

ПСЕВДОПЯТИКОМПОНЕНТНЫЙ СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ВЫСОКОФУНКЦИОналиЗИРОВАННЫХ 3-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНА-2,7-ДИЕНОВ

© 2021 г. А. И. Исмиев^{a,*}, В. В. Доценко^{b,c}, Н. А. Аксенов^c,
И. В. Аксенова^c, А. М. Магеррамов^a

^a Бакинский государственный университет, ул. Академика З. Халилова 23, Баку, AZ1148 Азербайджан

^b Кубанский государственный университет, Краснодар, 350040 Россия

^c Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

*e-mail: arif_ismiev@mail.ru

Поступило в Редакцию 8 марта 2021 г.

После доработки 8 марта 2021 г.

Принято к печати 18 марта 2021 г.

Взаимодействие ароматических альдегидов с малонитрилом, этил- или бутилцианоацетатом и ацетилацетоном в присутствии NaOH в мягких условиях (EtOH, 25°C) приводит к образованию ранее не описанных эфиров (1*S*,5*R*,6*R*,9*R*)/(1*R*,5*S*,6*S*,9*S*)-2-амино-6,9-диарил-7-ацетил-8-метил-4-оксо-5-циано-3-азабицикло[3.3.1]нона-2,7-диен-1-карбоновой кислоты. Предложен механизм каскадного процесса.

Ключевые слова: метиленактивные нитрилы, цианоуксусный эфир, многокомпонентные реакции (MCRs), каскадные реакции, 3-азабицикло[3.3.1]нонан, 2-амино-4*H*-пираны

DOI: 10.31857/S0044460X21050024

Многокомпонентные реакции (MCRs) на основе метиленактивных нитрилов занимают одно из первых мест по популярности в арсенале используемых подходов к построению полифункциональных гетероциклических молекул (наиболее значимые и недавние обзорные работы см. [1–17]). Такие многокомпонентные и/или каскадные процессы обеспечивают рациональный доступ к библиотекам O,S,N-содержащих гетероциклов для скрининга; к преимуществам таких процессов следует отнести простоту реализации, эффективность, атом-экономность и селективность [1, 6, 17]. Особенно значимыми являются многокомпонентные реакции малонитрила/цианоуксусного эфира с альдегидами/кетонами и СН-кислотами (енолизируемыми карбонильными соединениями, фенолами, нафтолами и др.), приводящие к образованию производных 2-амино-4*H*-пирана или хромена **1** (схема 1). В свою очередь, соединения

1 представляют интерес как низкомолекулярные лиганды различных протеиновых мишеней с широким спектром биологического действия, а также служат отправной точкой в синтезе более сложных полициклических систем (обзорные работы см. [7, 9, 14, 18–27]).

Продолжая наши исследования в области синтеза полифункциональных молекул на основе производных цианоуксусной кислоты [28–32], мы

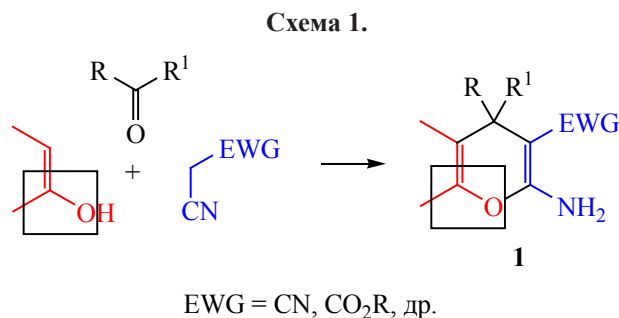
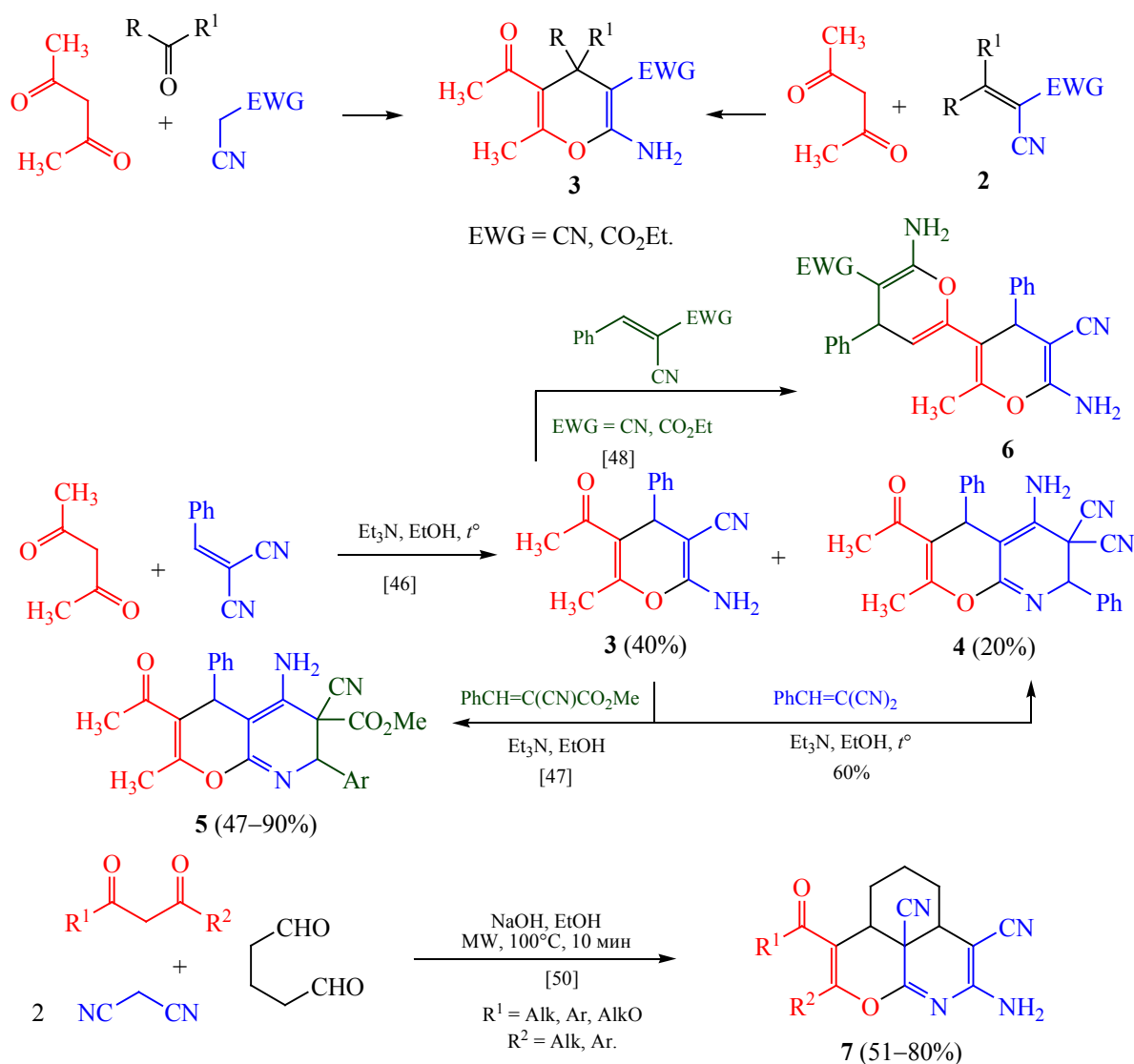


Схема 2.



