Санкт-Петербургский государственный университет

***ШЕРШНЕВ Иван Алексеевич***

**Выпускная квалификационная работа**

***Применение диазобутиролактона в реакции Бюхнера-Курциуса-Шлоттенбека
с циклическими кетонами***

Уровень образования: бакалавриат

Направление *04.03.01 «Химия»*

Основная образовательная программа *СВ.5014.2016 «Химия»*

Профиль Органический

Научный руководитель: доцент кафедры органической химии,
к. х. н. Панькова Алёна Сергеевна

Рецензент: химик-синтетик II категории, ЗАО «БИОКАД», к.х.н.
Шестаков Александр Николаевич

Санкт-Петербург

2020

**Оглавление**

**Введение3**

**1. Литературный обзор5**

1.1 Синтез диазосоединений 5

1.2 Синтез α-диазокарбонильных соединений 8

1.3 Реакции диазосоединений 18

1.4 Реакции формального внедрения в связи С-С и С-Н кетонов и альдегидов с участием диазосоединений… 20

**2. Экспериментальная часть29**

Благодарности29

2.1 α-Диазо-γ-бутиролактон29

2.2 1,4-Тиепан-6-он 30

2.3 Спироциклические соединения 30

2.4 Рентгеноструктурный анализ *rel*-(*5R,9S*)-9-(*трет*-бутил)-2-оксаспиро[4.6]ундекан-1,6-диона 32

**3. Обсуждение результатов35**

**Выводы40**

**Благодарности41**

**Список литературы42**

# ВВЕДЕНИЕ

Диазосоединения являются удивительно универсальными строительными блоками в органическом синтезе. Вызванное термическим или фотохимическим путем вытеснение молекулярного азота обеспечивает доступ к химии карбенов [1], а применение катализа переходными металлами обычно приводит к образованию короткоживущих карбеноидных комплексов со связью металл–углерод, вступающих в широкий спектр реакций, часто характеризующихся высокой степенью хемо-, регио- и стереоселективности (например, циклопропанирование алкенов, внедрение в С-Н, О-Н и N-H связи, образование илидов и формальных димеров карбена) [2, 3]. Реакция с протоном в кислых средах приводит к образованию алифатических ионов диазония: в этом смысле диазосоединения могут рассматриваться как предшественники или синтетические эквиваленты карбокатионов [1]. С сохранением фрагмента C=N2 диазосоединения участвуют в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с широким спектром диполярофилов [4].

Основным направлением реакции диазосоединений с кетонами является нуклеофильное присоединение к карбонильной группе с последующим 1,2-алкильным сдвигом, сопровождаемым регенерацией связи С=О и выделением азота [5]. В случае использования циклических кетонов этот универсальный процесс, называемый реакцией Бюхнера-Курциуса-Шлоттербека [6], приводит к расширению кольца [7]. Впервые процесс был описан Эдуардом Бюхнером и Теодором Курциусом в 1885 году [8], а затем Фрицем Шлоттербеком в 1907 году [9]. С тех пор реакция была распространена на синтез β-кетоэфиров в результате конденсации между альдегидами и диазоэфирами [10]. Однако циклические α-диазокарбонильные соединения ранее не вводились в эту реакцию, хотя это могло бы стать подходом к разнообразным спироциклическим структурам, являющимся привилегированными скаффолдами в разработке лекарственных препаратов [11].

Таким образом, *цель* данной работы – исследование возможности вовлечения циклических α-диазокарбонильных соединений в реакцию формального внедрения диазосоединений по связи углерод-углерод циклических кетонов для получения спироциклических соединений. Для достижения поставленной цели необходимо было выполнить следующие задачи:

* синтезировать циклическое α-диазокарбонильное соединение (α-диазо-γ-бутиролактон),
* синтезировать циклические кетоны с различным размером цикла и заместителями для изучения сферы применимости реакции,
* подобрать оптимальные условия, в том числе катализатор, для модельной реакции (α-диазо-γ-бутиролактон с циклогексаноном),
* провести ряд реакций в оптимальных условиях, используя различные комбинации реагентов, для оценки универсальности методики и выявления её особенностей.

В соответствии с целью работы, литературный обзор посвящен получению и реакциям диазосоединений с акцентом на особенности α-диазокарбонильных соединений, а также их реакции формального внедрения в связь углерод–углерод кетонов и альдегидов.

# 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

# 1.1 Синтез диазосоединений

Диазосоединения (R1R2C=N2) известны как универсальные субстраты для множества химических превращений, и их реакции привлекают интерес многих исследователей [12]. В связи с этим перечень способов получения диазосоединений постоянно дополняется новыми методами и вариациями существующих. В том числе разрабатываются более безопасные процедуры работы с этими веществами, так как диазосоединения и некоторые реагенты, традиционно используемые для их получения, весьма токсичны, термически лабильны и химически активны [13]. Например, реакции с участием диазометана проводятся с соответствующими мерами предосторожности: малые количества реагентов в разбавленном эфирном растворе или газофазный транспорт в атмосфере диэтилового эфира или аргона, стеклянные сосуды без шлифов и других негладких поверхностей и т. д. [14].

Важным подклассом веществ с диазогруппой являются α-диазокарбонильные соединения, обладающие большей устойчивостью вследствие резонансной стабилизации за счёт карбонильной группы и потому легко выделяемые в индивидуальном виде. α-Диазокарбонильные соединения могут быть получены из доступных прекурсоров и подвергаются широкому спектру химических превращений в очень мягких условиях [15]. Наше исследование концентрируется на реакциях именно этого класса соединений, а именно α-диазолактонов, поэтому способы их получения будут рассмотрены подробно, в том числе описан метод, использованный в данной работе.

На рисунке 1.1 представлены основные пути получения различных диазосоединений, в том числе:

1. перенос диазогруппы на соединения с активированной метиленовой или метиновой группой;
2. диазотирование α-акцепторзамещенных первичных алифатических аминов;
3. окисление гидразонов;
4. разложение сульфонилгидразонов под действием оснований;
5. щелочное расщепление *N*-алкил-*N*-нитрозосульфонамидов, карбоксамидов, мочевины (в т.ч. и замещенной) и уретанов;
6. фрагментация триазенов и азидов (редко);
7. ацилирование диазометильных соединений;
8. модификация заместителя уже полученного диазосоединения [13].

**Рисунок 1.1 Способы получения диазосоединений**



Рассмотрим сначала методы, которые возможно применять для получения диазосоединений в общем случае, а затем перейдем к рассмотрению реакций получения α-диазокарбонильных соединений.

Одним из самых ранних способов получения диазометана является метод Арндта (1930 г.), в котором *N*-нитрозо-*N*-метилмочевина обрабатывается концентрированным раствором щелочи [1] (рисунок 1.2, путь Е на рисунке 1.1).

**Рисунок 1.2. Получение диазометана по методу Арндта**



В препаративных целях диазометан и другие диазоалканы могут быть получены также взаимодействием нитрозоамидов карбоновых и сульфоновых кислот с сильными основаниями.

Диазосоединения могут быть получены также окислением соответствующих гидразонов различными окислителями (метод С на рисунке 1.1) [16]. Чаще всего используют окислители на основе тяжелых металлов, например, желтую модификацию оксида ртути в эфире или бензоле (синтез по Курциусу, рисунок 1.3), диоксид марганца, оксид серебра (I), тетраацетат свинца. Этот путь используют для получения арилзамещенных диазоалканов, а также для получения диазоциклоалканов.

**Рисунок 1.3. Синтез диазоалканов окислением гидразона по Курциусу**



В ХХI веке появились новые модификации, позволяющие избежать использования тяжелых металлов в качестве окислителей. Одной из таких альтернатив является хлордиметилсульфоний хлорид (реагент Сверна), который генерируется *in situ* из ДМСО и оксалилхлорида в присутствии триэтиламина [17]. Этот реагент позволяет получать 2-диазо-1,2-дифенилэтанон и различные арил- или алкилзамещенные производные диазометана с хорошим выходом: даже довольно нестабильный диазоциклогексан был получен с умеренным выходом (рисунок 1.4). При использовании подходящей системы растворителей (диэтиловый эфир / дихлорметан 9:1 вместо ТГФ) полученные нестабильные диазоалканы можно использовать для важнейшего направления их дальнейших превращений – этерификации карбоновых кислот – без выделения [13].

**Рисуннок 1.4. Окисление гидразонов до диазосоединений реагентом Сверна**



Другим способом синтеза диазоалканов без участия тяжелых металлов является окисление *N*-(*трет*-бутилдиметилсилил)гидразонов альдегидов или кетонов дифториодобензолом [18] (рисунок 1.5). Если на стадии окисления присутствует карбоновая кислота (то есть целью является этерификация), образующийся диазоалкан сразу же расходуется при образовании эфира карбоновой кислоты, таким образом, концентрация нестабильного диазоалкана остается очень низкой на протяжении всей реакции. Кроме того, мягкие условия реакции на стадии этерификации позволяют вводить в реакцию диазоалканы и карбоновые кислоты с различными функциональными группами.

**Рисунок 1.5. Окисление гидразонов до диазосоединений дифториодобензолом с последующей этерификацией**



Как видно, применение реакций получения диазоалканов ограничено малой стабильностью продуктов. Намного более разнообразны методы, применяемые для получения α-диазокарбонильных соединений. Это объясняется также и тем, что наличие карбонильной группы в исходном соединении делает доступными многие другие методы получения диазосоединений, нереализуемые для диазоалканов общего вида. Далее будут рассмотрены основные способы получения α-диазокарбонильных соединений.

