%, кремновые кристаллы, т. пл. 215°C ( $\text{EtOH}$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2246 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1749 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1654 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.24–1.32 м (6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.53–2.54 м (2H,  $\text{H}^7$ ), 2.58–2.61 м (4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2.99–3.00 м (1H,  $\text{H}^8$ ), 3.23–3.25 м (1H,  $\text{H}^1$ ), 3.64–3.68 м (5H,  $\text{H}^5 + \text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 4.24–4.32 м (5H,  $\text{H}^3 + 2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.34–6.35 м (1H,  $\text{H}^4_{\text{фурил}}$ ), 6.63 д (1H,  $\text{H}^3_{\text{фурил}}$ ,  $^3J_{\text{H}^4\text{H}^3} = 3.0$  Гц), 7.37–7.38 м (1H,  $\text{H}^5_{\text{фурил}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (76 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 35.5 ( $\text{C}^3$ ), 38.0 ( $\text{C}^1$ ), 41.6 ( $\text{C}^7$ ), 50.0 ( $\text{C}^8 + \text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 51.5 ( $\text{C}^2$ ), 53.3 ( $\text{C}^4$ ), 64.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 64.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 66.5 ( $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 66.7 ( $\text{C}^5$ ), 110.8 ( $\text{C}^4_{\text{фурил}}$ ), 111.0 ( $\text{C}^3_{\text{фурил}}$ ), 115.1 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 116.1 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 143.1 ( $\text{C}^5_{\text{фурил}}$ ), 146.2 ( $\text{C}^1_{\text{фурил}}$ ), 163.6 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 165.3 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 206.1 ( $\text{C}^6$ ). Найдено, %: С 61.39; Н 5.97; N 9.01.  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 61.40; Н 5.80; N 8.95.

**Диэтиловый эфир 6-оксо-3-(2-фурил)-2,4-дициано-8-(диэтиламино)бицикло[3.2.1]октан-**

**2,4-дикарбоновой кислоты (2б).** Выход 37%, кремновые кристаллы, т. пл. 147°C ( $\text{EtOH}$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2240 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1750 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1654 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.03 т (6H, 2  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.1$  Гц), 1.28 т (6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.1$  Гц), 2.52–2.55 м (2H,  $\text{H}^7$ ), 2.69 кватрет (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.1$  Гц), 2.94–2.95 м (1H,  $\text{H}^8$ ), 3.15–3.17 м (1H,  $\text{H}^1$ ), 3.98–3.99 м (1H,  $\text{H}^5$ ), 4.25–4.32 м (5H,  $\text{H}^3 + 2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.34–6.35 м (1H,  $\text{H}^4_{\text{фурил}}$ ), 6.64 д (1H,  $\text{H}^3_{\text{фурил}}$ ,  $^3J_{\text{H}^4\text{H}^3} = 3.0$  Гц), 7.37–7.38 м (1H,  $\text{H}^5_{\text{фурил}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (76 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 11.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 13.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 35.7 ( $\text{C}^3$ ), 38.0 ( $\text{C}^1$ ), 42.1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 42.5 ( $\text{C}^7$ ), 50.1 ( $\text{C}^8$ ), 51.5 ( $\text{C}^2$ ), 54.5 ( $\text{C}^4$ ), 63.1 ( $\text{C}^5$ ), 64.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 64.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 110.8 ( $\text{C}^4_{\text{фурил}}$ ), 110.9 ( $\text{C}^3_{\text{фурил}}$ ), 115.3 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 116.2 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 143.1 ( $\text{C}^5_{\text{фурил}}$ ), 146.4 ( $\text{C}^1_{\text{фурил}}$ ), 163.8 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 165.6 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 206.9 ( $\text{C}^6$ ). Найдено, %: С 63.32; Н 6.57; N 9.21.  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 63.28; Н 6.42; N 9.23.