остановили свое внимание на неизученной до настоящего момента многокомпонентной реакции малонитрила, альдегидов, ацетилаcetона с цианоуксусными эфирами. Как взаимодействие непредельных нитрилов **2** с ацетилаcetоном, так и трехкомпонентная циклоконденсация карбонильных соединений и ацетилаcetона с указанными выше метиленактивными нитрилами хорошо известны, и в различных вариантах неоднократно описаны в литературе (например, [33–45]). Подобные превращения обычно протекают по тандемной схеме: реакция Кнёвенагеля → реакция Михаэля → гетероциклизация, и приводят к 5-ацетил-6-метил-2-амино-4*H*-пиранам **3** (схема 2). В то же время, описано

и нестандартное протекание реакции: так, в ряде случаев наряду с 2-амино-4*H*-пиранами **3** были выделены также побочные продукты, которым было приписано строение пирано[2,3-*b*]пиридинов **4** и **5** [46–48] или дипиранов **6** [49]. Образование таких соединений формально предполагает участие во взаимодействии 2 экв. альдегида и 2 экв. малонитрила. Родственное превращение описано в работе [50]: так, конденсация глутарового альдегида с 1,3-дикарбонильными соединениями и 2 экв. малонитрила дает гексагидропирано[4,3,2-*ij*]изохинолины **7** (схема 2).

Начальной задачей данной работы являлось изучение многокомпонентного варианта кросс-гете-

роциклизации с выходом на аналоги пирано[2,3-*b*]-пиридинов **5**. Практической мотивацией послужил тот факт, что некоторые соединения с пирано-пиридиновым фрагментом (обзорная работа см. [51]) перспективны как антиаллергены и противоопухолевые препараты, а также как пирановые аналоги такрина – препарата для лечения и терапии болезни Альцгеймера (пиранотакрины) [42, 52–57].

Нами было установлено, что последовательное взаимодействие малонитрила с альдегидами, цианоуксусными эфирами и ацетилацетоном в присутствии щелочи в EtOH при 25°C приводит к образованию кристаллических продуктов. Детальный анализ данных ЯМР, ИК спектроскопии, ВЭЖХ-МС показал, что полученные соединения являются ранее не описанными эфирами 2-амино-6,9-диарил-7-ацетил-8-метил-4-оксо-5-циано-3-азабицикло[3.3.1]нона-2,7-диен-1-карбоновой кислоты **8a–z** (схема 3, см. таблицу). Строение соединения **8a** подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (см. рисунок). Соединение **8a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе $P2_1/c$, а ЯМР спектры не обнаруживают удвоения сигналов, характерного для диастереомерных продуктов. Эти данные можно интерпретировать

Таблица 1. Строение заместителей, выходы и температуры плавления для соединений **8a–z**

№	R	Ar	Выход, %	Т. пл., °C
8a	Et	Ph	70	210
8б	Et	4-ClC ₆ H ₄	67	254
8в	Et	3-NO ₂ C ₆ H ₄	54	239
8г	Et	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	61	237
8д	<i>n</i> -Bu	Ph	63	218
8е	<i>n</i> -Bu	4-ClC ₆ H ₄	62	226
8ж	<i>n</i> -Bu	4-MeOC ₆ H ₄	52	223
8з	<i>n</i> -Bu	3-NO ₂ C ₆ H ₄	54	239

таким образом, что соединения **8** представляют собой рацемическую смесь с (1*S*,5*R*,6*R*,9*R*)/(1*R*,5*S*,6*S*,9*S*)-конфигурацией стереоцентров. Полученные азабициклические продукты представляют собой бесцветные кристаллические либо слабоокрашенные мелкокристаллические порошкообразные вещества, не растворимые в этаноле, но растворимые в ДМСО.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **8a–z** наблюдается характерная картина для двух ароматических заместителей и одного сложноэфирного фрагмента. Сигнал протонов ацетильной группы обнаруживается в области 1.98–2.07 м. д., протонов группы C⁸CH₃ – 1.90–1.99 м. д. Сигнал протона при

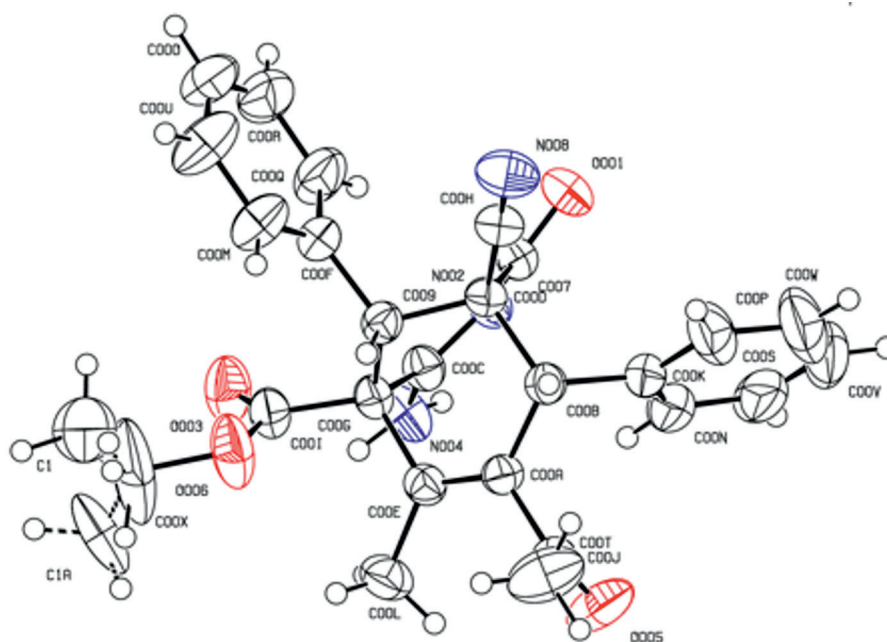


Схема 3.

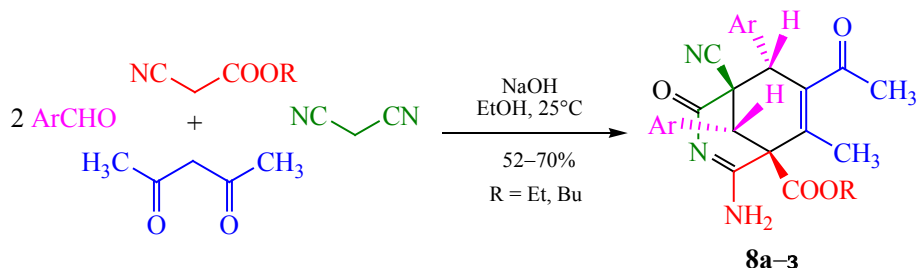
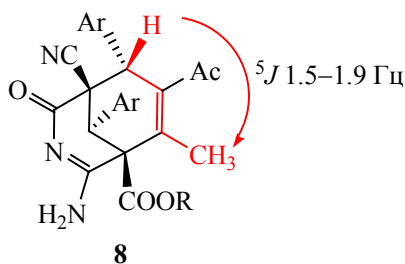


Схема 4.



мостиковом углероде C^9H регистрируется в виде синглета при 4.17–4.86 м. д., тогда как протон C^6H резонирует в области более слабого поля (4.95–5.46 м. д.). Интересной особенностью спектров является наблюдаемое в ряде случаев (**8a**, г, д) дальнейшее взаимодействие протонов H^6 и C^8CH_3 с КССВ 5J 1.5–1.9 Гц (схема 4). В остальных случаях сигналы H^6 и C^8CH_3 наблюдаются в виде явно уширенных синглетов (неразрешенных дублетов). По нашему мнению, наличие расщепления сигналов гомоаллильных протонов обусловлено специфической жесткой конфигурацией мостиковой гетероциклической системы.