# 1.2 Синтез α-диазокарбонильных соединений

Первый описанный синтез α-диазокарбонильного соединения (путь В на рисунке 1.1) восходит к работе Т. Курциуса по диазотированию природных α-аминокислот (этилдиазоацетат был впервые синтезирован в 1883 г. из глицина) [19]. Тем не менее, простые диазокарбонильные соединения стали легко доступны лишь в конце 1920-х годов, когда Арндт и Эйстерт [20] и Брэдли и Робинсон [21] установили, что для успешного ацилирования диазометана хлорангидридом кислоты необходимо использовать диазометан в избытке, достаточном для связывания выделяющегося хлористого водорода и, следовательно, предотвращения его реакции с диазокетоном. Ранее исследователям удалось выделять лишь хлорметилкетон, являвшийся продуктом нуклеофильной атаки хлорида иона по протонированному диазосоединению [22]. Ацилирование диазоалканов (путь G на рисунке 1.1) остается важным путем к ациклическим терминальным α-диазокетонам и в настоящее время. Центральное место в методологии синтеза диазокарбонильных соединений занимает реакция переноса диазогруппы (реакция диазопереноса, путь А на рисунке 1.1), которая применяется для широкого круга субстратов при получении как терминальных, так и нетерминальных диазоструктур.

Самый старый из разработанных методов, диазотирование α-аминокарбонильных соединений азотистой кислотой или аналогичными реагентами, все еще иногда используется для получения некоторых веществ, в числе которых 6-диазопеницилланаты (рисунок 1.6) [23] и продукты диазотирования различных аминокислот, таких как аланин, фенилаланин, изолейцин и метионин (рисунок 1.7) [24]. Реакции с участием аминокислот часто проводят при действии амилнитритом, а не азотистой кислотой. Диазопептиды также были получены апротонным методом под действием N2О4 при -40 °С [25].

**Рисунок 1.6. Получение 6-диазопеницилланата диазотированием**



**Рисунок 1.7. Получение замещенного диазоацетата из этилового эфира аминокислоты диазотированием**



На смену диазотированию пришел синтез по Арндту-Эйстерту (рисунок 1.8), который включает добавление ацилхлорида к эфирному раствору диазометана (взятого в избытке, по крайней мере, на 1-2 эквивалента) при 0 °С или ниже [22]. В 1986 году Петтит и Нельсон [26] разработали аппарат для приготовления диазокетонов, в одном отсеке которого к эфирному раствору карбоновой кислоты сначала добавляют оксалилхлорид, триэтиламин и каталитическое количество диметилформамида для получения ацилхлорида. Затем полученный раствор отфильтровывают в эфирный раствор диазометана при -78 °С.

Ангидриды также являются подходящими ацилирующими агентами для реакции с диазометаном [27]. Удобная процедура включает обработку карбоновой кислоты дициклогексилкарбодиимидом с образованием ангидрида, который затем реагирует с эфирным раствором диазометана [28]. Ацилирование высших диазоалканов ацилхлоридами и ангидридами также возможно, хотя и менее эффективно, чем с диазометаном. Многочисленные интермедиаты в различных синтезах, содержащие диазоэтильную группу, были получены таким путем [29].

**Рисунок 1.8. Получения диазокетонов методом Арндта-Эйстерта**



Ацилирование диазометана (или триметилсилилдиазометана) не используется, когда диазосоединения должны быть синтезированы в большом масштабе. Для решения этой проблемы было предложено использование *N*-изоцианотрифенил­фосфоранимина в качестве строительного блока для формирования фрагмента C=N2 (рисунок 1.9) [30]. Гидролиз продукта присоединения, образованного из этого реагента и хлорангидрида карбоновой кислоты, дает гидразидоилхлорид, который легко превращается в соответствующий диазокетон, например, под действием смеси безводного ZnBr2/*i-*Pr2NH в CH2Cl2 [31]. Недавно был оптимизирован процесс получения *N*-изоцианотрифенилфосфоранимина из гидразида муравьиной кислоты и PPh3/CCl4, что привело к возможности получения сложных структур с высоким выходом[31].

**Рисунок 1.9. Получения диазокетонов из N-изоцианотрифенилфосфоранимина**



Для синтеза α-диазокарбонильных соединений сложного строения можно использовать реакции введения заместителя при атоме углерода диазогруппы (тип G на рисунке 1.1) α-диазокарбонильных субстратов. В частности, большое внимание исследователей привлекает альдольное сочетание диазоацетатов с альдегидами или иминами (рисунок 1.10) [32]. Классически нуклеофильное присоединение диазокарбонильных соединений к карбонильной группе альдегидов и кетонов проводится в присутствии сильного основания (*н*-бутиллитий, LDA, KHMDS, NaH) [32c]. В последних исследованиях [33] для синтеза β-гидрокси-α-диазокарбоксилатов используются более мягкие основные условия, такие как DBU, DBU в воде, тетраметилгуанидин на силикагеле, гидроксид четвертичного аммония в качестве катализатора межфазного переноса, наночастицы MgO, смешанный оксид магния и лантана в воде. Энантиоселективные версии этой реакции также известны. Для них, в основном, используется метод асимметрического катализа с хиральными кислотами Льюиса [34].

**Рисунок 1.10. Модификация диазокарбонильных соединений альдольного типа**



Синтезы альдольного типа открывают пространство для дальнейшей модификации (метод H на рисунке 1.1) сложных эфиров β-гидрокси-α-диазокарбоновой кислоты. Например, мягкое и селективное окисление периодинаном Десса-Мартина [35a] или о-йодоксибензойной кислотой (IBX) [35b] открывает синтетический путь к β-оксо-α-диазокарбоксилатам.

Помимо диазотирования сложных эфиров глицина (см. рисунок 1.7) и щелочного расщепления 2-диазо-3-оксокарбоксилатов, процесс получения которых описан выше, синтезировать α-диазокарбоксилаты можно диазоацетилированием спиртов. Для этого активированные производные карбоновой кислоты с толуилгидразонной функцией обрабатываются необходимым спиртом (рисунок 1.11, путь D на рисунке 1.1) [36].

**Рисунок 1.11. Диазоацетилирование спиртов**



Очевидным ограничением метода ацилирования диазоалканов является то, что он неприменим к циклическим α-диазокетонам. Хотя к этим веществам было разработано несколько подходов, ни один из них не может сравниться в полезности с техникой диазопереноса, разработанной Регитцем и его сотрудниками [37] (А на рисунке 1.1). Диазоперенос в настоящее время является стандартным способом синтеза не только циклических α-диазокарбонильных соединений, но и разнообразных ациклических систем.

В самом широком смысле, диазоперенос представляет собой перенос диазогруппы целиком от донора к акцептору, который для получения α-диазокарбонильных продуктов должен быть производным кислоты или кетона. В качестве донора диазогруппы используются сульфонилазиды (реже другие азидные производные). Диазоперенос в α-положение карбонильного соединения требует присутствия основания достаточной силы для его депротонирования. Также может потребоваться введение дополнительных функциональных групп для увеличения кислотности субстрата. Таким образом, исходные соединения можно разделить на две широкие категории в зависимости от их кислотности: те, в которых α-метиленовая группа уже достаточно активна для диазопереноса, и те, которые требуют предварительной активации для обеспечения переноса в присутствии мягкого основания. В первой группе наибольшее значение имеют сложные эфиры малоновой кислоты, β-кетоэфиры и β-дикетоны, которые легко превращаются в 2-диазо-1,3-дикарбонильные продукты с помощью стандартной процедуры: воздействия тозилазида в сухом хлороформе или этаноле с использованием триэтиламина в качестве основания (рисунок 1.12) [37].

**Рисунок 1.12. Стандартная процедура диазопереноса**



Хотя реакция диазопереноса протекает очень хорошо для случаев, когда метиленовая группа активирована двумя карбонильными функциями, стандартная процедура обычно не работает в тех случаях, когда активация реализуется только за счет одной карбонильной группы. Иногда удовлетворительные результаты могут быть достигнуты для отдельных карбонильных соединений путем оптимизации системы основания и диазодонора. Наилучшие результаты, однако, достигаются путем активации временным введением формильной (или, в общем случае, ацильной) группы перед диазопереносом. Этот метод, часто называемый “деацилирующим” диазопереносом (deacylative diazo transfer), нашел широкое применение с момента его введения в 1967 году [37]. Он включает конденсацию Кляйзена кетона с этилформиатом, чтобы ввести активирующую ацильную группу, которая впоследствии высвобождается в виде сульфонамида в ходе фактического диазопереноса; в качестве активированного интермедиата может использоваться либо соль металла, либо нейтральное формильное соединение (рисунок 1.13). Вариации в группах R1 и R2 позволяют синтезировать большинство типов ациклических и циклических α-диазокетонов [13, 15].

**Рисунок 1.13. Диазоперенос с деформилированием**



Позднее Данхайзером было найдено [38], что «деформилирующий» диазоперенос в ряде случаев приводит к получению желаемых α-диазокетонов с относительно низким выходом. Особенно проблематичными были реакции с участием субстратов, чувствительных к основаниям, например, α,β-енонов, где трудности были частично связаны с жесткими условиями, обычно необходимыми для стадии конденсации Кляйзена. Заменив обычную стадию формилирования по Кляйзену трифторацетилированием енолятов лития, Данхайзер обнаружил, что эффективность реакции диазопереноса может быть в некоторых случаях значительно улучшена. Ключевой особенностью нового метода (рисунок 1.14) является активация кетона переводом его в соответствующее α-(трифторацетил)производное; при этом реакция енолята кетона с (2,2,2-трифторэтил)трифторацетатом происходит практически мгновенно при -78 °C.

**Рисунок 1.14. Диазоперенос с предварительным трифторацетилированием по Данхайзеру**



В качестве альтернативы процедуре Данхайзера возможно применение бензоилирования-дебензоилирования с диазопереносом. Табер [39] разработал достаточно простой и дешевый метод бензоилирования с помощью TiCl4, позволяющий избежать достаточно жестких условий конденсации Кляйзена (рисунок 1.15). Этот способ вместе с дебензоилирующим диазопереносом позволяет эффективно получать различные α-диазокарбонильные соединения.

