

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Інститут високих технологій

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

д.х.н., професор Ігор Володимирович Комаров

Протокол №____засідання кафедри

Від «__»_____2021 року

**Синтез моно- і біфункціональних біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та
біспіро(3,0,3,1)циклононанів**

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студента напряму підготовки 102 «Хімія»

Пашко Михайла Олександровича

Науковий керівник, доцент кафедри
супрамолекулярної хімії, д. х. н.

Рябухін С.В.

Оцінка захисту роботи

Київ - 2021 р.

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка до дипломної роботи «Синтез моно- і біфункціональних біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів»: 47 сторінок, 44 рисунка, 26 використаних джерел, додатків.

Об'єкт дослідження – біспіро(2,0,3,1)циклооктани та біспіро(3,0,3,1)циклононани.

Мета дипломної роботи – дослідити та оптимізувати методи отримання функціоналізованих біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів.

Методи дослідження – спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H , ^{19}F , органічний синтез, мас-спектрометрія.

Предмет дослідження – Синтез біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів з різними функціональними групами.

Матеріали дипломної роботи рекомендується використовувати під час проведення наукових досліджень і в практичній діяльності хіміків для вивчення біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів з різними функціональними групами та їх подальшого використання для синтезу білдинг блоків у розробці лікарських засобів.

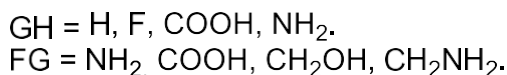
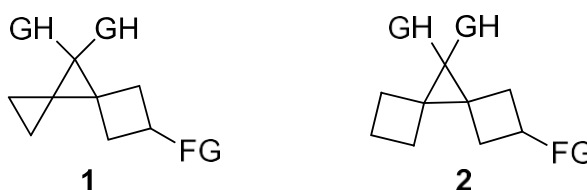
Зміст

Вступ.....	4
Розділ 1. Огляд літератури	6
1.1 Способи отримання каркасу біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів.....	6
1.2 Вибір методів функціоналізації	11
Розділ 2. Обговорення експериментальних даних.....	15
2.1 Ретросинтетичний підхід до синтезу біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(2,0,3,1)циклононанів	15
2.2 Дослідження варіантів подальшої функціоналізації	19
Розділ 3. Експериментальна частина	22
3.1 Методики проведення синтезу біспіро(2,1,3)циклооктанів та біспіро(3,1,3)циклононанів.....	22
3.2 Методики проведення функціоналізації.....	24
Висновки	30
Додатки	31
Список використаних джерел	44

Вступ

Органічні сполуки з жорстким структурним каркасом та малими циклами завжди були цікавими об'єктами для досліджень. Також такі молекули, за наявності функціональних груп, цікаві з точки зору медичної хімії як структурні компоненти(білдінг-блоки) для сполук з необхідною біологічною активністю.

Наша робота присвячена синтезу та подальшій функціоналізації біспіро(2,0,3,1)циклооктанів **1** та біспіро(3,0,3,1)циклононанів **2**.



Данні сполуки мають наявність жорсткого каркасу та малих циклів, а тому являються цікавими білдінг-блоками для потреб медичної хімії. Проте вони дуже погано описані у літературі, а біфункціональних зовсім немає. Перші дослідження даних сполук були у 1972 році^[1]. У літературі можна знайти менше ста посилань на біспіро(2,0,3,1)циклооктани та біспіро(3,0,3,1)циклононани, при цьому більшість з них не мають жодної функціоналізації та являють собою просто циклічні алкани. Через це ми вирішили дослідити можливість отримання білдінг-блоків на основі біспіро(2,0,3,1)циклооктанів **1** та біспіро(3,0,3,1)циклононанів **2**.

В даній роботі перед собою ми поставили наступні цілі:

- Розробити метод синтезу біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів.
- Перевірити можливість масштабування синтезу біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів для отримання кінцевих сполук в мультиграмових кількостях.

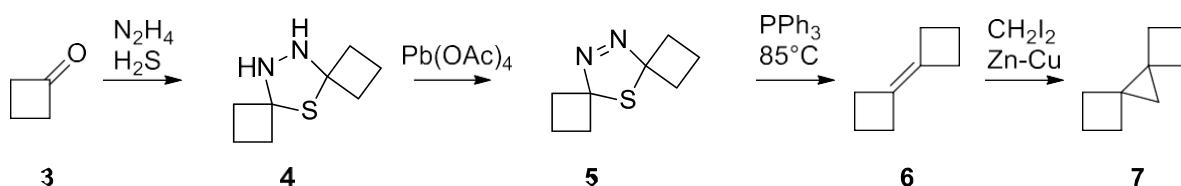
- Перевірити можливі варіанти подальшої функціоналізації отриманих сполук для дизайну та синтезу будівельних блоків для потреб медичної хімії.

Ключові слова: масштабування синтезу, білдинг-блоки, біспіро(2,0,3,1)циклооктани, біспіро(3,0,3,1)циклононани.

Розділ 1. Огляд літератури

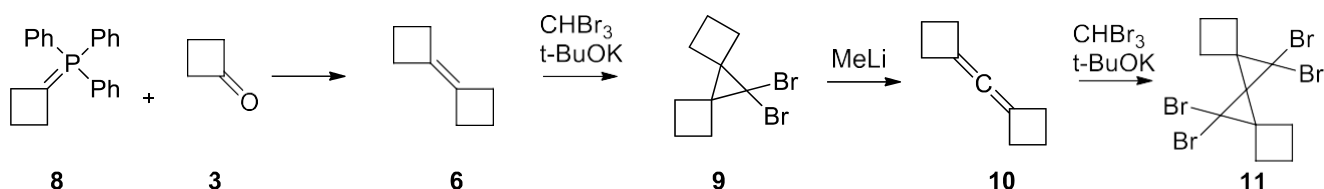
1.1 Способи отримання каркасу біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів

Вперше про синтез даних сполук було повідомлено у 1972 році^[1]. Авторам статті вдалося провести триступеневий синтез біспіро(3,0,3,1)циклононану, який потім циклопропанували з отриманням біспіро(3,0,3,1)циклононану **7**.



Реакція циклобутанону **3** з гіdraзином та сірководнем при -20°C приводила до утворення тіадіазолідину **4**, який при окисненні тетраацетатом свинцю при 0°C давав тіадіазолін **5**. Реакція **5** з Ph_3P при 85°C протягом 1 години приводила до утворення бажаного біциклобутилідену **6** у вигляді безбарвної рідини. Циклопропанування за Сімонсом-Сміттом у системі $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn-Cu}$ приводило до утворення біспіро(3,0,3,1)циклононану **7**.

Інша робота у якій було проведено синтез дибромбіспіро(3,0,3,1)циклононану **9** була присвячена синтезу біциклобутилідену **6**, 1,3-біс(триметилен)пропадієну **10** та 1,4-біс(триметилен)пропатриєну^[2]. Автори статті почали синтез з біциклобутилідену **6**, який було синтезовано за допомогою реакції Віттіга між циклобутаном **3** та фосфонієвим ілідом **8**.

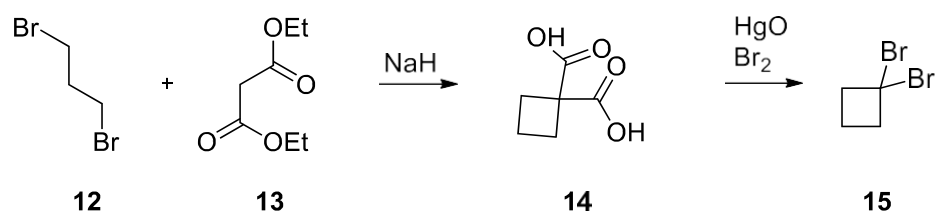


Дибромциклопропанування проводили у пентані з бромформом та трет-бутилатом калію при 0°C . При реакції сполуки **9** з метиллітієм утворювався аллен **10**, який потім при дибромциклопропануванні давав

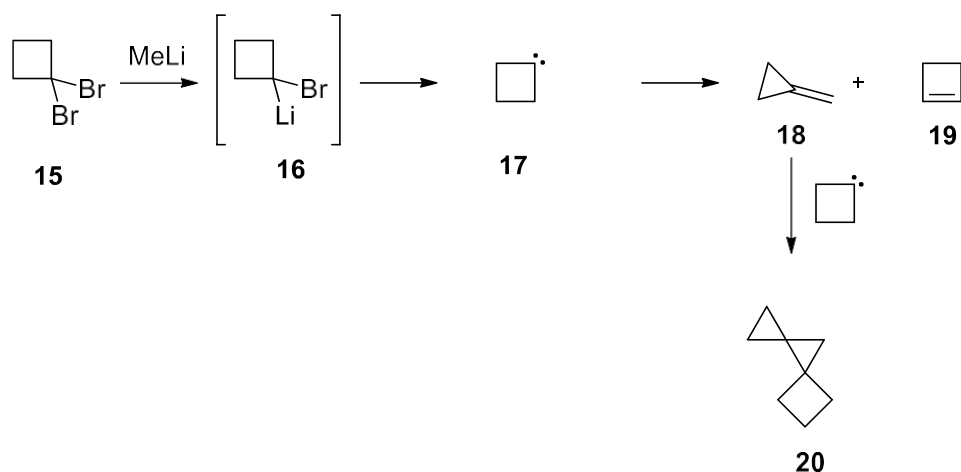
сполуку **11**. При реакції сполуки **11** з метилітєм утворювався відповідний аллен. Утворення алленів доказували за допомогою протонних та електронних спектрів.

Ці дві роботи мають однаковий підхід до синтезу біспіро(3,0,3,1)циклононанів за допомогою циклопропанування біциклобутилідену **6**. Стоїть відмітити що отримані сполуки не мали жодних функціональних груп у циклобутановому кільці, а це робить їх не дуже перспективними.

Біспіро(2,0,3,1)циклооктан змогли синтезувати вперше лише у 1986 році при дослідженні реакції циклобутіліденового карбену **17** з алкінами^[3]. Циклобутіліденовий карбен генерувався з сполуки **15** під дією метилітію в диетиловому естері при -35°C .

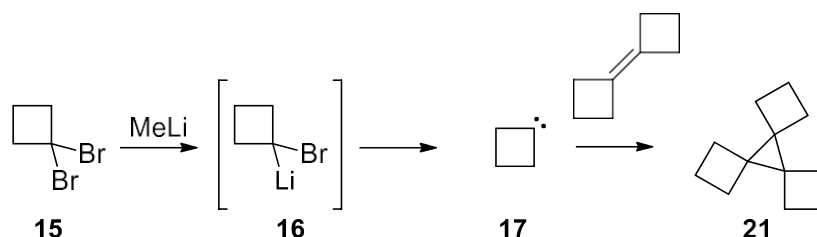


Дибромід **15** було синтезовано у декілька стадій з дибромпропану **12** та диетилмалонату. На першій стадій проводилось алкілювання диетилмалонату з наступною циклізацією та гідролізом, що призводило до утворення дикислоти **14**. За допомогою реакції Хунсдікера з дикислоти **14** було отримано дибромід **15**.



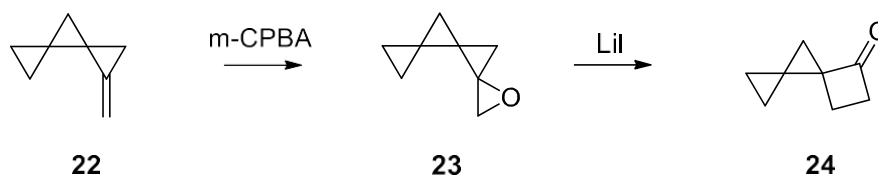
При дії метиллітію на дибромід **15** у результаті переметалювання один атом бромів заміщується на літій з утворенням сполуки **16**. Сполука **16** не є стабільною і в результаті альфа-елімінування утворює циклобутіліденовий карбен **17**. Автори статті добавляли цей карбен до різних алкінів та алкенів. Також вони перевіряли його стабільність і виявилось що з часом він перегрупується на алкени **18** та **19**. При взаємодії метиленциклопропану **18** з циклобутіліденовим карбеном утворювався біспіро(2,0,3,1)циклооктан **20**. Біспіро(2,0,3,1)циклооктан до виходу даної роботи ще ніколи не був синтезований. Нажаль такий синтез не дає можливості подальшої функціоналізації та має вихід менше 10%.

Циклобутіліденовий карбен використовували і для синтезу біспіро(3,0,3,1)циклононану у роботі присвяченій отриманню [3.4]-, [4.4]-, [5.4]- і [6.4]- ротанів^[4]. [3.4]- ротан **21** має у своїй структурі каркас біспіро(3,0,3,1)циклононану.



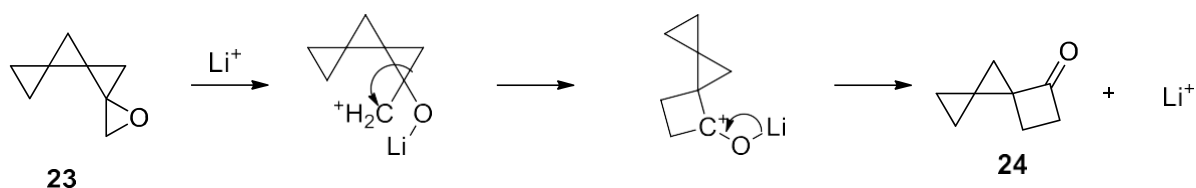
Циклобутіліденовий карбен генерували при температурі -78°C у діетиловому ефірі для того щоб він не перегрупувався раніше ніж прореагує з іциклобутиліденом. Після циклобутилювання було отримано сполуку **21** з виходом 30%.

Ще один підхід до синтезу біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів був описаний у 2002 році^[5].