Вследствие сопряжения и связанного с этим затрудненного вращения вокруг одинарной связи протоны аминогруппы не являются магнитно-эквивалентными, и обнаруживаются в виде двух уширенных синглетов при 8.45–8.83 и 9.17–9.61 м. д. Подобное расщепление наблюдалось нами ранее в спектрах ЯМР 3,7-диазабicyclo[3.3.1]нон-3-енов с аналогичным структурным фрагментом $O=C-N=C-NH_2$ [58]. В ИК спектрах соединений **8** обнаруживаются характерные полосы валентных колебаний N–H (3407–3450 cm^{-1}), три полосы различных C=O групп (ацетильной 1726–1753 cm^{-1} , сложноэфирной 1695–1708 cm^{-1} и амидной 1646–1669 cm^{-1}). Наличие одной несопряженной циано-

группы подтверждается присутствием в спектре малоинтенсивной полосы поглощения в области 2246–2251 cm^{-1} .

Литературный поиск по синтезу соединений с 3-азабicyclo[3.3.1]нона-2,7-диеновым фрагментом выявил, что ряд производных встречается в природе в виде алкалоидов кустарника *Aristolelia chilensis* [59]; известные синтетические подходы к построению 3-азабicyclo[3.3.1]нона-2,7-диеновой системы немногочисленны, и основаны преимущественно на реакции Риттера (–)- β -пинена [60, 61] или (–)- α -пинена [62] с нитрилами, а также на перегруппировке азаспироциклогексадиенонов [63] и многокомпонентной реакции 2 экв. малонитрила с димедоном и глутаровым альдегидом [50]. В контексте нашего исследования особый интерес представляет работа [64], в которой описано получение мостиковых 3-азабicyclo[3.3.1]нона-2,7-диенов **9** взаимодействием 2-амино-5-ацетил-6-метил-4-фенил-4H-пиран-3-карбонитрила **3** с бензилиденмалонитрилом (схема 5); также постулируется, что структура **9** отвечает истинному строению соединений **4** и **6**.

В свете вышеуказанных результатов, можно предположить следующий вероятный механизм для обнаруженной нами каскадной многокомпонентной реакции, ведущей к получению соединений **8** (схема 6). На первом этапе малонитрил конденсируется с альдегидами в присутствии щелочи по Кнёвенагелю с образованием $ArCH=C(CN)_2$. Арилиденмалонитрилы реагируют с ацетилацетоном по Михаэлю с последующей гетероциклизацией и образованием 4H-пиранов **3**. Последние под действием щелочи претерпевают нуклеофильное расщепление цикла с образованием ациклических интермедиатов **10**. Параллельно

Схема 5.

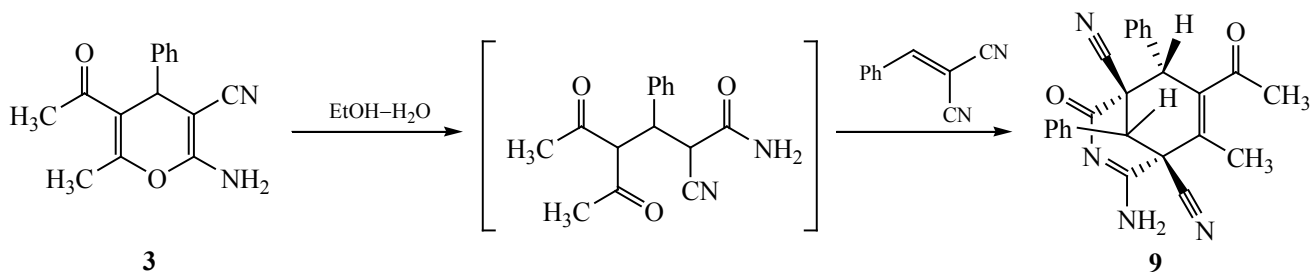
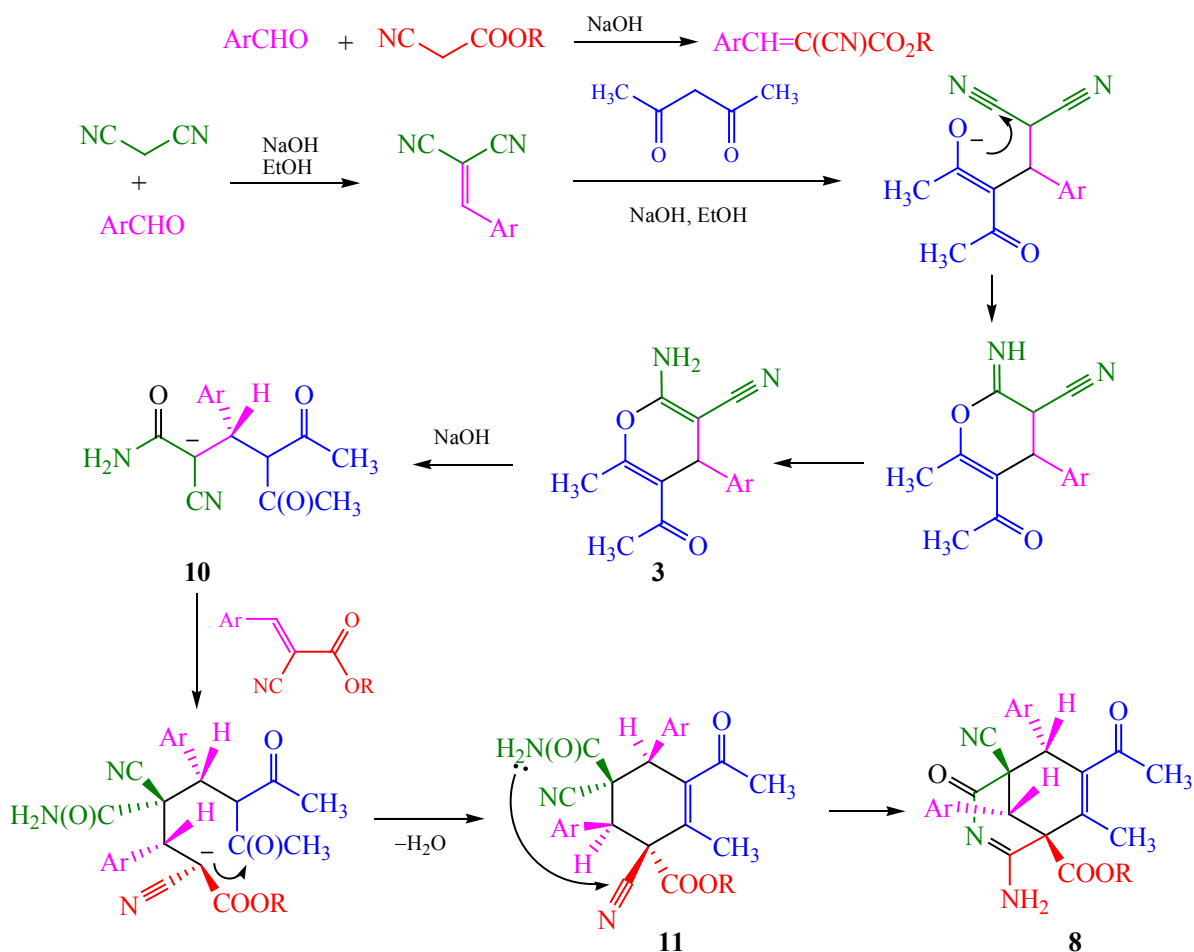


Схема 6.