**Рисунок 1.15. Диазоперенос через бензоилирование**



Диазоэфирные соединения, как и диазокетоны, могут быть синтезированы путем обработки сложноэфирного аниона этилформиатом, взаимодействием с подходящим реагентом диазопереноса при отщеплении формильной группы. В тех случаях, когда триэтиламин является недостаточно сильным основанием, чтобы вызвать депротонирование β-дикарбонильных соединений, возможно использование в качестве основания карбоната калия в ацетонитриле [40]. При этом практически количественный диазоперенос от тозилазида к ряду β-кетоэфиров происходит в течение одного часа при комнатной температуре, после чего требуется простая обработка, состоящая только из фильтрации неорганических солей и побочного продукта, сульфонамида, после добавления диэтилового эфира. Другими возможными основаниями для диазопереноса являются твердый A12O3-KF [41] и комбинация KF с краун-эфиром [42]. Успешное использование фторида калия в этой реакции, по-видимому, связано с легким депротонированием дикетонов «голым» анионом фтора, даже в случае стерически затрудненных соединений. Во многих случаях возможно успешное использование DBU для мягкого диазопереноса, когда стандартные условия диазопереноса неэффективны [43].

Помимо этого, для процесса диазопереноса было реализовано применение межфазного катализа с использованием водного раствора основания [44]. Когда диазоперенос завершен, органический слой содержит только диазосоединение и следы соли аммония. Последняя удаляется во время дистилляции или быстрой фильтрации через колонку с силикагелем. Мандер и Ломбардо обнаружили [45], что, когда 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилазид (см. ниже, **5** на рисунке 1.17) замещает тозилазид, некоторые неактивированные циклические кетоны могут превращаться в α-диазопроизводные в условиях фазового переноса с использованием гидроксида калия, 18-краун-6 и тетрабутиламмонийбромида (рисунок 1.16). Ограничением этого способа является то, что он не подходит для субстратов, чувствительных к водному основному гидролизу, например метиловых эфиров.

**Рисунок 1.16. Диазоперенос с помощью межфазного катализа**



Исследователи также изучали возможность протекания реакций переноса диазогруппы в ионных жидкостях на основе солей 1-бутил-3-метилимидазолия (bmim) [46]. При использовании [bmim]X (где X = BF4, OH, Br) в качестве растворителя многочисленные производные ациклических и циклических 1,3-дикетонов и β-кетоэфиров быстро и полно превращаются в соответствующие 2-диазо-1,3-дикарбонильные соединения. Реакции проводили с *п*-тозилазидом или мезилазидом в отсутствие основания (его роль играет ионная жидкость), однако добавление каталитических количеств амина, такого как 4-диметиламинопиридин (DMAP), привело к слегка более высокой скорости реакции. Извлечение диазосоединения из ионной жидкости было наиболее эффективным в случае [bmim]Br. Дебензоилирующий перенос диазогруппы на 2-замещенные 3-оксо-3-фенилпропионаты также был достигнут с хорошим выходом в [bmim]Br. Ионная жидкость может быть использована повторно, но, как это часто бывает, когда в качестве реакционной среды используются ионные жидкости, это преимущество нивелируется необходимостью извлекать органические продукты реакции из ионной жидкости с помощью значительно большего объема органического растворителя [13].

Реакция переноса диазогруппы от подходящего азида к метиленовой группе субстрата успешна не только тогда, когда последняя несет два сильных акцепторных заместителя (ацил-, циано-, нитро-, сульфонил-, фосфорил-), но также и для арильных [47], гетероарильных [47, 48] и винильных [49] заместителей в α-положении к сложноэфирной группе. Комбинация *п*-ацетамидобензолсульфонилазида и DBU стала основной для этих реакций. Сочетание сульфонилазида и DBU также может быть использовано для получения α-арил-α-диазокетонов, однако в зависимости от электронной природы арильного заместителя на выход сильно влияют природа азида, количество основания и растворитель [50].

Впервые тозилазид был использован в качестве донора диазогруппы в 1953 году при синтезе диазоциклопентадиена [51]. Хотя он является наиболее часто используемым азидом для диазопереноса, работники в лабораториях Merck поставили под сомнение безопасность этого реагента ещё в 1981 году [52]. Они столкнулись с необходимостью разработки промышленного крупномасштабного синтеза тиенамицина, включающего стадию диазопереноса, и изучили свойства пяти диазодоноров (рисунок 1.17). Было обнаружено, что тозилазид (**1** на рисунке 1.17) является наиболее опасным, сочетая в себе самую высокую ударную чувствительность с самой низкой температурой инициирования и наибольшей теплотой разложения. Хотя бензолсульфонилазид с карбоксильной группой (**4** на рисунке 1.17) имел самую высокую температуру инициирования, этот реагент дорог, и его использование требует 2 моль основания на моль субстрата, что неидеально для чувствительных к основаниям субстратов. *п*-Додецилбензолсульфонилазид (**3** на рисунке 1.17), который на самом деле представлял собой изомерную смесь в алкильной боковой цепи, демонстрировал самую низкую удельную теплоемкость разложения и был не чувствителен к ударным взаимодействиям, что делает его самым безопасным реагентом в группе. Более того, побочный продукт диазопереноса с этим реагентом, додецилбензолсульфонамид, является некристаллическим, что облегчает выделение кристаллических диазокетонов. С другой стороны, если целевое диазосоединение представляет собой жидкость, можно использовать нафталин-2-сульфонилазид (**2** на рисунке 1.17), так как побочный продукт в этом случае, напротив, является труднорастворимым. Тем не менее, эти азиды редко используются в лабораторной практике [13].

**Рисунок 1.17. Различные азиды в методе диазопереноса**



Поиск альтернатив *п*-тозилазиду направлен на выявление азида, который, во-первых, менее подвержен взрыву, и, во-вторых, превращается во время реакции в сульфонамид, легче отделяемый от диазосоединения, чем *п*-тозиламид. Идеального диазотрансферного реагента до сих пор не существует, но доминирующая роль *п*-тозилазида была недавно поставлена под сомнение метансульфонилазидом (мезилазидом) [53] и *п*-ацетамидобензолсульфонилазидом [47]. Химически связанный с полистиролом сульфонилазид также использовался в качестве диазотрансферного агента для ряда 1,3-дикарбонильных соединений. Его преимущества включают относительную безопасность при обращении, а также удобство обработки, в которой сульфонамид остается присоединенным к нерастворимому полимеру [54].

Еще один реагент, выполняющий функции донора диазогруппы, – имидазол-1-сульфонилазид [55]. Его можно легко получить из азида натрия, сульфурилхлорида и имидазола. Он имеет длительный срок хранения, но бурно разлагается при температуре выше 150 °С, его удобно обрабатывать в форме кристаллической соли (гидрохлорида). Эффективный перенос диазогруппы с его использованием был достигнут для сложных эфиров малоновой кислоты, β-кетоэфиров и цианоацетатов, но не для фенилсульфонил- и диэтоксифосфорилацетатов.

Подводя итог, можно сказать, что процесс диазопереноса, как правило, высокоэффективен и удобен, однако все вышеперечисленные диазодоноры в большей или меньшей степени подвержены экзотермическому разложению, и, следовательно, с ними следует обращаться осторожно. Потенциальная опасность взрыва, связанная с этими реагентами, препятствует их использованию в промышленном масштабе и затрудняет освоение химии диазосоединений.

Способ, позволяющий избежать накопления значительных количеств взрывоопасных сульфонилазидов, заключается в проведении реакции их образования *in situ*. Такой подход был недавно разработан [56]: *м*-(азидосульфонил)бензойная кислота приготавливается в основном (среда создается карбонатом калия) водном растворе из коммерчески доступных азида натрия и 3-(хлоросульфонил)бензойной кислоты. Реакция диазопереноса в условиях метода SAFE (Sulfonyl-Azide-Free) успешно проходит для большого ряда соединений с метиленовыми группами, активированными двумя акцепторными заместителями. Более того, данная система позволяет обеспечить протекание «деацетилирующего» диазопереноса по Данхайзеру [38], аналогичного описанному выше «деформилирующему» диазопереносу, что показано на рисунке 1.18.

**Рисунок 1.18. Метод SAFE с деацетилированием**



**1.3 Реакции диазосоединений**

Диазометан и другие диазоалканы являются эффективными реагентами для одноуглеродной гомологизации карбонильных соединений [5]; циклопропанирования алкенов [57], алкинов [58] и ароматических колец [59]; синтеза азиридинов [60]; реакций внедрения по связям Х-Н [61], сигматропных перегруппировок [62] и многих других. Из-за очень высокой активности промежуточных карбеновых частиц, генерируемых из диазосоединений в большинстве этих процессов, часто используются переходные металлы, способные стабилизировать карбен. Для этого используется образование карбеноидов с переходными металлами: прежде всего родием(II) [57, 58], а также медью [63], железом [64], рутением [65], палладием [66], кобальтом [67], иридием [68] и др.

**Рисунок 1.19. Некоторые превращения диазосоединений**



На рисунке 1.19 проиллюстрированы основные аспекты реакционной способности диазосоединений. В связи с распределением отрицательного заряда на соседний с диазогруппой атом углерода (**6-7** на рисунке 1.19), этот атом является нуклеофильным реакционным центром, участвующим в процессах получения промежуточных соединений, подобных **8** (на рисунке 1.19). Эти реакции в случае менее реакционноспособных партнеров также могут катализироваться кислотами Льюиса или Бренстеда.

Диазосоединения обычно нестабильны в кислой среде, так как они протонируются по атому углерода диазогруппы (**9** на рисунке 1.19) или концевому атому азота. Стабильность диазогруппы по отношению к кислотам сильно зависит от заместителей. Диазоалканы намного более чувствительны к кислотам, чем любые другие диазосоединения, но присутствие карбонильной группы придает некоторую стабильность α-диазокарбонильным соединениям за счет эффективного сопряжения (рисунок 1.20).

