

# Синтез и свойства азотистых гетероциклов, содержащих спиросочлененный циклопропановый фрагмент

Ю.В.Томилов, И.В.Костюченко, О.М.Нефедов

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук  
117913 Москва, Ленинский просп., 47, факс (095) 135–6390

Институт проблем химической физики Российской академии наук  
142432 Черногловка Московской области, факс (096) 515–3588

Систематизированы и обобщены литературные данные по методам синтеза и химическим превращениям азотсодержащих гетероциклических соединений, спиросочлененных с циклопропановым фрагментом.  
Библиография — 146 ссылок.

## Оглавление

I. Введение	507
II. Образование азотсодержащей гетероциклической системы из соединений с циклопропановым фрагментом	508
III. Формирование циклопропанового кольца, спиросочлененного с гетероциклом	518
IV. Функционализация гетероциклических соединений, содержащих спироциклопропановый фрагмент	523
V. Заключение	525

## I. Введение

Синтез и исследование свойств высоконапряженных карбоциклических соединений, в том числе содержащих циклопропановое кольцо, является одной из наиболее интенсивно развивающихся областей органической химии. В настоящее время известно большое число методов синтеза циклопропанов, изучены их химические превращения, найдены разнообразные сферы практического использования этих соединений. Введение спиросочлененного циклопропанового фрагмента в молекулу гетероциклического соединения изменяет реакционную способность гетероцикла. Высокая напряженность трехуглеродного цикла обуславливает возможность его легкого раскрытия с изменением характера гибридизации спироатома углерода с  $sp^3$  на  $sp^2$ . Поскольку гетероциклические соединения (в том числе моно- и полиазотсодержащие) применяют в качестве лекарственных препаратов, химических средств защиты растений и животных, синтез их аналогов со спироциклопропановым фрагментом представляет интерес не только с теоретической точки зрения, но и для получения новых биологически активных

соединений, в частности, потенциальных фармацевтических препаратов.

Синтез гетероциклов, содержащих спироциклопропановый фрагмент, происходит либо путем образования гетероциклической структуры из соединений, уже имеющих трехуглеродный цикл, либо путем формирования циклопропанового кольца в структурах, содержащих необходимый гетероцикл. Первый подход, прежде всего, основан на различных реакциях [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения, для осуществления которых могут быть использованы как циклопропансодержащие диполярофилы (диенофилы), например метиленициклопропаны, так и азотсодержащие 1,3-диполи или диены, включающие в реакционноспособную группировку один из атомов циклопропанового кольца. Весьма перспективным строительным блоком последнего типа является генерируемый *in situ* диазоциклопропан, легко реагирующий с некоторыми непредельными соединениями с образованием спиро[пиразолинциклопропанов].

Второй подход основан на использовании реакций присоединения алифатических диазосоединений к активированной экзоциклической двойной связи гетероциклов с последующим дедиазотированием образующихся пиразолинов, а также на присоединении карбенов или илидов к метилидензамещенным гетероциклам.

Данный обзор является первой попыткой обобщения имеющихся в литературе сведений о синтезе и некоторых химических превращениях гетероциклических соединений, содержащих спироциклопропановый фрагмент и имеющих в цикле хотя бы один атом азота. Представленный материал в основном сгруппирован по типам ключевых соединений, используемых для построения спироциклопропансодержащих азогетероциклов. Из рассмотрения исключены структуры, в которых циклопропановый фрагмент не имеет спиросочленения непосредственно с азогетероциклом.

**Ю.В.Томилов.** Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химии карбенов и малых циклов ИОХ РАН.

Телефон: (095) 135–6390, e-mail: tom@sacr.ioc.ac.ru

**И.В.Костюченко.** Кандидат химических наук, научный сотрудник ИПХФ РАН.

**О.М.Нефедов.** Академик, вице-президент РАН, заведующий лабораторией химии карбенов и малых циклов ИОХ РАН.

Область научных интересов авторов: химия карбенов, их аналогов и других нестабильных молекул, химия алифатических диазосоединений и малых циклов.

Дата поступления 11 января 2000 г.

## II. Образование азотсодержащей гетероциклической системы из соединений с циклопропановым фрагментом

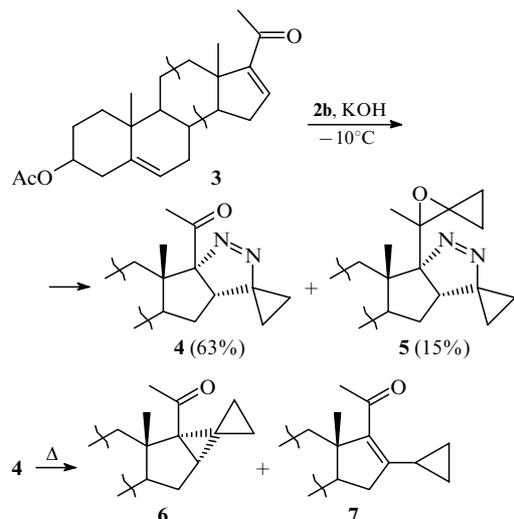
### 1. Реакции циклоприсоединения с участием диазоциклопропана

Перспективным соединением для получения труднодоступных веществ, содержащих спиросочлененный циклопропановый фрагмент, является диазоциклопропан (**1**).<sup>1–4</sup> Как правило, для генерирования диазоциклопропана (**1**) по аналогии с синтезом алифатических диазосоединений<sup>5</sup> используют разложение *N*-нитрозо-*N*-циклопропилмочевины (**2a**)<sup>1,4</sup> или *N*-нитрозо-*N*-циклопропилкарбамата (**2b**)<sup>2,3</sup> под действием сильных оснований. В отличие от большинства известных алифатических и циклических диазосоединений как сам диазоциклопропан (**1**), так и все его производные, упоминающиеся в научной литературе,<sup>6–9</sup> — крайне нестабильные соединения и до сих пор в индивидуальном состоянии не зафиксированы. Тем не менее об образовании диазоциклопропанов *in situ* позволяют судить методы их генерирования и химического перехвата. Например, реакция с непредельными соединениями приводит к продуктам 1,3-дипольного циклоприсоединения — соответствующим спиро[пиразолинциклопропанам].



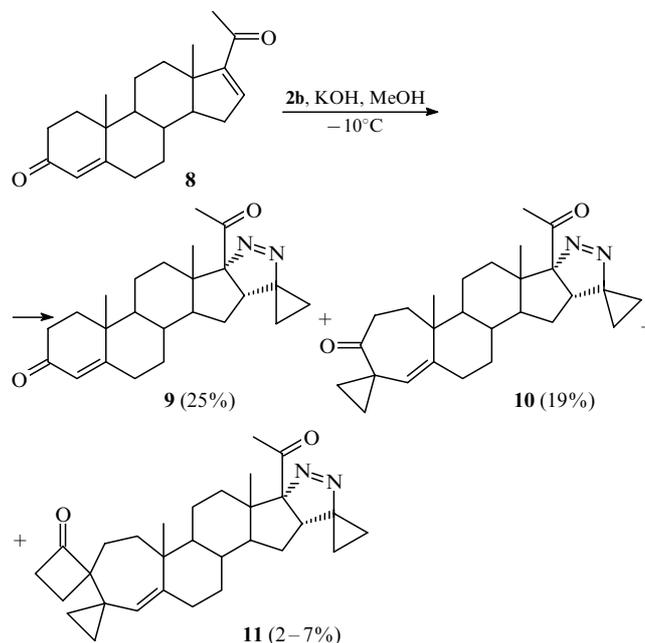
Y = NH<sub>2</sub> (**a**), OEt (**b**).

Одним из первых примеров перехвата диазоциклопропана (**1**) непредельными соединениями следует отметить его взаимодействие с кетостероидами.<sup>2,3</sup> Так, генерируемый *in situ* диазоциклопропан (**1**) селективно присоединяется к Δ<sup>16</sup>-связи диена **3** с образованием пиразолина **4**. Взаимодействие избытка диазосоединения **1** с карбонильной группой аддукта **4** дает оксаспиропентан **5**. Термоллиз<sup>2</sup> выделенного в индивидуальном состоянии пиразолина **4**, как и в случае аналогичных пиразолинов, полученных присоединением других диазоалканов,<sup>10</sup> протекает неселективно: наряду с обычным продуктом реакции — спиропентановым производным **6** — образуется β-замещенный непредельный кетон **7** (соотношение соединений **6**:**7** = 3.5:1).