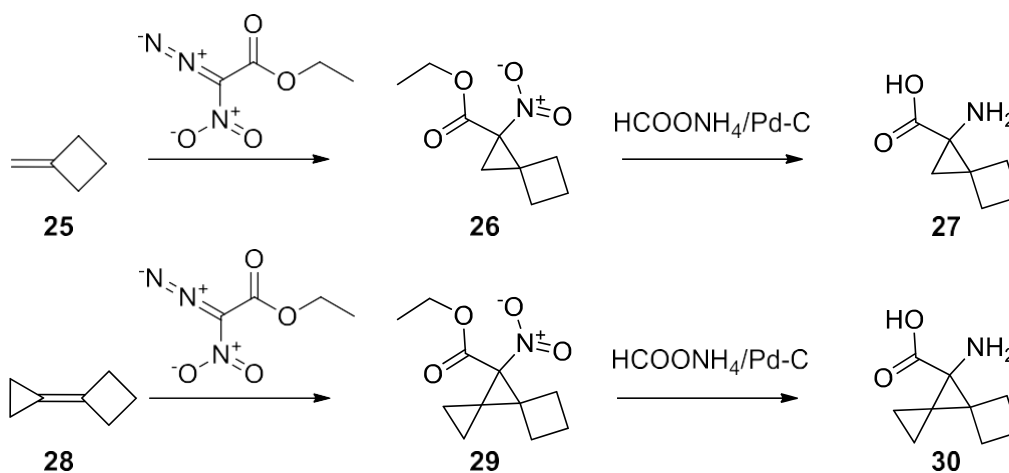
Автори статті стартували з алкену **22**, на першій стадії за допомогою епоксидування мета-хлорнадбензойною кислотою було отримано епоксид **23**.

Даний епоксид є доволі стабільним та витримує температуру до 300°C, проте за присутності катіонів літію він вступає у перегрупування з отриманням кетону **24**.



Автори статті дослідили механізм за яким протікає дане перегрупування. Спочатку катіон літію координується до атому кисню в епоксиді з утворенням карбкатиону, потім в результаті метильного здвигу з наступним відщепленням літію утворюється кетон **24**. Слід зазначити що дана сполука вже має перспективну функціональну групу у циклобутановому ядрі.

У 2003 році вийшла робота присвячена приєднанню етилнітродіазаоцетату до метиленциклобутану та біциклобутилідену^[6]. Автори статті отримали біфункціональний біспіро(3,0,3,1)циклононан у вигляді альфа-амінокислоти.

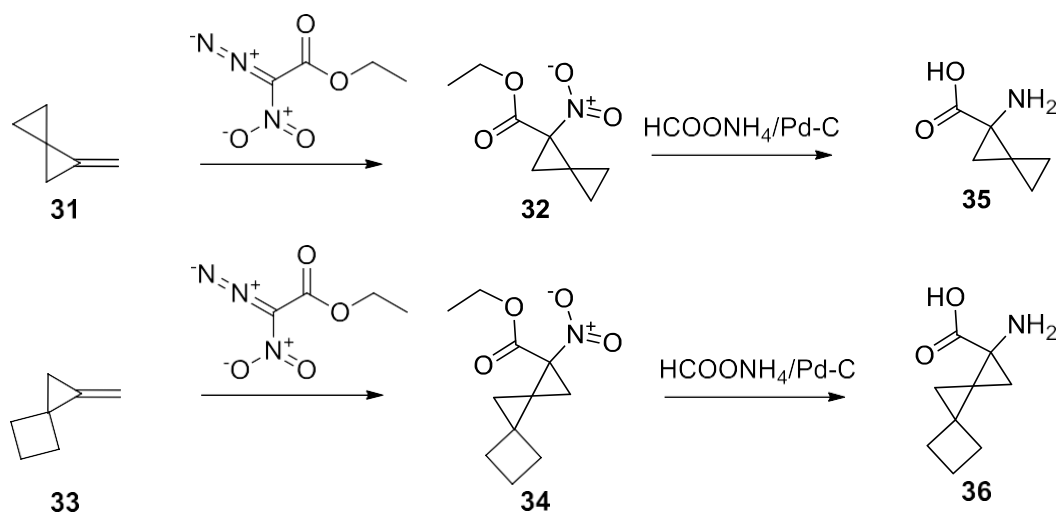


Циклоприєднання проводили у присутності дигідрату тетраацетату. Були отримані сполуки **26** та **29**, після чого їх відновлювали з форміатом амонію у присутності паладію адсорбованого на вугіллі. Таким чином були отримані амінокислоти **27** та **30**.

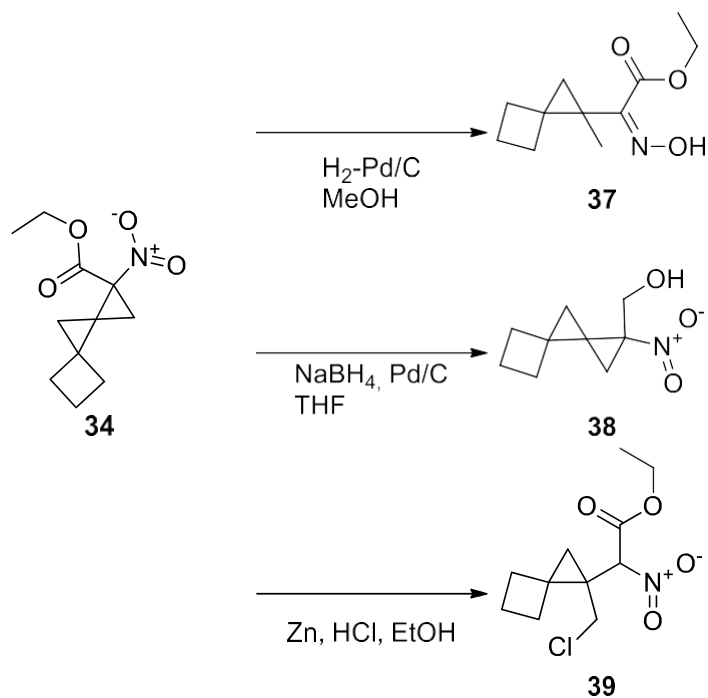
Данні сполуки були отримані з непоганими виходами. Оскільки в них є дві різні функціональні групи то вони вже можуть розглядатися як

перспективні білдинг-блоки. Проте стоїть відмітити що обидві функціональні групи знаходяться біля одного атому вуглецю.

Через три роки у 2006 році від цієї групи вийшла ще одна стаття про циклоприсоединення етилнітродіазаацетату^[7]. За допомогою аналогічного підходу була отримана амінокислота що містила каркас біспіро(2,0,3,1)циклооктану. Було отримано сполуки **32** та **34**, подальше відновлення котрих призводить до утворення амінокислот **35** та **36**.



Також автори статті перевірили стабільність отриманих сполук до реакцій відновлення.

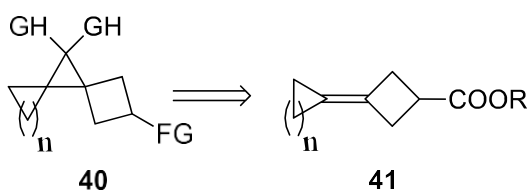


Каркас біспіро(2,0,3,1)циклооктану не витримає умов відновлення воднем на паладії адсорбованому на вугіллі та відновлення цинком з соляною кислотою в етанолі. У цих випадках проходило розкриття циклопропанового циклу.

На даний момент у літературі поки-що не має інших підходів до синтезу каркасів біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів. З аналізу літератури видно що майже всі методи базуються на циклоприєднанні карбенів до подвійного зв'язку. Можна звернути увагу що вся функціоналізація знаходиться в одному з циклічних кілець і у більшості прикладів це кільце циклопропану.

1.2 Вибір методів функціоналізації

Провівши аналіз методів синтезу каркасів біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів ми вирішили основною стадією у нашому підході зробити циклопропанування.



$n = 1, 2.$

$FG = \text{COOH}, \text{NH}_2, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{NH}_2.$

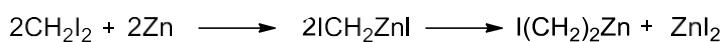
$GH = \text{H}, \text{F}, \text{COOH}, \text{NH}_2.$

Ми вирішили робити три способи циклопропанування, а саме: циклоприєднання дифлуорметиленового карбену з отриманням сполук з дифлуорциклопропаном, циклоприєднання метиленового карбену з отриманням сполук з циклопропаном та циклоприєднання діазоцетового естеру. Такий підхід дасть можливість отримати сполуки з функціональними групами як в циклопропановому кільці так і в циклобутановому. Ці методи циклопропанування досить часто зустрічаються у літературі.

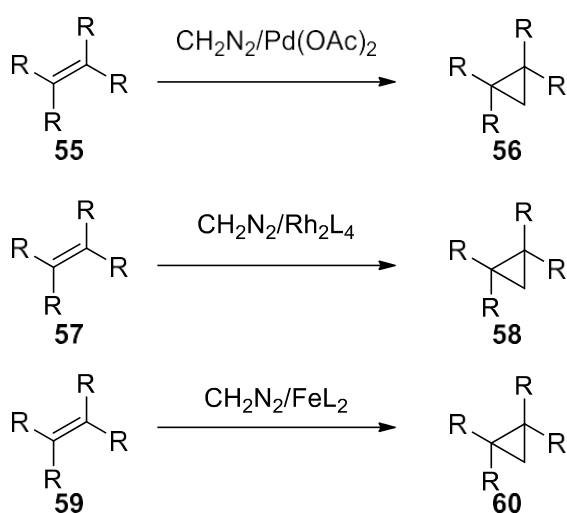
Циклопропанування з утворенням циклопропану у літературі можна знайти принципова два методи. Перший варіант це реакція Сімонса-

Смітта^[8,9,10,11]. В цих статтях вивчались межі застосування цієї реакції.

Механізм даної реакції до кінця не з'ясований, але було доведено що карбени можна виключити, і, ймовірно, буде задіяний металевий карбеноїд. Різні дослідницькі групи розробили варіанти циклопропануючого реагенту Сіммонса-Сміта шляхом заміни йодидного ліганду на атомі цинку сильно затримуючим електроном заміником.



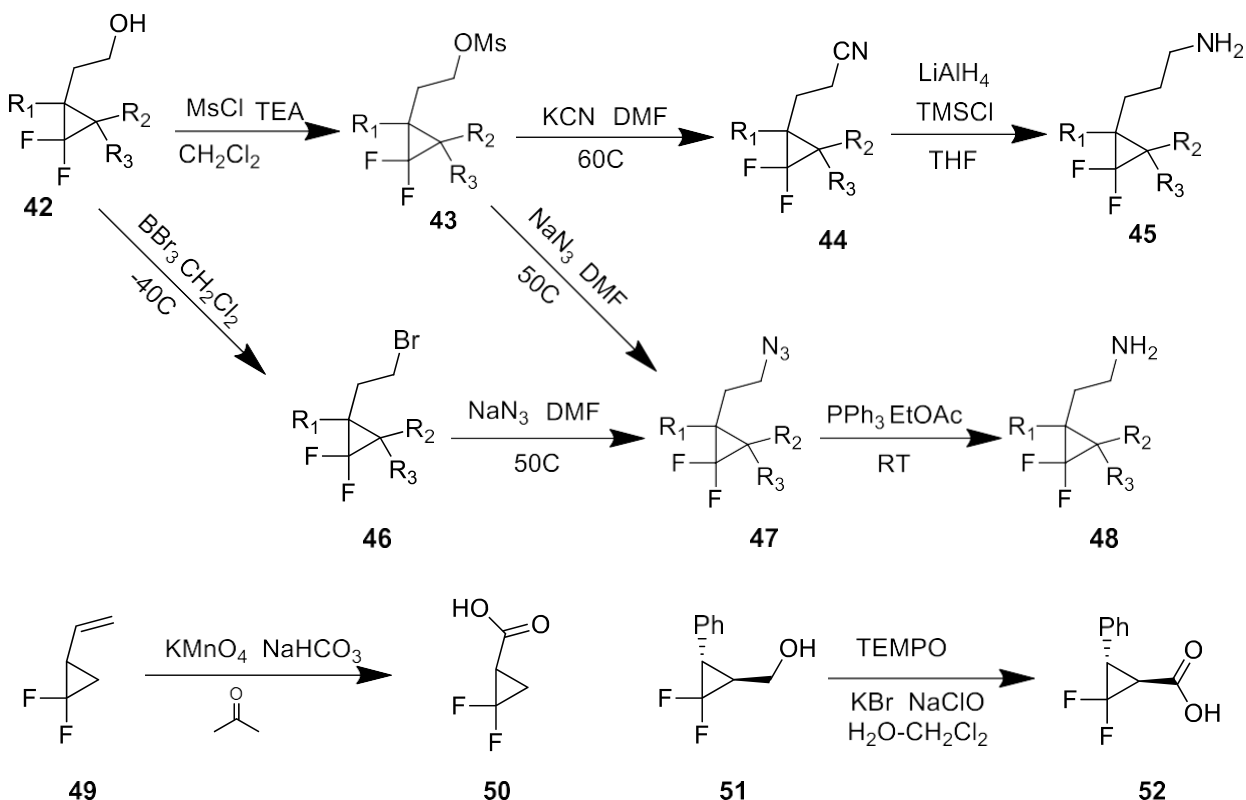
Другий метод полягає у використанні діазометану для циклопропанування^[12,13,14,15]. Така реакція каталізується солями перехідних металів, як правило використовують паладій, родій або залізо.



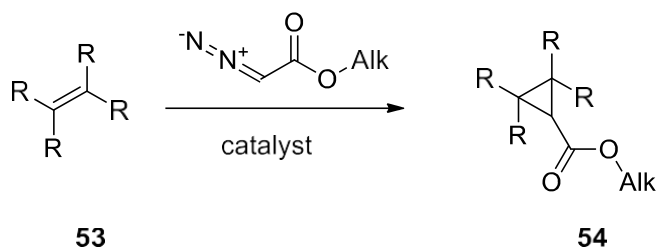
Наступна реакція завдяки котрій ми плануємо отримувати дифторпохідні біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів це дифторциклопропанування. На сьогоднішній день опублікована велика кількість методів дифторциклопропанування субстратів, що мають подвійний зв'язок^[16,17]. Нами був обраний метод дифторциклопропанування за допомогою реагенту Рупперта – Пракаша, такі умови являються доволі м'якими та гарно працюють на алкенах що не мають спряження з акцепторними замісниками.

