

СИНТЕЗ НОВЫХ ФЛУОРЕНСОДЕРЖАЩИХ 9-АЗАБИЦИКЛО[4.2.1]НОНА-2,4,7-ТРИЕНОВ [6 π +2 π]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕМ АЛКИНОВ К N-КАРБОФЛУОРЕНИЛМЕТОКСИАЗЕПИНУ

© 2023 г. Г. Н. Кадикова^a *, В. А. Дьяконов^b

^a Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141

^b ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47
*e-mail: Kad.Gulnara@gmail.com

Поступила в редакцию 28.06.2022 г.

После доработки 10.07.2022 г.

Принята к публикации 12.07.2022 г.

Впервые осуществлено каталитическое [6 π +2 π]-циклоприсоединение терминальных алкинов к N-карбофлуоренилметоксиазепину под действием новой трехкомпонентной каталитической системы Co(acac)₂(dppf)/Zn/ZnI₂ с получением ранее неописанных и перспективных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов (с выходами 79–92%), содержащих флуореновый заместитель.

Ключевые слова: циклоприсоединение, N-карбофлуоренилметоксиазепин, алкины, 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены, ацетилацетонат кобальта(II)

DOI: 10.31857/S0514749223060101, **EDN:** FBLLFB

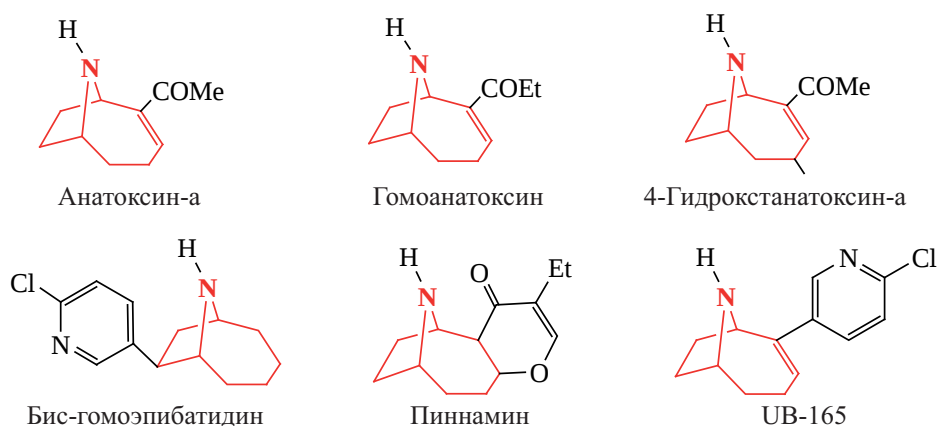
ВВЕДЕНИЕ

Синтез мостиковых гетероциклов гомотропанового ряда (9-азабицикло[4.2.1]нонаны) на протяжении нескольких десятилетий остается актуальным и интенсивно развивающимся направлением в области органической химии [1–6]. Наиболее известные соединения с 9-азабицикло[4.2.1]ноновым остовом формируют группу важных природных и синтетических алкалоидов, например, анатоксин-а [5, 7–10], пиннамин [10–12], бис-гомпипатидин [13, 14], UB-165 [15–21] (см. рисунок), обладающих уникальным фармакологическим профилем [22].

Указанные гомотропановые алкалоиды активно исследуются учеными как модели для разработки инновационных лекарственных препаратов против болезней Паркинсона, Альцгеймера, шизофрении и депрессии, вызванных дисбалансом нейромедиаторов [4, 16–24].

Одним из доступных и эффективных методов синтеза 9-азабицикло[4.2.1]нонанов являются реакции циклоприсоединения N-замещенных азепинов с участием комплексов переходных металлов (схема 1) [25]. В мировой литературе известны главным образом работы по фотоиндуцированной циклосодимеризации трикарбонил(η^6 -N-карбоалкоксиазепин)хрома(0) [26–31] и трикарбонил(η^6 -N-цианоазепин)хрома(0) [32] с алкенами, 1,3-диенами и алкинами. Каталитические варианты данных превращений изучены в гораздо меньшей степени и представлены двумя примерами по Cr(0)-катализируемому циклоприсоединению этилакрилата к N-карбометоксиазепину [29] и N-карбоэтоксиазепину [33] (схема 1).