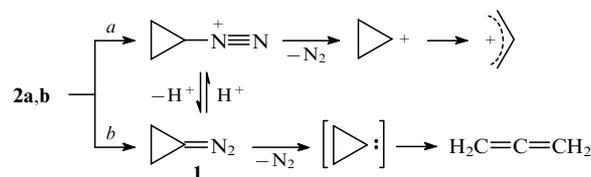


Следует отметить, что взаимодействие диазоциклопропана (**1**) с циклогексеноновым фрагментом стероидов в тех же самых условиях протекает иначе.<sup>3</sup> Например, из соединения **8** наряду с ожидаемым продуктом присоединения к связи Δ<sup>16</sup> — аддуктом **9**, — образуется соединение **10** в результате расширения шестичленного цикла аналогично гомологизации

циклических кетонов при действии диазометана.<sup>11</sup> В качестве минорного продукта идентифицирован циклобутанон **11**, получающийся в результате формального присоединения циклопропилидена по карбонильной группе циклогептанового фрагмента соединения **10**.<sup>3</sup>



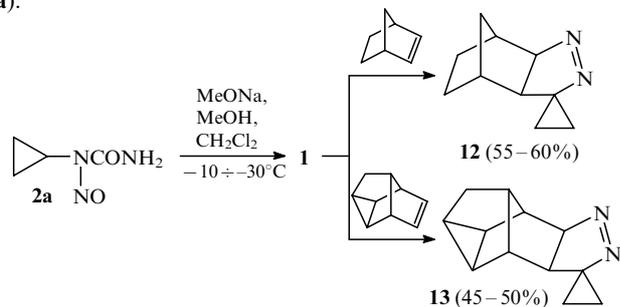
Несмотря на принципиальную возможность перехвата диазоциклопропана (**1**) олефинами с образованием спиро[пиразолинциклопропанов], длительное время эта реакция не находила синтетического применения прежде всего из-за того, что не была четко определена природа непредельного субстрата, способного вступать с ним в реакцию 1,3-дипольного циклоприсоединения. Действительно, известно несколько примеров, когда при генерировании диазоциклопропана (**1**) в присутствии непредельных соединений, таких как циклогекса-1,4-диен,<sup>12</sup> бициклопропилиден,<sup>13</sup> циклоалкилзамещенные бициклопропилилены,<sup>14–16</sup> вместо пиразолинов получались спиранные углеводороды — продукты [1+2]-циклоприсоединения к ним циклопропилидена. При генерировании диазоциклопропана из соединений **2a,b** помимо циклопропилидена могут образовываться и другие нестабильные соединения. В большой серии работ, выполненных Кирмесом с соотр.,<sup>1,17–27</sup> исследованы пути превращения нитрозоциклопропилмочевины **2a** и замещенных в циклопропановом кольце нитрозоциклопропилмочевин под действием реагентов различной основности и нуклеофильности. Предполагали, что в этих реакциях генерируются циклопропилдиазониевые соли, а также циклопропильный и аллильный катионы в результате дediaзотирования этих солей.



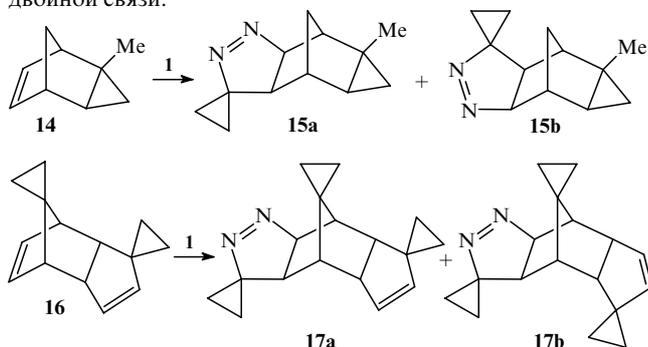
a) слабое основание, b) сильное основание.

Систематическое исследование реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения диазоциклопропана (**1**) к олефинам и, прежде всего, поиск его эффективных перехватчиков, приводящих к образованию спиро[пиразолинциклопропанов], относится к началу 1990-х годов. Оказалось, что при взаимодействии диазоциклопропана (**1**), генерируемого *in situ* действием метилата натрия на нитрозоциклопропилмочевину (**2a**), с норборненом<sup>4</sup> и другими соединениями, содержащими

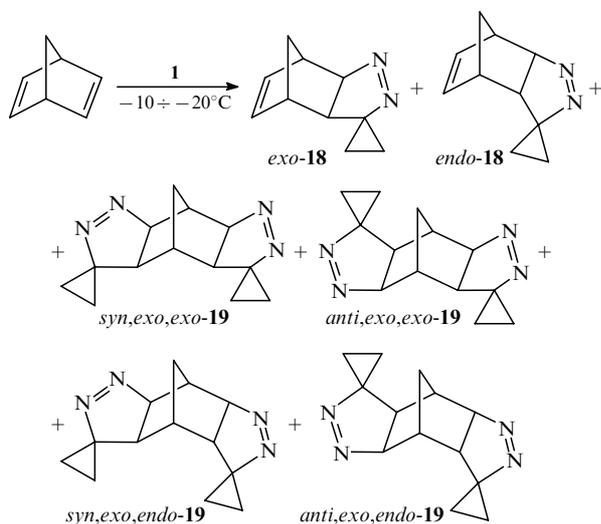
бицикло[2.2.1]гептеновый фрагмент,<sup>28</sup> образуются в основном спиро[1-пиразолинциклопропаны] типа **12** и **13**, причем исключительно в виде *экзо*-изомеров. При этом для достижения хороших выходов (50–70%) достаточно использовать всего лишь 1.5-кратный мольный избыток непрелдельного субстрата по отношению к нитрозоциклопропилмочевине (**2a**).



В случае несимметрично замещенного углеводорода **14** получается смесь изомерных спиро[пиразолинциклопропанов] **15a** и **15b** за счет различного подхода диазоциклопропана к двойной связи (соотношение ~1:1, общий выход 55–58%). Аналогично реагирует с диазоциклопропаном (**1**) и полициклический диен **16**.<sup>28</sup> При этом, несмотря на стерические препятствия, создаваемые спироциклопропановым фрагментом в норборненовом фрагменте, пиразолины **17a** и **17b** (соотношение ~1.4:1) также получают исключительно в виде *экзо*-изомеров, хотя их суммарный выход (23%) заметно ниже, чем в случае норборненов, незамещенных в положении 7. Следует отметить, что в этой реакции не было обнаружено продуктов присоединения диазоциклопропана (**1**) (или циклопропилидена) к циклопентеновой двойной связи.



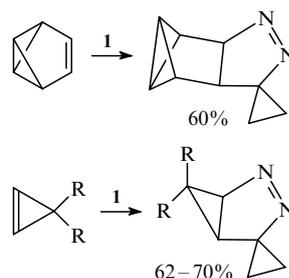
Взаимодействие норборнадиена с генерируемым *in situ* диазоциклопропаном (**1**) протекает также по типу 1,3-дипольного циклоприсоединения, но менее селективно, и приво-



дит к смеси изомерных моно- (**18**) и бисаддуктов (**19**) с выходами 32–35 и 35–38% соответственно.<sup>4</sup>

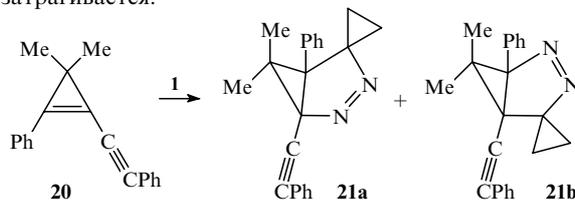
Моноспиро[пиразолинциклопропаны] **18**, в отличие от аддуктов **12**, **13**, **15** и **17**, представляют собой смесь *экзо*- и *эндо*-изомеров в соотношении ~4:1, а образовавшиеся из них бисаддукты **19** являются смесью четырех изомеров в соотношении ~10:7:1.3:1. Несмотря на использование двукратного избытка норборнадиена, бисаддукты **19** получают даже в большем количестве, чем моноаддукты **18**, причем присоединение второй молекулы диазоциклопропана к моноаддуктам **18** происходит исключительно в *экзо*-положение.

Весьма эффективными перехватчиками диазоциклопропана (**1**) являются также бензвален и 3,3-дизамещенные циклопропены.<sup>4, 28, 29</sup>

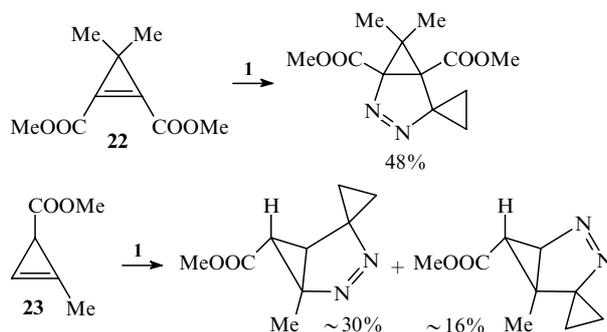


R = Me; R-R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>.