Є багато посилань де перевіряють межі застосування цього методу^[18,19,20]. У даних роботах описана велика кількість реакцій з речовинами що містять дифторциклопропановий фрагмент. Такі сполуки легко витримуть м'які умови гідролізу естерні і нітрильної груп та зняття таких

захисних груп як Вос, Vz і кеталь. У роботі^[19] були описані функціональні перетворення гідроксильної групи в молекулах, що містять дифторциклопропановий фрагмент, а також можливість проведення перегрупування Курціуса. Дифторциклопропанове кільце також досить стійке до дії не надто сильних окисників.



Окрім циклопропанування діазометаном та дифторциклопропанування ми плануємо перевірити можливість циклопропанування діазооцтовим естером. Така реакція дасть можливість отримати біфункціональні біспіро(2,0,3,1)циклооктани та біспіро(3,0,3,1)циклононани з функціональними групами як в циклопропановому так і в циклобутановому циклах. Дана реакція дуже добре описана у літературі. Приєднання діазооцтового естеру можуть каталізувати сполуки перехідних металів таких як родій^[21,22], залізо^[23,24], осмій^[25] або кобальт^[26]. Діазооцтовий естер являється доволі стабільною сполукою і безпечний при роботі з ним якщо дотримуватись техніки безпеки.



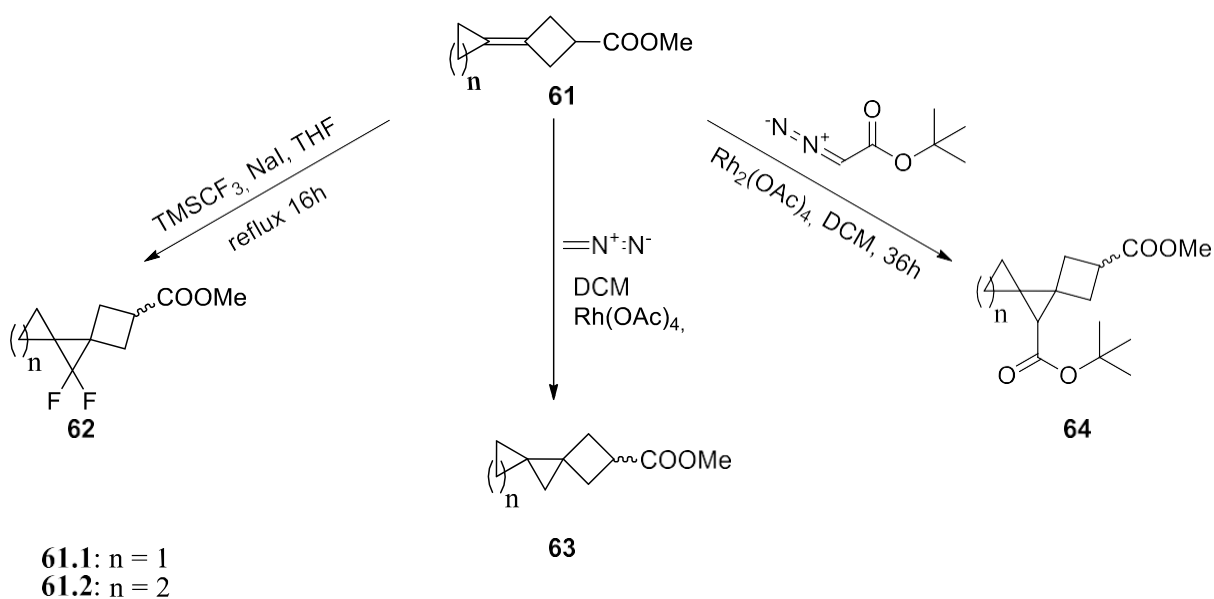
Таким чином ми плануємо розділити синтез біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклонанів на три основні частини. А саме з незаміщеним циклопропаном, з дифторциклопропаном та з карбоксилциклопропаном.

Розділ 2. Обговорення експериментальних даних

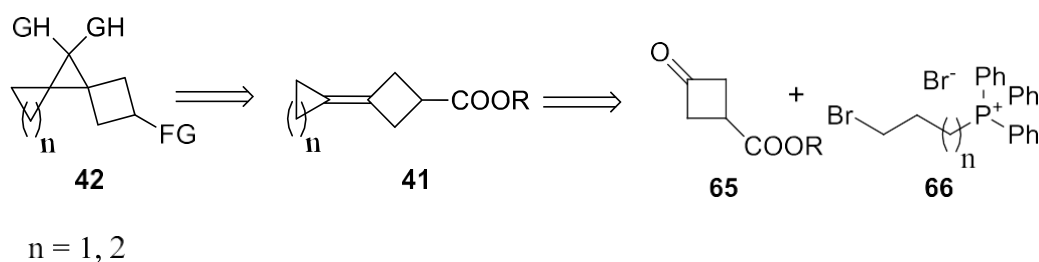
2.1 Ретросинтетичний підхід до синтезу біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(2,0,3,1)циклононанів

Здійснивши огляд літератури присвяченої вивченню біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів ми прийшли до висновку що треба детальніше дослідити можливість синтезу даних каркасів та білдінг-блоків на їх основі. Наша робота була розділена на дві частини. Перша частина присвячена тому щоб знайти оптимальний підхід до синтезу біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів в мультиграмових кількостях. Друга частина присвячена тому щоб дослідити стабільність даних каркасів в умовах подальшої функціоналізації.

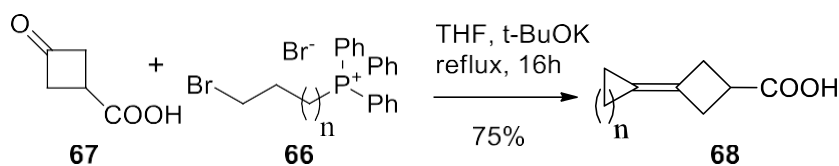
В основі нашого підходу до синтезу біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів лежить циклоприєднання карбенів до сполук **61.1** та **62.2**. Ми вирішили робити три способи циклопропанування, а саме: циклоприєднання дифлуорметиленового карбену з отриманням сполук з дифлуорциклопропаном **62**, циклоприєднання метиленового карбену з отриманням сполук з циклопропаном **63** та циклоприєднання діазоцетового естеру з отриманням сполук **64**.



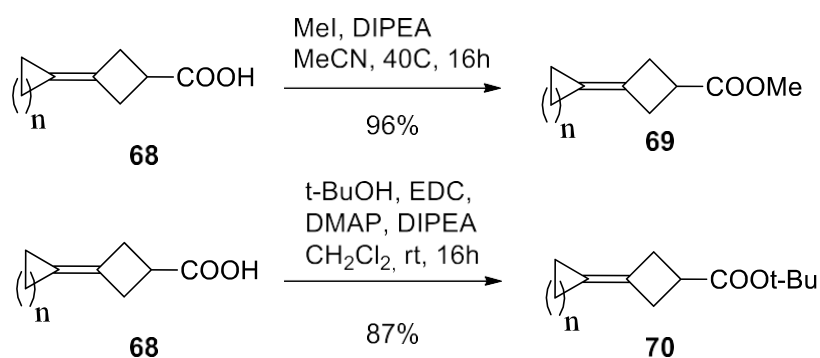
Естери **61** не є комерційно доступними, тому нам довелося розробити шлях їх синтезу. Загальна ретросинтетична схема синтезу заміщених біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів виглядає так:



Сполуки **41** треба було отримати в мультиграмових кількостях, оскільки це ключові інтермедіати для синтезу заміщених біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів. Отримання фосфонієвих солей ставилось у стандартних умовах для таких реакції, а саме кип'ятіння у толуолі трифенілфосфіну та дибромпропану і дибромбутану (відповідно **66.1** та **66.2**) з зворотнім холодильником. Продукт випадав у осад після чого був відфільтрований. З отриманням солей складнощey не виникало, а от реакція Віттіга з кетонами **65** не була описана. Спочатку ми намагались провести її на метиловому естері (R=Me), проте нам не вдалося підібрати умови щоб досягнути бажаного результату. Ми перевіряли варіанти постановки у толуолі та THF з t-BuOK, NaH, NaHMDS, у всіх випадках був низький вихід та утворювалося багато домішок. Після невдалих спроб провести реакцію Віттіга з кетоестером ми спробували провести її з кетокислотою. Нам вдалося підібрати оптимальні умови постановки та виділення, це кип'ятіння у THF з t-BuOK 16 годин. Оскільки ми отримували кислоти то їх було дуже зручно чистити кислотно-основною екстракцією. А вихід реакції складав 75%. Нам вдалося провести масштабування до отримання сполук **68.1** та **68.2** у кількостях 150+г з одного синтетичного підходу.

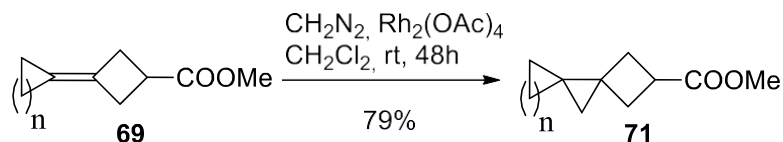


Для подальшої функціоналізації потрібно було захистити карбоксильну групу. Ми вирішили зробити метиловий та трет-бутиловий естери. Стандартна естерифікація в метанолі з тіонилхлоридом не дала бажаного результату, утворювалася суміш неідентифікованих сполук. Подвійний зв'язок у сполуках **68** не витримував кислого середовища. А в умовах MeI/DIPEA в ацетонітрилі нам вдалося отримати відповідні естери **69**. З отриманням трет-бутилових естерів складнощey не виникло. Трет-бутиловий естер потрібен щоб при циклопропануванні метилдіазаацетатом карбоксильні групи були ортогонально захищені.



$n = 1, 2$

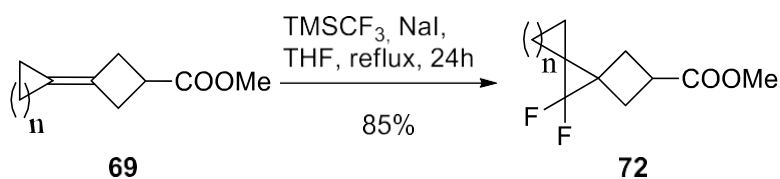
Після отримання сполук **69** та **70** в мультиграмових кількостях ми почали перевіряти можливість їх циклопропанування. Першим ми перевірили циклопропанування діазометаном. Діазометан використовувався у вигляді розчину в діетиловому ефірі, в якості каталізатора виступав дигідродіацетат тетраацетат Rh₂(OAc)₄.



$n = 1, 2$

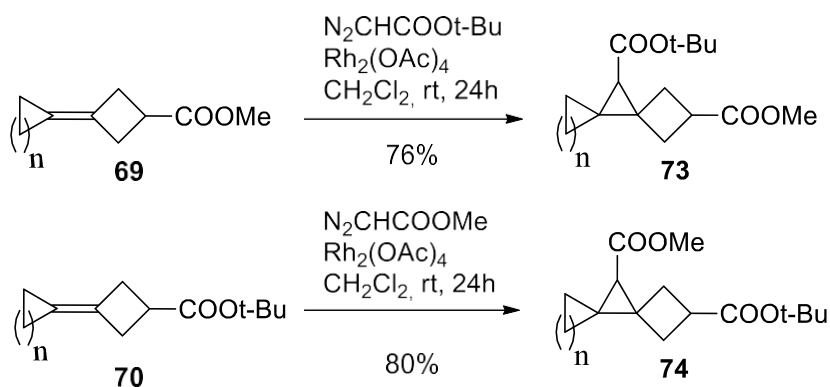
Циклопропанування проходило не швидко, доводилось два-три рази прибавляти нові порції діазометану. Проте сама реакція проходила доволі чисто і з непоганим виходом.

Наступним ми вирішили перевірити можливість дифторциклопропанування. З огляду літератури нами була обрана система $\text{TMSCF}_3/\text{NaI}$, такі умови підходять для електродонорних та електронейтральних подвійних зв'язків. Слід зазначити що для досягнення бажаного результату нам довелося використовувати протокол повільного додавання TMSCF_3 до реакційної суміші, додавання проводилось протягом 8-12 годин. Якщо не дотримуватись даної умови то дифторциклопропанування не проходило.



$n = 1, 2$

Третім на черзі було циклопропанування діазооцтовим естером. Діазооцтовий естер використовувався у вигляді 90% розчину в дихлорметані, каталізатором виступав диродію тетраацетат $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Щоб карбоксильні групи були ортогонально захищені ми використовували метилдіазаоцетат для трет-бутилових естерів **70** та трет-бутилдіазаоцетат для метилових естерів **69**.



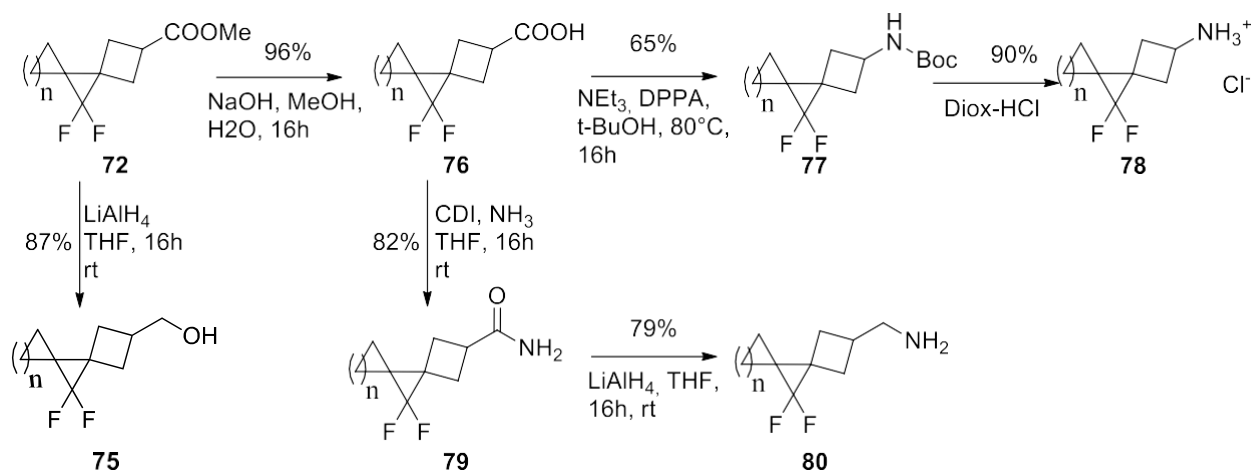
$n = 1, 2$

Таким чином нам вдалося отримати необхідні каркаси біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів. Стоїть відмітити що у всіх циклопропануваннях утворювалась суміш двох діастериомерів у співвідношенні близькому 1:1.