**Рисунок 1.20. Сопряжение α-диазо и карбонильной группы**



Нуклеофильность диазосоединений обратно коррелирует с их устойчивостью к кислотам. Так, незамещенный диазометан на 10 порядков более нуклеофилен, чем диэтилдиазомалонат. С другой стороны, диазометан относительно устойчив к основным условиям, а α-диазокарбонильные соединения, напротив, относительно легко депротонируются с образованием более сильного нуклеофила (**10** на рисунке 1.19), который может присоединяться к другим молекулам, перенося диазогруппу для использования в последующих превращениях [5].

**1.4 Реакции формального внедрения в связи С-С и С-Н кетонов и альдегидов с участием диазосоединений**

Диазосоединения часто используются как реагенты для одноуглеродной гомологизации карбонильных производных. Несколько подобных реакций представлены на рисунке 1.21.

**Рисунок 1.21. Некоторые реакции одноуглеродной гомологизации карбонильных соединений с помощью диазосоединений** (a) реакция Арндта-Эйстерта, b) реакция Бюхнера-Курциуса-Шлоттербека, c) перегруппировка Тиффено-Демьянова, d) реакция Роскампа)



Реакция диазосоединений с альдегидами и кетонами приводит к образованию тетраэдрического интермедиата (b), рисунок 1.21). Для альдегидов в подобных реакциях обычно наблюдается 1,2-гидридный сдвиг, а также образование небольших количеств эпоксида, получающегося в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения молекулы азота гидроксильным кислородом. В результате предварительной обработки диазосоединения основанием становится возможным добиться протекания реакции конденсации альдольного типа с получением алкоксида, который можно после обработки выделить и использовать для дальнейших превращений (см. 7-10-11 на рисунке 1.19). Естественно, что такая стратегия требует использования диазосоединений со значительной кислотностью, таких как ацилдиазометаны, и применения сильных оснований, например диизопропиламида лития или гидрида натрия [69].

Для кетонов аналогичный процесс может привести к одноуглеродному удлинению цепи для ациклических кетонов или расширению кольца для циклических кетонов (рисунок 1.22). Такой процесс может требовать присутствия катализатора (обычно кислоты Льюиса), в зависимости, главным образом, от реакционной способности исходного диазосоединения, но также от электрофильности карбонильной группы [70].

**Рисунок 1.22. Механизм удлинения цепи и расширения цикла при реакции кетонов с диазосоединениями**



При сравнении альдегидов с ациклическими кетонами в таких процессах гомологизации реакция с кетонами протекает медленнее, чем с альдегидами, и в ней с большей вероятностью можно ожидать образования эпоксидов. Более электрофильные кетоны реагируют быстрее (в основном в направлении образования эпоксидов), а в процесс миграции, как правило, вовлекаются более богатые электронами заместители. Хотя удлинение углеродной цепи ациклических кетонов с помощью диазосоединений очень чувствительно к длине цепи – диазоалканы могут гомологизовать только простейшие кетоны, – расширение циклических кетонов является более общим, контролируемым и изученным процессом [70].

В первых исследованиях о реакциях гомологизации карбонильных соединений в результате формального внедрения диазосоединений в связи С–С или С–Н использовалась естественная нуклеофильность углерода, индуцированная диазогруппой [19], однако вскоре началось изучение возможностей катализа процесса. В частности, было замечено, что электрофильность карбонильной группы может быть значительно улучшена путем добавления протонного растворителя в реакционную среду [71]. Сильные кислоты Льюиса, например, соли алюминия, также были описаны как эффективные катализаторы этих реакций [72], а в последнее десятилетие менее оксофильные кислоты Льюиса на основе скандия были идентифицированы как подходящие катализаторы для циклического расширения циклоалканонов моно- и дизамещенными диазосоединениями [73].

Промотированные кислотами реакции альдегидов с диазоалканами, как упомянуто выше, обычно идут с образованием кетона в ходе 1,2-гидридного сдвига. Альдегиды также эффективно превращаются в сложные эфиры β-кетокислот или 1,3-дикетоны при взаимодействии с диазокарбонильными соединениями, подходящим катализатором здесь является хлорид олова (II) [74]. Реакция легко протекает в дихлорметане при комнатной или более низкой температуре и проявляет высокую чувствительность к природе альдегидного субстрата, достаточную для обеспечения селективной реакции между алифатическими (более реакционноспособными) альдегидами и диазоэфиром в присутствии ароматических альдегидов. Например, реакция, проведенная для смеси 1:1:1 бензальдегида, 3-фенилпропаналя и этилового эфира диазоуксусной кислоты, дала соотношение β-кетоэфиров 1:30 (рисунок 1.23) [75]. В целом, было найдено, что выходы кетоэфиров значительно ниже при использовании ароматических альдегидов.

**Рисунок 1.23. Реакция ароматического и алифатического альдегидов с диазосоединениями**



Другим ограничением, накладываемым на структуру альдегида, в классической методике является невозможность обеспечения высоких выходов для альдегидов с третичным алкильным заместителем. Тем не менее, было показано, что замена катализатора на ZrCl4 или TiCl4 довольно эффективна в реакциях со стерически затрудненными альдегидами [76].

Одним из интересных применений процесса в органическом синтезе является превращение алкенов в сложные эфиры β-кетокислот с использованием озонолиза для первичного получения альдегида, который, в свою очередь, конденсируется с этилдиазоацетатом (рисунок 1.24). Хлорид олова (II) в таком случае одновременно играет роль восстановителя для превращения озонида в альдегид и кислоты Льюиса для катализа присоединения диазоэфира [77].

**Рисунок 1.24. Способ получения β-кетоэфиров из алкенов с помощью диазосоединений**



Получение гомологов кетонов с помощью диазометана [13] сопряжено с рядом серьезных ограничений, которые включают низкую реакционную способность, возможность многократной гомологизации и образования побочных продуктов, основными из которых являются эпоксиды (рисунок 1.25). Использование протонных растворителей, таких как спирты и вода, было описано еще в 1928 году в качестве подходящей стратегии для увеличения скорости реакции [71]. Кроме того, способность протонных кислот и кислот Льюиса облегчать реакции формального внедрения диазосоединения в карбонильное соединение, уменьшая количество побочных продуктов, широко известна в литературе [78].

**Рисунок 1.25. Основные продукты реакции нонан-5-она с диазоалканом**



Основным катализатором, исторически применяемым для гомологизации ациклических кетонов, является трифторид бора. Хаусом было показано, что при его использовании образование эпоксида подавлялось, а время реакции уменьшалось с нескольких дней до минут. Миграционные способности заместителей ациклических кетонов для этого процесса изменяются в следующем ряду: Ph ∼ MeC=CH > Me > n-Pr > *i*-Pr ∼ Bn ∼ *t*-Bu [79], причем при уменьшении температуры региоселективность реакции увеличивается [80]. Реакционная способность ациклических кетонов в отношении диазоалканов зависит от их природы, изменяясь в ряду Cl3CCOCH3 > CH3COCH3 > PhCOCH3, а введение электронодефицитных заместителей в значительной степени способствует образованию эпоксида как побочного продукта процесса [70].

Реакция циклических кетонов с диазометаном приводит к образованию гомологов с увеличенным размером цикла (рисунок 1.26). На предпочтительный разрыв одной связи по сравнению с другой влияют напряжение цикла, стерические эффекты, стереохимические особенности при атаке диазоалкана и конформационные эффекты в тетраэдрическом интермедиате. Реакционная способность циклических кетонов в таких процессах следует общему порядку по размеру кольца: 3 > 4 > 6 > 7 ≥ 5 [81].

**Рисунок 1.26. Реакция циклического кетона с диазометаном**



Хотя гомологизация циклопропанонов и циклобутанонов с диазометаном обычно может быть осуществлена с хорошим выходом за несколько часов [82], бóльшие циклы нуждаются в несколько более жестких условиях, и желаемый продукт обычно сопровождается значительным количеством эпоксида [83]. Кроме того, из-за низкой скорости процесса образующиеся циклические кетоны могут подвергаться повторной реакции расширения кольца, давая смеси различных продуктов (аналогично тому, как это происходит с ациклическими кетонами на рисунок 1.25).

Будучи на 5 порядков менее нуклеофильным, чем диазометан, и на 4 порядка менее нуклеофильным, чем TMSCHN2 [84], этилдиазоацетат и родственные ему α-диазокарбонильные соединения сложнее вступают в реакции нуклеофильного присоединения к кетонам. В отсутствие промоутера кетоны реагируют с этилдиазоацетатом, давая эфиры енола вместо целевых β-кетоэфиров (рисунок 1.27) [85]. Следовательно, необходимо использовать основание для депротонирования α-положения карбонильного содинения или сильные кислоты Льюиса для повышения электрофильности кетона.

**Рисунок 1.27. Реакция этилдиазоацетата с циклогексаноном**



Использование литийорганического соединения (исторически первым в этой роли был бутиллитий) для депротонирования диазосоединения с последующим взаимодействием образовавшейся литиевой соли с бензальдегидом приводит к получению продукта присоединения альдольного типа (рисунок 1.28) [86]. Сейчас LDA является основным реагентом для проведения подобных реакция α-диазокарбонильных соединений [5].

**Рисунок 1.28. Промотирование образования α-диазо-β-гидроксикарбонильных соединений с помощью бутиллития**



В практическом плане более низкая реакционная способность α-диазокарбонильных соединений по сравнению с другими диазосоединениями обычно позволяет выделить сложные эфиры α-диазо-β-гидроксикарбонильных соединений, в прочих случаях играющих роль интермедиатов. Кроме того, продукты с расширенным циклом становятся менее реакционноспособными, чем исходные кетоны, что замедляет побочные реакции избыточной гомологизации, а присутствие сложноэфирной группы в продукте открывает возможность для последующих дополнительных модификаций структуры. Поскольку типичными продуктами от формального внедрения этилдиазоацетата в циклоалканоны являются β-кетоэфиры, они обычно могут быть гидролизованы и декарбоксилированы с получением незамещенных гомологизированных циклических кетонов. Этот двухстадийный протокол является более гибким и управляемым, чем одностадийное расширение кольца диазометаном [87]. Хотя бензил и аллилдиазоацетаты менее изучены, их также можно использовать в процессах гомологизации, а затем декарбоксилировать после удаления бензильной группы путем каталитического гидрогенолиза или аллильной группы восстановлением металлом/аммиаком [88].