При взаимодействии диазоциклопропана (**1**) с алкилциклопропеном **20** образуются региоизомерные пиразолины **21a** и **21b** в соотношении ~3:1; тройная связь в этой реакции не затрагивается.<sup>29</sup>



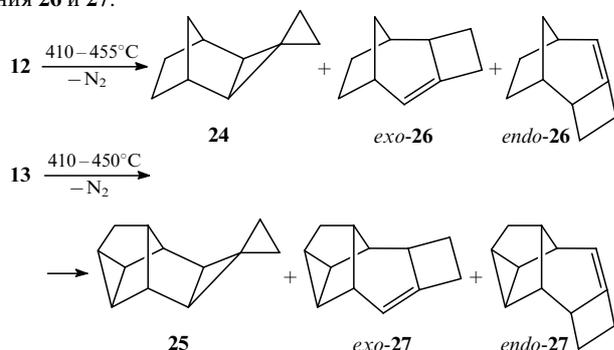
Продукты 1,3-дипольного циклоприсоединения образуются при взаимодействии диазоциклопропана (**1**) с эфирами циклопропенкарбоновых кислот **22** и **23**.<sup>28, 29</sup> Региоселективность в случае циклопропена **23** невысока.



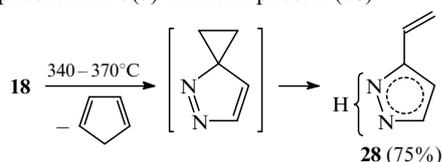
При получении пиразолинов из циклопропенов **20** и **22** наиболее оптимальным оказалось поочередное прибавление нитрозоциклопропилмочевины (**2a**) и соответствующего циклопропена к суспензии MeONa в смеси MeOH – эфир при –20 ÷ –30°C.<sup>29</sup>

Следует отметить, что большинство полученных полициклических спиро[пиразолинциклопропанов] проявляет достаточно высокую термическую стабильность.<sup>30</sup> Так, пиразолины **12**, **13** устойчивы при нагревании до 200°C. В газовой фазе при 410–450°C они претерпевают дediaзотирование, образуя смесь напряженных углеводородов: спиро[трицикло[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]октан-3,1'-циклопропана] (**24**) или спиро[пента-

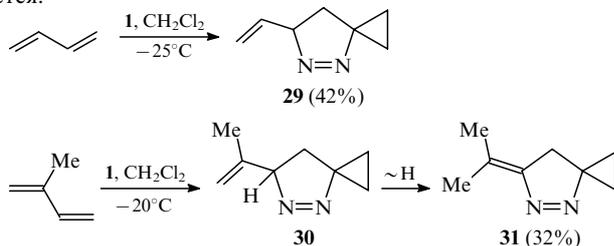
цикло[4.4.0.0<sup>2,8</sup>.0<sup>3,5</sup>.0<sup>7,9</sup>]декан-4,1'-циклопропана] (**25**) и изомерных им соединений **26** или **27**, содержащих циклобутановый фрагмент (суммарный выход 30–70%). Повышение температуры способствует изомеризации спирановых углеводородов **24** и **25** в соответствующие непредельные соединения **26** и **27**.



Ненасыщенный 1-пиразолин **18**, полученный присоединением диазоциклопропана (**1**) к норборнадиену, при термоллизе вместо N<sub>2</sub> элиминирует циклопентадиен, что приводит к образованию 3(5)-винилпиразола (**28**).<sup>30</sup>

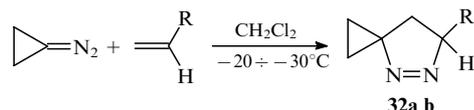


Помимо напряженных циклических непредельных соединений, в качестве перехватчиков диазоциклопропана (**1**) могут выступать также сопряженные алифатические диены,<sup>28</sup> например бута-1,3-диен. При –25°C в качестве основного продукта образуется 6-винил-4,5-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен (**29**), который в отличие от полициклических пиразолинов легко полимеризуется с образованием резиноподобной массы. Взаимодействие диазоциклопропана (**1**) с 2-метилбута-1,3-диеном также происходит по типу 1,3-диполярного присоединения, однако основным выделяемым продуктом реакции в этом случае является не соответствующий 5-винилпиразолин **30**, а 6-изопропилиден-4,5-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен (**31**). Очевидно, присоединение диазоциклопропана в основном протекает по незамещенной двойной связи, а образовавшийся пиразолин **30** в условиях реакции изомеризуется.<sup>28</sup>

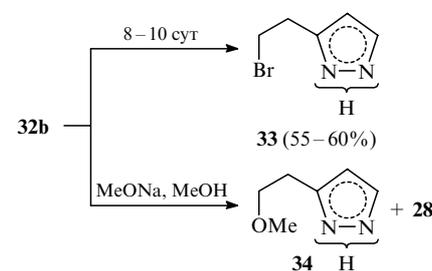


Известно, что реакционная способность алкенов по отношению к диазометану и другим алифатическим диазосоединениям в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения в значительной степени определяется природой кратных связей, причем реакция ускоряется при введении электроакцепторных заместителей.<sup>31</sup> Успешное протекание 1,3-диполярного циклоприсоединения в случае малоактивных алкенов обычно обеспечивается длительным выдерживанием реакционной смеси. При взаимодействии с диазоциклопропаном такая методика не может быть реализована вследствие его нестабильности, что, несомненно, снижает число потенциальных непредельных партнеров в этой реакции. Недавно было установлено, что достаточно хорошими пере-

хватчиками генерируемого *in situ* диазоциклопропана (**1**) являются стирол<sup>32</sup> и винилбромид.<sup>33</sup> Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с этими алкенами проходят региоселективно и приводят соответственно к 5-фенил- (**32a**) и 5-бромспиро[1-пиразолин-3,1'-циклопропанам] (**32b**). Однако, в отличие от большинства рассмотренных выше спиро[пиразолинциклопропанов], в том числе пиразолина **32a**, бромпиразолин **32b** неустойчив; при хранении в инертной атмосфере при 15°C в течение 8–10 дней он частично осмольется, а частично превращается в 3(5)-(2-бромэтил)-пиразол (**33**).<sup>33</sup> Взаимодействие соединения **32b** с MeONa в MeOH при 25°C в течение 2 ч приводит к смеси 3(5)-(2-метоксиэтил)- (**34**) и 3(5)-винилпиразолов (**28**) (суммарный выход ~80%, соотношение (3–4):1).<sup>33</sup>

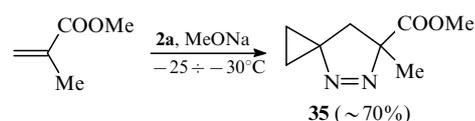


R = Ph (**a**, 67%), Br (**b**, 60%).

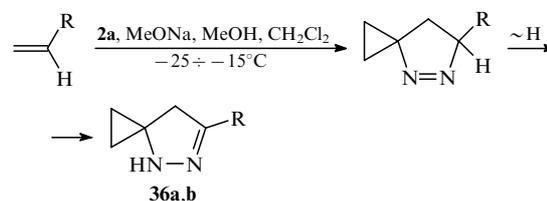


Следует отметить, что взаимодействие диазометана с винилбромидом в эфире сразу же приводит к гидробромиду пиразола в результате легкого дегидробромирования первоначально образующегося бромпиразолина.<sup>34</sup> Таким образом, спироциклопропановая группировка в соединении **32b** уменьшает способность гетероциклического фрагмента к депротонированию.

Хорошими субстратами для реакций диазоциклопропана (**1**) являются производные акриловой кислоты; например, при прибавлении нитрозомочевины (**2a**) к смеси метилметакрилата и метилата натрия (соотношение 1 : 1.5 : 1.5) пиразолин **35** получается с выходом до 70%.<sup>35</sup>



Так же эффективно реагирует диазоциклопропан (**1**) с акрилонитрилом и метилакрилатом. Однако в этом случае состав продуктов реакции зависит от условий и соотношения реагентов.<sup>36</sup> В частности, генерирование диазоциклопропана (**1**) путем прибавления нитрозомочевины (**2a**) к смеси непредельного соединения и MeONa в растворителе оказалось неприемлемым из-за побочной реакции присоединения метанола к электронодефицитной двойной связи акрилонитрила или метилакрилата. Побочную реакцию удастся почти полностью подавить изменением последовательности прибавления реагентов.<sup>36</sup> При соотношении



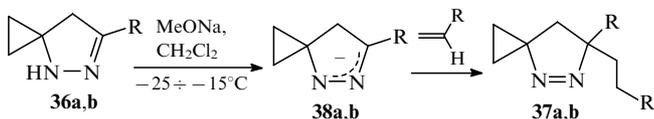
R = CN (**a**, 70%), COOMe (**b**, 69%).