Ранее [34–38] нами впервые показано, что кобальт(I)-катализируемое [6 π +2 π] циклоприсоединение алкинов, 1,3-диенов и 1,2-диенов к N-карбоэтокси-, фенокси- и холестероксиазе-



Азациклические соединения, содержащие 9-азабицикло[4.2.1]нонановый остов

нам приводит к образованию практически важных 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов (схема 2). Одновременно была обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* ряда полученных азабициклов в отношении различных линий опухолевых клеток [34–36]. Таким образом, мы показали, что 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)ены представляют интерес в качестве потенциальных противоопухолевых агентов в лечении онкологических заболеваний.

С другой стороны, в работах авторов [39–43] сообщается, что выраженным противоопухолевым действием обладают производные флуорена. Поэтому в настоящей работе мы поставили перед собой задачу синтеза новых биологически

активных гетерофункциональных соединений с 9-азабицикло[4.2.1]нонановым остовом, содержащим флуореновый заместитель, с использованием реакции каталитической циклосодимеризации *N*-карбофлуоренилметоксиазепина с алкинами (схема 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально осуществили синтез исходного мономера для реакции циклосодимеризации, *N*-карбофлуоренилметоксиазепина. Важно отметить, что данный *N*-замещенный азепин был получен нами впервые на основе реакции термолиты азидоформатов в бензоле. Так, в результате термолиты 9-флуоренилметилазидоформата **1** в бензоле (125°C, 2 ч, автоклав) образуется целе-

Схема 1

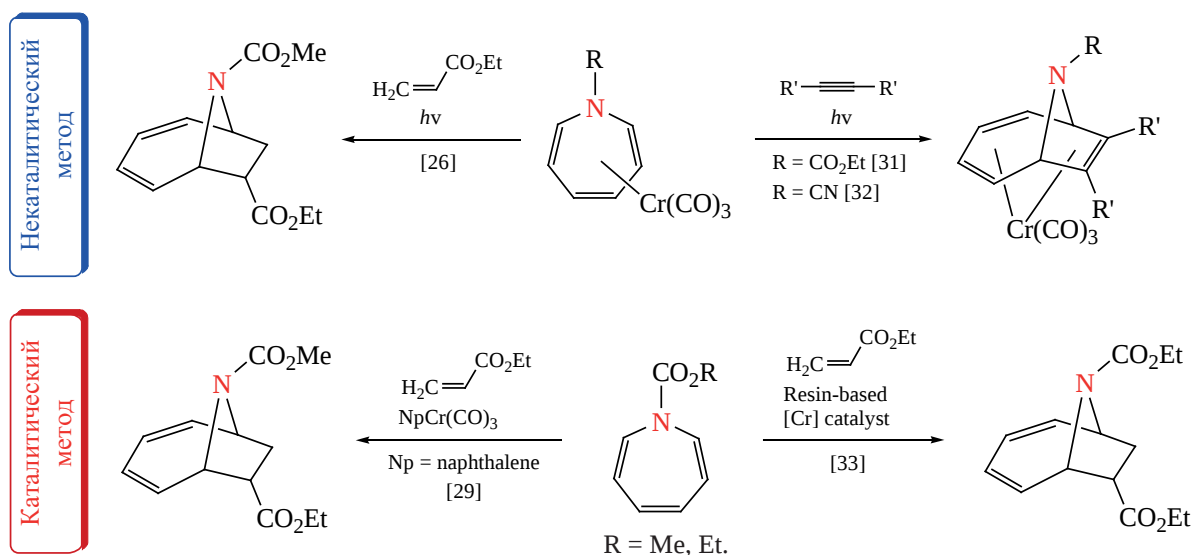
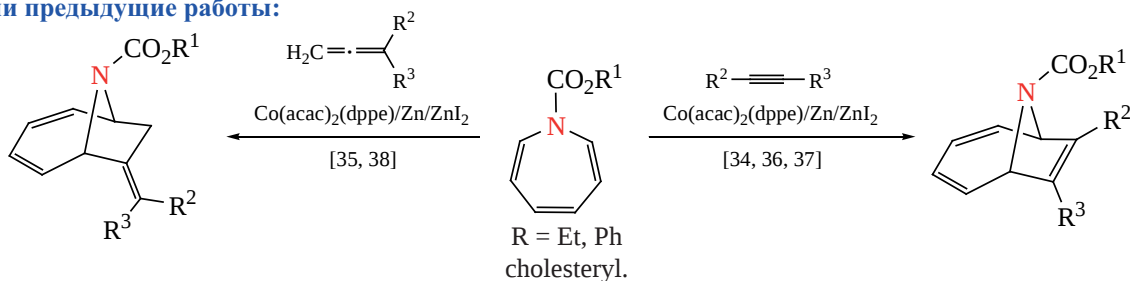
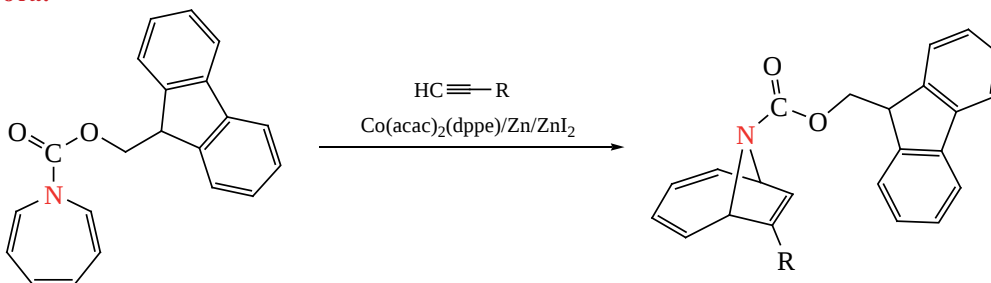