Несмотря на более низкую реакционную способность α-диазокарбонильных соединений по сравнению с не стабилизированными карбонильной группой диазоалканами, прямое использование этилдиазоацетата без образования аниона было предметом многих исследований. В 1964 г. трифторид бора был изучен как эффективный катализатор для гомологизации ациклических и циклических кетонов с этилдиазоацетатом [89]. Реагент Меервейна также был применен для гомологизации симметричных и несимметричных кетонов с превосходным выходом, хотя и с низкой региоселективностью при реакции с алкилзамещенными кетонами. Использование реагента Меервейна также позволяет практически полностью избежать образования эпоксида в реакции [87].

Некоторые соединения металлов, такие как Rh2(OAc)4, катализатор Уилкинсона, PdCl2 и CoCl2, достаточно хорошо способствуют перегруппировке α-диазо-β-гидроксиэфиров в целевые продукты удлинения цепи или расширения цикла (рисунок 1.29). CoCl2 оказался несколько менее эффективным, чем Rh2(OAc)4, который показал более высокую каталитическую активность, поскольку реакцию с ним можно проводить в пентане при комнатной температуре, в то время как другие катализаторы требовали кипячения в бензоле. Четкой связи между использованным катализатором и региоселективностью не наблюдалось. Другие соли металлов приводили к образованию продукта только после длительного нагревания при более высоких температурах или обеспечивали более низкую региоселективность [90].

**Рисунок 1.29. Каталитическая перегруппировка α-диазо-β-гидроксикарбонильных соединений**



Из-за менее нуклеофильной природы дизамещенных диазосоединений и отсутствия водорода при α-атоме углерода для образования аниона эти соединения менее изучены. Для гомологизации циклоалканонов с дизамещенными диазометанами обычно используется трифлат скандия. Небольшой избыток диазосоединения позволяет получить продукт расширения цикла с хорошим выходом. Этот подход может быть успешно применен для расширения цикла 4-, 6- и 12-членных циклических кетонов, даже при использовании объемного дифенилдиазометана, и для получения спироциклических соединений (рисунок 1.30) [73].

**Рисунок 1.30. Примеры получения спироциклических соединений с помощью дизамещенных диазометанов**



Возможно и использование α-замещенных диазокарбонильных соединений в циклическом расширении производных циклогексанона и их гетероаналогов (рисунок 1.31) [91]. BF3•OEt2 в качестве кислоты Льюиса успешно применяется для катализа реакции расширения кольца шестичленных кетонов в дихлорметане при -78 °С. α‑Заместитель диазоэфира существенно влияет на результат реакции: линейные алкильные группы в диазоацетате являются приемлемыми, а с эфирами, содержащими разветвленные заместители, такие как изопропильная или арильная группы, желаемые продукты получены не были.

В реакциях расширения 4-замещенных циклогексанонов были достигнуты различные уровни диастереоселективности в зависимости от этих заместителей. Алкил- и арил-4-замещенные циклоалканоны в основном образуют диастереомер с *транс*-расположением заместителей, диастереоселективность меняется на *цис*-, когда алкильный заместитель замещен силокси- или алкоксигруппами [91].

**Рисунок 1.31. Использование α-диазоэфиров в реакции с циклогексаноном и его аналогами**



Недавно был разработан метод энантиоселективного (*ee* 83-95%) проведения реакции с дизамещенными диазосоединениями, содержащими объемную сложноэфирную группу. Скрининг нескольких кислот Льюиса в присутствии лиганда на основе N,N'-диоксида (рисунок 1.32) показал, что Sc(OTf)3 является наиболее эффективным катализатором этого превращения. Как было показано, данный метод с использованием адамантил α-диазоэфира возможно применять для гомологизации α-арил- и α-метил-α-кетоэфиров с образованием четвертичного асимметрического центра [92].

**Рисунок 1.32. Энантиоселективная гомологизация с помощью α-диазокарбонильного соединения**



**2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

Спектры ЯМР 1H и 13C записаны на приборе Bruker Avance 400 с рабочей частотой 400.13 МГц на ядрах 1H и 100.61 МГц на ядрах 13C, соответственно; растворитель – CDCl3; в качестве внутреннего стандарта для спектров 1Н использовали сигнал остаточных протонов растворителя (δН 7.26), для спектров 13С – сигнал атомов углерода растворителя (δС 77.2). Константы спин-спинового взаимодействия в протонных спектрах измерены в приближении первого порядка. Для снятия масс-спектров использовался масс-спектрометр Bruker Maxis HRMS-ESI-qTOF (ионизация электроспреем). Температуры плавления измерены на приборе Stuart SMP50 Melting Point Apparatus.

**2.1 α-Диазо-γ-бутиролактон (1)**

К перемешиваемому раствору азида натрия (780 мг, 12 ммоль) и карбоната калия (2.21 г, 16 ммоль) в воде (12 мл) добавляли порциями 3-(хлорсульфонил)бензойную кислоту (1.76 г, 8 ммоль), а затем α-ацетил-γ-бутиролактон (768 мг, 6 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов. Продукт экстрагировали хлороформом (2 × 15 мл). Объединенные органические фазы сушили над хлоридом кальция и упаривали досуха, получая α-диазо-γ-бутиролактон (1) в виде желтого вязкого масла, которое медленно затвердевало при стоянии в холодильнике. Полученное вещество использовалось в дальнейших синтезах без дополнительной очистки. Выход 481 мг (72%). Температура плавления: 32.0–33.5 °C (в литературе [93] приводятся данные: 31 °C). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl3) соответствует литературным данным: δ 4.41–4.36 (м, 2H), 3.63–2.98 (м, 2H) м.д.

**2.2 1,4-Тиепан-6-он (3i)**

В колбе смешали этан-1,2-дитиол (2.22 г, 24 ммоль) с водным раствором гидроксида калия (2.65 г, 32 ммоль). После 30-минутного перемешивания при комнатной температуре раствор охлаждали до 0 °C и медленно добавляли раствор 1,3-дихлорацетона (3.00 г, 24 ммоль) в диэтиловом эфире (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и давали нагреться до комнатной температуры. Фазы разделяли, и водную фазу промывали диэтиловым эфиром (10 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха, получая 1,4-тиепан-6-он в виде желтого вязкого масла. Полученное вещество использовалось в дальнейших синтезах без дополнительной очистки. Выход 2.58 г (76%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl3) соответствует литературным данным [94]: δ 3.65 (с, 4H), 3.09 (с, 4H) м.д.

**2.3 Спироциклические соединения (4a-j)**

В высушенную и заполненную аргоном пробирку Шленка помещали α-диазолактон **1** (112 мг, 1.0 ммоль), циклический кетон **3a-j** (3.0 ммоль, 3 экв.) и сухой CH2Cl2 (2 мл). Смесь охлаждали до –78 °С и при перемешивании добавляли эфират трифторида бора (25 мкл, 0.2 ммоль, 0.2 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи, позволяя бане медленно нагреваться до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли CH2Cl2 (30 мл), промывали насыщенными растворами NaHCO3, NaCl и сушили над Na2SO4. После упаривания досуха при пониженном давлении остаток разделяли колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент указан отдельно в каждом случае), получая чистое соединение **4a-j**.

**2-Оксаспиро[4.6]ундекан-1,6-дион (4a)**

Элюент: этилацетат – *н*-гексан, 1:2. Желтая вязкая жидкость, выход 142 мг (78%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl3): δ 4.40 – 4.25 (м, 2H), 2.96 (дт, J = 11.7, 2.6 Гц, 1H), 2.86 (ддд, J = 12.8, 7.1, 4.3 Гц, 1H), 2.58 –2.47 (м, 1H), 2.36 – 2.27 (м, 1H), 2.04 – 1.77 (м, 5H), 1.67 – 1.44 (м, 2H), 1.34 – 1.21 (м, 1H) м.д. Спектр ЯМР 13C (101 МГц, CDCl3): δ 208.4, 175.7, 66.3, 60.4, 41.3, 34.3, 32.8, 30.3, 26.4, 25.4 м.д. HRMS-ESI (m/z): рассчитано для C10H14O3Na [M+Na]+: 205.0835; найдено: 205.0853.

**2-Окса-8-тиаспиро[4.6]ундекан-1,11-дион (4c)**

Элюент: этилацетат – *н*-гексан, 1:2. Коричневая вязкая жидкость, выход 172 мг (86%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl3): δ 4.35 (дд, J = 8.7, 5.4 Гц, 2H), 3.45 (ддд, J = 12.3, 7.7, 5.4 Гц, 1H), 3.08 (ддд, J = 14.8, 7.5, 2.6 Гц, 1H), 3.02 – 2.86 (м, 3H), 2.83 – 2.66 (м, 2H), 2.55 (ддд, J = 14.8, 9.8, 2.3 Гц, 1H), 2.19 (ддд, J = 15.2, 7.5, 2.8 Гц, 1H), 2.03 (дт, J = 12.9, 8.7 Гц, 1H) м.д. Спектр ЯМР 13C (101 МГц, CDCl3): δ 204.2, 175.0, 66.4, 60.2, 43.0, 36.2, 32.2, 28.0, 25.3 м.д. HRMS-ESI (m/z): рассчитано для C9H12O3SNa [M+Na]+: 223.0400; найдено: 223.0417.