**Диэтиловый эфир 6-оксо-8-(пиперидин-1-ил)-3-(2-фурил)-2,4-дицианобицикло[3.2.1]октан-2,4-дикарбоновой кислоты (2в).** Выход 45%, кремновые кристаллы, т. пл. 161°C ( $\text{EtOH}$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2246 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1749 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1654 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.28 т (6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.1$  Гц), 1.45–1.53 м [6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ], 2.49–2.50 м (2H,  $\text{H}^7$ ), 2.52–2.55 м [4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ], 3.01–3.03 м (1H,  $\text{H}^8$ ), 3.26–3.28 м (1H,  $\text{H}^1$ ), 3.62–3.64 м (1H,  $\text{H}^5$ ), 4.23–4.31 м (5H,  $\text{H}^3 + 2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.32–6.33 м (1H,  $\text{H}^4_{\text{фурил}}$ ), 6.63 д (1H,  $\text{H}^3_{\text{фурил}}$ ,  $^3J_{\text{H}^4\text{H}^3} = 3.2$  Гц), 7.35–7.36 м (1H,  $\text{H}^5_{\text{фурил}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (76 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{C}^3$ ), 37.9 ( $\text{C}^1$ ), 42.1 ( $\text{C}^7$ ), 50.1 ( $\text{C}^8$ ), 50.6 ( $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 51.7 ( $\text{C}^2$ ), 53.9 ( $\text{C}^4$ ), 64.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 64.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 66.6 ( $\text{C}^5$ ), 110.8 ( $\text{C}^4_{\text{фурил}}$ ), 110.9 ( $\text{C}^3_{\text{фурил}}$ ), 115.3 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 116.2 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 143.0 ( $\text{C}^5_{\text{фурил}}$ ), 146.4 ( $\text{C}^1_{\text{фурил}}$ ), 163.7 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 165.5 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 206.7 ( $\text{C}^6$ ). Найдено, %: С 64.29; Н 6.37; N 8.96.  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 64.23; Н 6.25; N 8.99.

**Диэтиловый эфир 6-оксо-8-(пиперидин-1-ил)-3-фенил-2,4-дицианобицикло[3.2.1]октан-2,4-дикарбоновой кислоты (2г).** Выход 54%, бежевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 194°C ( $\text{EtOH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.00 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.2$  Гц), 1.07 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.2$  Гц), 1.43–1.48 м [6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ], 2.52–2.55 м [6H,  $\text{H}^7$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ], 3.17–3.18 м

(1H, H<sup>8</sup>), 3.52–3.54 м (2H, H<sup>1</sup>, H<sup>3</sup>), 3.84–3.85 м (1H, H<sup>5</sup>), 4.03–4.10 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.38–7.40 м (3H, Ph), 7.63–7.66 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.48 и 13.52 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.9 (C<sup>3</sup>), 41.6 (C<sup>1</sup>), 42.5 (C<sup>7</sup>), 50.3 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 51.2 (C<sup>8</sup>), 52.7 (C<sup>2</sup>), 53.7 (C<sup>4</sup>), 63.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 67.2 (C<sup>5</sup>), 116.3 (C≡N), 117.4 (C≡N), 128.6 (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup> Ph), 129.6 (C<sup>4</sup> Ph), 130.6 (C<sup>2</sup>, C<sup>6</sup> Ph), 131.9 (C<sup>1</sup> Ph), 163.5 (CO<sub>2</sub>Et), 165.1 (CO<sub>2</sub>Et), 207.5 (C<sup>6</sup>). Найдено, %: С 67.89; Н 6.67; N 8.76. C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 67.91; Н 6.54; N 8.80.

**Диэтиловый эфир 6-оксо-3-фенил-2,4-дициано-8-(диэтиламино)бицикло[3.2.1]октан-2,4-дикарбоновой кислоты (2д).** Выход 46%, бежевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 207°C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 0.94–1.01 м (9H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.08 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Гц), 2.60–2.61 м (2H, H<sup>7</sup>), 2.68–2.76 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.07–3.08 м (1H, H<sup>8</sup>), 3.30–3.31 м (1H, H<sup>1</sup>), 3.88–3.89 м (1H, H<sup>5</sup>), 4.07–4.13 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.26–4.31 м (1H, H<sup>3</sup>), 7.40–7.42 м (3H, Ph), 7.65–7.66 м (2H, Ph). Найдено, %: С 67.05; Н 6.82; N 9.00. C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 67.08; Н 6.71; N 9.03.