Схема 2

Наши предыдущие работы:



Эта работа:



Первый пример синтеза *N*-карбофлуоренилметоксиазепина

Первый пример каталитического циклоприсоединения алкинов к *N*-карбофлуоренилметоксиазапину

вой *N*-карбофлуоренилметоксиазепин **2** с выходом 78% (схема 3).

Получив исходный мономер, мы изучили реакции циклоприсоединения алкинов к *N*-карбофлуоренилметоксиазепину. Установлено, что *N*-карбофлуоренилметоксиазепин **2** вступает в реакцию [6π+2π] циклоприсоединения с терминальными алкинами **3a–e** под действием каталитической системы Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂ [44–49] в разработанных условиях [10 мол % Co(acac)₂(dppe), 30 мол % Zn, 20 мол % ZnI₂, 1,2-дихлорэтан (C₂H₄Cl₂), 20 ч, 60°C] с образова-

нием замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **4a–e** с выходами 79–92%. Аддукты формируются в виде двух N-(CO)OFm-ротамеров [34–38] в соотношении 1:1, возникающих в результате ограниченного вращения заместителя вокруг CN-связи (схема 4).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хроматографический анализ проводили на приборе Shimadzu GC-9A, колонка 2000×2 мм, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на Chromaton N-AW-HMDS (0.125–0.160 мм), газ-носитель – гелий (30 мл/мин), при программирова-

Схема 3

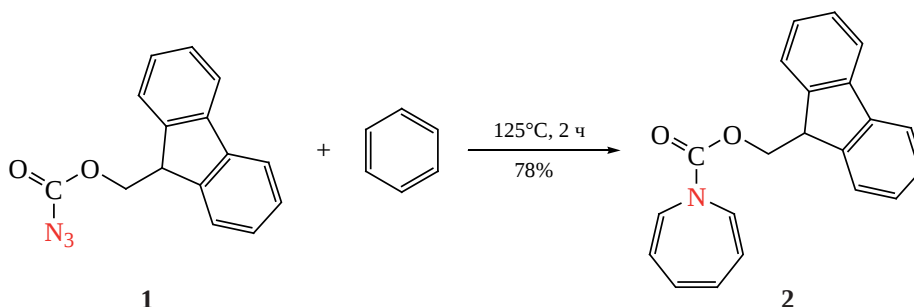
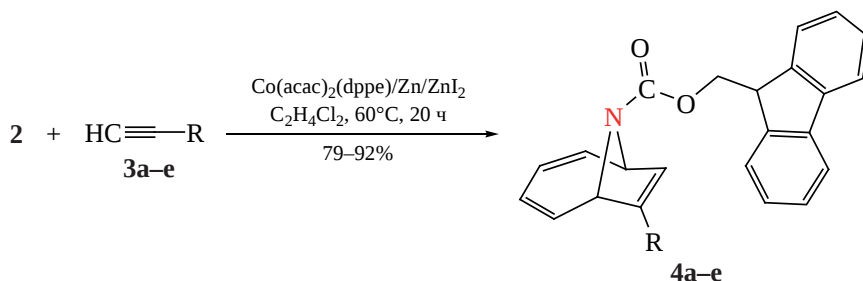


Схема 4



4, R = Bu (**a**, 92%), (CH₂)₃CN (**b**, 85%), (CH₂)₄OH (**c**, 88%), *n*-Ph (**d**, 79%), 2-phthalimidoethyl (**e**, 81%).