**2,8-Диоксаспиро[4.6]ундекан-1,11-дион (4d)**

Элюент: этилацетат – *н*-гексан, 1:2. Желтое вязкое масло, выход 121 мг (66%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl3): δ 4.44 – 4.32 (м, 2H), 4.11 (ддд, J = 13.2, 6.6, 2.2 Гц, 1H), 3.96 (ддд, J = 12.2, 6.1, 4.3 Гц, 1H), 3.75 (ддд, J = 12.3, 8.8, 3.7 Гц, 1H), 3.64 (ддд, J = 13.1, 9.0, 1.9 Гц, 1H), 3.24 (ддд, J = 13.1, 8.8, 4.3 Гц, 1H), 2.88 (ддд, J = 12.9, 6.9, 4.0 Гц, 1H), 2.75 (ддд, J = 13.0, 6.2, 3.7 Гц, 1H), 2.60 (ддд, J = 15.7, 9.0, 2.2 Гц, 1H), 2.08 (дт, J = 12.9, 8.6 Гц, 1H), 1.94 (ддд, J = 15.7, 6.6, 1.9 Гц, 1H) м.д. Спектр ЯМР 13C (101 МГц, CDCl3); δ 205.4, 175.3, 68.0, 66.3, 66.1, 59.2, 45.2, 35.3, 33.1 м.д. HRMS-ESI (m/z): рассчитано для C9H12O4Na [M+Na]+: 207.0628; найдено: 207.0645.

**Этил-1,11-диоксо-2-окса-8-азаспиро[4.6]ундекан-8-каробксилат (4e)**

Элюент: этилацетат – *н*-гексан, от 1:3 до 1:2. Желтоватое вязкое масло, выход 153 мг (60%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl3, 40°C): δ 4.44 – 4.24 (м, 2H), 4.17 (к, J = 7.0 Гц, 1H), 3.80 (уш.с, 1H), 3.72 – 3.55 (м, 3H), 3.20 (уш.с, 1H), 2.90 (уш.с, 1H), 2.73 (уш.с, 1H), 2.47 – 2.28 (м, 1H), 2.05 (дт, J = 13.1, 8.5 Гц, 1H), 1.89 (уш.с, 1H), 1.28 (т, J = 7.1 Гц, 3H) м.д. Спектр ЯМР 13C (101 МГц, CDCl3, 40 °C): δ 204.5, 175.3, 155.6, 66.2, 61.9, 59.7, 43.6, 41.6, 34.5, 34.3, 32.5, 14.6 м.д. HRMS-ESI (m/z): рассчитано для C12H17NO5Na [M+Na]+: 278.0999; найдено: 278.1011.

**2-Оксаспиро[4.7]додекан-1,6-дион (4f)**

Элюент: этилацетат – *н*-гексан, 1:3. Коричневое вязкое масло, выход 82 мг (42%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl3): δ 4.35 – 4.31 (м, 2H), 3.23 (тд, J = 12.4, 3.6 Гц, 1H), 2.99 – 2.82 (м, 2H), 2.26 (ддд, J = 11.8, 5.4, 3.7 Гц, 1H), 2.04 (ддд, J = 11.8, 9.4, 5.9 Гц, 1H), 2.02 – 1.95 (м, 1H), 1.87 – 1.58 (м, 5H), 1.58 – 1.46 (м, 1H), 1.46 – 1.34 (м, 1H), 0.97 – 0.84 (м, 1H) м.д. Спектр ЯМР 13C (101 МГц, CDCl3, 40 °C): δ 210.5, 174.9, 66.8, 60.5, 37.3, 31.5, 30.3, 28.9, 25.4, 24.8, 24.1 м.д. HRMS-ESI (m/z): рассчитано для C11H16O3Na [M+Na]+: 219.0992; найдено: 219.0997.

***rel*-(5*R*,9*S*)-9-(*трет*-Бутил)-2-оксаспиро[4.6]ундекан-1,6-дион (4h)**

Элюент: этилацетат – *н*-гексан, от 1:10 до 1:2. Белое кристаллическое вещество, выход 221 мг (93%), m.p. 134.3–135.2 °C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl3): δ 4.43 – 4.28 (м, 2H), 3.09 (ддд, J = 13.1, 11.6, 2.4 Гц, 1H), 2.99 (ддд, J = 12.5, 7.5, 4.2 Гц, 1H), 2.49 (ддд, J = 11.5, 7.0, 1.9 Гц, 1H), 2.42 (дд, J = 14.8, 10.8 Гц, 1H), 2.16 – 2.05 (м, 2H), 2.01 – 1.936 (м, 2H), 1.41 – 1.34 (м, 1H), 1.31 – 1.22 (м, 1H), 0.89 (с, 9H), 0.90 – 0.79 (м, 1H) м.д. Спектр ЯМР 13C (101 МГц, CDCl3, 40°C): δ 208.4, 175.2, 66.6, 60.9, 52.4, 40.1, 34.4, 33.3, 32.3, 28.0, 27.7, 26.5 м.д. HRMS-ESI (m/z): рассчитано для C14H22O3Na [M+Na]+: 261.1461; найдено: 261.1455.

**2-Окса-7,10-дитиаспиро[4.7]додекан-1,12-дион (4i)**

Элюент: этилацетат – *н*-гексан, от 1:4 до 1:2. Светло-коричневое вязкое масло, выход 58 мг (25%). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl3): δ 4.34 (тд, J = 8.8, 4.1 Гц, 1H), 4.29 – 4.21 (м, 1H), 4.00 (д, J = 13.8 Гц, 1H), 3.84 (д, J = 15.0 Гц, 1H), 3.32 (д, J = 13.8 Гц, 1H), 3.21 – 3.04 (м, 4H), 1H), 3.02 (д, J = 15.0 Гц, 1H), 2.71 (ддд, J = 14.2, 6.8, 4.9 Гц, 1H), 2.11 (дт, J = 13.2, 8.4 Гц, 1H) м.д. Спектр ЯМР 13C (101 МГц, CDCl3, 40°C): δ 200.4, 173.5, 66.3, 62.3, 37.0, 34.9, 34.4, 33.3, 30.3 м.д. HRMS-ESI (m/z): рассчитано для C9H12O3S2Na [M+Na]+: 255.0120; найдено: 255.0126.

**2.4 Рентгеноструктурный анализ *rel*-(5*R*,9*S*)-9-(*трет*-бутил)-2-оксаспиро[4.6]ундекан-1,6-диона (4h)**

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов проводили на дифрактометре Agilent Technologies SuperNova HyPix3000 с монохроматическим CuKα-излучением. Температура кристалла поддерживалась равной 129 К во время сбора данных. Используя Olex2 [95], структура была решена с помощью программы решения структуры olex2.solve [96] с использованием Charge Flipping и уточнена с помощью пакета уточнения olex2.refine [96] с использованием минимизации Гаусса-Ньютона.

|  |
| --- |
|  |
| Identification code | ***4h*** |
| Empirical formula | C14H22O3 |
| Formula weight | 238.33 |
| Bond precision | C-C = 0.0018 Å |
| Wavelength | 1.54184 |
| Temperature/K | 100 |
| Space group | P 1 21/c 1 |
| a/Å | 11.9732(2) |
| b/Å | 10.7419(1) |
| c/Å | 11.1688(2) |
| α/° | 90 |
| β/° | 116.921(2) |
| γ/° | 90 |
| Volume/Å3 | 1280.81(4) |
| Z | 4 |
| ρcalcg/cm3 | 1.236 |
| μ/mm‑1 | 0.682 |
| F(000) | 521.6 |
| Hall group | -P 2ybc |
| h,k,lmax | 14,13,13 |
| Nref | 2514 |
| T Limits | Tmin=4.101 Tmax= 73.6850 |
| Data completeness | 0.991 |
| Theta(max) | 72.490 |
| R(reflections) | 0.0418( 2361) |
| wR2(reflections) | 0.1100( 2514) |
| S | 1.035 |
| Npar | 157 |
| **CCDC** | **1907560** |

**3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Учитывая вариативность реакций внедрения диазосоединений по углерод-углеродной связи субстрата, отсутствие ранее описанных примеров реакции Бюхнера-Курциуса-Шлоттербека с участием циклических α-диазокарбонильных соединений можно связать с тем фактом, что большинство из них имеют 1,3-дикарбонильную группировку и, следовательно, являются недостаточно нуклеофильными, чтобы претерпевать присоединение к карбонильной группе кетона. Циклические α-диазомонокетоны также, в целом, недостаточно реакционноспособны в отношении кетонных субстратов, что было подтверждено предварительными опытами, проведенным ранее в нашей научной группе. В свете этих рассуждений подходящим типом циклических α-диазокарбонильных реагентов для реакции Бюхнера-Курциуса-Шлоттербека, по-видимому, являются α-диазолактоны (учитывая большое количество примеров в литературе по вовлечению эфиров α-диазокарбоновых кислот в эту реакцию (см. Литературный обзор, раздел «Реакции формального внедрения в связи С-С и С-Н кетонов и альдегидов с участием диазосоединений»).

Ранее описанный α-диазо-γ-бутиролактон (**1**) был синтезирован нами из соответствующего коммерчески доступного α-ацетилпроизводного (**2**), используя описанный ранее SAFE-протокол диазопереноса с деацетилированием без предварительного получения сульфонилазида [56] (рисунок 2.1), что позволяет выделить продукт безопасно и с хорошим выходом.

**Рисунок 2.1. Получение α-диазо-γ-бутиролактона по методу SAFE.**



Затем мы обратились к исследованию реакции формального внедрения лактона **1** в связь С–С циклических кетонов **3** с размером цикла от пяти до восьми звеньев. Большинство используемых циклических кетонов являются коммерчески доступными и имелись в нашем распоряжении (рисунок 2.2). Один из кетонов (**3i**) был получен из доступных реагентов по стандартной методике (рисунок 2.3)**.**

**Рисунок 2.2. Кетоны 3a-3j**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

**Рисунок 2.3. Получение кетона 3i.**



На начальном этапе нами был предпринят поиск оптимальных условий проведения целевых реакций. В качестве модельной мы выбрали реакцию диазолактона **1** с циклогексаноном (**3а**), которую проводили в присутствии субстехиометрических количеств кислот Льюиса, обычно используемых для реакций внедрения диазосоединений (см. Литератуный обзор, раздел «Реакции формального внедрения в связи С-С и С-Н кетонов и альдегидов с участием диазосоединений»). Было обнаружено, что желаемая спироциклизация действительно имела место (в реакции получалось соединение **4а**) (таблица 2.1).