происходит конденсация цианоуксусного эфира со вторым экв. альдегида. Образовавшийся продукт Кнёвенагеля присоединяет по Михаэлю анион **10**. Далее, вероятно, происходит карбоциклизация с отщеплением воды и образованием циклогексена **11**. Последующая внутримолекулярная циклизация с участием амидной и нитрильной групп приводит к образованию финального продукта **8**.

Движущей силой стереоселективности процесса в отсутствие индукторов хиральности, по нашему мнению, является пространственное отталкивание объемных арильных заместителей на стадии образования структуры **10**: очевидно, что присоединение по Михаэлю на данном этапе более благоприятно со стерически наименее затрудненной стороны молекулы.

Таким образом, нами была обнаружена новая стереоселективная многокомпонентная реакция взаимодействия малонитрила с ароматическими альдегидами, ацетилацетоном и цианоуксусными эфирами; детально изучено строение продуктов 3-азабицикло[3.3.1]нона-2,7-диенового ряда, в том числе и с привлечением метода РСА. Предложен вероятный механизм каскадного процесса.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C регистрировали на приборах Bruker AC-300 (300.13 и 75.47 МГц соответственно) и Varian Agilent VNMR5 400MHz (400.08 и 100.61 МГц соответственно) в растворе ДМСО- d_6 . В качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. ИК спектры регистрировали на приборе Bruker FT-IR Spectrometer в таблетках KBr. Элементный анализ на С, Н, N проводили на приборе Carlo Erba 1106. Анализ ВЭЖХ-МС проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200, оснащённом УФ детектором с диодной матрицей, детектором по светорассеиванию (ELSD) и масс-детектором, колонка Rapid Resolution HT Cartridge 4.6 × 30 мм, 1.8 мкм, Zorbax SB-C18, ионизация ES-API. Подвижная фаза: $\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{HCOOH/MeCN} + 0.1\% \text{HCOOH}$, изменяющаяся градиентно от 100 до 0% воды, скорость потока – 2.9 мл/мин. Температуры плавления определяли на столике 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.

Эфиры (1S,5R,6R,9R)/(1R,5S,6S,9S)-2-амино-6,9-диарил-7-ацетил-8-метил-4-оксо-5-циано-3-азабицикло[3.3.1]нона-2,7-диен-1-карбоновой кислоты 8а–з (общая методика). В 15 мл 96%-ного этанола растворяли 0.1 г (2.5 ммоль) NaOH, затем добавляли 5 ммоль ароматического альдегида и 0.33 г (5 ммоль) малонитрила. Смесь перемешивали при 25°C 15 мин, затем добавляли еще 5 ммоль альдегида, 5 ммоль соответствующего цианоацетата и 0.51 мл (5 ммоль) ацетилацетона. Через сутки выпавшие кристаллы отфильтровывали, при необходимости очистки перекристаллизовывали из смеси ДМСО–EtOH (1:1).

Этиловый эфир (1S,5R,6R,9R)/(1R,5S,6S,9S)-2-амино-7-ацетил-8-метил-4-оксо-6,9-дифенил-

5-циано-3-азабицикло[3.3.1]нона-2,7-диен-1-карбоновой кислоты (8а). Выход 70%, т. пл. 210°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д.: 0.83 т (3H, OCH_2CH_3 , 3J 7.0 Гц), 1.97 уш.с (3H, Me), 1.99 с (3H, C(O)Me), 3.87–3.92 м (2H, OCH_2CH_3), 4.29 с (1H, H⁹), 5.04 д (1H, H⁶, 5J 1.5 Гц), 7.23–7.43 м (10H, Ph), 8.54 уш. с (1H, NH₂), 9.35 уш. с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ_{C} , м. д.: 13.2 (OCH_2CH_3), 16.4 (C^8CH_3), 29.8 [C(O)CH₃], 50.6 (C^5 или C^1), 51.5 (C^1 или C^5), 53.5 (C^6 или C^9), 54.7 (C^9 или C^6), 61.9 (OCH_2CH_3), 118.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 128.2 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 129.3 (CH Ar), 129.4 (CH Ar), 134.4 (C^7), 135.4 (C^1 Ar), 135.6 (C^1 Ar), 139.2 (C^8), 167.7 (COOEt), 168.5 (C^2 или C^4), 170.1 (C^4 или C^2), 202.1 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 456.2 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: С 71.00; Н 5.70; N 9.10. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: 71.19; Н 5.53; N 9.22. M 455.51.

Этиловый эфир (1S,5R,6R,9R)/(1R,5S,6S,9S)-2-амино-7-ацетил-8-метил-4-оксо-6,9-бис(4-хлорфенил)-5-циано-3-азабицикло[3.3.1]нона-2,7-диен-1-карбоновой кислоты (8б). Выход 67%, т. пл. 218°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3449 с (N–H), 2246 сл ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1738 с (C(O)CH₃), 1695 с (CO_2Et), 1647 с (C=O амид). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д.: 0.89 т (3H, OCH_2CH_3 , 3J 6.9 Гц), 1.95 уш.с (3H, Me), 2.01 с [3H, C(O)Me], 3.94 к (2H, OCH_2CH_3 , 3J 6.9 Гц), 4.33 с (1H, H⁹), 5.06 уш. с (1H, H⁶), 7.20 д (2H, H Ar, 3J 7.8 Гц), 7.26–7.28 м (4H, H Ar), 7.46 д (2H, H Ar, 3J 8.3 Гц), 8.59 уш. с (1H, NH₂), 9.31 уш. с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ_{C} , м. д.: 13.2 (OCH_2CH_3), 16.4 (C^8CH_3), 29.8 [C(O)CH₃], 49.6 (C^5 или C^1), 50.5 (C^1 или C^5), 53.1 (C^6 или C^9), 54.5 (C^9 или C^6), 62.1 (OCH_2CH_3), 118.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 128.3 (C Ar), 128.9 (2C Ar), 130.0 (C Ar), 133.6 (C^4 Ar), 134.2 (C^4 Ar), 134.4 (C^1 Ar), 134.5 (C^1 Ar), 138.7 (C^8), 167.3 (COOEt), 168.3 (C^2 или C^4), 169.7 (C^4 или C^2), 202.0 [$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 524.0 [$M + \text{H}$]⁺, 526.0 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: С 61.80; Н 4.50; N 7.96. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: 61.84; Н 4.42; N 8.01. M 524.40.

Этиловый эфир (1S,5R,6R,9R)/(1R,5S,6S,9S)-2-амино-7-ацетил-8-метил-6,9-бис(3-нитрофенил)-4-оксо-5-циано-3-азабицикло[3.3.1]нона-2,7-диен-1-карбоновой кислоты (8в). Выход 65%, т. пл. 231°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3426 с (N–H), 2246 сл ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1753 с (C(O)CH₃), 1701 с (CO_2Et), 1669 с (C=O амид), 1530

$[v_{\text{as}}(\text{NO}_2)]$, 1351 $[v_{\text{s}}(\text{NO}_2)]$. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д.: 0.84 т (3H, OCH_2CH_3 , 3J 7.1 Гц), 1.99 уш. с (3H, Me), 2.07 с [3H, C(O)Me], 3.94 к (2H, OCH_2CH_3 , 3J 7.1 Гц), 4.67 с (1H, H^9), 5.31 уш. с (1H, H^6), 7.64–7.77 м (4H, H Ar), 8.10–8.14 м (2H, H Ar), 8.19 д (2H, H Ar, 3J 8.3 Гц), 8.27 д (2H, H Ar, 3J 8.3 Гц), 8.79 уш. с (1H, NH_2), 9.61 уш. с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ_{C} , м. д.: 13.2 (OCH_2CH_3), 16.4 (C^8CH_3), 29.9 [$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 49.5 (C^5 или C^1), 50.3 (C^1 или C^5), 52.8 (C^6 или C^9), 54.2 (C^9 или C^6), 62.3 (OCH_2CH_3), 117.9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 121.5 (C Ar), 122.0 (C Ar), 123.5 (C Ar), 124.0 (C Ar), 130.4 (C Ar), 130.9 (C Ar), 133.9 (C Ar), 134.8 (C Ar), 137.2 (C Ar), 137.4 (C Ar), 138.3 (C^8), 147.4 (C- NO_2 Ar), 147.7 (C- NO_2 Ar), 167.1 (COOEt), 168.6 (C^2 или C^4), 169.2 (C^4 или C^2), 202.1 [$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 546.2 [$M+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 59.38; H 4.40; N 12.75. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_8$. Вычислено, %: C 59.45; H 4.25; N 12.84. M 545.50.