2.2 Дослідження варіантів подальшої функціоналізації

Наступним етапом наших досліджень була перевірка можливих варіантів подальшої функціоналізації. З естерних груп ми хотіли зробити перетворення на аміни, кислоти та спирти.

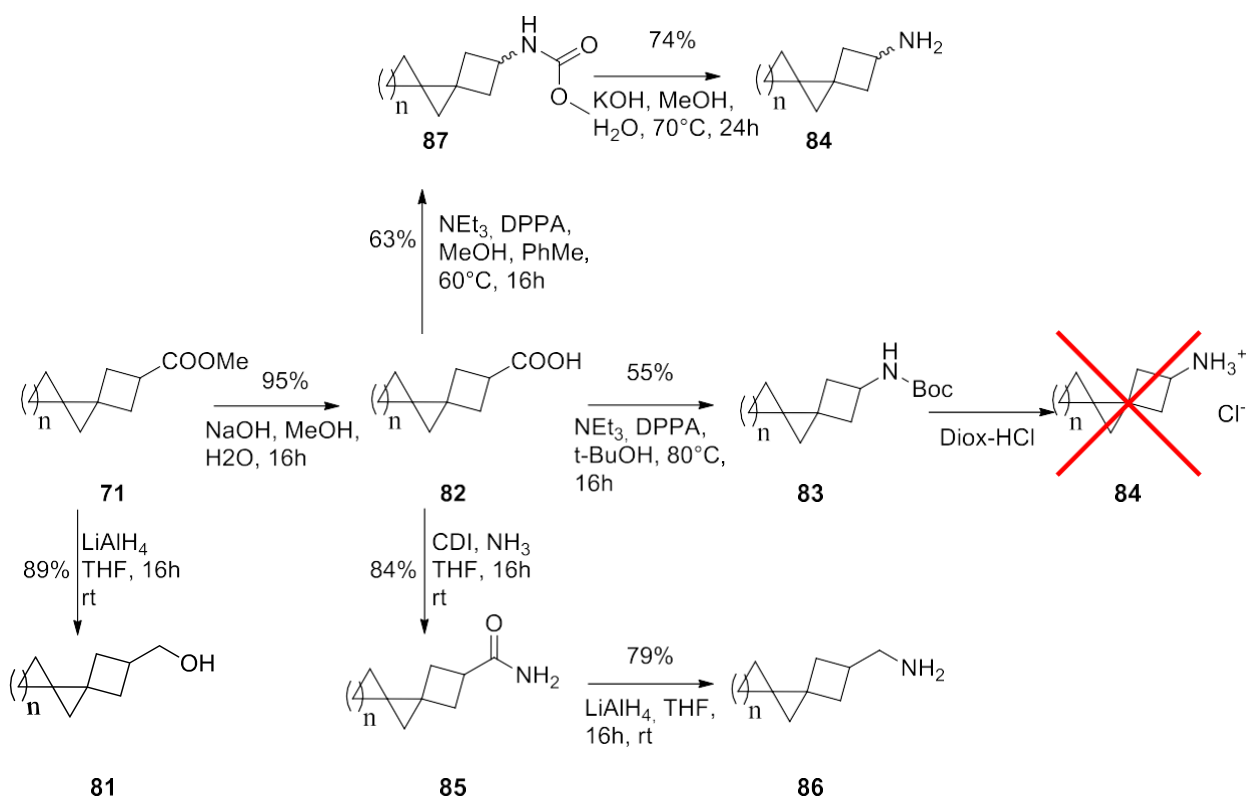
На даній схемі продемонстрована функціоналізація біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів з дифторциклопропаном.



n = 1, 2

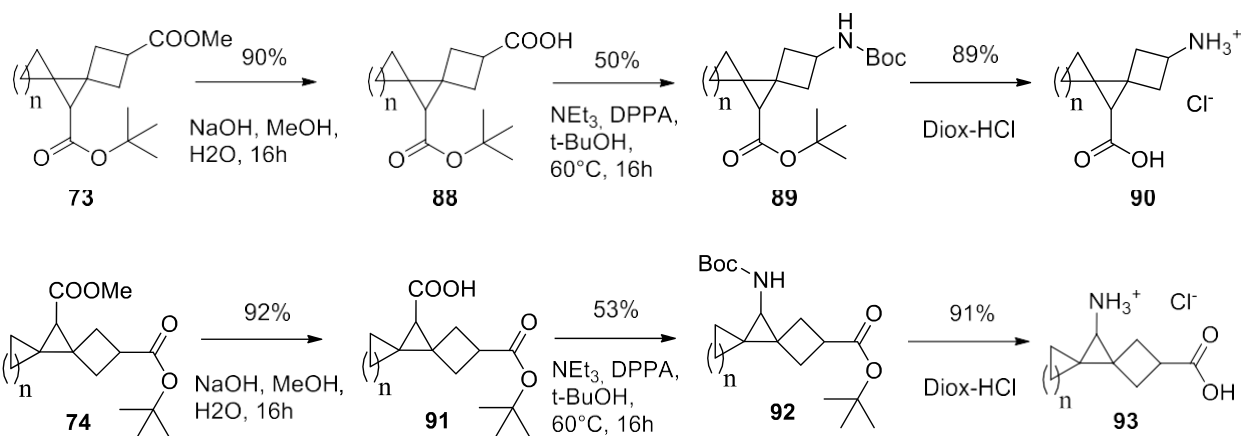
Реакція відновлення літій алюмогідридом приводила до утворення спиртів **75**. Після гідролізу лугом з естеру **72** була отримана кислота **76**. За допомогою реакції Курціуса з кислоти **76** було отримано N-Вос захищений амін **77**, наступне зняття боку в діоксановому розчині соляної кислоти давало гідрохлорид аміну **78**. Гомологічний йому амін **80** було синтезовано через амід **79**. Усі сполуки являють собою суміш діастереомерів. Також усі сполуки були синтезовані в кількостях 20+ г. Детальніше про методики проведення реакцій можна подивитись у експериментальній частині.

Наступним об'єктом для подальшої функціоналізації став естер **71**.
Схема перетворень має такий вигляд:



Ми проводили перетворення аналогічні для естеру **72**. Проте нам не вдалося зняти Boc з N-Boc захищеного аміну **83**. У діоксановому розчині соляної кислоти, у трифтороцтовій кислоті з метиленом та у метанольному розчині соляної кислоти проходило розкриття циклопропану з утворенням суміші алкенів. Тому нам довелося зробити реакцію Курціуса з отриманням метильного карбамату та знімати його в лужних умовах, бо каркаси біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів **84** не витримували кислих умов. Після зняття метильного карбамату нами було отримано аміни **84**.

Наступними об'єктами для функціоналізації стали ортогонально захищені діестери **73** та **74**. Ми поставили ціль отримати з них амінокислоти **90** та **93**. Схема перетворень має такий вигляд:



n = 1, 2

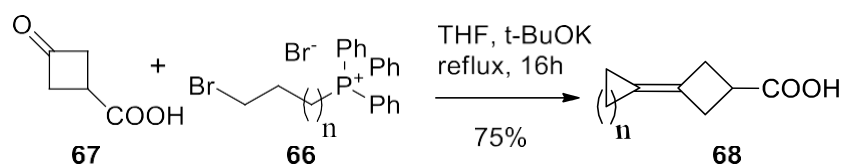
Гідроліз проходив з гарними виходами і без утворення домішок. А виходи на реакції Курціуса склали приблизно 50% у всіх випадках. Були отримані N-Вос захищені трет-бутилові естери амінокислот **89** та **92**. Зняття обидвох захисних груп приводило до утворення амінокислот **90** та **93** у вигляді гідрохлоридів. Усі сполуки були отримані у вигляді діастереомерів.

Таким чином нам вдалося синтезувати моно- і біфункціональні біспіро(2,0,3,1)циклооктани та біспіро(3,0,3,1)циклононани. Усі кінцеві сполуки раніше не були описані у літературі і являють перспективні білдінг-блоки. Дані сполуки поповнюють базу білдінг-блоків для потреб медичної хімії.

Розділ 3. Експериментальна частина

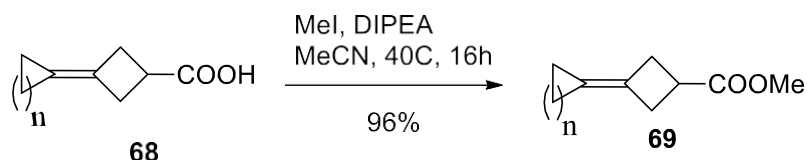
Спектри ЯМР отримані на приладі DRX-400 “Bruker”, у розчинах сполук у дейтерохлороформі та дейтеродиметилсульфоксиді з використанням ТМС в якості стандарту. Хроматомас-спектрометричні дослідження проводились на GC–MS інструменті (іонізація електроним ударом (EI)) та на LC–MS інструменті (хімічна іонізація (CI)).

3.1 Методики проведення синтезу біспіро(2,1,3)циклооктанів та біспіро(3,1,3)циклононанів



$$n = 1, 2$$

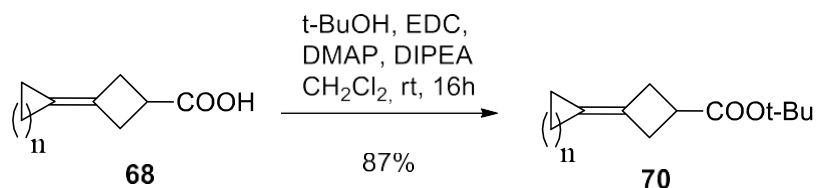
До суспензій фосфонієвої солі **66**(1,2екв) у THF повільно присипати порціями t-BuOK(3,5екв) при перемішуванні на механічній мішалці щоб температура не піднімалась вище 50°C. Після додавання t-BuOK кип'ятити з обратним холодильником 2 години. Після цього прикапати насичений розчин кетокислоти **67**(1екв) до реакційної суміші. Кип'ятити реакційну суміш 16 годин. Після цього упарити реакційну суміш та залити її водою з дихлорметаном. Водну фазу двічі промити дихлорметаном. Воду підкислити до кислого рН та тричі екстрагувати етилацетатом. Етилацетат посушити над сульфатом натрію та упарити. Сполуки являють собою коричневі кристали. Виходи реакцій: **68.1** – 70%, **68.2** – 80%.



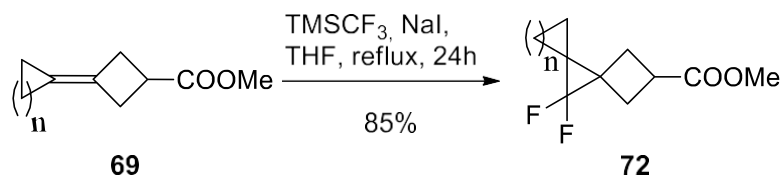
$$n = 1, 2$$

Розчинити у сухому ацетонітрилі 1екв кислоти **68**, додати 1,5екв DIPEA, додати 1,3екв метилйодиду. Гріти реакційну суміш 40°C 16 годин. Після цього упарити ацетонітрил, залити МТБЕ, відфільтрувати, промити

МТБЕ 1М розчином гідросульфату. Органічну фазу посушити над сульфатом натрію та упарити. Рідкі жовті масла. **69.1** – 95%, **69.2** – 96%.

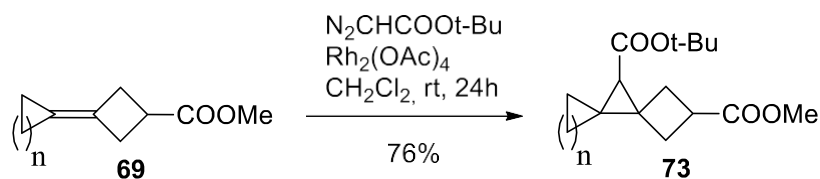


Розчинити у сухому дихлорметані 1екв кислоти **68**, додати 1,1екв DIPEA, додати 1,1екв DMAP, додати 1,1екв EDC, додати 1,1екв третбутанолу. Перемішувати реакційну суміш при кімнатній температурі 16 годин. Після цього промити дихлорметан 1М розчином гідросульфату. Органічну фазу посушити над сульфатом натрію та упарити. Рідкі жовті масла. **70.1** – 83%, **70.2** – 91%.



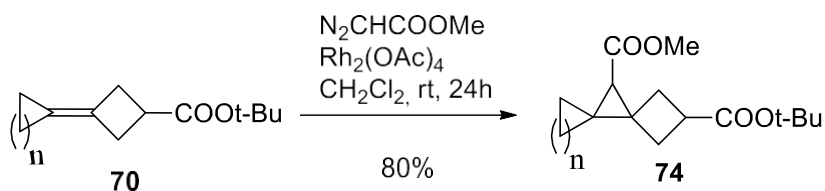
$n = 1, 2$

Розчинити вихідну сполуку у ТГФ, додати 0.3 екв. NaI. Довести до кипіння та повільно прикапувати 3екв TMSCF_3 . Кип'ятити 24 години. Потім відфільтрувати і упарити. Залити дихлорметаном, відфільтрувати через сілікагель та упарити. Рідкі жовті масла. **72.1** – 83%, **72.2** – 87%.