**2a**: акрилат ~ 1:1 в качестве основных продуктов реакции (выходы ~ 70%) образуются ожидаемые спиро[2-пиразолин-5,1'-циклопропаны] **36a,b**.<sup>36</sup>

Позднее было показано,<sup>37</sup> что при получении пиразолина **36a** вместо MeONa с равным успехом может быть использован K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, однако в этом случае полное разложение нитроциклопропилмочевины (**2a**) при 0–5°C происходит лишь в течение 1–2 ч.

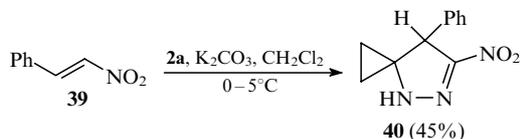
Пиразолины **36a,b** (особенно **36b**) являются достаточно лабильными соединениями и частично разлагаются даже при их очистке с помощью препаративной ТСХ.

Увеличение количества акрилонитрила или метилакрилата до 2–2.5 экв. по отношению к нитроциклопропилмочевине приводит к снижению доли пиразолинов **36a,b** до ~ 15% и появлению новых продуктов реакции — функционально замещенных пиразолинов **37a,b**, которые, как было показано специальными опытами,<sup>36–38</sup> образуются в результате взаимодействия пиразолинов **36a,b** с избытком непредельных субстратов. По-видимому, движущей силой наблюдаемых превращений является генерирование анионов **38a,b**. Эта методика позволяет получать спиро[пиразолинциклопропаны], содержащие функциональные заместители в боковой цепи и в пиразолиновом цикле (см. раздел III).

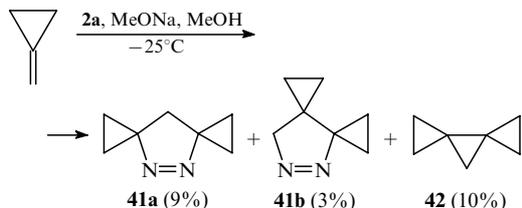


R = CN (**a**, 84%), COOMe (**b**, 80%).

Диазоциклопропан (**1**) региоселективно присоединяется к *транс*-β-нитростиролу (**39**), давая 3-нитро-4-фенилспиро[4,5-дигидро(1*H*)-пиразол-5,1'-циклопропан] (**40**).<sup>37</sup>

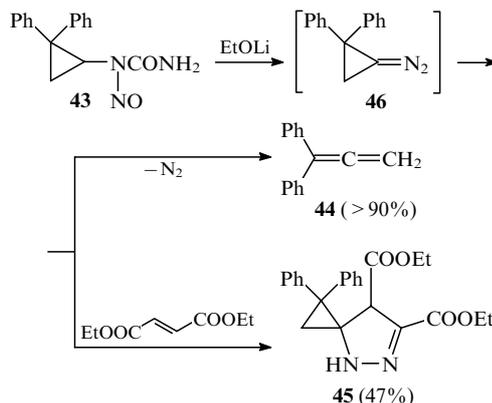


1,3-Диполярное циклоприсоединение диазоциклопропана (**1**) к винилфенилсульфиду,<sup>38</sup> дивиниловому эфиру<sup>37</sup> и метиленициклопропану<sup>4</sup> протекает с низкой эффективностью (выходы пиразолинов составляют 5, 13 и 12% соответственно). В реакции с метиленициклопропаном получена смесь двух региоизомеров **41a,b** в соотношении ~ 3:1, причем помимо пиразолинов в результате реакции циклопропилидена с метиленициклопропаном образовался также диспиро[2.0.2.1]-гептан (**42**). Основными побочными продуктами разложения нитроциклопропилмочевины (**2a**), как и следовало ожидать, были метилциклопропиловый эфир и аллен.<sup>4</sup>



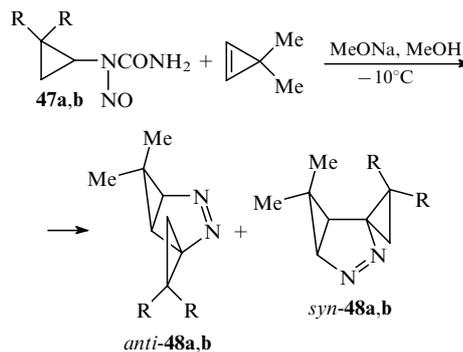
## 2. Реакции циклоприсоединения с участием замещенных диазоциклопропанов

Наряду с рассмотренным выше циклоприсоединением генерируемого *in situ* диазоциклопропана (**1**) к непредельным соединениям известны также примеры [3+2]-циклоприсоединения замещенных диазоциклопропанов к активированным C=C-связям. Так, в начале 1960-х годов американскими учеными была получена *N*-(2,2-дифенилциклопропил)-*N*-нитрозомочевина (**43**) и изучено ее разложение в присутствии оснований или при нагревании.<sup>7,39,40</sup> Под действием этилата лития в насыщенных углеводородах нитрозомочевина **43** разлагается с выделением N<sub>2</sub> без появления желтого окрашивания, характерного для диазосоединений, образуя 1,1-дифенилаллен (**44**) с высоким выходом. В присутствии диэтилфумарата получается соответствующий пиразолин **45** в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения 2,2-дифенилдиазоциклопропана (**46**) к двойной связи.<sup>7</sup>



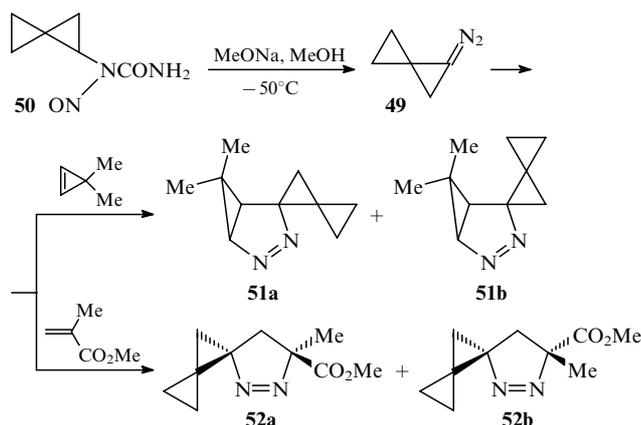
При термическом разложении (60–82°C) нитрозомочевины **43** в гептане или в избытке диэтилфумарата образуются<sup>40</sup> те же самые соединения **44** и **45** (выходы 95 и 44% соответственно), что не характерно для других *N*-алкил-*N*-нитрозамидов.

Изучено взаимодействие 2,2-диметил- и 2,2-дихлордиазоциклопропанов, генерируемых *in situ* из *N*-нитрозо-*N*-циклопропилмочевин **47a,b**, с активным диполярофилом — 3,3-диметилциклопропенем.<sup>8</sup> В обоих случаях с выходом ~ 70% образуется смесь двух изомерных пиразолинов (соотношение *анти*- и *син*-изомеров — 2.2:1 (для соединения **48a**) и 1:1.3 (для соединения **48b**)).



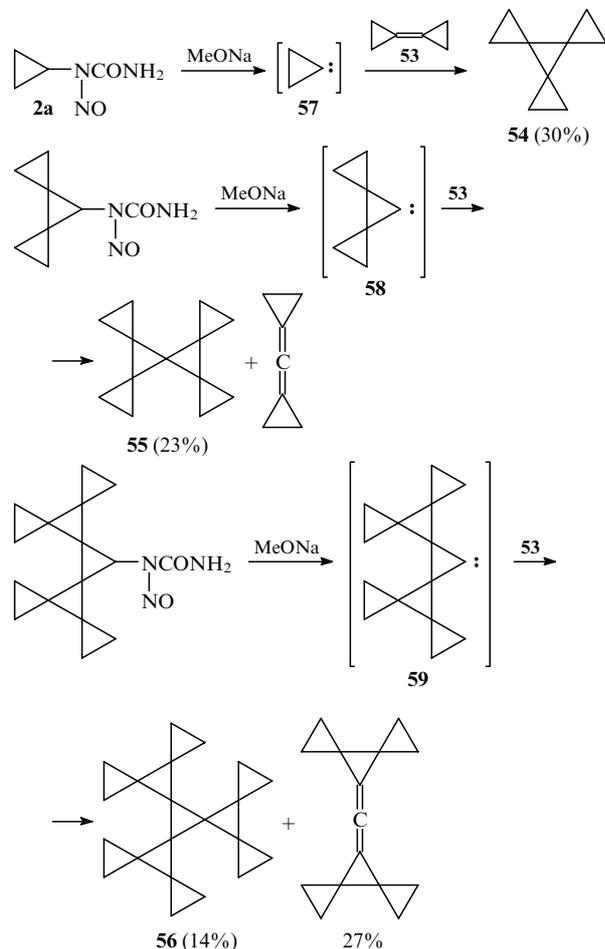
R = Me (**a**), Cl (**b**).