нии температуры от 50 до 300°C со скоростью 8°C/мин. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в CDCl₃ на спектрометре «Bruker Avance-500» (125 МГц для ¹³C и 500 МГц для ¹H), химические сдвиги даны относительно SiMe₄. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измеряли на приборе («MaXis Impact», Bruker) с использованием времяпролетного масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI). Реакции каталитического циклоприсоединения проводили в токе сухого аргона. Бензол сушили над металлическим натрием. 1,2-Дихлорэтан перегоняли над P₂O₅. Использовали коммерчески доступные реагенты Acros и Aldrich. 9-Флуоренилметилазидоформиат и Co(acac)₂(dppe) синтезированы по методикам, описанным в литературе [50, 51].

Синтез N-карбофлуоренилметоксиазепина.

Раствор 1.33 г (5 ммоль) 9-флуоренилметилазидоформиата в 106 мл сухого бензола нагревали при перемешивании в автоклаве в течение 2 ч при 125°C в условиях автогенного давления. Затем охлажденную реакционную смесь концентрировали с помощью ротационного испарителя RV 10 digital V. Остаток хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем (петролейный эфир → петролейный эфир–этилацетат, 30:1 → 20:1 → 15:1).

N-Карбофлуоренилметоксиазепин (2). Выход 1.23 г (78%). Кристаллическое вещество желтоватого цвета, т.пл. 89–90°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 4.32 т (1H, CH, *J* 7.4 Гц), 4.49 д (2H, CH₂, *J* 7.4 Гц), 5.66 д (2H, 2CH, *J* 9.0 Гц), 5.96 дд (2H, 2CH, *J* 22.0, 7.2 Гц), 6.18 т (2H, 2CH, *J* 3.0 Гц), 7.35 т (2H, 2CH, *J* 7.5 Гц), 7.45 т (2H, 2CH, *J* 7.5 Гц), 7.63 д (2H, 2CH, *J* 7.5 Гц), 7.81 д (2H, 2CH, *J* 7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 47.04, 68.09, 120.07 (3C), 120.22, 125.20

(2C), 127.14 (2C), 127.85 (2C), 129.70, 130.52 (2C), 131.14, 141.34 (2C), 143.70 (2C), 153.29. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: 338.1057 [*M* + Na]⁺. C₂₁H₁₇NO₂Na. [*M* + Na]⁺ 338.1157.

Циклоприсоединение алкинов к N-карбофлуоренилметоксиазепину (общая методика).

В сосуд Шленка в атмосфере сухого аргона последовательно загружали 1,2-дихлорэтан (1.5 мл), Co(acac)₂(dppe) (0.066 г, 0.1 ммоль) и порошок металлического цинка (0.020 г, 0.3 ммоль). Смесь перемешивалась при комнатной температуре 2 мин. Затем к смеси последовательно добавили N-карбофлуоренилметоксиазепин (0.315 г, 1.0 ммоль), алкин (1.5 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1.5 мл) и сухой ZnI₂ (0.064 г, 0.2 ммоль). После нагревания при 60°C в течение 20 ч реакционную смесь фильтровали через короткий слой оксида алюминия, легкие растворители удаляли под вакуумом. Остаток хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем (петролейный эфир → петролейный эфир–этилацетат, 15:1 → 10:1 → 5:1).

(9H-Флуорен-9-ил)метил 7-бутил-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (4a).

Выход 0.365 г (92%). Вязкое вещество бледно-желтого цвета, существует в виде двух ротамеров N-(CO)OFm. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.90–1.01 м (6H, 2CH₃), 1.30–1.42 м (4H, 2CH₂), 1.44–1.54 м (4H, 2CH₂), 2.14–2.27 м (4H, 2CH₂), 4.22–4.29 м (2H, 2CH), 4.33–4.40 м (2H, CH₂), 4.46–4.52 м (2H, CH₂), 4.76 д (1H, CH, *J* 3.7 Гц), 4.86 д (1H, CH, *J* 4.0 Гц), 4.91 д (1H, CH, *J* 5.1 Гц), 5.03 д (1H, CH, *J* 5.2 Гц), 5.21–5.27 м (2H, 2CH), 5.85–6.02 м (4H, 4CH), 6.17–6.25 м (2H, 2CH), 6.32–6.41 м (2H, 2CH), 7.33–7.39 м (4H, 4CH), 7.41–7.47 м (4H, 4CH), 7.65 дд (4H, 4CH, *J* 13.9, 4.5 Гц), 7.80 дд