$n = 1, 2$

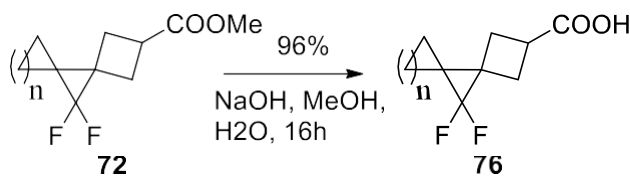
Розчинити вихідну сполуку у дихлорметані, додати 0.02 екв. $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Повільно прикапувати 1,5екв третбутилдїазоацетат. Перемішувати реакційну суміш при кімнатній температурі 16 годин. Потім відфільтрувати через сілікагель і упарити. Рідкі жовті масла. **73.1** – 76%, **73.2** – 76%.



$$n = 1, 2$$

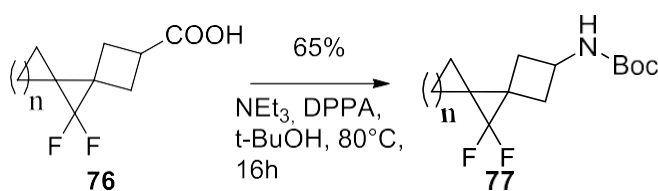
Розчинити вихідну сполуку у дихлорметані, додати 0.02 екв. $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Повільно прикапувати 1,5 екв метилдіазаацетат. Перемішувати реакційну суміш при кімнатній температурі 16 годин. Потім відфільтрувати через сілікагель і упарити. Рідкі жовті масла. **73.1** – 76%, **73.2** – 76%.

3.2 Методики проведення функціоналізації



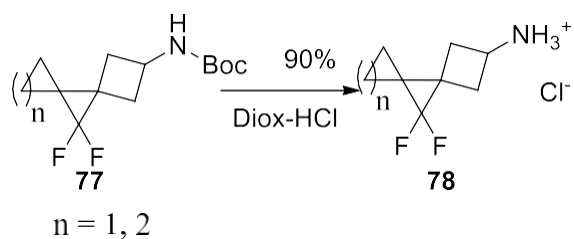
$$n = 1, 2$$

Розчинити в метанолі, додати насинений розчин натрію гідроксиду (2 екв.). Перемішувати 12 годин. Упарити реакційну суміш, залити водою, промити дихлорметаном, підкислити розчином натрій гідросульфату до кислого рН та відекстрагувати етилацетатом. Упарити. Коричневі кристали. Виходи реакцій: **76.1** – 95%, **76.2** – 96%.

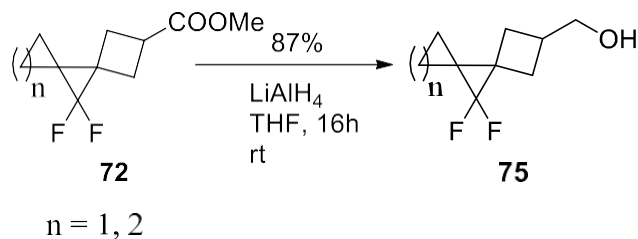


$$n = 1, 2$$

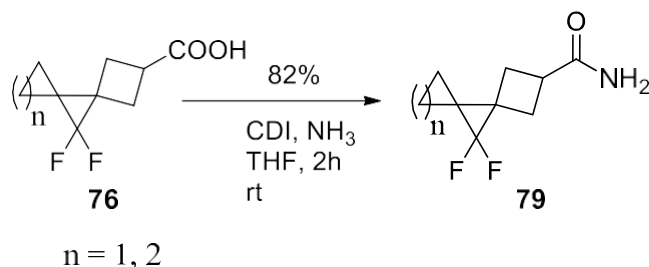
Розчинити кислоту в третбутанолі, додати триетіламін (1.2 екв.), додати DPPA (1.2 екв.) Гріти реакційну суміш 18 годин. Упарити, залити розчином натрій гідросульфату та відекстрагувати дихлорметаном. Органічну фазу упарити. Використовувати далі без очистки. **76.1** – 65%, **76.2** – 65%.



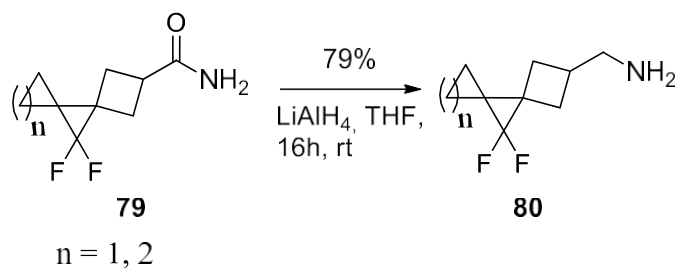
Залити діоксановим розчином соляної кислоти. Вимішати 12 годин. Упарити, затерти диетіловим ефіром та відфільтрувати осад. Білий порошок. **78.1** – 88%, **78.2** – 92%.



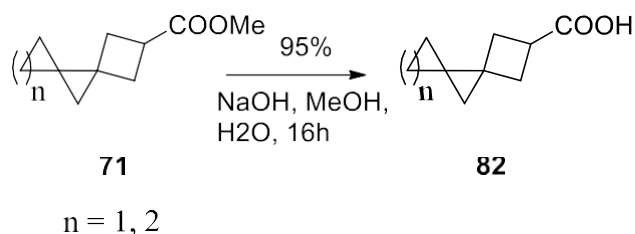
До суспензії літійалюмогідриду(1.1екв) в ТГФ повільно при температурі 0°C прикапувати розчин **72**(1 екв.) в ТГФ. Перемішувати реакційну суміш 16 годин. Після цього обережно при 0°C прикапувати 10% розчин натрій гідроксиду до моменту коли перестане виділятися газ. Відфільтрувати і упарити. Рідкі прозорі масла. **75.1** – 88%, **75.2** – 86%.



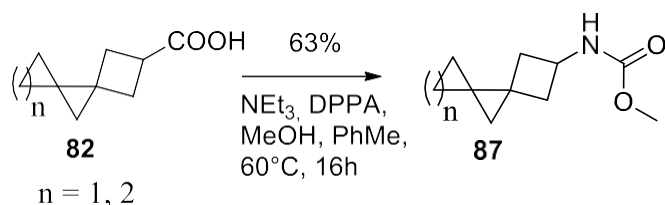
Розчинити кислоту **76**(1екв) у THF, додати CDI та гріти 40°C до моменту коли перестане виділятися газ(приблизно півгодини). Після цього пропустити через реакційну суміш аміак при 0°C. Перемішувати 2 години. Упарити реакційну суміш, залити розчином лимонної кислоти до кислого рН та екстрагувати з водної фази дихлорметаном 5 разів. Дихлорметан посушити над сульфатом натрію та упарити. Білі кристали. **79.1** – 88%, **79.2** – 86%.



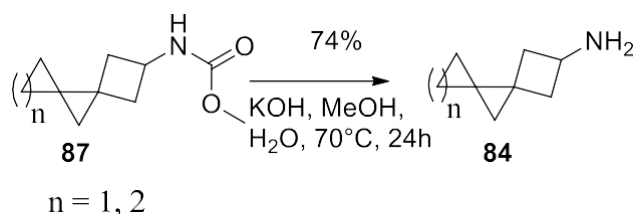
До суспензії літійалюмогідриду(2.5екв) в ТГФ повільно при температурі 0°C прикапувати розчин **79**(1 екв.) в ТГФ. Перемішувати реакційну суміш 16 годин. Після цього обережно при 0°C прикапувати 10% розчин натрій гідроксиду до моменту коли перестане виділятися газ. Відфільтрувати і упарити. Рідкі прозорі масла. **80.1** – 85%, **80.2** – 73%.



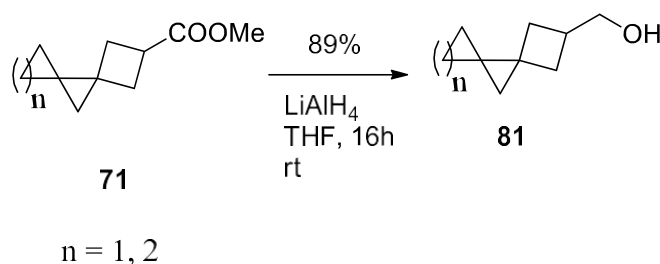
Розчинити в метанолі, додати насинений розчин натрію гідроксиду(2 екв.). Перемішувати 12 годин. Упарити реакційну суміш, залити водою, промити дихлорметаном, підкислити розчином натрій гідросульфату до кислого рН та відекстрагувати етилацетатом. Упарити. Коричневі кристали. Виходи реакцій: **82.1** – 96%, **82.2** – 96%.



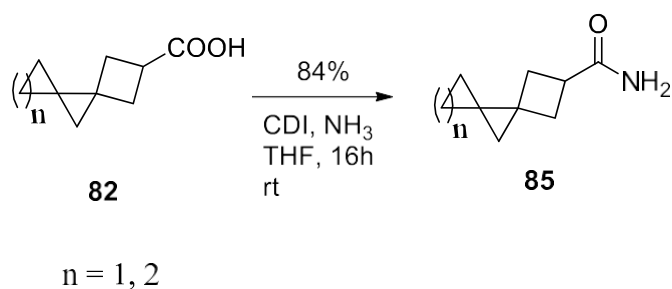
Розчинити кислоту в толуолі, додати 1,2екв DPPA, додати 1,3екв NEt₃. Гріти реакційну суміш 80°C до моменту коли перестане виділятися газ(приблизно годину). Після цього охолодити реакційну суміш до 60°C та додати 5екв метанолу. Гріти 60°C 16 годин. Промити розчином натрій гідросульфату та упарити. Використовувати далі без очистки. **87.1** – 61%, **87.2** – 65%.



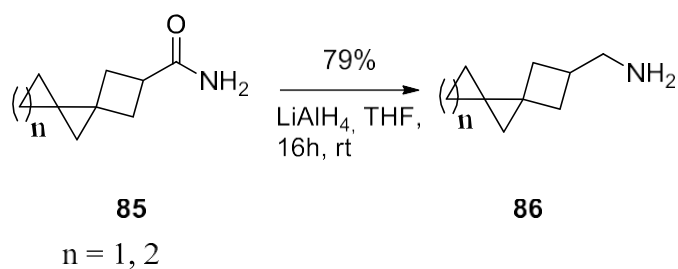
Розчинити в метанолі, додати насинений розчин натрію гідроксиду (2 екв.). Перемішувати при 70°C 12 годин. Упарити реакційну суміш, залити водою, та відекстрагувати етилацетатом. Упарити. Рідкі прозорі масла. **84.1** – 76%, **84.2** – 72%.



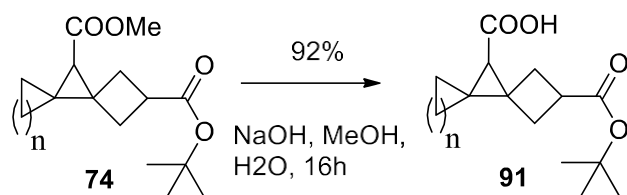
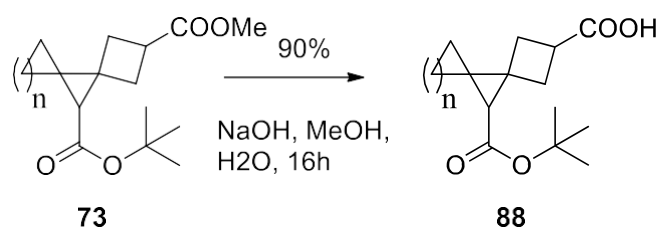
До суспензії літійалюмогідриду (1.2 екв) в ТГФ повільно при температурі 0°C прикапувати розчин **79** (1 екв.) в ТГФ. Перемішувати реакційну суміш 16 годин. Після цього обережно при 0°C прикапувати 10% розчин натрій гідроксиду до моменту коли перестане виділятися газ. Відфільтрувати і упарити. Рідкі прозорі масла. **81.1** – 89%, **81.2** – 89%.



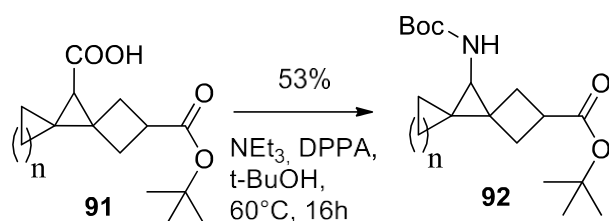
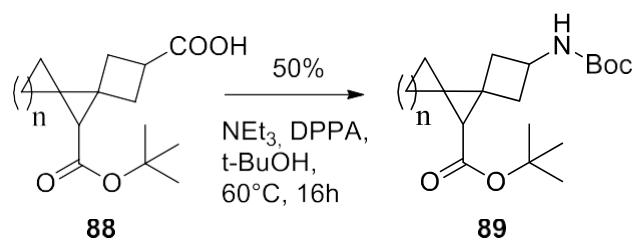
Розчинити кислоту **82** (1 екв) у ТНФ, додати CDI та гріти 40°C до моменту коли перестане виділятися газ (приблизно півгодини). Після цього пропустити через реакційну суміш аміак при 0°C. Перемішувати 2 години. Упарити реакційну суміш, залити розчином лимонної кислоти до кислого рН та екстрагувати з водної фази дихлорметаном 5 разів. Дихлорметан посушити над сульфатом натрію та упарити. Білі кристали. **85.1** – 82%, **85.2** – 86%.



До суспензії літійалюмогідриду(2.5екв) в ТГФ повільно при температурі 0°C прикапувати розчин **85**(1 екв.) в ТГФ. Перемішувати реакційну суміш 16 годин. Після цього обережно при 0°C прикапувати 10% розчин натрій гідроксиду до моменту коли перестане виділятись газ. Відфільтрувати і упарити. Рідкі прозорі масла. **86.1** – 79%, **86.2** – 79%.