Генерирование замещенных диазоциклопропанов из замещенных *N*-нитрозо-*N*-циклопропилмочевин перспективно для синтеза азотистых гетероциклов с полиспирановым фрагментом. Недавно было показано,<sup>9,41,42</sup> что диазоспиропентан (**49**), генерируемый *in situ* из *N*-нитрозо-*N*-спиропентилмочевины (**50**), реагирует с 3,3-диметилциклопропенем или метилметакрилатом с образованием 1-пиразолинов **51a,b** или **52a,b**, сочлененных со спиропентановым фрагментом (смесь изомеров в соотношении ~ 1:1).



Выход продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения **51** и **52** существенно повышается при понижении температуры реакционной смеси. Так, выход пиразолинов **52** при  $-20^\circ\text{C}$  составляет  $\sim 20\%$ , в то время как при  $-50^\circ\text{C}$  он увеличивается до  $72\%$ .<sup>9</sup> По-видимому, диазоспироцентан (**49**) еще менее стабилен, чем диазочиклопропан (**1**).

В отличие от напряженных циклоалкенов или алкенов с электроноакцепторными заместителями бициклопропилиден (**53**) в присутствии диазочиклопропанов, генерированных *in situ*, дает вместо пиразолинов (продуктов [3+2]-циклоприсоединения) полиспироциклопропаносодержащие углеводороды, в частности, триангуланы **54–56**.<sup>13–16, 43</sup> По-видимому, диазочиклопропаны не способны реагировать с бициклопропилиденом (**53**) по типу 1,3-диполярного циклоприсоединения вследствие специфического характера двойной связи в нем, проявляющегося, в частности, в заметном укорочении этой связи,<sup>44</sup> и дediaзотируются, генерируя соответствующие циклопропилены **57–59**, которые в



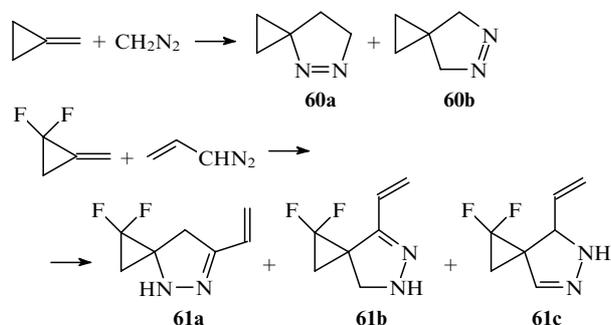
основном изомеризуются в аллены. Реакция циклопропиленов **57–59** с исходным бициклопропилиденом (**53**) по типу [1+2]-циклоприсоединения приводит к триангуланам **54–56**.

С алкинами, такими как  $\text{PhC}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{MeO}_2\text{CC}\equiv\text{CCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{HC}\equiv\text{C}(\text{Me})=\text{CH}_2$ , диазочиклопропан и циклопропилен не реагируют.<sup>29, 37</sup>

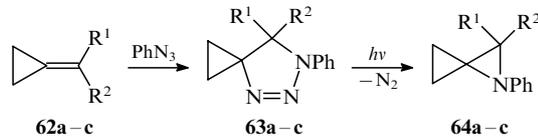
### 3. Реакции циклоприсоединения к метиленициклопропану и его производным

Для образования спироциклопропаносодержащих азагетероциклов используют реакции циклоприсоединения азотсодержащих 1,3-диполей к метиленициклопропану и его производным, имеющим заместители как в циклопропановом кольце, так и при двойной связи.

Так, взаимодействие диазометана с метиленициклопропаном при  $3^\circ\text{C}$  в течение двух недель приводит к смеси двух региоизомерных пиразолинов **60a, b** (суммарный выход  $90\%$ , соотношение  $55:45$ ).<sup>45</sup> Так же неселективно происходит присоединение диазометана и 3-диазопропена к 2,2-дифторметиленициклопропану; в последнем случае образуется смесь трех региоизомерных 2-пиразолинов **61a–c** ( $\sim 3.7:1:1$ ).<sup>46</sup>

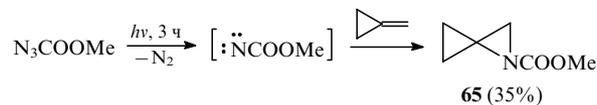


Фенилазид медленно присоединяется к метилени- (**62a**), бензилиден- (**62b**) или (дифенилметил)циклопропанам (**62c**), приводя к термически устойчивым спиро[триазиолин-циклопропанам] **63a–c**. Предполагают,<sup>47, 48</sup> что реакция протекает по согласованному механизму с присоединением концевое атома фенилазида к тетразамещенному атому углерода циклопропанового кольца. Фотолитическое дediaзотирование триазиолинов **63a–c** (пирекс, ртутная лампа высокого давления) приводит к новым азагетероциклам **64a–c** — производным 1-фенилазаспиропентана (выходы  $90, 99$  и  $90\%$  соответственно).<sup>47, 48</sup>

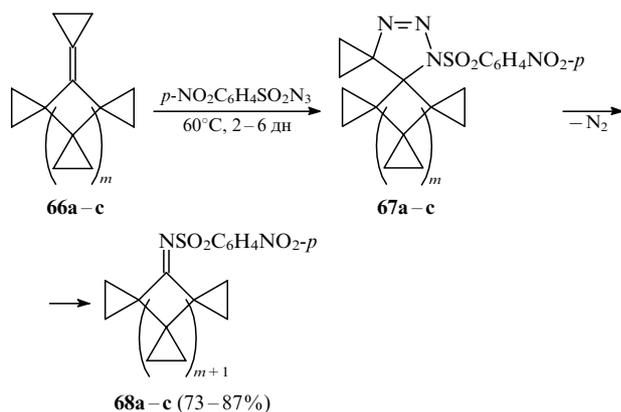


Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T, °C	t, дн	Выход <b>63</b> , %
a	H	H	20	60	70–80
			50	1	70–80
b	H	Ph	100	1–2	38
c	Ph	Ph	100	1–2	51

Образование азаспиропентанового фрагмента, по-видимому, может происходить и в результате прямого присоединения нитренов к двойной связи метиленициклопропанов. По крайней мере, именно так представляют<sup>48</sup> фотохимическую реакцию метилазидокарбоната с метиленициклопропаном, приводящую к 1-(метоксикарбонил)азаспиропентану (**65**).<sup>48</sup>

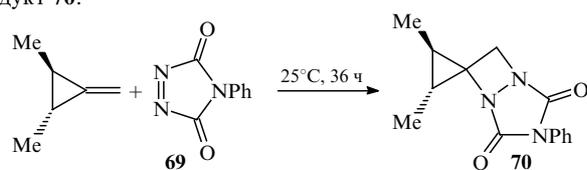


В отличие от фенилазида цианазид и *n*-нитробензолсульфонилазид при взаимодействии с циклопропилиденциклоалканами не дают устойчивых триазилинов: они легко дediaзотируются. Присоединение цианазида к циклопропилиденциклогексану ( $\sim 20^\circ\text{C}$ , 7 дн) происходит, по-видимому, нерегиоселективно, поскольку в результате гидролиза реакционной смеси получены спиро[2.6]нонан-4-он и спиро[3.5]нонан-1-он (выходы 46 и 30% соответственно).<sup>49</sup> Взаимодействие *n*-нитробензолсульфонилазид с циклопропилиденполиспироалканами **66** предполагает региоселективное протекание реакции с промежуточным образованием триазилинов **67**, легко претерпевающих дediaзотирование с одновременным расширением цикла, давая имидазы **68**.<sup>50–52</sup>

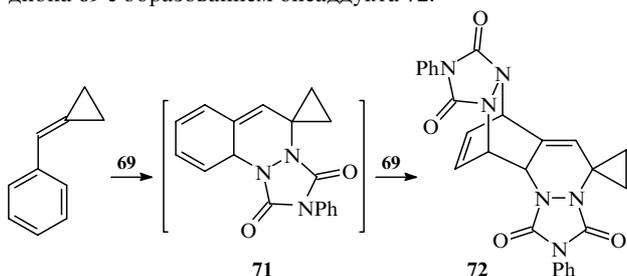


К имидазу **68a** присоединяется диазосиклопропан (**1**) также, по-видимому, через неустойчивый триазилин, превращающийся в имидаз **68b**.<sup>52</sup>