Этиловый эфир (1S,5R,6R,9R)/(1R,5S,6S,9S)-2-амино-7-ацетил-8-метил-4-оксо-6,9-бис(2,4-дихлорфенил)-5-циано-3-азабицикло[3.3.1]нона-2,7-диен-1-карбоновой кислоты (8г). Выход 61%, т. пл. 237°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3420 с (N–H), 2251 сл ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1743 с (C(O)CH₃), 1699 с (CO₂Et), 1648 с (C=O амид). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д.: 0.90 т (3H, OCH_2CH_3 , 3J 7.1 Гц), 1.98 д (3H, Me, 5J 1.9 Гц), 2.05 с [3H, C(O)Me], 3.91–4.04 м (2H, OCH_2CH_3), 4.86 с (1H, H^9), 5.46 д (1H, H^6 , 5J 1.9 Гц), 6.62 д (1H, H Ar, 3J 8.3 Гц), 7.22 д (1H, H Ar, 3J 8.8 Гц), 7.35 д. д (1H, H Ar, 3J 8.3, 4J 2.0 Гц), 7.54 д. д (1H, H Ar, 3J 8.8, 4J 2.0 Гц), 7.68 д (1H, H Ar, 4J 2.0 Гц), 7.78 д (1H, H Ar, 4J 2.0 Гц), 8.83 уш. с (1H, NH_2), 9.60 уш. с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ_{C} , м. д.: 13.1 (OCH_2CH_3), 16.7 (C^8CH_3), 29.8 [$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 45.6 (C^5 или C^1), 46.5 (C^1 или C^5), 51.2 (C^6 или C^9), 53.7 (C^9 или C^6), 62.5 (OCH_2CH_3), 117.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 127.4 (C Ar), 128.4 (C Ar), 129.0 (C Ar), 129.4 (C Ar), 129.9 (C Ar), 131.3 (CH Ar), 131.6 (CH Ar), 132.4 (C Ar), 134.1 (CH Ar), 134.5 (CH Ar), 134.6 (CH Ar), 135.3 (C Ar), 136.3 (CH Ar), 138.6 (C^8), 166.8 (COOEt), 168.3 (C^2 или C^4), 169.2 (C^4 или C^2), 201.8 [$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 592.0 [$M+\text{H}$] $^+$, 593.8 [$M+\text{H}$] $^+$, 594.8 [$M+\text{H}$] $^+$, 597.8 [$M+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 54.60; H 3.70; N 7.06. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 54.66; H 3.57; N 7.08. M 593.29.

Бутиловый эфир (1S,5R,6R,9R)/(1R,5S,6S,9S)-2-амино-7-ацетил-8-метил-4-оксо-6,9-дифенил-5-циано-3-азабицикло[3.3.1]нона-2,7-диен-1-карбоновой кислоты (8д). Выход 63%, т. пл. 218°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д.: 0.76 т [3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, 3J 7.2 Гц], 1.03–1.28 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.95 д (3H, Me, 5J 1.5 Гц), 1.98 с [3H, C(O)Me], 3.82–3.88 м (2H, OCH_2), 4.29 с (1H, H^9), 5.05 д (1H, H^6 , 5J 1.5 Гц), 7.18–7.34 м (10H, 2 Ph), 8.51 уш. с (1H, NH_2), 9.30 уш. с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ_{C} , м. д.: 13.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 16.4 (C^8CH_3), 18.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.8 [$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 50.5 (C^5 или C^1), 51.4 (C^1 или C^5), 53.5 (C^6 или C^9), 54.7 (C^9 или C^6), 65.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 118.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 128.15 (C Ar), 128.24 (C Ar), 128.8 (C Ar), 129.3 (C Ar), 129.6 (C Ar), 134.2 (C^7), 135.4 (C^1 Ar), 135.6 (C^1 Ar), 139.1 (C^8), 167.8 (COOBu), 168.4 (C^2 или C^4), 170.0 (C^4 или C^2), 202.1 [$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 409.0 [$M-\text{BuOH}+\text{H}$] $^+$, 456.0 [$M-\text{BuOH}+\text{HCOOH}$] $^+$, 484.0 [$M+\text{H}$] $^+$, 487.0 [$M-\text{BuOH}+\text{DMSO}$] $^+$, 562.0 [$M+\text{H}+\text{DMSO}$] $^+$. Найдено, %: C 72.01; H 6.13; N 8.65. $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: 72.03; H 6.04; N 8.69. M 483.56.

Бутиловый эфир (1S,5R,6R,9R)/(1R,5S,6S,9S)-2-амино-7-ацетил-8-метил-4-оксо-6,9-бис(4-хлорфенил)-5-циано-3-азабицикло[3.3.1]нона-2,7-диен-1-карбоновой кислоты (8е). Выход 62%, т. пл. 226°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3450 с (N–H), 2250 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1730 с [$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 1695 с (CO₂Bu), 1648 с (C=O амид). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д.: 0.78 т [3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, 3J 7.1 Гц], 1.04–1.34 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.94 уш. с (3H, Me), 2.01 с [3H, C(O)Me], 3.88 т (2H, OCH_2 , 3J 6.3 Гц), 4.34 с (1H, H^9), 5.06 уш. с (1H, H^6), 7.19 д (2H, H Ar, 3J 7.8 Гц), 7.24–7.36 м (4H, H Ar), 7.45 д (2H, H Ar, 3J 8.3 Гц), 8.55 уш. с (1H, NH_2), 9.28 уш. с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ_{C} , м. д.: 13.4 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 16.4 (C^8CH_3), 18.4 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.8 [$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 49.5 (C^5 или C^1), 50.5 (C^1 или C^5), 53.1 (C^6 или C^9), 54.6 (C^9 или C^6), 65.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 118.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 128.6 (2CH Ar), 128.9 (2CH Ar), 129.4 (2CH Ar), 132.4 (2CH Ar), 133.0 (C^4 Ar), 133.6 (C^4 Ar), 134.2 (C^1 Ar), 134.4 (C^1 Ar), 138.7 (C^8), 167.5 (COOBu), 168.3 (C^2 или C^4), 169.6 (C^4 или C^2), 201.9 [$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$]. Масс-спектр,

m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 552.2 [$M + H$]⁺, 553.2 [$M + H$]⁺, 554.2 [$M + H$]⁺, 556.2 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 63.14; Н 5.03; N 7.46. C₂₉H₂₇Cl₂N₃O₄. Вычислено, %: 63.05; Н 4.93; N 7.61. M 552.45.