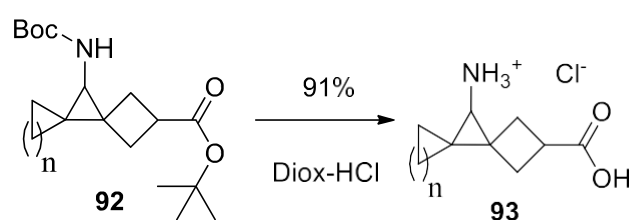
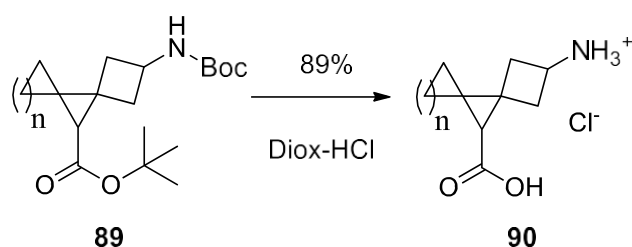


Розчинити в метанолі, додати насинений розчин натрію гідроксиду(2 екв.). Перемішувати 12 годин. Упарити реакційну суміш, залити водою, промити дихлорметаном, підкисити розчином натрій гідросульфату до кислого рН та відекстрагувати етилацетатом. Упарити. Коричневі кристали. Виходи реакцій: **88.1** – 91%, **88.2** – 89%, **91.1** – 91%, **91.2** – 93%.



$n = 1, 2$

Розчинити кислоту в третбутанолі, додати триетіламін(1.2 екв.), додати DPPA(1.2 екв.) Гріти реакційну суміш 18 годин. Упарити, залити розчином натрій гідросульфату та відекстрагувати дихлорметаном. Органічну фазу упарити. Використовувати далі без очистки. **89.1** – 42%, **89.2** – 58%, **92.1** – 50%, **92.2** – 56%.



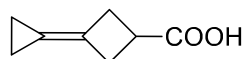
$n = 1, 2$

Залити діоксановим розчином соляної кислоти. Вимішати 12 годин. Упарити, затерти диетіловим ефіром та відфільтрувати осад. Білий порошок. **90.1** – 87%, **90.2** – 92%, **93.1** – 91%, **93.2** – 92%.

Висновки

- Розроблено метод синтезу біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів за допомогою реакції Віттіга з подальшим циклопропануванням.
- Продемонстрована можливість масштабування синтезу біспіро(2,0,3,1)циклооктанів та біспіро(3,0,3,1)циклононанів для отримання кінцевих сполук в мультиграмових кількостях.
- Продемонстровані варіанти подальшої функціоналізації отриманих сполук для дизайну та синтезу будівельних блоків для потреб медичної хімії.

Додатки



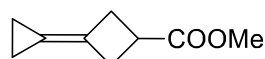
68.1

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.48-1.59 (4H, m), 2.31-2.42 (4H, 2.37 (dd, $J = 13.8, 2.3$ Hz), 2.36 (dd, $J = 13.8, 6.8$ Hz)), 3.15 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



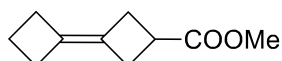
68.2

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.87 (1H, dtt, $J = 14.1, 9.0, 6.7$ Hz), 2.15-2.48 (9H, 2.36 (ddd, $J = 13.6, 6.7, 2.3$ Hz), 2.43 (dd, $J = 13.1, 6.8$ Hz), 2.41 (dd, $J = 13.1, 2.3$ Hz), 2.23 (dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz), 2.38 (ddd, $J = 13.6, 9.0, 6.8$ Hz)), 3.13 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



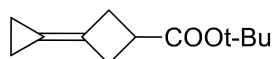
69.1

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.48-1.59 (4H, m), 2.37-2.48 (4H, 2.42 (dd, $J = 13.8, 2.3$ Hz), 2.42 (dd, $J = 13.8, 6.8$ Hz)), 3.19 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz), 3.64 (3H, s).



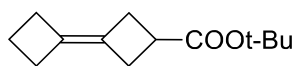
69.2

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.87 (1H, dtt, $J = 14.1, 9.0, 6.7$ Hz), 2.15-2.48 (9H, 2.36 (ddd, $J = 13.6, 6.7, 2.3$ Hz), 2.43 (dd, $J = 13.1, 6.8$ Hz), 2.41 (dd, $J = 13.1, 2.3$ Hz), 2.23 (dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz), 2.38 (ddd, $J = 13.6, 9.0, 6.8$ Hz)), 3.15 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz), 3.64 (3H, s).



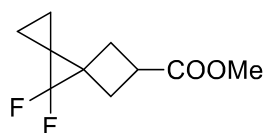
70.1

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.38 (9H, s), 1.48-1.59 (4H, m), 2.37-2.49 (4H, 2.43 (dd, $J = 13.8, 2.3$ Hz), 2.43 (dd, $J = 13.8, 6.8$ Hz)), 3.26 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



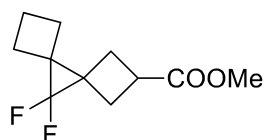
70.2

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.38 (9H, s), 1.88 (1H, dtt, $J = 14.1$, 9.0, 6.7 Hz), 2.15-2.47 (9H, 2.36 (ddd, $J = 13.6$, 6.7, 2.3 Hz), 2.41 (dd, $J = 13.1$, 6.8 Hz), 2.42 (dd, $J = 13.1$, 2.3 Hz), 2.23 (dtt, $J = 14.1$, 6.8, 2.3 Hz), 2.38 (ddd, $J = 13.6$, 9.0, 6.8 Hz)), 3.23 (1H, tt, $J = 6.8$, 2.3 Hz).



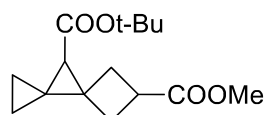
72.1

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.35-0.47 (4H, 0.41 (ddd, $J = 8.1$, 7.5, 6.5 Hz), 0.41 (ddd, $J = 8.1$, 7.5, 6.5 Hz)), 2.14-2.26 (4H, 2.20 (dd, $J = 13.4$, 8.9 Hz), 2.20 (dd, $J = 13.4$, 6.8 Hz)), 2.79 (1H, tt, $J = 8.9$, 6.8 Hz), 3.64 (3H, s).



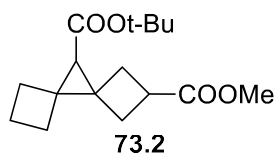
72.2

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.74-1.98 (5H, 1.89 (ddd, $J = 10.3$, 8.9, 6.8 Hz), 1.86 (dtt, $J = 14.5$, 8.9, 6.8 Hz), 1.91 (ddd, $J = 10.3$, 6.8, 2.3 Hz)), 1.93 (1H, dtt, $J = 14.5$, 6.8, 2.3 Hz), 2.09-2.24 (4H, 2.15 (dd, $J = 13.3$, 8.9 Hz), 2.18 (dd, $J = 13.3$, 6.8 Hz)), 2.75 (1H, tt, $J = 8.9$, 6.8 Hz).

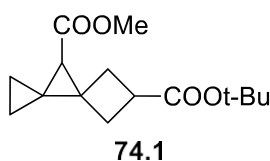


73.1

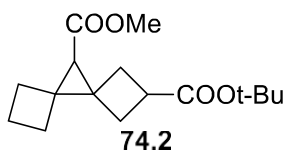
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.37-0.57 (4H, 0.44 (td, $J = 8.1$, 7.5 Hz), 0.51 (ddd, $J = 8.3$, 8.1, 7.5 Hz), 0.46 (td, $J = 8.1$, 7.5 Hz), 0.51 (ddd, $J = 8.3$, 8.1, 7.5 Hz)), 1.43 (9H, s), 1.78 (1H, s), 1.80-1.93 (2H, 1.86 (dd, $J = 16.0$, 6.8 Hz), 1.87 (dd, $J = 16.2$, 6.8 Hz)), 1.92-2.12 (2H, 2.06 (dd, $J = 16.2$, 2.3 Hz), 1.97 (dd, $J = 16.0$, 2.3 Hz)), 2.90 (1H, tt, $J = 6.8$, 2.3 Hz), 3.64 (3H, s).



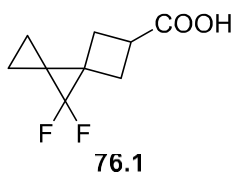
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.42 (9H, s), 1.59-1.98 (10H, 1.79 (s), 1.85 (dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz), 1.77 (ddd, $J = 17.9, 8.9, 6.8$ Hz), 1.70 (ddd, $J = 17.9, 6.8, 2.3$ Hz), 1.68 (ddd, $J = 16.4, 8.9, 6.8$ Hz), 1.79 (ddd, $J = 16.4, 6.8, 2.3$ Hz), 1.82 (dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 1.91 (dd, $J = 16.7, 2.3$ Hz), 1.93 (dd, $J = 16.7, 2.3$ Hz), 1.83 (dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz)), 1.77 (1H, dtt, $J = 14.1, 8.9, 6.8$ Hz), 2.94 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz), 3.65 (3H, s).



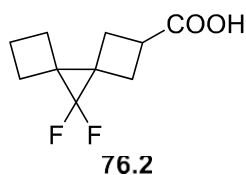
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.37-0.57 (4H, 0.43 (ddd, $J = 8.1, 8.0, 7.5$ Hz), 0.51 (ddd, $J = 8.2, 8.1, 7.5$ Hz), 0.46 (ddd, $J = 8.1, 8.0, 7.5$ Hz), 0.50 (ddd, $J = 8.2, 8.1, 7.5$ Hz)), 1.38 (9H, s), 1.79 (1H, s), 1.80-1.93 (2H, 1.86 (dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 1.87 (dd, $J = 16.2, 6.8$ Hz)), 1.92-2.11 (2H, 2.06 (dd, $J = 16.2, 2.3$ Hz), 1.97 (dd, $J = 16.0, 2.3$ Hz)), 2.92 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz), 3.81 (3H, s).



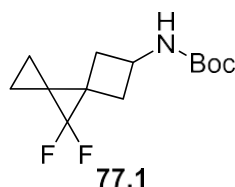
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.38 (9H, s), 1.60-1.98 (10H, 1.77 (s), 1.85 (dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz), 1.68 (ddd, $J = 16.8, 8.9, 6.8$ Hz), 1.69 (ddd, $J = 17.9, 6.8, 2.3$ Hz), 1.71 (ddd, $J = 17.9, 8.9, 6.8$ Hz), 1.78 (ddd, $J = 16.8, 6.8, 2.3$ Hz), 1.82 (dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 1.91 (dd, $J = 17.1, 2.3$ Hz), 1.93 (dd, $J = 16.7, 2.3$ Hz), 1.83 (dd, $J = 17.1, 6.8$ Hz)), 1.77 (1H, dtt, $J = 14.1, 8.9, 6.8$ Hz), 2.96 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz), 3.83 (3H, s).



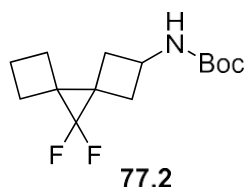
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.35-0.47 (4H, 0.41 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.5$ Hz), 0.41 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.5$ Hz)), 2.13-2.26 (4H, 2.19 (dd, $J = 13.4, 8.9$ Hz), 2.19 (dd, $J = 13.4, 6.8$ Hz)), 2.80 (1H, tt, $J = 8.9, 6.8$ Hz).



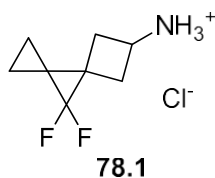
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.74-1.98 (5H, 1.89 (ddd, $J = 10.3, 8.9, 6.8$ Hz), 1.86 (dtt, $J = 14.5, 8.9, 6.8$ Hz), 1.91 (ddd, $J = 10.3, 6.8, 2.3$ Hz)), 1.93 (1H, dtt, $J = 14.5, 6.8, 2.3$ Hz), 2.09-2.24 (4H, 2.15 (dd, $J = 13.3, 8.9$ Hz), 2.18 (dd, $J = 13.3, 6.8$ Hz)), 2.75 (1H, tt, $J = 8.9, 6.8$ Hz).



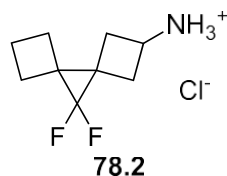
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.35-0.48 (4H, 0.42 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.6$ Hz), 0.41 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.6$ Hz)), 1.43 (9H, s), 1.89-1.98 (4H, 1.93 (dd, $J = 8.9, 7.1$ Hz), 1.93 (dd, $J = 7.1, 6.8$ Hz)), 3.94 (1H, tt, $J = 8.9, 6.8$ Hz).



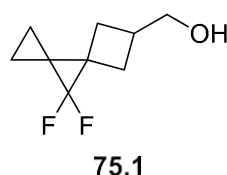
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.43 (9H, s), 1.74-2.06 (8H, 1.87 (ddd, $J = 12.7, 8.9, 6.8$ Hz), 1.86 (dtt, $J = 14.5, 8.9, 6.8$ Hz), 1.93 (dtt, $J = 14.5, 6.8, 2.3$ Hz), 2.03 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz), 1.89 (ddd, $J = 12.7, 6.8, 2.3$ Hz)), 2.02 (2H, dd, $J = 8.9, 6.8$ Hz), 4.06 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



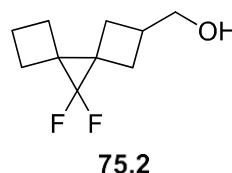
^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.36-0.48 (4H, 0.42 (ddd, $J = 8.1$, 7.5, 6.5 Hz), 0.42 (ddd, $J = 8.1$, 7.5, 6.5 Hz)), 2.05-2.15 (4H, 2.10 (dd, $J = 10.5$, 8.9 Hz), 2.10 (dd, $J = 10.5$, 6.8 Hz)), 3.82 (1H, tt, $J = 8.9$, 6.8 Hz).



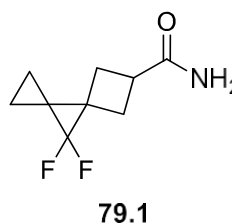
^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 1.74-2.01 (6H, 1.91 (ddd, $J = 10.5$, 8.9, 6.8 Hz), 1.86 (dtt, $J = 14.5$, 8.9, 6.8 Hz), 1.92 (dtt, $J = 14.5$, 6.8, 2.3 Hz), 1.92 (ddd, $J = 10.5$, 6.8, 2.3 Hz)), 2.04-2.22 (4H, 2.17 (dd, $J = 10.5$, 8.9 Hz), 2.09 (dd, $J = 10.5$, 6.8 Hz)), 3.84 (1H, tt, $J = 8.9$, 6.8 Hz).