**Диэтиловый эфир 6-оксо-8-(пиперидин-1-ил)-3-(4-хлорфенил)-2,4-дициано-бицикло[3.2.1]октан-2,4-дикарбоновой кислоты (2е).** Выход 51%, бежевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 204°C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.05 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.0 Гц), 1.12 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.1 Гц), 1.42–1.50 м [6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>], 2.54–2.59 м [6H, H<sup>7</sup>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.19–3.21 м (1H, H<sup>8</sup>), 3.51–3.52 м (1H, H<sup>1</sup>), 3.57 уш. д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J = 6.4 Гц), 3.88 уш. с (1H, H<sup>3</sup>), 4.08–4.14 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.53 д (2H, Ar, <sup>3</sup>J = 8.3 Гц), 7.67 д (2H, Ar, <sup>3</sup>J = 8.3 Гц). Найдено, %: С 63.29; Н 5.98; N 8.16. C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 63.34; Н 5.91; N 8.21.

**Диэтиловый эфир 6-оксо-3-(4-хлорфенил)-2,4-дициано-8-(диэтиламино)бицикло[3.2.1]октан-2,4-дикарбоновой кислоты (2ж).** Выход 43%, бежевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 198°C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.03 т (3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.0 Гц), 1.10 т (3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.0 Гц), 1.23–1.28 м (6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.52–2.54 м (2H, H<sup>7</sup>), 2.68–2.73 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.08–3.09 м (1H, H<sup>8</sup>), 3.46 уш. д

(1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J = 5.4 Гц), 3.85–3.86 м (1H, H<sup>1</sup>), 3.89 уш. с (1H, H<sup>3</sup>), 4.09–4.15 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.54 д (2H, Ar, <sup>3</sup>J = 8.3 Гц), 7.67 д (2H, Ar, <sup>3</sup>J = 8.3 Гц). Найдено, %: С 62.39; Н 6.12; N 8.37. C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 62.46; Н 6.05; N 8.40.