(4H, 4CH, J 7.5, 4.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.91, 13.95, 22.38, 22.39, 26.35, 26.42, 30.32 (2C), 47.40, 47.43, 60.35, 60.42, 62.37 (2C), 66.90, 66.96, 115.32, 115.72, 119.93 (4C), 123.70 (2C), 124.75, 124.78, 125.12, 125.16, 125.20 (2C), 127.01 (4C), 127.63 (4C), 137.42, 137.79, 137.98, 138.12 (2C), 138.28, 141.39 (4C), 144.17 (4C), 153.33 (2C). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 420.1934 $[M + \text{Na}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Na}$. $[M + \text{Na}]^+$ 420.1939.

(9H-Флуорен-9-ил)метил 7-(3-цианопропил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (4b). Выход 0.347 г (85%). Бледно-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 125–126°C, существует в виде двух ротамеров N-(CO)OFm. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.78–1.87 м (4H, 2CH₂), 2.28–2.41 м (8H, 4CH₂), 4.22 к (2H, 2CH, J 6.8 Гц), 4.32–4.38 м (2H, CH₂), 4.43–4.53 м (2H, CH₂), 4.72 д.д (1H, CH, J 5.1, 2.2 Гц), 4.80 д (1H, CH, J 5.2 Гц), 4.84 д.д (1H, CH, J 5.1, 2.1 Гц), 4.96 д (1H, CH, J 5.2 Гц), 5.29 с (2H, 2CH), 5.83–5.95 м (3H, 3CH), 5.99 д.д (1H, CH, J 11.0, 7.6 Гц), 6.07–6.13 м (1H, CH), 6.17 д.д (1H, CH, J 11.0, 5.2 Гц), 6.28–6.37 м (2H, 2CH), 7.31–7.37 м (4H, 4CH), 7.43 д.д (4H, 4CH, J 12.8, 7.1 Гц), 7.57–7.63 м (4H, 4CH), 7.79 д.д (4H, 4CH, J 7.3, 4.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.34, 16.37, 24.06 (2C), 25.49, 25.54, 47.32, 47.38, 60.25, 60.33, 62.04, 62.11, 66.90 (2C), 116.87, 117.48, 119.23 (2C), 119.93 (4C), 123.84 (2C), 125.01 (2C), 125.10 (2C), 125.24, 125.27, 127.01 (4C), 127.65 (4C), 134.05, 134.45, 137.32, 137.44, 137.97, 138.12, 141.38 (4C), 144.04 (4C), 153.22 (2C). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 431.1750 $[M + \text{Na}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$. $[M + \text{Na}]^+$ 431.1735.

(9H-Флуорен-9-ил)метил 7-(4-гидроксипропил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (4c). Выход 0.363 г (88%). Вязкое вещество бледно-желтого цвета, существует в виде двух ротамеров N-(CO)OFm. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.57 с (8H, 4CH₂), 2.21 д (4H, 2CH₂, J 5.7 Гц), 3.61–3.69 м (4H, 2CH₂), 4.19–4.26 м (2H, 2CH), 4.33 д.д (1H, CH, J 10.4, 6.7 Гц), 4.46 т.д (1H, CH, J 10.4, 7.0 Гц), 4.72 д (1H, CH, J 3.4 Гц), 4.83 д (1H, CH, J 3.3 Гц), 4.87 д (1H, CH, J 5.0 Гц), 4.98 д (1H, CH, J 5.1 Гц), 5.23 д (2H, 2CH, J 5.6 Гц), 5.81–5.99 м (4H, 4CH), 6.13–6.21 м (4H, 4CH), 6.28–6.37 м (4H, 4CH), 7.30–7.36 м (4H, 4CH), 7.42 т (4H, 4CH, J 7.2 Гц), 7.61 д.д (4H, 4CH, J 11.9, 7.4 Гц), 7.78 д.д

(4H, 4CH, J 7.2, 2.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.35, 24.39, 26.37, 26.46, 32.23 (2C), 47.34, 47.38, 60.32, 60.39, 62.30 (2C), 62.48 (2C), 66.92, 66.97, 115.53, 115.95, 119.92 (4C), 123.71 (2C), 124.83 (2C), 125.07, 125.11, 125.15 (2C), 127.00 (4C), 127.63 (4C), 136.90, 137.27, 137.81, 137.94, 138.01, 138.18, 141.36 (4C), 144.10 (3C), 144.14, 153.33 (2C). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 436.1883 $[M + \text{Na}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$. $[M + \text{Na}]^+$ 436.1889.