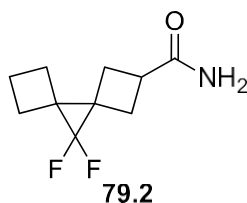
^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d): δ 0.34-0.47 (4H, 0.41 (ddd, $J = 8.1$, 7.5, 6.6 Hz), 0.41 (ddd, $J = 8.1$, 7.5, 6.6 Hz)), 1.75-1.89 (4H, 1.82 (dd, $J = 16.0$, 8.9 Hz), 1.82 (dd, $J = 16.0$, 6.8 Hz)), 2.19 (1H, ttt, $J = 8.9$, 6.8, 5.0 Hz), 3.52 (2H, d, $J = 5.0$ Hz).



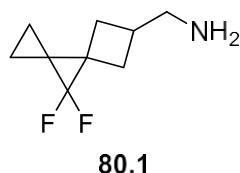
^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d): δ 1.74-1.98 (9H, 1.86 (dd, $J = 16.3$, 8.9 Hz), 1.86 (dtt, $J = 14.5$, 8.9, 6.8 Hz), 1.90 (ddd, $J = 10.2$, 6.8, 2.3 Hz), 1.89 (ddd, $J = 10.2$, 8.9, 6.8 Hz), 1.89 (dd, $J = 16.3$, 6.8 Hz)), 1.93 (1H, dtt, $J = 14.5$, 6.8, 2.3 Hz), 2.21 (1H, ttt, $J = 8.9$, 6.8, 5.9 Hz), 3.52 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).



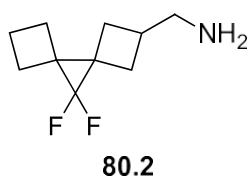
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.35-0.47 (4H, 0.41 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.5$ Hz), 0.41 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.5$ Hz)), 2.11-2.24 (4H, 2.18 (dd, $J = 13.4, 8.9$ Hz), 2.18 (dd, $J = 13.4, 6.8$ Hz)), 2.91 (1H, tt, $J = 8.9, 6.8$ Hz).



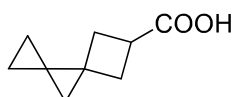
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.78 (2H, dd, $J = 14.9, 2.3$ Hz), 1.74-2.02 (8H, 1.86 (ddd, $J = 12.7, 8.9, 6.8$ Hz), 1.81 (dd, $J = 14.9, 6.8$ Hz), 1.86 (dt, $J = 14.5, 8.9, 6.8$ Hz), 1.93 (dt, $J = 14.5, 6.8, 2.3$ Hz), 1.89 (ddd, $J = 12.7, 6.8, 2.3$ Hz)), 3.26 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



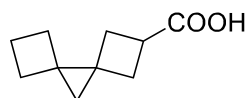
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.34-0.47 (4H, 0.41 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.6$ Hz), 0.41 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.6$ Hz)), 1.74-1.87 (4H, 1.81 (dd, $J = 16.6, 8.9$ Hz), 1.81 (dd, $J = 16.6, 6.8$ Hz)), 2.10 (1H, ttt, $J = 8.9, 6.8, 4.5$ Hz), 2.42 (2H, d, $J = 4.5$ Hz).



^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.70-2.01 (9H, 1.77 (dd, $J = 16.7, 8.9$ Hz), 1.89 (dt, $J = 14.5, 8.9, 6.8$ Hz), 1.90 (ddd, $J = 10.2, 6.8, 2.3$ Hz), 1.90 (ddd, $J = 10.2, 8.9, 6.8$ Hz), 1.78 (dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz)), 1.93 (1H, dt, $J = 14.5, 6.8, 2.3$ Hz), 2.17 (1H, ttt, $J = 8.9, 6.8, 4.4$ Hz), 2.42 (2H, d, $J = 4.4$ Hz).

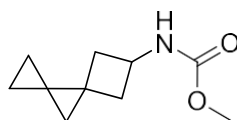


^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.25-0.37 (4H, 0.31 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.1$ Hz), 0.31 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.1$ Hz)), 0.45 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 1.76-1.89 (4H, 1.82 (dd, $J = 16.3, 2.3$ Hz), 1.82 (dd, $J = 16.3, 6.8$ Hz)), 2.86 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



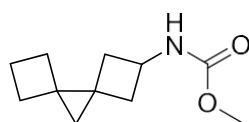
82.2

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 1.52-1.89 (8H, 1.79 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz), 1.73 (dtt, $J = 14.1, 8.9, 6.8$ Hz), 1.61 (ddd, $J = 15.9, 8.9, 6.8$ Hz), 1.79 (dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz), 1.82 (dd, $J = 17.0, 6.8$ Hz)), 1.61 (2H, ddd, $J = 15.9, 6.8, 2.3$ Hz), 2.93 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



87.1

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.25-0.37 (4H, 0.31 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.1$ Hz), 0.31 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.1$ Hz)), 0.45 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 1.80-1.90 (4H, 1.85 (dd, $J = 10.8, 2.3$ Hz), 1.85 (dd, $J = 10.8, 6.8$ Hz)), 3.79 (3H, s), 4.20 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



87.2

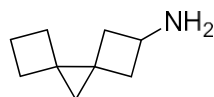
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.41 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 1.56-1.87 (8H, 1.79 (dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz), 1.71 (dd, $J = 18.2, 6.8$ Hz), 1.63 (ddd, $J = 15.8, 6.8, 2.3$ Hz), 1.68 (ddd, $J = 15.8, 8.9, 6.8$ Hz), 1.73 (dtt, $J = 14.1, 8.9, 6.8$ Hz)), 1.78 (2H, dd, $J = 18.2, 2.3$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.17 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



84.1

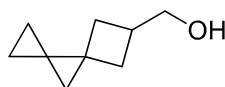
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.25-0.37 (4H, 0.31 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.1$ Hz), 0.31 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.1$ Hz)), 0.42 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 1.74-1.84 (4H,

1.78 (dd, $J = 10.4, 2.3$ Hz), 1.79 (dd, $J = 10.4, 6.8$ Hz)), 3.40 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



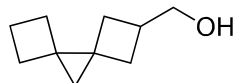
84.2

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.40 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 1.55-1.87 (8H, 1.79 (dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz), 1.66 (dd, $J = 16.4, 6.8$ Hz), 1.62 (ddd, $J = 15.8, 6.8, 2.3$ Hz), 1.65 (ddd, $J = 15.8, 8.9, 6.8$ Hz), 1.73 (dtt, $J = 14.1, 8.9, 6.8$ Hz)), 1.64 (2H, dd, $J = 16.4, 2.3$ Hz), 3.38 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



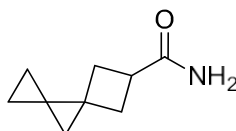
81.1

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.24-0.37 (4H, 0.30 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.1$ Hz), 0.31 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.1$ Hz)), 0.42 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 1.44-1.56 (4H, 1.50 (dd, $J = 15.8, 2.3$ Hz), 1.50 (dd, $J = 15.8, 6.8$ Hz)), 2.47 (1H, ttt, $J = 6.8, 5.7, 2.3$ Hz), 3.52 (2H, d, $J = 5.7$ Hz).



81.2

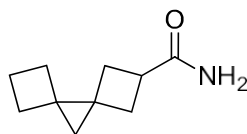
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.39 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 1.40-1.87 (8H, 1.45 (dd, $J = 16.1, 2.3$ Hz), 1.49 (dd, $J = 16.1, 6.8$ Hz), 1.61 (ddd, $J = 15.9, 8.9, 6.8$ Hz), 1.73 (dtt, $J = 14.1, 8.9, 6.8$ Hz), 1.79 (dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz)), 1.62 (2H, ddd, $J = 15.9, 6.8, 2.3$ Hz), 2.48 (1H, ttt, $J = 6.8, 5.7, 2.3$ Hz), 3.52 (2H, d, $J = 5.7$ Hz).



85.1

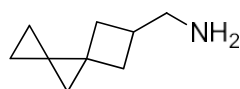
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.25-0.37 (4H, 0.31 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.1$ Hz), 0.31 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.1$ Hz)), 0.45 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 1.79-1.91 (4H,

1.85 (dd, $J = 16.2, 2.3$ Hz), 1.85 (dd, $J = 16.2, 6.8$ Hz)), 3.15 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



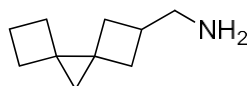
85.2

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 1.55-1.94 (8H, 1.73 (dtt, $J = 14.1, 8.9, 6.8$ Hz), 1.89 (dd, $J = 15.7, 2.3$ Hz), 1.65 (ddd, $J = 15.9, 8.9, 6.8$ Hz), 1.61 (ddd, $J = 15.9, 6.8, 2.3$ Hz), 1.79 (dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz)), 1.85 (2H, dd, $J = 15.7, 6.8$ Hz), 3.25 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



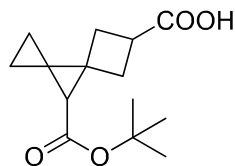
86.1

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.24-0.41 (6H, 0.30 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.1$ Hz), 0.31 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.1$ Hz), 0.39 (d, $J = 8.8$ Hz)), 1.41-1.53 (4H, 1.47 (dd, $J = 16.1, 2.3$ Hz), 1.47 (dd, $J = 16.1, 6.8$ Hz)), 2.41-2.53 (3H, 2.43 (d, $J = 4.4$ Hz), 2.47 (ttt, $J = 6.8, 4.4, 2.3$ Hz)).



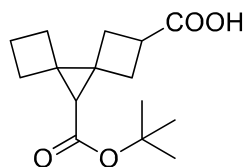
86.2

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 1.40-1.53 (4H, 1.47 (dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 1.47 (dd, $J = 16.0, 2.3$ Hz)), 1.53-1.87 (4H, 1.73 (dtt, $J = 14.1, 8.9, 6.8$ Hz), 1.61 (ddd, $J = 15.9, 8.9, 6.8$ Hz), 1.79 (dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz)), 1.61 (2H, ddd, $J = 15.9, 6.8, 2.3$ Hz), 2.42-2.54 (3H, 2.43 (d, $J = 4.4$ Hz), 2.48 (ttt, $J = 6.8, 4.4, 2.3$ Hz)).



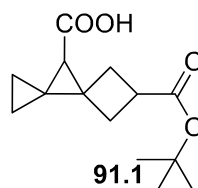
88.1

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.37-0.57 (4H, 0.46 (td, $J = 8.1, 7.5$ Hz), 0.50 (ddd, $J = 8.2, 8.1, 7.5$ Hz), 0.43 (td, $J = 8.1, 7.5$ Hz), 0.51 (ddd, $J = 8.2, 8.1, 7.5$ Hz)), 1.43 (9H, s), 1.77-1.92 (3H, 1.78 (s), 1.84 (dd, $J = 16.2, 6.8$ Hz), 1.86 (dd, $J = 16.1, 6.8$ Hz)), 1.92-2.06 (2H, 1.98 (dd, $J = 16.1, 2.3$ Hz), 2.00 (dd, $J = 16.2, 2.3$ Hz)), 2.90 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



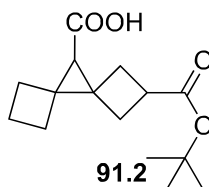
88.2

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.42 (9H, s), 1.59-1.97 (10H, 1.79 (s), 1.77 (dtt, $J = 14.1, 8.9, 6.8$ Hz), 1.77 (ddd, $J = 17.9, 8.9, 6.8$ Hz), 1.79 (ddd, $J = 16.4, 6.8, 2.3$ Hz), 1.69 (ddd, $J = 17.9, 6.8, 2.3$ Hz), 1.68 (ddd, $J = 16.4, 8.9, 6.8$ Hz), 1.92 (dd, $J = 16.7, 2.3$ Hz), 1.82 (dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 1.81 (dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 1.90 (dd, $J = 16.7, 2.3$ Hz)), 1.85 (1H, dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz), 2.97 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



91.1

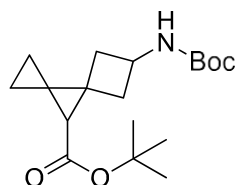
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 0.36-0.58 (4H, 0.45 (ddd, $J = 8.1, 8.0, 7.5$ Hz), 0.52 (td, $J = 8.0, 7.5$ Hz), 0.43 (ddd, $J = 8.1, 8.0, 7.5$ Hz), 0.50 (td, $J = 8.0, 7.5$ Hz)), 1.38 (9H, s), 1.71 (1H, s), 1.76-1.92 (2H, 1.82 (dd, $J = 16.2, 6.8$ Hz), 1.86 (dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz)), 1.91-2.06 (2H, 1.96 (dd, $J = 16.0, 2.3$ Hz), 2.01 (dd, $J = 16.2, 2.3$ Hz)), 2.92 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



91.2

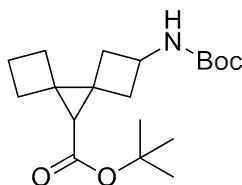
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.38 (9H, s), 1.59-1.97 (10H, 1.75 (s), 1.77 (dtt, $J = 14.1, 8.9, 6.8$ Hz), 1.71 (ddd, $J = 17.9, 8.9, 6.8$ Hz), 1.78 (ddd, $J = 16.4, 6.8, 2.3$ Hz), 1.68 (ddd, $J = 17.9, 6.8, 2.3$ Hz), 1.68 (ddd, $J = 16.4, 8.9, 6.8$

Hz), 1.92 (dd, $J = 16.7, 2.3$ Hz), 1.83 (dd, $J = 17.1, 6.8$ Hz), 1.82 (dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz), 1.91 (dd, $J = 17.1, 2.3$ Hz), 1.86 (1H, dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz), 2.96 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