Разнообразные гетероциклические соединения, содержащие спироциклопропановый фрагмент, получают взаимодействием метиленициклопропанов с триазилидином **69**, причем направление реакции в существенной степени зависит от природы заместителей в циклопропановом кольце. В частности, *транс*-2,3-диметил-1-метиленициклопропан медленно реагирует с триазилидином **69** при комнатной температуре по схеме [2+2]-циклоприсоединения, давая аддукт **70**.<sup>53</sup>

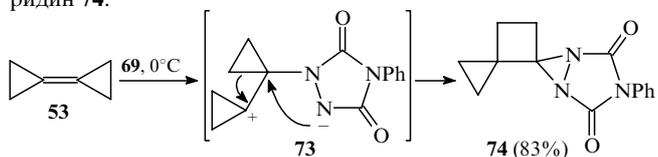


С бензилиденциклопропаном триазилидин **69** реагирует намного быстрее. Однако в этом случае образовавшееся на первой стадии соединение **71** — продукт формального [4+2]-циклоприсоединения с участием бензольного кольца заместителя — содержит циклогексадиеновый фрагмент и легко присоединяет вторую молекулу триазилидина **69** с образованием бисаддукта **72**.<sup>53</sup>

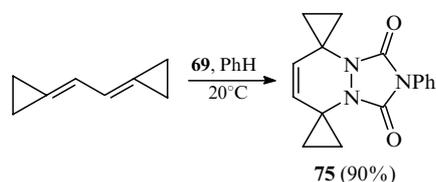


Неожиданно протекает циклоприсоединение триазилидина **69** к бициклопропилидену (**53**); в этом случае в обра-

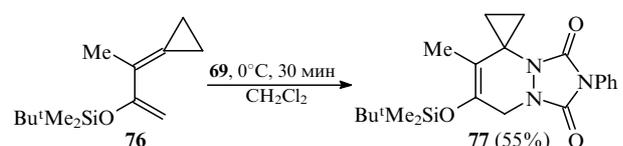
зовавшемся цвиттер-ионе **73** не происходит простого замыкания четырехчленного гетероцикла. После алкильного сдвига в циклопропановом фрагменте осуществляется атака нуклеофильным атомом азота по тому же самому атому углерода, что и при образовании первой связи C–N. Единственным выделенным продуктом реакции является диазиридин **74**.<sup>54</sup>



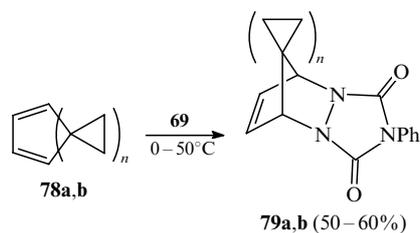
В отличие от рассмотренных выше метиленициклопропанов сопряженные алкенилиденциклопропаны реагируют с триазилидином **69** как истинные диены, образуя аддукты [4+2]-циклоприсоединения. Так, практически мгновенно и с хорошим выходом происходит реакция с бисциклопропилиденэтаном; при этом циклоаддукт **75** образуется с сохранением обоих циклопропановых фрагментов в молекуле.<sup>55</sup>



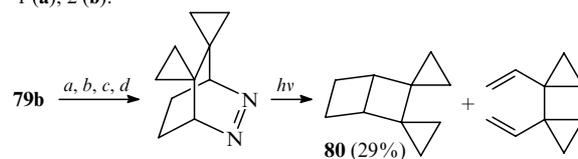
В реакции с триазилидином **69** в качестве 1,3-диена может выступать 1-метил-2-силилокси-2-пропенилиденциклопропан (**76**), дающий с выходом 55% гетероциклическое соединение **77**.<sup>56</sup>



Получение полициклических гетероциклов со спироциклопропановым фрагментом в молекуле осуществляют взаимодействием триазилидина **69** с циклическими диенами **78a,b** или с их производными. Аддукты [4+2]-циклоприсоединения **79a,b** образуются в мягких условиях с хорошими выходами.<sup>57–61</sup> Последующие превращения гетероциклического аддукта **79b** позволили получить высоконапряженный диспиро[2.0.2.4]декан **80**.<sup>59, 60</sup>



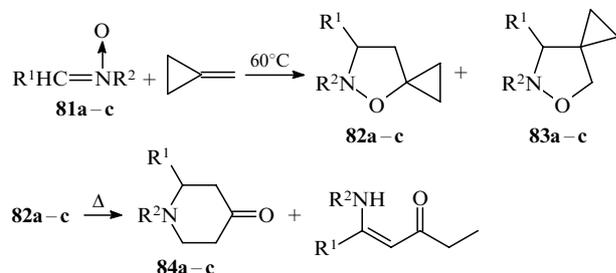
$n = 1$  (a),  $2$  (b).



a)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH; b)  $\text{Bu}^t\text{OK}$ , DMSO,  $\text{H}_2\text{O}$ ;  
c)  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , EtOH; d) KOH.

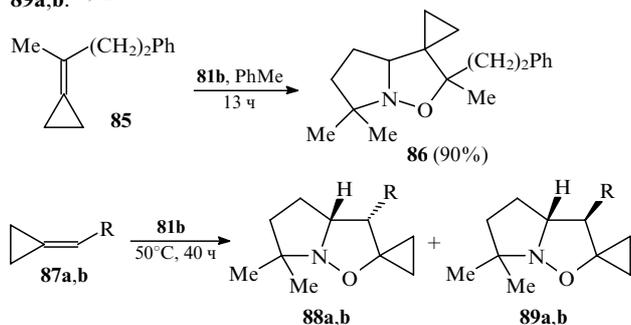
В качестве 1,3-диполярных соединений в реакциях с метиленициклопропанами могут выступать нитроны, как линейные, так и циклические.<sup>62–66</sup> Взаимодействие метиленициклопропана с нитронами **81a–c** протекает по типу [3+2]-

циклоприсоединения с сохранением циклопропанового фрагмента; при этом выходами 69–86% образуется трудноразделимая смесь региоизомеров **82a–c** и **83a–c** в соотношении (2–9):1.<sup>62</sup> Spiро[изоксазолидин-4,1'-циклопропан]ы **83a–c** термически более устойчивы, чем их региоизомеры **82a–c**. Последние перегруппировываются (400°C, 0.2 мм рт. ст.) в производные пиперидин-4-онов **84a–c** и энаминонов, что позволяет выделить изоксазолидины **83a–c** из реакционной смеси.



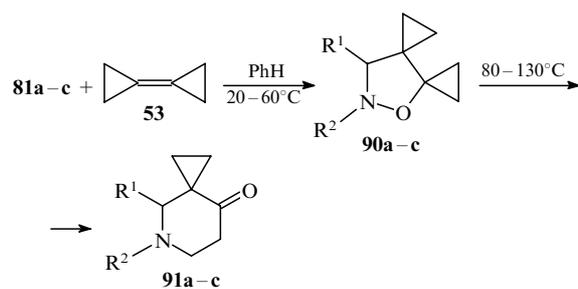
R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me (a); R<sup>1</sup> – R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub> (b), (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (c).

Использование в этих превращениях алкил- и арилзамещенных метиленициклопропанов, а также производных циклопропилиденуксусной кислоты позволяет получить различные конденсированные Spiро[изоксазолидинциклопропан]ы, представляющие интерес в качестве исходных соединений при создании изохинолиновых, хинолизилиновых, индолизилиновых и некоторых других гетероциклических структур.<sup>63–72</sup> Донорные заместители при двойной связи благоприятствуют образованию Spiро[изоксазолидин-4,1'-циклопропан]ов, а при наличии электроноакцепторных заместителей получаются 5,1'-региоизомеры. Так, присоединение циклического нитрона **81b** к замещенному метиленициклопропану **85** приводит исключительно к изоксазолидину **86**, в то время как взаимодействие того же самого нитрона **81b** с метиловым эфиром **87a** или нитрилом циклопропилиденуксусной кислоты (**87b**) дает стереоизомерные Spiро[изоксазолидин-5,1'-циклопропан]ы **88a,b** и **89a,b**.<sup>63, 72</sup>



Соединение	R	Выход <b>88</b> , %	Выход <b>89</b> , %
a	CO <sub>2</sub> Me	21	42
b	CN	70	17