(9H-Флуорен-9-ил)метил 7-(4-фторфенил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (4d). Выход 0.344 г (79%). Бледно-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 104–105°C, существует в виде двух ротамеров N-(CO)OFm. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.26 д.т (2H, 2CH, J 19.5, 6.6 Гц), 4.37–4.43 м (2H, 2CH), 4.48–4.55 м (2H, 2CH), 4.91 д.д (1H, CH, J 5.2, 2.6 Гц), 5.03 д.д (1H, CH, J 5.3, 2.5 Гц), 5.42 д (1H, CH, J 5.2 Гц), 5.58 д (1H, CH, J 5.2 Гц), 5.83 д.д (2H, 2CH, J 10.0, 2.5 Гц), 5.86–6.00 м (4H, 4CH), 6.17–6.25 м (2H, 2CH), 6.35–6.42 м (2H, 2CH), 7.05 к (4H, 4CH, J 8.6 Гц), 7.31–7.47 м (12H, 12CH), 7.59–7.67 м (4H, 4CH), 7.80 д.д (4H, 4CH, J 7.5, 3.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 47.34, 47.38, 60.79, 60.87, 60.99, 61.05, 66.98, 67.12, 115.24, 115.43, 115.61 (2C), 115.78 (2C), 119.93 (4C), 124.31 (2C), 125.03, 125.14 (5C), 127.03 (4C), 127.66 (4C), 128.45 (2C), 128.52 (2C), 133.93, 134.37, 136.80, 137.00, 138.22, 138.39, 141.40 (4C), 144.05 (4C), 153.32 (2C), 162.31 (2C, J 247.0 Гц). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 458.1524 $[M + \text{Na}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{FNO}_2\text{Na}$. $[M + \text{Na}]^+$ 458.1532.

(9H-Флуорен-9-ил)метил 7-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этил]-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (4e). Выход 0.416 г (81%). Вязкое вещество бледно-желтого цвета, существует в виде двух ротамеров N-(CO)OFm. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.56–2.71 м (4H, 2CH₂), 3.75–3.94 м (4H, 2CH₂), 4.17–4.25 м (2H, 2CH), 4.29–4.37 м (2H, CH₂), 4.39–4.45 м (2H, CH₂), 4.71 д (1H, CH, J 3.8 Гц), 4.81 д (1H, CH, J 4.5 Гц), 4.97 д (1H, CH, J 5.2 Гц), 5.03 д (1H, CH, J 5.2 Гц), 5.36 с (2H, 2CH), 5.69–5.86 м (4H, 4CH), 6.09–6.20 м (2H, 2CH), 6.26–6.33 м (2H, 2CH), 7.27–7.37 м (4H, 4CH), 7.38–7.44 м (4H, 4CH), 7.55–7.65 м (4H, 4CH), 7.69–7.80 м (8H, 8CH), 7.84 т.д (4H, 4CH, J 5.7, 3.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.30, 25.37, 36.35, 36.42, 47.31, 47.35, 60.37,

60.45, 62.07, 62.25, 66.85, 67.05, 117.15, 117.33, 119.90 (4C), 123.23 (2C), 123.24 (2C), 123.77 (2C), 125.05, 125.12, 125.20 (2C), 125.24, 125.29, 126.97 (2C), 127.03 (2C), 127.61 (4C), 132.02 (4C), 132.14, 132.49, 133.99 (2C), 134.02 (2C), 137.37, 137.48, 137.73, 137.94, 141.34 (4C), 144.06 (2C), 144.14 (2C), 153.17, 153.28, 168.12 (2C), 168.15 (2C). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : 537.1781 $[M + Na]^+$. $C_{33}H_{26}N_2O_4Na$. $[M + Na]^+$ 537.1790.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые осуществлен синтез *N*-карбофлуоренилметоксиазепина и изучены его реакции $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения с терминальными алкинами под действием трехкомпонентной каталитической системы $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$ с получением флуоренил-замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов с высокими выходами (79–92%). Синтезированные мостиковые азабициклические соединения могут быть использованы в качестве ключевых прекурсоров в направленном поиске и разработке новых лекарственных соединений и других практически значимых соединений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, Отделение – Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме государственного задания (FMRS-2022-0075).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кадикова Гульнара Назифовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1020-7606>