**Исследование противомикробного действия.** В качестве растворителя для соединений использовали ДМСО. Тесты показали отсутствие действия ДМСО в отношении культур микроорганизмов. Растворы соединений готовили в трех различных концентрациях: 0.3% (3 мг тестируемого соединения на 1.0 мл ДМСО), 0.1% (1 мг тестируемого соединения на 1.0 мл ДМСО) и 0.05% (0.5 мг тестируемого образца на 1.0 мл ДМСО). Для определения антибактериальных свойств образцов *in vitro* в отношении штаммов *Escherichia coli* BDU-12, *Klebsiella pneumoniae* BDU-44, *Acinetobacter baumannii* BDU-32, *Pseudomonas aeruginosa* BDU-49, *Staphylococcus aureus* BDU-23, *Bacillus Subtilis* BDU-50, *Bacillus mesentericus* BDU-51 и *Bacillus megaterium* BDU-N20 использовали стандартный метод диффузии в агар [39]. Исследования противогрибковой активности проводили в отношении штаммов дрожжевых грибов *Candida tropicalis* BDU LK30, *Candida pelliculosa* BDU KT55 и *Candida pseudotropicalis* BDU MA88. Все тестовые культуры взяты из собственной коллекции кафедры микробиологии Бакинского государственного университета. Для тестирования антибактериальной активности использовали агар Мюллера–Хинтона, для противогрибкового скрининга – агар Сабуро с декстрозой. Для эксперимента брали 100 мкл 24-часовой бульонной культуры тестируемого микроорганизма (0.5 ед. мутности по МакФарланду) и распределяли по всей поверхности агара. С помощью стерильного пробкового сверла в чашке с агаром пробивали лунки диаметром 8 мм, далее в каждую лунку вносили 150 мкл раствора испытуемого соединения. Посевы инкубировали при 37°C в течение 24 ч для бактерий и при 30°C в течение 72 ч для грибов. После инкубации измеряли средний диаметр зоны ингибирования вокруг каждой лунки. В качестве контроля использовали чистый ДМСО. Все эксперименты проводили троекратно.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Filippini M.H., Rodriguez J.* // Chem. Rev. 1999. Vol. 99. P. 27. doi 10.1021/cr970029u
2. *Presset M., Coquerel Y., Rodriguez J.* // Chem. Rev. 2013. Vol. 113. P. 525. doi 10.1021/cr200364p
3. *Lefranc A., Gremaud L., Alexakis A.* // Org. Lett. 2014. Vol. 16. N 20. P. 5242. doi 10.1021/ol502171h
4. *He C., Bai Z., Hu J., Wang B., Xie H., Yu L., Ding H.* // Chem. Commun. 2017. Vol. 53. P. 8435. doi 10.1039/c7cc04292b
5. *Takatori K., Ota S., Tendo K., Matsunaga K., Nagasawa K., Watanabe S., Kishida A., Kogen H., Nagaoaka H.* // Org. Lett. 2017. Vol. 19. P. 3763. doi 10.1021/acs.orglett.7b01604
6. *Zhao J., Yang S., Xie X., Li X., Liu Y.* // J. Org. Chem. 2018. Vol. 83. N 3. P. 1287. doi 10.1021/acs.joc.7b02816
7. *Yuan Z., Feng Z., Zeng Y., Zhao X., Lin A., Yao H.* // Angew. Chem. 2019. Vol. 131. N 9. P. 2910. doi 10.1002/ange.201900059
8. *Meltzer P.C., Blundell P., Yong Y.F., Chen Z., George C., Gonzalez M.D., Madras B.K.* // J. Med. Chem. 2000. Vol. 43. N 16. P. 2982. doi 10.1021/jm000191g
9. *Meltzer P. C., Blundell P., Chen Z., Yong Y.F., Madras B.K.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999. Vol. 9. P. 857. doi 10.1016/S0960-894X(99)00098-0
10. *Зефиоров Н.А., Лаврушкина Е.А., Кузнецов С.А., Зефиорова О.Н.* // Биомед. хим. 2019. Т. 65. № 2. С. 86. doi 10.18097/PBMC20196502086
11. *Santos M.F., Alcântara B.G., Feliciano C.D.R., Silva A.F., Maiolini T.C., Neto A.K., Murgu M., Chagas de Paula D.A., Soares M.G.* // Phytochem. Lett. 2019. Vol. 30. P. 31. doi 10.1016/j.phytol.2019.01.014
12. *Liu Y., Liu F., Qiao M.M., Guo L., Chen M.H., Peng C., Xiong L.* // Org. Lett. 2019. Vol. 21. N 4. P. 1197. doi 10.1021/acs.orglett.9b00149
13. *Peter C., Geoffroy P., Miesch M.* // Org. Biomol. Chem. 2018. Vol. 16. P. 1381. doi 10.1039/c7ob03124f
14. *Доценко В.В., Исмиев А.И., Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Кривокольско С.Г., Чигорина Е.А., Снижко А.П., Громенко В.М., Бушмаринов И.С., Аскеров Р.К., Пехтерева Т.М., Суйков С.Ю., Папаяни-на Е.С., Мазена А.В., Магеррамов А.М.* // ХГС. 2016. Т. 52. № 7. С. 473; *Dotsenko V.V., Ismi-iev A.I., Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Snizhko A.P., Gromenko V.M., Bushmarinov I.S., Askerov R.K., Pekhtereva T.M., Suykov S.Yu., Parayanina E.S., Mazepa A.V., Magerramov A.M.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. N 7. P. 473. doi 10.1007/s10593-016-1918-3
15. *Hajiyeva K., Ismiev A., Franz M., Schmidtmann M., Martens J., Maharramov A.* // Synth. Commun. 2017. Vol. 47. N 22. P. 2031. doi 10.1080/00397911.2017.1359845
16. *Dotsenko V.V., Frolov K.A., Pekhtereva T.M., Parayanina O.S., Suykov S.Yu., Krivokolysko S.G.* // ACS Comb. Sci. 2014. Vol. 16. N 10. P. 543. doi 10.1021/co5000807
17. *Исмиев А.И., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Мамедова Г.З., Магеррамов А.М.* // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 7. С. 1198. doi 10.1134/S0044460X18070223; *Ismiev A.I., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Mamedova G.Z., Magerramov A.M.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 7. P. 1533. doi 10.1134/S1070363218070289
18. *Исмиев А.И., Доценко В.В., Беспалов А.В., Нетреба Е.Е., Магеррамов А.М.* // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 2. С. 199. doi 10.31857/S0044460X20020043; *Ismiyev A.I., Dotsenko V.V., Bepalov A.V., Netreba E.E., Maharramov A.M.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 2. P. 187. doi 10.1134/S1070363220020048
19. *Piutti C., Quartieri F.* // Molecules. 2013. Vol. 18. N 10. P. 12290. doi 10.3390/molecules181012290
20. *Verrier C., Moebs-Sanchez S., Queneau Y., Popowycz F.* // Org. Biomol. Chem. 2018. Vol. 16. N 5. P. 676. doi 10.1039/C7OB02962D
21. *Piancatelli G., D'Auria M., D'Onofrio F.* // Synthesis. 1994. N 9. P. 867. doi 10.1055/s-1994-25591
22. *Tius M. A.* // Eur. J. Org. Chem. 2005. P. 2193. doi 10.1002/ejoc.200500005
23. *Gomes R.F., Coelho J.A., Afonso C.A.* // Chem. Eur. J. 2018. Vol. 24. N 37. P. 9170. doi 10.1002/chem.201705851
24. *Li H., Tong R., Sun J.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2016. Vol. 55. N 48. P. 15125. doi 10.1002/anie.201607714
25. *Tang W.B., Cao K.S., Meng S.S., Zheng W.H.* // Synthesis. 2017. Vol. 49. N 16. P. 3670. doi 10.1055/s-0036-1589040
26. *Palmer L.I., de Alaniz J.R.* // Synlett. 2014. Vol. 25. N 1. P. 8. doi 10.1055/s-0033-1340157
27. *Nardi M., Costanzo P., De Nino A., Di Gioia M.L., Olivito F., Sindona G., Procopio A.* // Green Chem. 2017. Vol. 19. N 22. P. 5403. doi 10.1039/C7GC02303K
28. *Way2Drug. antiBac-Pred. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia.* <http://way2drug.com/antibac/>
29. *Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глоризова Т.А., Рудик А.В., Дружилковский Д.С., Погодин П.В., Пороиков В.В.* // ХГС. 2014. № 3. С. 483; *Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V.* // Chem.



- Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 3. P. 444. doi 10.1007/s10593-014-1496-1
30. *Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J.* // Adv. Drug. Deliv. Rev. 1997. Vol. 23. N 1–3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
31. *Lipinski C.A.* // Drug Discov. Today: Technologies. 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
32. *Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J.* // Adv. Drug. Deliv. Rev. 2012. Vol. 64. Suppl. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019
33. *Sander T.* OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
34. PASS Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>
35. Molinspiration Property Calculation Service. Molinspiration Cheminformatics, Slovak Republic, 2002. [www.molinspiration.com](http://www.molinspiration.com)
36. *Daina A., Michielin O., Zoete V.* // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
37. *Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M., Daina A., Michielin O., Zoete V.* // Nucl. Acids Res. 2014. Vol. 42. N W1. P. W32. doi 10.1093/nar/gku293
38. *Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y.* // J. Chem. Inf. Model. 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099. doi 10.1021/ci300367a
39. *Balouiri M., Sadiki M., Ibsouda S.K.* // J. Pharm. Analysis. 2016. Vol. 6. N 2. P. 71. doi 10.1016/j.jpha.2015.11.005

## Synthesis and Biological Activity of 8-(Dialkylamino)-3-aryl-6-oxo-2,4-dicyanobicyclo[3.2.1]octane-2,4-dicarboxylic Acids Diethyl Esters

A. I. Ismiev<sup>a,\*</sup>, M. Shoaib<sup>a</sup>, V. V. Dotsenko<sup>b,c</sup>, Kh. G. Ganbarov<sup>a</sup>,  
A. A. Israilova<sup>a</sup>, and A. M. Magerramov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Baku State University, Baku, AZ1148 Azerbaijan

<sup>b</sup> Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

<sup>c</sup> North Caucasus University, Stavropol, 355009 Russia

\*e-mail: arif\_ismiev@mail.ru

Received January 3, 2020; revised February 25, 2020; accepted February 28, 2020

Cascade reaction of 2 equiv. of furfural (or equimolar amounts of furfural and aromatic aldehyde) with secondary amines and ethyl cyanoacetate afforded diethyl esters of 8-(dialkylamino)-3-aryl-6-oxo-2,4-dicyanobicyclo[3.2.1]octane-2,4-dicarboxylic acids with yields of 37–54%. Antimicrobial activity of a number of obtained compounds *in vitro* was studied, and biological activity *in silico* was analyzed. The obtained bicyclo[3.2.1]octanes are inactive or exhibit weak fungicidal activity, but exhibit moderate bactericidal effect.

**Keywords:** furfural, Stenhouse salts, Nazarov reaction, aza-Piancatelli rearrangement, bicyclo[3.2.1]octane