Бутиловый эфир (1*S*,5*R*,6*R*,9*R*)/(1*R*,5*S*,6*S*,9*S*)-2-амино-7-ацетил-8-метил-6,9-бис(4-метоксифенил)-4-оксо-5-циано-3-азабицикло[3.3.1]нона-2,7-диен-1-карбоновой кислоты (8ж). Выход 52%, т. пл. 223°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3407 с (N–H), 2248 сл (C≡N), 1726 с [C(O)CH₃], 1704 с (CO₂Bu), 1646 с (C=O амид). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д.: 0.76 т [3H, O(CH₂)₃CH₃, ³*J* 7.0 Гц], 1.06–1.28 м (4H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.90 уш. с (3H, Me), 1.98 с [3H, C(O)Me], 3.71 уш. с (6H, MeO), 3.83–3.87 м (2H, OCH₂), 4.17 с (1H, H⁹), 4.95 уш. с (1H, H⁶), 6.77–6.85 м (4H, H Ar), 6.89 д (2H, H Ar, ³*J* 7.8 Гц), 7.08 д (2H, H Ar, ³*J* 8.3 Гц), 8.45 уш. с (1H, NH₂), 9.17 уш. с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц), δ , м. д.: 13.4 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 16.3 (C⁸CH₃), 18.4 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.5 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.7 [C(O)CH₃], 49.8 (C⁵ или C¹), 50.7 (C¹ или C⁵), 53.8 (C⁶ или C⁹), 54.86 (C⁹ или C⁶), 54.93 (OCH₃), 55.0 (OCH₃), 65.5 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 113.6 (2CH Ar), 114.0 (2CH Ar), 118.7 (C≡N), 127.1 (2CH Ar), 127.4 (2CH Ar), 133.5 (C¹ Ar), 133.7 (C¹ Ar), 139.3 (C⁸), 158.9 (C⁴ Ar), 159.3 (C⁴ Ar), 167.9 (COOBu), 168.5 (C² или C⁴), 170.62 (C⁴ или C²), 202.1 [C(O)CH₃]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 544.0 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 68.40; Н 6.29; N 7.67. C₃₁H₃₃N₃O₆. Вычислено, %: 68.49; Н 6.12; N 7.73. M 543.61.

Бутиловый эфир (1*S*,5*R*,6*R*,9*R*)/(1*R*,5*S*,6*S*,9*S*)-2-амино-7-ацетил-8-метил-6,9-бис(3-нитрофенил)-4-оксо-5-циано-3-азабицикло[3.3.1]нона-2,7-диен-1-карбоновой кислоты (8з). Выход 54%, т. пл. 239°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3420 с (N–H), 2248 сл (C≡N), 1739 с [C(O)CH₃], 1708 с (CO₂Bu), 1652 с (C=O амид), 1530 [$\nu_{\text{ас}}$ (NO₂)], 1350 [$\nu_{\text{с}}$ (NO₂)]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д.: 0.71 т [3H, O(CH₂)₃CH₃, ³*J* 7.3 Гц], 1.01–1.28 м (4H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.98 уш. с (3H, Me), 2.07 с (3H, C(O)Me), 3.81–3.93 м (2H, OCH₂), 4.69 с (1H, H⁹), 5.32 уш. с (1H, H⁶), 7.63–7.77 м (4H, H Ar), 8.12–8.16 м (2H, H Ar), 8.19 д (2H, H Ar, ³*J* 7.3 Гц), 8.27 д (2H, H Ar, ³*J* 8.3 Гц), 8.79 уш. с (1H, NH₂), 9.60 уш. с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц), δ , м. д.: 13.3 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 16.5 (C⁸CH₃), 18.4 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.5 (OCH₂CH₂CH₂CH₃),

29.9 [C(O)CH₃], 49.5 (C⁵ или C¹), 50.3 (C¹ или C⁵), 52.9 (C⁶ или C⁹), 54.2 (C⁹ или C⁶), 66.0 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 117.9 (C≡N), 123.5 (2CH Ar), 124.0 (2CH Ar), 130.1 (2CH Ar), 131.0 (CH Ar), 134.7 (CH Ar), 137.3 (C¹ Ar), 137.5 (C¹ Ar), 138.3 (C⁸), 147.4 (NO₂C³ Ar), 147.7 (NO₂C³ Ar), 167.3 (COOBu), 168.6 (C² или C⁴), 169.2 (C⁴ или C²), 202.1 [C(O)CH₃]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 574.0 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 60.70; Н 4.82; N 12.17. C₂₉H₂₇N₅O₈. Вычислено, %: 60.73; Н 4.74; N 12.21. M 573.55.