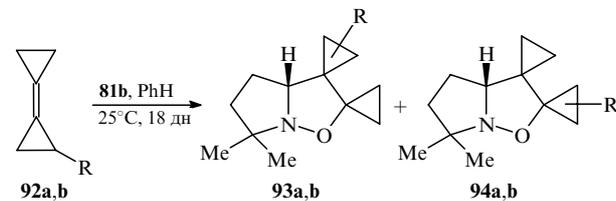
Нитроны **81a–c** реагируют с бициклопропилиденом (**53**) при 20–60°C, образуя с хорошими выходами изоксазолидины **90a–c**, в которых сохраняются оба Spiроциклопропановых фрагмента. Однако нагревание реакционной смеси в ароматических растворителях при 80–130°C приводит к изомеризации полученных изоксазолидинов в соответствующие Spiро[пиперидин-3,1'-циклопропан]-4-оны **91a–c**, причем в перегруппировку вовлекается только циклопропановое кольцо, находящееся рядом с лабильной связью N–O.<sup>73, 74</sup>



Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход <b>90</b> , %	Выход <b>91</b> , %
a	Ph	Me	93	63
b	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub>		80	80
c	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		60	65

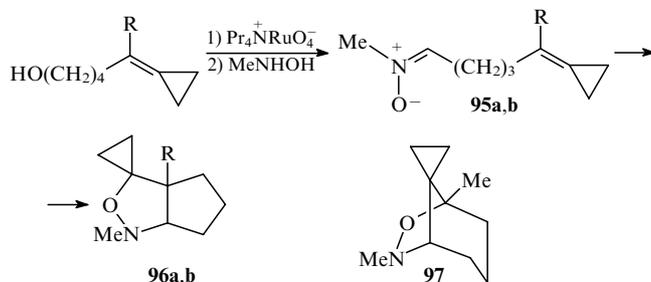
Изомеризация изоксазолидинов **90a–c** в пиперидоны **91a–c** происходит, по-видимому, путем гомолитического разрыва связи N–O в гетероцикле с последующей быстрой перегруппировкой радикалов и замыканием цикла.

Препаративное значение имеют лишь реакции нитронов с симметрично замещенными бициклопропилиденами, в которых изоксазолидины со Spiроциклопропановым фрагментом образуются селективно. В противном случае получается сложная смесь изомерных соединений, как это происходит, например, при циклоприсоединении нитрона **81b** к монозамещенным бициклопропилиденам **92a,b**. Разделить смесь изомеров **93** и **94** (суммарный выход 65–85%) не удается ни хроматографически, ни после их термической перегруппировки в соответствующие пиперидоны.<sup>74</sup>



R = CO<sub>2</sub>Me (a), SPh (b).

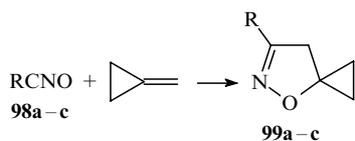
Циклоприсоединение нитронов к двойной связи метиленициклопропанового фрагмента может протекать и внутримолекулярно. Для нитрона **95a**, содержащего трехзамещенную кратную связь, реакция протекает региоселективно (25°C, 24 ч, выход 87%) и приводит к циклоаддукту **96a**. Наличие еще одной метильной группы в нитроне **95b** делает двойную связь менее полярной и уменьшает реакционную способность нитрона. При 80°C (2 ч) он образует смесь двух изомеров **96b** и **97** в соотношении ~2:1.<sup>75</sup>



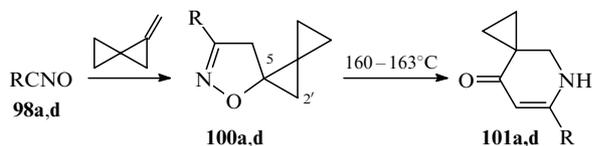
R = H (a), Me (b).

Непредельные аналоги изоксазолидинов — Spiро[изоксазолинциклопропан]ы — могут быть получены по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к метиленициклопропанам. Реакция нитрилоксидов **98a–c** с незамещенным метиленициклопропаном протекает региоселективно, приводя к Spiро[изоксазолин-5,1'-циклопропанам]

**99a–c**.<sup>76</sup> Только в случае ацетонитрилоксида (**98c**) наблюдается образование ~3% другого региоизомера.



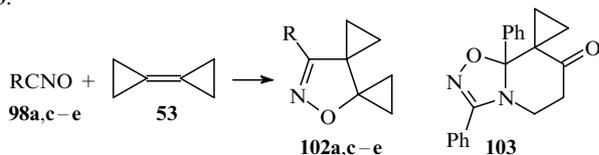
R = Ph (**a**, 65%), Bn (**b**, 35%), Me (**c**, 60%).



R = Ph (**100a**, 64%), 2,4,6-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (**100d**, 100%).

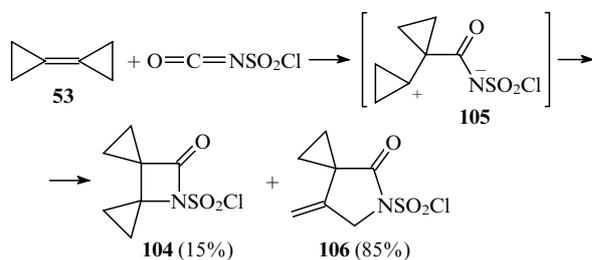
Замещенные в циклопропановом кольце спиро[изоксазолин-5,1'-циклопропаны] получают аналогичным образом из нитрилоксидов **98a–d** и замещенных метиленициклопропанов.<sup>77</sup> Взаимодействие метиленициклопропана с нитрилоксидами **98a** (20°C, 16 ч) и **98d** (60°C, 4 ч) в бензоле приводит к изоксазолинам **100a,d**, термическая перегруппировка которых в кетоны **101a,d** протекает региоселективно исключительно с раскрытием внутреннего циклопропанового кольца по связи C(5)–C(2').<sup>78</sup>

Циклоприсоединение нитрилоксидов **98a–c** к бициклопропилидену (**53**) проходит менее эффективно, чем к метиленициклопропану.<sup>73,74</sup> Вследствие этого происходит частичная димеризация нитрилоксидов в фуроксаны. Выходы диспирановых изоксазолинов **102** можно повысить при медленном генерировании нитрилоксида *in situ* (например, при получении нитрилоксида **98a** действием NaHCO<sub>3</sub> на бензогидроксимойлхлорид) или при использовании пространственно затрудненных нитрилоксидов, например **98d**. Однако введение в молекулу нитрилоксида слишком объемных заместителей, как, например, в соединении **98e**, вновь приводит к снижению выхода целевого продукта. Следует отметить, что в случае нитрилоксида **98a** образующийся изоксазолин **102a** частично реагирует с ним, превращаясь в соединение **103**.<sup>74</sup>



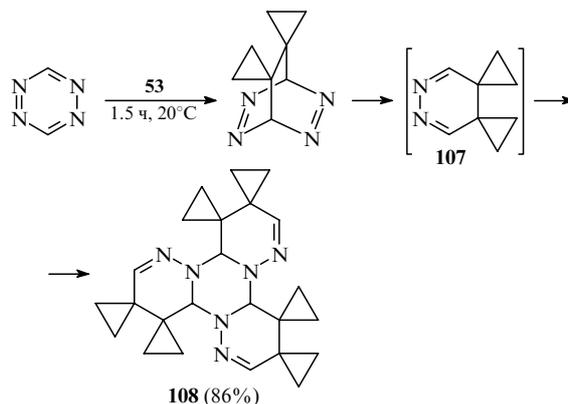
Соединение	R	T, °C	t, дн	Выход <b>102</b> , %
<b>a</b>	Ph	66	7	40
<b>c</b>	Me	20	7	10
<b>d</b>	2,4,6-Me <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	110	2	67
<b>e</b>	Ph <sub>3</sub> C	110	7	17

Бициклопропилиден (**53**) вступает в реакцию [2+2]-циклоприсоединения с хлорсульфонилизоцианатом, давая β-лактамы **104**, однако он не является основным продуктом. По-видимому, реакция может проходить как двухстадийный процесс с образованием 1,4-цвиттер-иона **105**. Главным

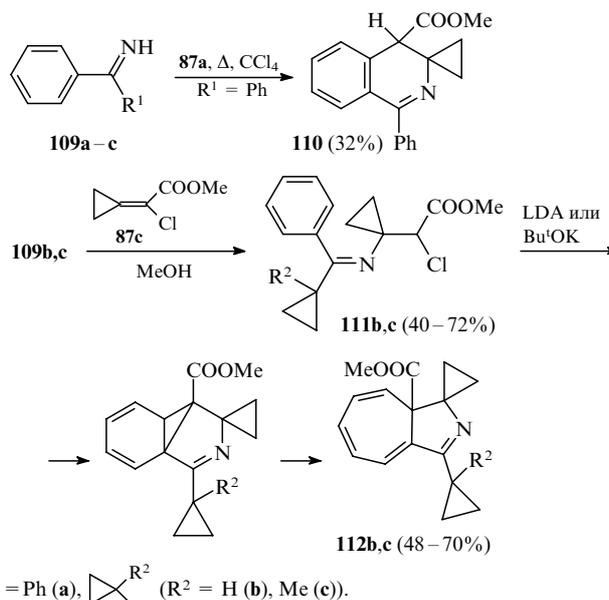


продуктом реакции является метилден-γ-лактамы **106**, получающийся в результате раскрытия одного циклопропанового кольца в интермедиате **105**.<sup>54</sup>

Бициклопропилиден (**53**) легко вступает в реакции [4+2]-циклоприсоединения с такими гетеродиенами, как 1,2,4,5-тетразин и его производные. При этом первоначальный продукт циклоприсоединения легко дедиазотируется, а образующийся 8,9-диазадиспиро[2.0.2.4]дека-7,9-диен (**107**) тримеризуется в конденсированное гетероциклическое соединение **108** с шестью спиросочлененными циклопропановыми фрагментами в молекуле (смесь двух стереоизомеров).<sup>79</sup> Попытки перехватить диен **107** оказались безуспешными.