**Таблица 2.1. Скрининг кислот Льюиса в реакции 1 с циклогексаноном 3а**.



|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Кислота Льюиса | Количество | Растворитель | Температура | Выход **4a** (%) |
| 1 | Sc(OTf)3 | 50 mol% | MeCN | 5 ºC | 78 |
| 2 | TiCl4 | 20 mol% | CH2Cl2 | –78 ºC | 73 |
| 3 | BF3∙OEt2 | 20 mol% | CH2Cl2 | –78 ºC | 78 |

Учитывая доступность и дешевизну эфирата трифторида бора по сравнению с трифлатом скандия, мы выбрали первый для проведения дальнейших исследований влияния структуры циклического кетона на результат реакции. Набор циклических кетонов (**3a-j**) был введен нами в реакцию с диазолактоном в выбранных условиях (таблица 2.1, №3). Результаты этих синтезов представлены в таблице 2.2.

**Таблица 2.2.** **Исследование спироциклизации Бюхнера-Курциуса-Шлоттербека диазолактона 1 с циклическими кетонами 3.**



|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

*a* Получена сложная смесь продуктов, которую не удалось эффективно разделить.

*b* Один диастереомер; относительная конфигурация подтверждена рентгеноструктурным анализом.

*c*Получена сложная смесь продуктов; ни ожидаемый, ни региоизомерный продукт не были обнаружены с помощью спектроскопии 1Н ЯМР.

Большинство соединений **4** являются маслообразными веществами. Их строение и состав подтверждены данными спектроскопии ЯМР и масс-спектроскопии высокого разрешения. Диастереотопность протонов метиленовых групп вследствие наличия асимметрического атома углерода хорошо видна в спектре ПМР, где наблюдаются сигналы в виде ддд с большими КССВ (*J* = 11-15 Гц), характерными для взаимодействия геминальных протонов. Наиболее слабопольные сигналы при δ 4.2-4.4 м.д., очевидно, принадлежат протонам, соседним с атомом кислорода в лактонном цикле. Наличие карбонильных групп подтверждается соответствующими сигналами атомов углерода при δ ≈ 200-210 (C=O) и 173-176 (COO) м.д. в спектрах ЯМР 13С. Узловой атом спироциклической структуры имеет практически постоянное положение в спектрах ЯМР 13С всех продуктов при δ ≈ 66 м.д.

Весьма примечательной является диастереоселективность, наблюдаемая в реакции с 4-*трет*-бутилциклогексаноном (**3h**): один диастереомер был получен с отличным выходом (93%), его относительная конфигурация была подтверждена рентгеноструктурным анализом. Наблюдаемая диастереоселективность может быть объяснена, с одной стороны, наличием объемной *трет*-бутильной группы, фиксирующей ту конформацию циклогексанового кольца, в которой она располагается экваториально, и, с другой стороны, определенными стереоэлектронными требованиями для согласованного 1,2-алкильного сдвига и SN2-подобного вытеснения молекулы азота. Последнее более вероятно в исходной конформации аддукта (**5**), наиболее предпочтительной с электростатической точки зрения (рисунок 2.4).

**Рисунок 2.4. Механистическое обоснование формирования единственного диастереомера соединения 4h** (тепловые эллипсоиды показаны с вероятностью 50%).

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

Попытка использования циклопентанона (**3b**) в этой реакции не увенчалась успехом. Это может быть объяснено эффектом внутреннего напряжения, которое возникает в результате изменения напряжений в цикле при переходе от тетраэдрического к тригональному состоянию одного из атомов углерода, составляющего цикл [97]. На первой стадии процесса при присоединении диазолактона к кетону происходит изменение окружения карбонильного атома углерода с тригонального на тетраэдрическое. Для малых циклов (вплоть до циклопентанонов) это приводит к росту напряжения, связанного с заслонением, и, таким образом, реакция для пятичленных кетонов **3b,j** идёт труднее, чем для шестичленных **3а,c-e,h**. Как следует из литературного обзора, этот фактор не является определяющим для трех- и четырехчленных циклов, реакционная способность которых, очевидно, увеличена за счет большой выгоды, связанной со снятием напряжения при расширении цикла. Уменьшение выходов продуктов при переходе от шести- к семи- (**3f,i**) и далее к восьмичленным (**3g**) циклическим кетонам может быть объяснено тем же внутренним напряжением, которое появляется, в данном случае, из-за увеличения невыгодных трансаннулярных взаимодействий при переходе от тригонального к тетраэдрическому углероду [97].

Еще одним изученным циклическим кетоном, не вступающим в рассматриваемую реакцию, является α-тетралон **3k** (рисунок 2.5). Сопряжение с ароматическим кольцом дезактивирует карбонильную группу, уменьшая ее электрофильность.

**Рисунок 2.5. Сопряжение в молекуле α-тетралона**



Реакции с некоторыми кетонами (**3b-3e**) были продублированы нами с использованием трифлата скандия в качестве альтернативной кислоты Льюиса с целью возможного улучшения выхода, полученного с BF3∙OEt2. Оказалось, что эти реакции в присутствии Sc(OTf)3 не дают ожидаемого продукта спироциклизации, а получаются лишь сложные смеси, не поддающиеся анализу.

**ВЫВОДЫ**

1. Циклический α-диазокетон (α-диазо-γ-бутиролактон) может быть вовлечен в реакцию Бюхнера-Курциуса-Шлоттербека с циклическими кетонами с целью расширения их цикла и получения спироциклических соединений.
2. Размер цикла кетона оказывает влияние на легкость протекания реакции: наилучшие результаты получены для шестичленных кетонов, тогда как для пяти- и восьмичленных кетонов образование целевых продуктов не было зафиксировано.
3. Для кетона, имеющего объёмный заместитель (4-*трет*-бутилциклогексанон), возможно образование единственного диастереомера спироциклического продукта, обусловленное, вероятно, стерическими факторами.

**БЛАГОДАРНОСТИ**

Мы благодарим ресурсные центры «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и «Рентгенодифракционные методы исследования» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета за получение аналитических данных.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] M. Regitz, G. Maas. *Diazo Compounds — Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, 1986.

[2] M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, 1998.

[3] a) A. Padwa, K. E. Krumpe. *Tetrahedron.* **1992**, *48*, 5385 – 5453; b) A. Padwa, M. D. Weingarten. *Chem. Rev*. **1996**, *96*, 223 – 269; c) M. P. Doyle, D. C. Forbes. *Chem. Rev*. **1998**, *98*, 911 – 935; d) H. M. L. Davies, R. E. Beckwith. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 2861 – 2903; e) A. G. H. Wee. *Curr*. *Org. Synth*. **2006**, *3*, 499 – 555; f) V. F. Ferreira. *Curr. Org. Chem*. **2007**, *11*, 177 – 193.

[4] a) M. Regitz, H. Heydt. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. Wiley, New York, 1984, pp. 393 – 558; b) G. Maas. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 59: Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products*, Wiley, New York, 2002, pp. 539 – 621.

[5] N. R. Candeias, R. Paterna, P. M. P. Gois. *Chem. Rev*. **2016**, *116*, 2937 – 2981.

[6] Z. Wang, *Büchner-Curtius-Schlottenbeck reaction.* *Comprehenive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc., 2010.

[7] E. J. Kontorowski, M. J. Kurth. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 4317.

[8] H. von Pechmann. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1895**, *28*, 855–861.

[9] V. Meyer. *Monatsh. Chem.* **1905**, *26*, 1295.

[10] B. Bandgar, S. Pandit, V. Sadavarte. *Green Chem.* **2001**, *3*, 247–249.

[11] Y. Zheng, C. M. Tice, S. B. Singh. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2014**, *24*, 3673.

[12] Z. Zhang, J. Wang. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 6577 – 6605.

[13] G. Maas. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 8186 – 8195.

[14] T. G. Archibald, D.-S. Huang, M. H. Pratton, J. C. Barnard (Aerojet-General Corporation, Rancho Cordova, CA), US5817778, 1998.

[15] T. Ye, M. A. McKervey. *Chem. Rev*. **1994**, *94*, 1091-1160.

[16] T. L. Holton, H. Shechter. *J*. *Org. Chem*. **1995**, *60*, 4725 – 4729.

[17] M. I. Javed, M. Brewer. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 1789 – 1792.

[18] M. E. Furrow, A. G. Myers. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 12222 –12223.

[19] T. Curtius. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1883**, *16*, 2230.

[20] a) F. Anrdt, B. Eistert, W. de Part. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1927**, *60B*, 1364. b) F. Amdt, J. Amende. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1928**, *61B*, 1122. c) F. Arndt, B. Eistert, J. Amende. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1928**, *61B*, 1949.

[21] W. Bradley, R. Robinson. *J. Chem. Soc*. **1928**, 1310.

[22] D. Hauser, H. P. Sigg. *Helv.* *Chim. Acta.* **1967**, *50*, 1327.

[23] a) N. E. Searle. *Organic Syntheses*. Wiley: New York, 1963, vol. IV, p. 424. b) N. Takamura, T. Mizoguchi, K. Koga, S. Yamada. *Tetrahedron.* **1976**, *31*, 227.

[24] M. Nishimura, H. Nakada, S. Tabase, A. Katayama, T. Goto, H. Tanaka, M. J. Hashimoto. *Antibiotics.* **1989**, *42*, 549.

 [25] T. Ye, M. A. McKervey. *Chem. Rev*. **1994**, *94*, 1091-1160.

[26] G. R. Pettit, P. S. Nelson. *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 1282.

[27] a) B. Zwanenburg, L*.* Thijs. *Tetrahedron Lett*. **1974**, *9*, 2459. b) L. Thijs, F. L. M. Smeets, P. J. M. Gillissen, J. Harmsen, B. Zwanenburg. *Tetrahedron.* **1980**, *36*, 2141.