Рентгеноструктурный анализ. Экспериментальный материал для кристалла соединения **8a** (C₂₇H₂₅N₃O₄) получен на автоматическом четырехкрупном дифрактометре Agilent Super Nova, Dual, Cu at zero, Atlas S2 при 293(2) К. Структура расшифрована прямым методом в комплексе программ Olex2 [65] и ShelXD [66], и уточнена с помощью пакета SHELXL [67]. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F^2 . Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки **8a**: размер кристалла 0.287 × 0.204 × 0.151 мм, кристаллическая система моноклинная, пространственная группа $P2_1/c$ (по 14), M 455.50; параметры ячейки: a 13.7124(3) Å, b 11.4209(2) Å, c 16.5473(3) Å, β 113.641(3)°, V 2373.95(9) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.274 г/см³, $\mu(\text{CuK}\alpha)$ 0.704 мм⁻¹, $F(000)$ 960.0; область углов съемки (θ) 7.038–152.43°; интервалы индексов отражений: $-17 \leq h \leq 14$, $-14 \leq k \leq 14$, $-20 \leq l \leq 20$; число измеренных отражений 40056, число независимых отражений 4956 (R_{int} 0.0293, R_{sigma} 0.0133), число отражений с $I > 2\sigma(I)$ 4956, число уточняемых параметров 330, R -фактор [$I > 2\sigma(I)$]: R_1 0.0466 (wR_2 0.1345); R -фактор по всем отражениям: R_1 0.0514 (wR_2 0.1397); GOOF по F^2 1.015, $\Delta\rho_{\text{max}}$ и $\Delta\rho_{\text{min}}$, e/Å³ 0.24 и –0.21. Результаты PCA соединения **8a** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC 2065543).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта МФИ-20.1-26/20 (заявка № МФИ-20.1/45, В.В. Доценко), а также Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031, Н.А. Аксенов).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21050024 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвинов В.П. // Усп. хим. 2003. Т. 72. № 1. С. 75; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 2003. Vol. 72. N 1. P. 69. doi 10.1070/RC2003v072n01ABEH000764
2. Литвинов В.П. // Усп. хим. 1999. Т. 68. № 9. С. 817; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 1999. Vol. 68. N 9. P. 737. doi 10.1070/RC1999v068n09ABEH000533
3. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. // Усп. хим. 2018. Т. 87. № 9. С. 1. doi 10.1070/RCR4760?locatt=label:RUSSIAN; Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. // Russ. Chem. Rev. 2018. Vol. 87. N 1. P. 1. doi 10.1070/RCR4760
4. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Семенова А.М. // ХГС. 2018. Т. 54. № 11. С. 989; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova A.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54. N 11. P. 989. doi 10.1007/s10593-018-2383-y
5. Shaabani A., Hooshmand S.E. // Mol. Divers. 2018. Vol. 22. N 1. P. 207. doi 10.1007/s11030-017-9807-y
6. Voskressensky L.G., Festa A.A., Varlamov A.V. // Tetrahedron. 2014. Vol. 70. N 3. P. 551. doi 10.1016/j.tet.2013.11.011
7. Shestopalov A.M., Shestopalov A.A., Rodinovskaya L.A. // Synthesis. 2008. Vol. 2008. N 1. P. 1. doi 10.1055/s-2007-990942
8. Jiang B., Tu S.J. // Chimia. 2011. Vol. 65. N 12. P. 925. doi 10.2533/chimia.2011.925
9. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Литвинов В.П. // Усп. хим. 1998. Т. 67. № 5. С. 442; Sharanin Yu.A., Goncharenko M.P., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 1998. Vol. 67. N 5. P. 393. doi 10.1070/RC1998v-067n05ABEH000371
10. Salem M.A., Helel M.H., Gouda M.A., Ammar Y.A., El-Gaby M.S.A. // Synth. Commun. 2018. Vol. 48. N 4. P. 345. doi 10.1080/00397911.2017.1394468
11. Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2005. № 4. С. 847; Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2005. Vol. 54. N 4. P. 864. doi 10.1007/s11172-005-0333-1
12. Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Adv. Heterocycl. Chem. 2007. Vol. 93. P. 117. doi 10.1016/S0065-2725(06)93003-7
13. Доценко В.В., Бурый Д.С., Лукина Д.Ю., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 10. С. 1829; Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. N 10. P. 1829. doi 10.1007/s11172-020-2969-2
14. Elnagdi M.H., Moustafa M.S., Al-Mousawi S.M., Mekheimer R.A., Sadek K.U. // Mol. Divers. 2015. Vol. 19. N 3. P. 625. doi 10.1007/s11030-015-9594-2
15. Abdel-Wahab B.F., El-Mansy M.F., Khidre R.E. // J. Iran. Chem. Soc. 2013. Vol. 10. N 6. P. 1085. doi 10.1007/s13738-013-0244-2
16. Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2013. № 5. С. 705; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compds. 2013. Vol. 49. N 5. P. 657. doi 10.1007/s10593-013-1296-z
17. Jiang B., Rajale T., Wever W., Tu S.J., Li G. // Chem. Asian J. 2010. Vol. 5. N 11. P. 2318. doi 10.1002/asia.201000310
18. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / Под ред. В.Г. Карцева. М.: IBS PRESS, 2003. Т. 2. С. 534.
19. Myrboh B., Mecadon H., Rohman M.R., Rajbangshi M., Kharkongor I., Laloo B.M., Kharbangar I., Kshiar B. // Org. Prep. Proced. Int. 2013. Vol. 45. N 4. P. 253. doi 10.1080/00304948.2013.798566.
20. Tashrfi Z., Mohammadi-Khanaposhtani M., Hamedifar H., Larijani B., Ansari S., Mahdavi M. // Mol. Divers. 2019. Vol. 24. P. 1385. doi 10.1007/s11030-019-09994-9
21. Litvinov Yu.M., Shestopalov A.M. // Adv. Heterocycl. Chem. 2011. Vol. 103. P. 175. doi 10.1016/B978-0-12-386011-8.00003-4
22. Aslam N., White J.M., Zafar A.M., Jabeen M., Ghafoor A., Sajid N., Noreen S., Khan M.A. // Arkivoc. 2018. part vi. P. 139. doi 10.24820/ark.5550190.p010.622
23. Sadek K.U., Mekheimer R.A.H., Abd-Elmonem M., Abdel-Hameed A., Elnagdi M.H. // Tetrahedron: Asymmetry. 2017. Vol. 28. N 11. P. 1462. doi 10.1016/j.tetasy.2017.10.020
24. Maleki B. // Org. Prep. Proced. Int. 2016. Vol. 48. N 1. P. 81. doi 10.1080/00304948.2016.1127104
25. El-Agrody A.M., Affi T.H. // Heterocycles. 2014. Vol. 89. N 7. P. 1557. doi 10.3987/REV-14-793
26. Sonsona I.G., Marqués-López E., Herrera R.P. // Symmetry. 2015. Vol. 7. N 3. P. 1519. doi 10.3390/sym7031519
27. Patil S.A., Patil S.A., Patil R. // Future Med. Chem. 2015. Vol. 7. N 7. P. 893. doi 10.4155/fmc.15.38
28. Доценко В.В., Исмиев А.И., Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А., Снежко А.П., Громенко В.М., Бушмаринов И.С., Аскеров Р.К., Пехтерева Т.М., Суйков С.Ю., Папаяни-на Е.С., Мазепа А.В., Магеррамов А.М. // ХГС.