Дьяконов Владимир Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7787-5054>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anastassiou A.G., Cellura R.P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3126–3129. doi 10.1021/jo00985a019
- Barluenga J., Pérez-Prieto J., Bayón A.M., Asensio G. *Tetrahedron*. **1984**, 40, 1199–1204. doi 10.1016/S0040-4020(01)99327-5
- Ferguson J.R., Lumbard K.W., Scheinmann F., Stachulski A.V., Stjernlöf P., Sundell S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8867–8870. doi 10.1016/0040-4039(95)01842-6
- Gohlke H., Gundisch D., Schwarz S., Seitz G., Tilotta M.C., Wegge T. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1064–1072. doi 10.1021/jm010936y
- Brenneman J.B., Martin S.F. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1329–1331. doi 10.1021/ol049631e
- Hemming K., Gorman P.A.O., Page M.I. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 425–428. doi 10.1016/j.tetlet.2005.11.081
- Mansell H.L. *Tetrahedron*. **1996**, 52, 6025–6061. doi 10.1016/0040-4020(95)01076-9
- Devlin J.P., Edwards O.E., Gorham P.R., Hunter N.R., Pike R.K., Stavric B. *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 1367–1371. doi 10.1139/v77-189
- Parsons P.J., Camp N.P., Edwards N., Sumoreeah L.R. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 309–315. doi 10.1016/S0040-4020(99)00909-6
- Hjelmgaard T., Søtofte I., Tanner D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5688–5697. doi 10.1021/jo0506682
- Takada N., Iwatsuki M., Suenaga K., Uemura D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6425–6428. doi 10.1016/S0040-4039(00)00931-X
- Kigoshi H., Hayashi N., Uemura D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7469–7471. doi 10.1016/S0040-4039(01)01583-0
- Malpass J.R., Hemmings D.A., Wallis A.L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3911–3914. doi 10.1016/0040-4039(96)00687-9
- Malpass J.R., Hemmings D.A., Wallis A.L., Fletcher S.R., Patel S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2001**, 1044–1050. doi 10.1039/B010178H
- Kanne D.B., Ashworth D.J., Cheng M.T., Mutter L.C., Abood L.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7864–7865. doi 10.1021/ja00284a078
- Sharples C.G.V., Karig G., Simpson G.L., Spencer J.A., Wright E., Millar N.S., Wonnacott S., Gallagher T. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3235–3245. doi 10.1021/jm020814l
- Wright E., Gallagher T., Sharples C.G.V., Wonnacott S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2867–2870. doi 10.1016/S0960-894X(97)10090-7
- Sutherland A., Gallagher T., Sharples C.G.V., Wonnacott S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2475–2478. doi 10.1021/jo026698b
- Sharples C.G.V., Kaiser S., Soliakov L., Marks M.J., Collins A.C., Washburn M., Wright E., Spencer J.A.,