[28] T. Ye, M. A. McKervey. *Tetrahedron.* **1992**, *48*, 8007.

[29] A. L. Wilds, A. L. Meader. *J. Org. Chem*. **1948**, *13*, 763.

[30] E. Aller, P. Molina, A. Lorenzo. *Synlett.* **2000**, 526 – 528.

[31] M. M. Bio, G. Javadi, Z. J. Song. *Synthesis.* **2005**, 19 – 21.

[32] a) B. Eistert, M. Regitz, G. Heck, H. Schwall. *Methoden Org. Chemie (Houben-Weyl)*. Thieme, Stuttgart, 1968, vol. 10/4, pp. 473 – 893; b) M. Bohshar, J. Fink, H. Heydt, O. Wagner, M. Regitz. *Methoden Org. Chemie (Houben-Weyl)*. Thieme, Stuttgart, 1990, vol. E14b, pp. 961 – 1371; c) H. Heydt. *Science of Synthesis*. Thieme, Stuttgart, 2004, vol. 27, pp. 843 – 915.

[33] a) N. Jiang, J. Wang. *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 1285 – 1287; b) F. Xiao, Y. Liu, J. Wang. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 1147 – 1149; c) P. R. Likhar, S. Roy, M. Roy, M. S. Subhas, M. Lakshmi Kantam. *Synlett.* **2008**, 1283 – 1286; d) R. Varala, R. Enugala, S. Nuvula, S. R. Adapa. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 877 – 880; e) K. Hasegawa, S. Arai, A. Nishida. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 1390 – 1401; f) K. Hasegawa, N. Kimura, S. Arai, A. Nishida. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 6363 – 6368; g) M. Lakshmi Kantam, L. Chakrapani, T. Ramani. *Tetahedron Lett*. **2007**, *48*, 6121 – 6123; h) M. Lakshmi Kantam, V. Balasubrahmanyam, K. B. Shiva Kumar, G. T. Venkanna, F. Figueras. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1887 – 1890.

[34] a) W. Yao, J. Wang. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 1527 – 1530; b) B. M. Trost, S. Malhotra, B. A. Fried. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 1674 – 1675.

[35] a) P. Li, M. M. Majireck, I. Korboukh, S. M. Weinreb. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 3162 – 3164; b) M. O. Erhunmwunse, P. G. Steel. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 8675 – 8677.

[36] a) E. J. Corey, A. G. Myers. *Tetrahedron Lett*. **1984**, *25*, 3559 – 3562.; b) A. Ouihia, L. René, J. Guilhem, C. Pascard, B. Badet. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 1641 – 1642.

[37] a) M. Regitz. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, *6*, 733; b) M. Regitz. *Synthesis.* **1972**, 351 – 373.

[38] R. L. Danheiser, R. F. Miller, R. G. Brisbois, S. Z. Park. *J. Org. Chem*. **1990**, *55*, 1959.

[39] D. F. Taber, R. B. Sheth, P. V. Joshi. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 2851 – 2854.

[40] A. M. P. Koskinen, L. Muñoz. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1990**, 652 – 653.

[41] A. Benalloum, C. Villemin. *Synth. Commun*. **1989**, *19*, 2667.

[42] V. V. Popic, S. M. Korneev, V. A. Nikolaev, I. K. Korobitsyna. *Synthesis.* **1991**, 195 – 198.

[43] Y. K. Rao, M. Nagarajan. *Indian J. Chem*., *Sect. B.* **1986**, *25*, 735 – 737.

[44] H. Ledon. *Synthesis.* **1974**, 347 – 348.

[45] L. Lombardo, N. L. Mander. *Synthesis.* **1980**, 368 – 369.

[46] D. B. Ramachary, V. V. Narayana, K. Ramakumar. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 2704 – 2709.

[47] H. M. L. Davies, W. R. Cantrell, Jr., K. R. Romines, J. S. Baum. *Org. Synth*. **1992**, *70*, 93 – 100.

[48] H. M. L. Davies, R. J. Townsend. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 6595 – 6603.

[49] H. M. L. Davies, T. J. Clark, H. D. Smith. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 3817 – 3824.

[50] D. F. Taber, N. Tian*. J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 3307 – 3310.

[51] W. von E. Doering; C. H. DePuy. *J. Am. Chem. Soc*. **1953**, *75*, 5955 – 5957.

[52] G. G. Hazen, L. M. Weinstock, R. Connell, F. W. Bollinger. *Synth. Commun*. **1981**, *11(12)*, 947.

[53] D. F. Taber, R. E. Ruckle, Jr., M. J. Hennessy. *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 4077 – 4078.

[54] A. M. Harned, W. M. Sherrill, D. L. Flynn, P. R. Hanson. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 12093 – 12099.

[55] E. D. Goddard-Borger, R. V. Stick. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 3797 – 3800.

[56] D. Dar’in, G. Kantin, M. Krasavin. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5239 – 5242.

[57] A. J. Hubert, A. F. Noels, A. J. Anciaux, P. Teyssie. *Synthesis.* **1976**, 600 − 602.

[58] P. Panne, J. M. Fox. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 22 − 23.

[59] S. E. Reisman, R. R. Nani, S. Levin. *Synlett.* **2011**, *2011*, 2437 − 2442.

[60] H. Pellissier. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 1509 − 1555.

[61] a) D. Gillingham, N. Fei. *Chem. Soc. Rev*. **2013**, *42*, 4918−4931; b) S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou. *Acc. Chem. Res*. **2012**, *45*, 1365 − 1377.

[62] W. Kirmse. *Eur. J. Org. Chem*. **2002**, *2002*, 2193 − 2256.

[63] O. Silberrad, C. S. Roy. *J. Chem. Soc., Trans*. **1906**, *89*, 179 − 182.

[64] J. Kaschel, T. F. Schneider, D. B. Werz. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2012**, *51*, 7085 − 7086.

[65] V. K.-Y. Lo, Z. Guo, M. K.-W. Choi, W.-Y. Yu, J.-S. Huang, C.-M. Che. *J. Am. Chem. Soc*. **2012**, *134*, 7588 − 7591.

[66] Y. Zhang, J. Wang. *Eur. J. Org. Chem*. **2011**, *2011*, 1015 − 1026.

[67] X. Cui, X. Peter Zhang. *Cobalt-Mediated Carbene Transfer Reactions. In Contemporary Carbene Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc., 2013, pp. 491−525.

[68] M. Ichinose, H. Suematsu, T. Katsuki. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2009**, *48*, 3121 − 3123.

[69] Y. Zhang, J. Wang. *Chem. Commun*. **2009**, *45*, 5350 − 5361.

[70] C. D. Gutsche. *Org. React*. **1954**, *8*, 364 − 429.

[71] H. Meerwein, W. Burneleit. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B.* **1928**, *61*, 1840 − 1847.

[72] A. Srikrishna, D. B. Ramachary. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1605 − 1606.

[73] D. C. Moebius, J. S. Kingsbury. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 878 – 879.

[74] A. Padwa, S. F. Hornbuckle, Z. Zhang, L. Zhi. *J. Org. Chem*. **1990**, *55*, 5297 – 5299.

[75] C. R. Holmquist, E. J. Roskamp. *J. Org. Chem*. **1989**, *54*, 3258 – 3260.

[76] S. D. Rychnovsky, D. E. Mickus. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 2732 – 2736.

[77] C. R. Holmquist, E. J. Roskamp. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4991 – 4994.

[78] D. C. Moebius, V. L. Rendina, J. S. Kingsbury. *Top. Curr. Chem*. **2014**, *346*, 111 − 162.

[79] H. O. House, E. J. Grubbs, W. F. Gannon. *J. Am. Chem. Soc*. **1960**, *82*, 4099 − 4106.

[80] A. P. Marchand, S. P. Reddy, D. Rajapaksa, C.-T. Ren, W. H. Watson, R. P. Kashyap. *J. Org. Chem*. **1990**, *55*, 3493.

[81] Wovkulich, P. M. *Skeletal Reorganizations: Chain Extension and Ring Expansion. Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon: Oxford, 1991, pp 844 − 861.

[82] E. Leemans, M. D’hooghe, N. De Kimpe. *Chem. Rev*. **2011**, *111*, 3268 – 3333.

[83] D. W. Adamson, J. Kenner. *J. Chem. Soc*. **1939**, 181 − 189.

[84] T. Bug, M. Hartnagel, C. Schlierf, H. Mayer. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4068 − 4076.

[85] M. S. Kharasch, T. Rudy, W. Nudenberg, G. Büchi. *J. Org. Chem*. **1953**, *18*, 1030 − 1044.

[86] U. Schöllkopf, H. Frasnelli. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1970**, *9*, 301 − 302.

[87] W. L. Mock, M. E. Hartman. *J. Org. Chem*. **1977**, *42*, 459 − 465.

[88] S. W. Baldwin, N. G. Landmesser. *Synth. Commun*. **1978**, *8*, 413 − 419.

[89] W. T. Tai, E. W. Warnhoff. *Can. J. Chem*. **1964**, *42*, 1333 − 1340.

[90] K. Nagao, M. Chiba, S.-W. Kim. *Synthesis.* **1983**, 197 − 199.

[91] T. Hashimoto, Y. Naganawa, K. Maruoka. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 6614 − 6617.

 [92] W. Li, X. Liu, F. Tan, X. Hao, J. Zheng, L. Lin, X. Feng. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2013**, *52*, 10883 − 10886.

[93] E. S. Sattely, S. J. Meek, S. J. Malcolmson, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 943 – 953.

[94] M. Rittmeier, S. Dechert, S. Demeshko, F. Meyer. *Z. Anorg. Allg. Chem*. **2013**, *639*, 1445 – 1454.

[95] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann. *J. Appl. Cryst*. **2009**, *42*, 339 – 341.

[96] L. J. Bourhis, O. V. Dolomanov, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann. *Acta Cryst*. **2015**, *A71*, 59 – 75.

[97] M. B. Smith, J. March. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. Wiley-VCH, Weinheim, 2000.