2016. Т. 52. № 7. С. 473; *Dotsenko V.V., Ismiev 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., Papayanina E.S., Mazepa A.V., Magerramov A.M.* // Chem. Heterocycl. Compds. 2016. Vol. 52. N. 7. P. 473. doi 10.1007/s10593-016-1918-3
29. *Исмиев А.И., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Маггеррамов А.М.* // Изв. АН. Сер. Хим. 2020. № 10. С. 1938; *Ismiyev A.I., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Magerramov A.M.* // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. N 10. P. 1938. doi 10.1007/s11172-020-2982-5
30. *Исмиев А.И., Шоаб М., Доценко В.В., Ганбаров Х.Г., Исраилова А.А., Маггеррамов А.М.* // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 8. С. 1207; *Ismiyev A.I., Shoaib M., Dotsenko V.V., Ganbarov K.G., Israilova A.A., Magerramov A.M.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 8. P. 1418. doi 10.1134/S1070363220080071
31. *Исмиев А.И., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Мамедова Г.З., Маггеррамов А.М.* // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 7. С. 1198; *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
32. *Доценко В.В., Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г.* // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 1. С. 54; *Dotsenko V.V., Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G.* // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 1. P. 44. doi 10.1134/S1070363221010047
33. *Шаранин Ю.А., Промоненков В.К., Шаранина Л.Г.* // ЖОрХ. 1982. Т. 18. № 3. С. 625; *Sharanin Yu.A., Promonenkov V.K., Sharanina L.G.* // J. Org. Chem. USSR. 1982. Vol. 18. P. 544.
34. *Higashiyama K., Otomasu H.* // Chem. Pharm. Bull. 1980. Vol. 28. N 2. P. 648. doi 10.1248/cpb.28.648
35. *Ibrahim N.S.* // Heterocycles. 1986. Vol. 24. N 4. P. 935. doi 10.3987/R-1986-04-0935.
36. *Шемчук Л.А., Черных В.П., Редькин Р.Г.* // ЖОрХ. 2008. Т. 44. № 12. С. 1816; *Shemchuk L.A., Chernykh V.P., Red'kin R.G.* // Russ. J. Org. Chem. 2008. Vol. 44. N 12. P. 1789. doi 10.1134/S1070428008120117
37. *Мортиков В.Ю., Литвинов Ю.М., Шестопалов А.А., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М.* // Изв. АН. Сер. Хим. 2008. № 11. С. 2326; *Mortikov V.Yu., Litvinov Yu.M., Shestopalov A.A., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M.* // Russ. Chem. Bull. 2008. Vol. 57. N 11. P. 2373. doi 10.1007/s11172-008-0338-7
38. *Chen W.B., Wu Z.J., Pei Q.L., Cun L.F., Zhang X.M., Yuan W.C.* // Org. Lett. 2010. Vol. 12. N 14. P. 3132. doi 10.1021/ol1009224
39. *Abdel-Latif F.F., Mekheimer R.A., Mashaly M.M., Ahmed E.K.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1994. Vol. 59. N 5. P. 1235. doi 10.1135/cccc19941235
40. *Ameen M.A., Motamed S.M., Abdel-Latif F.F.* // Chin. Chem Lett. 2014. Vol. 25. N 2. P. 212. doi 10.1016/j.ccllet.2013.11.041
41. *Saeedi M., Heravi M.M., Beheshtiha Y.S., Oskooie H.A.* // Tetrahedron. 2010. Vol. 66. N 29. P. 5345. doi 10.1016/j.tet.2010.05.067
42. *García-Font N., Hayour H., Belfaitah A., Pedraz J., Moraleda I., Iriepa I., Bouraiou A., Chioua M., Marco-Contelles J., Oset-Gasque M.J.* // Eur. J. Med. Chem. 2016. Vol. 118, P. 178. doi 10.1016/j.ejmech.2016.04.023
43. *Khodairy A., Ali A.M., Aboelez M.O., El-Wassimy M.T.* // J. Heterocycl. Chem. 2017. Vol. 54. N 2. P. 1442. doi 10.1002/jhet.2730
44. *Guo R.Y., An Z.M., Mo L.P., Wang R.Z., Liu H.X., Wang S.X., Zhang Z.H.* // ACS Comb. Sci. 2013. Vol. 15. N 11. P. 557. doi 10.1021/co400107j
45. *Bhattacharyya P., Pradhan K., Paul S., Das A.R.* // Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53. N 35. P. 4687. doi 10.1016/j.tetlet.2012.06.086
46. *Martin N., Pascual C., Seoane C., Soto J.L.* // Heterocycles. 1987. Vol. 26. N 11. P. 2811. doi 10.3987/R-1987-11-2811
47. *Martin N., Seoane C., Soto J.L.* // Tetrahedron. 1988. Vol. 44. N 18. P. 5861. doi 10.1016/S0040-4020(01)81443-5
48. *El Sakka I.A., El Kousy S.M., Kandil Z.E.* // J. Prakt. Chem. 1991. Vol. 333. N 2. P. 345. doi 10.1002/prac.19913330222
49. *Elnagdi M.H., Abdel Motaleb R.M., Mustafa M., Zayed M.F., Kamel E.M.* // J. Heterocycl. Chem. 1987. Vol. 24. N 6. P. 1677. doi 10.1002/jhet.5570240635
50. *Zhang J.J., Hu J.D., Cao C.P., Dou G.L., Fu L., Huang Z.B., Shi D.Q.* // RSC Adv. 2014. Vol. 4. P. 62457. doi 10.1039/C4RA12560F
51. *Núñez-Vergara L.J., Squella J.A., Navarrete-Encina P.A., Vicente-García E., Preciado S., Lavilla R.* // Curr. Med. Chem. 2011. Vol. 18. N 31. P. 4761. doi 10.2174/092986711797535272
52. *Bigdeli M.A., Marjani K., Farokhi E., Sheikhsosseini E., Ghazanfari D.* // J. Heterocycl. Chem. 2013. Vol. 50. N 3. P. 625. doi 10.1002/jhet.1612
53. *Boulebd H., Ismaili L., Bartolini M., Bouraiou A., Andrisano V., Martin H., Bonet A., Moraleda I., Iriepa I., Chioua M., Belfaitah A., Marco-Contelles J.* // Molecules. 2016. Vol. 21. N 4. P. 400. doi 10.3390/molecules21040400
54. *Romero A., Marco-Contelles J.* // Curr. Top. Med. Chem. 2017. Vol. 17. N 31. P. 3328. doi 10.2174/1568026618666180112155639

55. Oset-Gasque M.J., González M.P., Pérez-Peña J., García-Font N., Romero A., del Pino J., Ramos E., Hadjipavlou-Litina D., Soriano E., Chioua M., Samadi A., Raghuvanshi D.S., Singh K.N., Marco-Contelles J. // Eur. J. Med. Chem. 2014. Vol. 74. P. 491. doi 10.1016/j.ejmech.2013.12.021
56. Oset-Gasque M.J., Marco-Contelles J. // Curr. Top. Med. Chem. 2017. Vol. 17. N 31. P. 3349. doi 10.2174/1568026618666180112155928
57. Mahdavi M., Hariri R., Mirfazli S.S., Lotfian H., Rastergari A., Firuzi O., Edraki N., Larijani B., Akbarzadeh T., Saeedi M. // Chem. Biodivers. 2019. Vol. 16. N 4. Paper e1800488. doi 10.1002/cbdv.201800488
58. Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А., Пехтерева Т.М., Суйков С.Ю., Папаянина Е.С., Дмитриенко А.О., Бушмаринов И.С. // ХГС. 2016. Т. 52. № 2. С. 116; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Pekhtereva T.M., Suykov S.Yu., Papayanina E.S., Dmitrienko A.O., Bushmarinov I.S. // Chem. Heterocycl. Compds. 2016. Vol. 52. N 2. P. 116. doi 10.1007/s10593-016-1843-5
59. Cespedes C., Jakupovic J., Silva M., Watson W. // Phytochemistry. 1990. Vol. 29. N. 4. P. 1354. doi 10.1016/0031-9422(90)85469-V
60. Williams S.G., Bhadbhade M., Bishop R., Ung A.T. // Tetrahedron. 2017. Vol. 73. N 2. P. 116. doi 10.1016/j.tet.2016.11.057
61. Ung A.T., Williams S.G., Angeloski A., Ashmore J., Kuzhiumparambil U., Bhadbhade M., Bishop R. // Monatsh. Chem. 2014. Vol. 145. N 6. P. 983. doi 10.1007/s00706-014-1185-x.
62. Mirand C., Massiot G., Levy J. // J. Org. Chem. 1982. Vol. 47. N 21. P. 4169. doi 10.1021/jo00142a034
63. Gubernator K., Hofeditz W., Plieninger H. // Chem. Ber. 1980. Vol. 113. N 2. P. 669. doi 10.1002/cber.19801130224
64. Martín N., Quinteiro M., Seoane C., Albert A., Cano F.H., Abramovitch R.A. // Tetrahedron. 1992. Vol. 48. N 9. P. 1581. doi 10.1016/S0040-4020(01)88716-0
65. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
66. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
67. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Pseudo-Five-Component Stereoselective Synthesis of Highly Functionalized 3-Azabicyclo[3.3.1]nona-2,7-dienes

A. I. Ismiyev^{a,*}, V. V. Dotsenko^{b,c}, N. A. Aksenov^c, I. V. Aksenova^c, and A. M. Magarramov^a

^a Baku State University, Baku, AZ1148 Azerbaijan

^b Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

^c North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

*e-mail: arif_ismiev@mail.ru

Received March 8, 2021; revised March 8, 2021; accepted March 18, 2021

The reaction of aromatic aldehydes with malononitrile, ethyl or butyl cyanoacetate and acetylacetone in the presence of NaOH under mild conditions (EtOH, 25°C) led to the formation of new series of (1*S*,5*R*,6*R*,9*R*)/(1*R*,5*S*,6*S*,9*S*)-2-amino-6,9-diaryl-7-acetyl-8-methyl-4-oxo-5-cyano-3-azabicyclo[3.3.1]nona-2,7-diene-1-carboxylic acids esters. A plausible mechanism of the cascade reaction was proposed.

Keywords: methylene active nitriles, cyanoacetic ester, multicomponent reactions (MCRs), cascade reactions, 3-azabicyclo[3.3.1]nonane, 2-amino-4*H*-pyrans