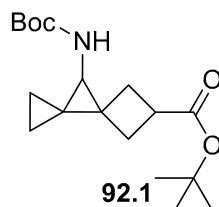
89.1

^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d): δ 0.37-0.58 (4H, 0.46 (ddd, $J = 8.2, 8.1, 7.5$ Hz), 0.51 (ddd, $J = 8.3, 8.1, 7.5$ Hz), 0.44 (ddd, $J = 8.2, 8.1, 7.5$ Hz), 0.51 (ddd, $J = 8.3, 8.1, 7.5$ Hz)), 1.42-1.44 (18H, 1.43 (s), 1.43 (s)), 1.78 (1H, s), 1.87-2.07 (3H, 1.96 (dd, $J = 9.8, 2.3$ Hz), 1.92 (dd, $J = 9.8, 6.8$ Hz), 2.02 (dd, $J = 9.7, 6.8$ Hz)), 2.06 (1H, dd, $J = 9.7, 2.3$ Hz), 4.13 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



89.2

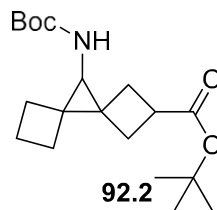
^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d): δ 1.42 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.58-1.96 (10H, 1.81 (s), 1.85 (dd, $J = 16.6, 2.3$ Hz), 1.89 (dd, $J = 16.6, 6.8$ Hz), 1.90 (dd, $J = 13.4, 6.8$ Hz), 1.77 (dtt, $J = 14.1, 8.9, 6.8$ Hz), 1.85 (dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz), 1.74 (ddd, $J = 17.9, 8.9, 6.8$ Hz), 1.79 (ddd, $J = 16.4, 6.8, 2.3$ Hz), 1.65 (ddd, $J = 17.9, 6.8, 2.3$ Hz), 1.68 (ddd, $J = 16.4, 8.9, 6.8$ Hz)), 1.87 (1H, dd, $J = 13.4, 2.3$ Hz), 4.14 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



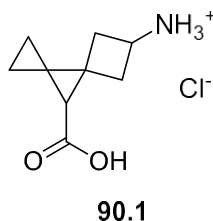
92.1

^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d): δ 0.26-0.41 (4H, 0.32 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.2$ Hz), 0.35 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.1$ Hz), 0.33 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.2$ Hz), 0.33 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.1$ Hz)), 1.38 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.84 (1H, dd, $J = 15.9, 6.8$

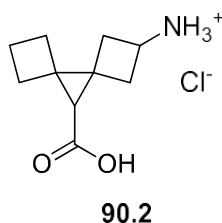
Hz), 1.81-2.06 (3H, 1.92 (dd, $J = 15.9, 2.3$ Hz), 2.01 (dd, $J = 16.1, 2.3$ Hz), 1.87 (dd, $J = 16.1, 6.8$ Hz)), 2.92 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz), 3.68 (1H, s).



^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.38-1.39 (18H, 1.38 (s), 1.39 (s)), 1.50 (1H, ddd, $J = 10.7, 6.8, 2.3$ Hz), 1.63-1.99 (7H, 1.81 (dd, $J = 16.5, 6.8$ Hz), 1.77 (dtt, $J = 14.1, 8.9, 6.8$ Hz), 1.87 (ddd, $J = 13.6, 8.9, 6.8$ Hz), 1.70 (ddd, $J = 13.6, 6.8, 2.3$ Hz), 1.84 (ddd, $J = 10.7, 8.9, 6.8$ Hz), 1.94 (dd, $J = 16.5, 2.3$ Hz), 1.79 (dd, $J = 14.7, 6.8$ Hz)), 1.83 (1H, dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz), 2.09 (1H, dd, $J = 14.7, 2.3$ Hz), 2.96 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz), 3.22 (1H, s).

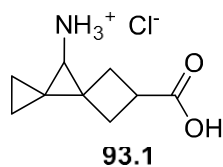


^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.36-0.58 (4H, 0.45 (td, $J = 8.0, 7.5$ Hz), 0.52 (ddd, $J = 8.2, 8.1, 7.5$ Hz), 0.43 (td, $J = 8.0, 7.5$ Hz), 0.50 (ddd, $J = 8.2, 8.1, 7.5$ Hz)), 1.68 (1H, s), 1.91-2.06 (3H, 1.94 (dd, $J = 7.9, 2.3$ Hz), 1.99 (dd, $J = 7.6, 2.3$ Hz), 2.02 (dd, $J = 7.6, 6.8$ Hz)), 2.01 (1H, dd, $J = 7.9, 6.8$ Hz), 4.12 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).

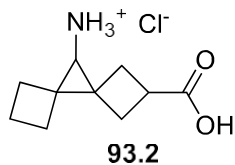


^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 1.52-2.09 (10H, 1.75 (s), 1.77 (dtt, $J = 14.1, 8.9, 6.8$ Hz), 1.91 (dd, $J = 10.4, 2.3$ Hz), 1.98 (dd, $J = 10.4, 6.8$ Hz), 2.04 (dd, $J = 9.9, 6.8$ Hz), 1.89 (dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz), 1.63 (ddd, $J = 17.9, 8.9, 6.8$ Hz), 1.78 (ddd, $J = 16.8, 6.8, 2.3$ Hz), 1.59 (ddd, $J = 17.9, 6.8, 2.3$ Hz), 1.68

(ddd, $J = 16.8, 8.9, 6.8$ Hz)), 1.88 (1H, dd, $J = 9.9, 2.3$ Hz), 4.18 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.37-0.64 (4H, 0.57 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.8$ Hz), 0.59 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 5.9$ Hz), 0.46 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 6.8$ Hz), 0.43 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 5.9$ Hz)), 1.86 (1H, dd, $J = 14.6, 6.8$ Hz), 1.83-2.01 (3H, 1.96 (dd, $J = 14.6, 2.3$ Hz), 1.96 (dd, $J = 16.1, 2.3$ Hz), 1.89 (dd, $J = 16.1, 6.8$ Hz)), 2.84-2.94 (2H, 2.89 (tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz), 2.88 (s)).



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 1.67-1.99 (9H, 1.93 (dd, $J = 16.3, 2.3$ Hz), 1.79 (dtt, $J = 14.1, 8.9, 6.8$ Hz), 1.87 (ddd, $J = 9.5, 8.9, 6.8$ Hz), 1.89 (ddd, $J = 7.0, 6.8, 2.3$ Hz), 1.83 (ddd, $J = 9.5, 6.8, 2.3$ Hz), 1.88 (ddd, $J = 8.9, 7.0, 6.8$ Hz), 1.93 (dd, $J = 16.7, 2.3$ Hz), 1.80 (dd, $J = 16.3, 6.8$ Hz), 1.83 (dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz)), 1.91 (1H, dtt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz), 2.81 (1H, s), 2.92 (1H, tt, $J = 6.8, 2.3$ Hz).

Список використаних джерел

1. Bicyclobutylidene Jonh W. Eeverett and P. J. Garrat. J.C.S. Chem. Comm., 7th April 1972; Com. 591.
2. Synthesis of bicyclobutylidene, 1,3-bis(trimethylene) propadiene, and 1,4-bis(trimethylene)butatriene Lim Keow Bee, Jane Beeby, John W. Everett, and Peter J. Garratt. Journal of Organic Chemistry, 1975, vol. 40, # 15, p. 2212 – 2214.
3. 1,2-Dimethylspiro[2.3]hex-1-ene by addition of cyclobutylidene to 2-butyne Udo H Brinker, Jürgen Weber. Tetrahedron Letters, Vo1.27, No.44, pp 5371-5374, 1986.
4. A New Rotane Family: Synthesis, Structure, Conformation, and Dynamics of [3.4]-, [4.4]-, [5.4]-, and [6.4]Rotane. Lutz Fitjer, Christoph Steeneck, Said Gaini-Rahimi, Ulrike Schröder, Karl Justus, Peter Puder, Martin Dittmer, Carla Hassler, Jörg Weiser, Mathias Noltemeyer, and Markus Teichert. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 317-328.
5. Cyclopropyl building blocks in organic synthesis. Part 81: Striving for unusually strained oxiranes: epoxidation of spirocyclopropanated methylenecyclopropanes. Daniel Frank, Sergei I Kozhushkov, Thomas Labahn, Armin de Meijere. Tetrahedron 58 (2002) 7001–7007.
6. Catalytic cyclopropanation of methylenecyclobutanes using ethyl nitrodiazoacetate. Synthesis of spirohexane amino acids. Nikolai V. Yashin, Elena B. Averina, Sergei M. Gerdov, Tamara S. Kuznetsova, Nikolai S. Zefirov. Tetrahedron Letters 44 (2003) 8241–8244.
7. Reduction of 1-Nitrospiro[2.2]pentanecarboxylates: Convenient Synthesis of Novel Polyspirocyclic Cyclopropane Amino Acids Spiropentane Amino Acids. Nikolai V. Yashin, Elena B. Averina, Yuri K. Grishin, Tamara S. Kuznetsova,* Nikolai S. Zefirov. Synthesis 2006, No. 2, 279–284.
8. Stereoselective Cyclopropanation Reactions. Hélène Lebel, Jean-François Marcoux, Carmela Molinaro, and André B. Charette. Chem. Rev. 2003, 103, 977–1050

9. Improved Zinc-Catalyzed Simmons–Smith Reaction: Access to Various 1,2,3-Trisubstituted Cyclopropanes. Éric Lévesque, Sébastien R. Goudreau, and André B. Charette. *Org. Lett.*, 2014, 16, 1490-1493.
10. Preparation of a Storable Zinc Carbenoid Species and Its Application in Cyclopropanation, Chain Extension, and [2,3]-Sigmatropic Rearrangement Reactions. Arnaud Voituriez, Lucie E. Zimmer, and André B. Charette. *J. Org. Chem.*, 2010, 75, 1244-1250.
11. A Novel Class of Tunable Zinc Reagents (RXZnCH₂Y) for Efficient Cyclopropanation of Olefins. Jon C. Lorenz, Jiang Long, Zhiqiang Yang, Song Xue, Yinong Xie, and Yian Shi. *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 327-334.
12. Cyclopropanation of Unsaturated Compounds with Diazomethane Generated in situ: A New Efficient and Practical Route to Cyclopropane Derivatives. Oleg M. Nefedov, Yurii V. Tomilov, Andrei B. Kostitsyn, Usein M. Dzhemilev, Vladimir A. Dokitchev. *Mendeleev Commun.*, 1992, 2(1), 13–15.
13. Cyclopropanation of Cyclohexenone by Diazomethane Catalyzed by Palladium Diacetate: Evidence for the Formation of Palladium(0) Nanoparticles. Ona Illa, Cristóbal Rodríguez-García, Carles Acosta-Silva, Isabelle Favier, David Picurelli, Antonio Oliva, Montserrat Gómez, Vicenç Branchadell, and Rosa M. Ortuño. *Organometallics* 2007, 26, 3306-3314.
14. Cyclopropanation with Diazomethane and Bis(oxazoline)palladium(II) Complexes. Scott E. Denmark, Robert A. Stavenger, Anne-Marie Faucher, and James P. Edwards. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 10, 3375–3389.
15. One Pot, Two Phases: Iron- Catalyzed Cyclopropanation with in Situ Generated Diazomethane. Dipl.- Chem. Johannes Kaschel Dipl.- Chem. Tobias F. Schneider Dr. Daniel B. Werz. *Angewandte Highlights Volume 51, Issue 29*, 2012, 7085-7086.
16. Controlled Fluoroalkylation Reactions by Visible-Light Photoredox Catalysis. Tanmay Chatterjee, Naeem Iqbal, Youngmin You, and Eun Jin Cho. *Acc. Chem. Res.* 51 (2018) 1272–1280.

17. Front Cover Picture: Gram- Scale Synthesis of Amines Bearing a gem-Difluorocyclopropane Moiety. Pavel S. Nosik Andrii O. Gerasov Rodion O. Boiko Eduard Rusanov Sergey V. Ryabukhin Oleksandr O. Grygorenko Dmitriy M. Volochnyuk. *Adv. Synth. Catal.* 359 (2017) 3126–3136.
18. Front Cover Picture: Gold(I)/Chiral Rh(III) Lewis Acid Relay Catalysis Enables Asymmetric Synthesis of Spiroketals and Spiroaminals. Jun Gong Qian Wan Qiang Kang. *Adv. Synth. Catal.* (2018) Volume 360, Issue 21, 4104-4114.
19. Synthesis of Functionalized Difluorocyclopropanes: Unique Building Blocks for Drug Discovery. Roman M. Bychek Vadym V. Levterov Iryna V. Sadkova Prof. Andrey A. Tolmachev Dr. Pavel K. Mykhailiuk. *Chem. Eur. J.* Volume 24, Issue 47, August 22, 2018, 12291-12297.
20. Synthesis of Fused Bicyclic Piperidines: Potential Bioactive Templates for Medicinal Chemistry. Jinglan Zhou, Erica L. Campbell-Conroy, Alina Silina, Johnny Uy, Fabrice Pierre, Dennis J. Hurley, Nicole Hilgraf, Bryan A. Frieman, and Michael P. De Ninno. *J. Org. Chem.* 80 (2015) 70–79.
21. New Chiral Ruthenium Bis(oxazolonyl)pyridine Catalyst. Efficient Asymmetric Cyclopropanation of Olefins with Diazoacetates. Hisao Nishiyama, Yoshiki Itoh, Hideki Matsumoto, Soon-Bong Park, and Kenji Itoh. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 2223–2224.
22. *Top. Organomet. Chem.* 2004, 11, 81–92
23. Shape and stereoselective cyclopropanation of alkenes catalyzed by iron porphyrins. Jennifer Robbins Wolf, Christopher G. Hamaker, Jean-Pierre Djukic, Thomas Kodadek, and L. Keith Woo. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 9194–9199.
24. Catalytic Cyclopropanation with Iron(II) Complexes. Christopher G. Hamaker, Gholam A. Mirafzal, and L. Keith Woo. *Organometallics* 2001, 20, 5171–5176.

25. Syntheses and activities of new single-component, ruthenium-based olefin metathesis catalysts. SonBinh T. Nguyen, Robert H. Grubbs, and Joseph W. Ziller. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 2511–2513.
26. α -Diazoacetates as Carbene Precursors: Metallosalen-Catalyzed Asymmetric Cyclopropanation. Metallosalen-Catalyzed Asymmetric Cyclopropanation Tatsuya Uchida, Tsutomu Katsuki. *Synthesis* 2006, 1715–1723.