- Gallagher T., Whiteaker P., Wonnacott S. *J. Neurosci.* **2000**, 20, 2783–2791. doi 10.1523/JNEUROSCI.20-08-02783.2000
20. Gundisch D., Kampchen T., Schwarz S., Seitz G., Siegl J., Wegge T. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1–9. doi 10.1016/S0968-0896(01)00258-9
21. Karig G., Large J.M., Sharples C.G.V., Sutherland A., Gallagher T., Wonnacott S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2825–2828. doi 10.1016/S0960-894X(03)00594-8
22. Wonnacott S., Gallagher T. *Mar. Drugs.* **2006**, 4, 228–254. doi 10.3390/md403228
23. Gohlke H., Schwarz S., Gündisch D., Tilotta M.C., Weber A., Wegge T., Seitz G. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2031–2048. doi 10.1021/jm020859m
24. Sardina F.J., Howard M.H., Koskinen A.M.P., Rapoport H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4654–4660. doi 10.1021/jo00280a037
25. Дьяконов В.А., Кадикова Г.Н., Джемилев У.М. *Усп. хим.* **2018**, 87, 797–820. [D'yakonov V.A., Kadikova G.N., Dzhemilev U.M. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87, 797–820.] doi 10.1070/rcr4793
26. Rigby J.H., Ateeq H.S., Krueger A.C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5873–5876. doi 10.1016/S0040-4039(00)61076-6
27. Rigby J.H. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 579–585. doi 10.1021/ar00035a003
28. Rigby J.H., Ateeq H.S., Charles N.R., Cuisiat S.V., Ferguson M.D., Henshilwood J.A., Krueger A.C., Ogbu C.O., Short K.M., Heeg M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1382–1396. doi 10.1021/ja00057a023
29. Rigby J.H., Ateeq H.S., Choler N.R., Henshilwood J.A., Short K.M., Sugathapala P.M. *Tetrahedron.* **1993**, 49, 5495–5506. doi 10.1016/S0040-4020(01)87265-3
30. Rigby J.H., Pigge F.C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7392–7393. doi 10.1021/jo00128a007
31. Chaffee K., Huo P., Sheridan J.B., Barbieri A., Aistars A., Lalancette R.A., Ostrander R.L., Rheingold A.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1900–1907. doi 10.1021/ja00112a005
32. Morkan I.A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 651, 132–136. doi 10.1016/S0022-328X(02)01369-4
33. Rigby J.H., Kondratenko M.A., Fiedler C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3917–3919. doi 10.1021/ol0002931
34. D'yakonov V.A., Kadikova G.N., Nasretdinov R.N., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 5, 623–626. doi 10.1002/ejoc.201901837
35. Kadikova G.N., D'yakonov V.A., Nasretdinov R.N., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron.* **2020**, 76, 130996. doi 10.1016/j.tet.2020.130996
36. Kadikova G.N., D'yakonov V.A., Nasretdinov R.N., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. *Mendeleev Commun.* **2020**, 30, 318–319. doi 10.1016/j.mencom.2020.05.019
37. Kadikova G.N., D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M. *Molecules.* **2021**, 26, 2932. doi 10.3390/molecules26102932
38. Kadikova G.N., D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M. *ACS Omega.* **2021**, 6, 21755–21763. doi 10.1021/acsomega.1c03321
39. Shima H., Kuniyasu T., Sugie S., Tanaka T., Mori H., Takahashi M., Muto Y. *Jpn. J. Cancer Res. Gann.* **1986**, 77, 351–355. doi 10.20772/cancersci1985.77.4_351
40. Mukherjee A., Dutta S., Chashoo G., Bhagat M., Saxena A.K., Sanyal U. *Oncol. Res.* **2009**, 17, 387–396. doi 10.3727/096504009788912516
41. Pan H.L., Fletcher T.L. *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 957–959. doi 10.1021/jm00317a050
42. Pan H.L., Fletcher T.L. *J. Med. Chem.* **1964**, 7, 31–38. doi 10.1021/jm00331a008
43. Dimmock J.R., Smith P.J., Tsui S.K. *J. Pharm. Sci.* **1979**, 68, 866–871. doi 10.1002/jps.2600680721
44. Dyakonov V.A., Kadikova G.N., Nasretdinov R.N., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1839–1841. doi 10.1016/j.tetlet.2017.03.084
45. Dyakonov V.A., Kadikova G.N., Dzhemileva L.U., Gazizullina G.F., Ramazanov I.R., Dzhemilev U.M. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 471–480. doi 10.1021/acs.joc.6b02540
46. D'yakonov V.A., Kadikova G.N., Nasretdinov R.N., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 9058–9066. doi 10.1021/acs.joc.9b00996
47. Kadikova G.N., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M. *ACS Omega.* **2020**, 5, 31440–31449. doi 10.1021/acsomega.0c05072
48. Achard M., Tenaglia A., Buono G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2353–2356. doi 10.1021/ol050618j
49. Achard M., Mosrin M., Tenaglia A., Buono G. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2907–2910. doi 10.1021/jo052630v
50. Carpino L.A., Han G.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5748–5749. doi 10.1021/ja00722a043
51. Cotton F.A., Faut O.D., Goodgame M.L., Holm R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1780–1785. doi 10.1021/ja01469a002

Synthesis of New Fluorene-containing 9-Azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes $[6\pi+2\pi]$ -Cycloaddition of Alkynes to *N*-Carbofluorenylmethoxyazepine

G. N. Kadikova^{a,*} and V. A. D'yakonov^b

^a *Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia*

^b *N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Leninsky Prospekt, 47, Moscow, 119991 Russia*

**e-mail: Kad.Gulnara@gmail.com*

Received June 28, 2022; revised July 10, 2022; accepted July 12, 2022

Catalytic $[6\pi+2\pi]$ -cycloaddition of terminal alkynes to *N*-carbofluorenylmethoxyazepine under the action of a three-component catalytic system $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ was performed for the first time to obtain previously undescribed and promising 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes (in 79–92% yields) containing a fluorene substituent.

Keywords: cycloaddition, *N*-carbofluorenylmethoxyazepine, alkynes, 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes, cobalt(II) acetylacetonate