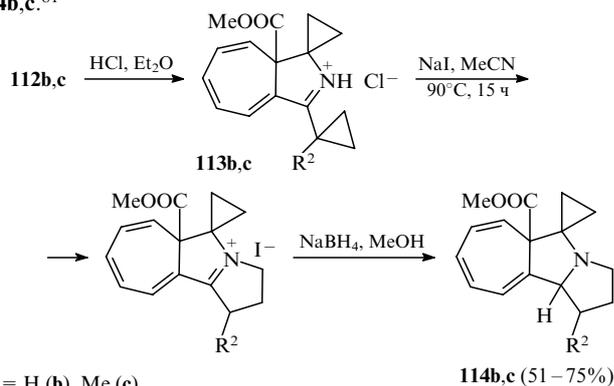
Синтез конденсированных азагетероциклов со спиросциклопропановым фрагментом можно осуществить взаимодействием циклопропилиденацетатов с имидами. Так, эфир **87a** вступает в реакцию формального [4+2]-циклоприсоединения с имином **109a**, образуя спиро[дигидроизохинолин-3,1'-циклопропан] **110**. При взаимодействии хлорзамещенного метиленициклопропана **87c** с имидами **109b,c** в метаноле почти с количественными выходами образуются аддукты Михаэля **111b,c**. Эти аддукты термически стабильны, но в присутствии диизопропиламида лития или *tert*-бутилата калия генерируют карбены, которые в результате внутримолекулярного циклоприсоединения к бензольному кольцу и последующей изомеризации превращаются в соединения **112b,c** со скелетом дигидро-2-азазулена.<sup>80,81</sup> Эта бициклическая система гораздо менее изучена по сравнению с производными 1-азазуленов.



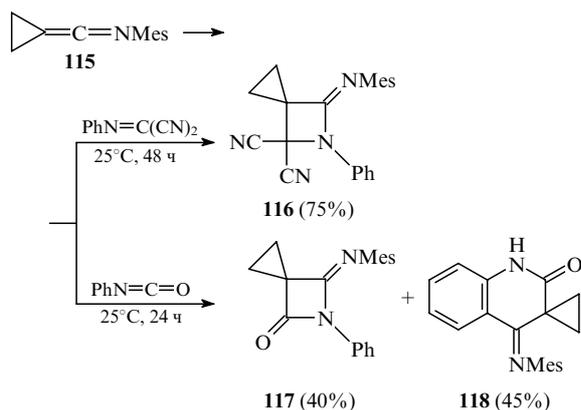
R<sup>1</sup> = Ph (**a**),  (R<sup>2</sup> = H (**b**), Me (**c**)).

Циклопропильный заместитель в положении 1 азазуленов **112b,c** может раскрываться под действием электрофиль-

ных реагентов, что позволяет осуществить внутримолекулярную циклизацию солей **113b,c** и получить производные **114b,c**.<sup>81</sup>

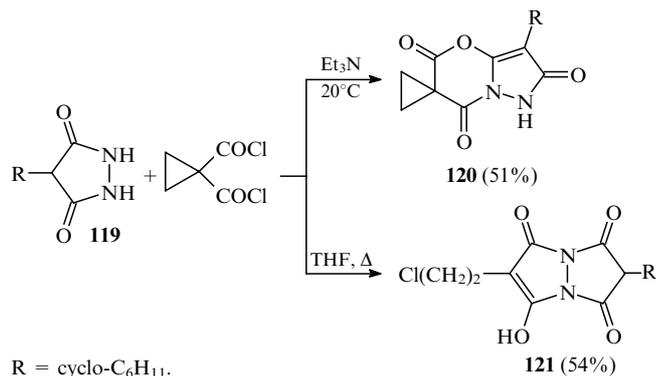


В отличие от 1-алкенилиденциклопропанов, реагирующих с триазолидином **69** или с хлорсульфонилизоцианатом с раскрытием циклопропанового кольца,<sup>82</sup> *N*-метилциклопропилиденазометин (**115**) образует при взаимодействии с *N*-(дицианометилиден)анилином или фенилизотиоцианатом спиро[азетидинциклопропаны] **116** и **117**. В последнем случае образуется значительное количество циклоаддукта **118**.<sup>83</sup>



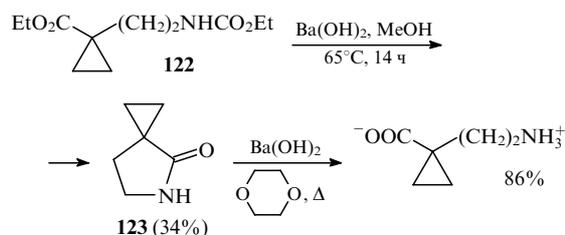
#### 4. Другие способы получения азагетероциклов, содержащих спироциклопропановый фрагмент

Гетероциклические соединения со спироциклопропановым фрагментом в молекуле могут быть получены в результате обычных реакций циклоконденсации с участием производных циклопропана. Однако для того, чтобы в ходе реакции циклопропановый фрагмент сохранился неизменным, требуется соблюдение определенных условий. Например, взаимодействие пиразолидин-3,5-диона **119** с хлорангидридом 1,1-циклопропандикарбоновой кислоты в присутствии экви-

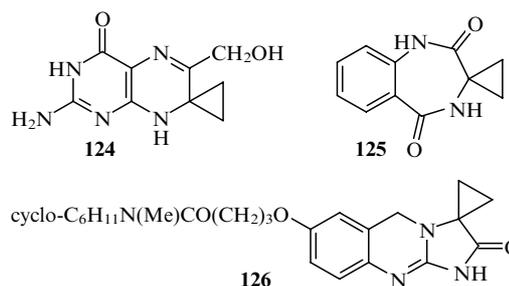


молярного количества триэтиламина приводит к соединению **120**, содержащему трехуглеродный цикл. В то же время при нагревании в ТГФ в отсутствие основания эта реакция сопровождается раскрытием трехуглеродного цикла с образованием хлорэтильного производного **121**.<sup>84</sup>

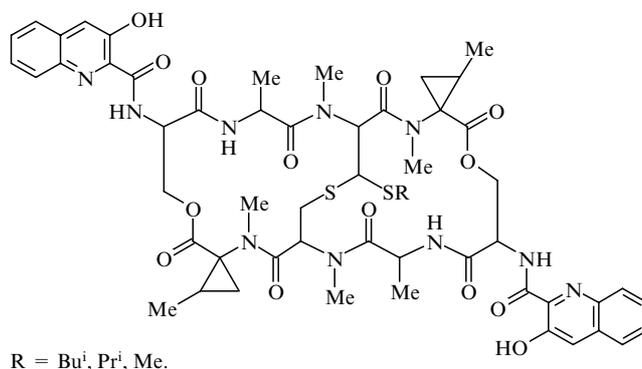
Внутримолекулярная циклизация 1,1-дизамещенного циклопропана **122** под действием  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  приводит к лактаму **123**, содержащему спироциклопропановый фрагмент. Последний при кипячении в водном диоксане в присутствии  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  подвергается раскрытию гетероцикла с образованием 1-(2-аминоэтил)циклопропанкарбоновой кислоты.<sup>85</sup>



Метод циклоконденсации, в котором в качестве одного из структурных блоков использованы 1-аминоциклопропанкарбоновая кислота или ее производные, был применен для направленного синтеза ряда спиросоединений, например **124–126**, представляющих интерес в качестве потенциальных лекарственных средств.<sup>86–88</sup> Так, бензодиазепин **125** получили с выходом 48% циклоконденсацией метил-1-аминоциклопропанкарбоксилата с *o*-нитробензальдегидом.<sup>88</sup>

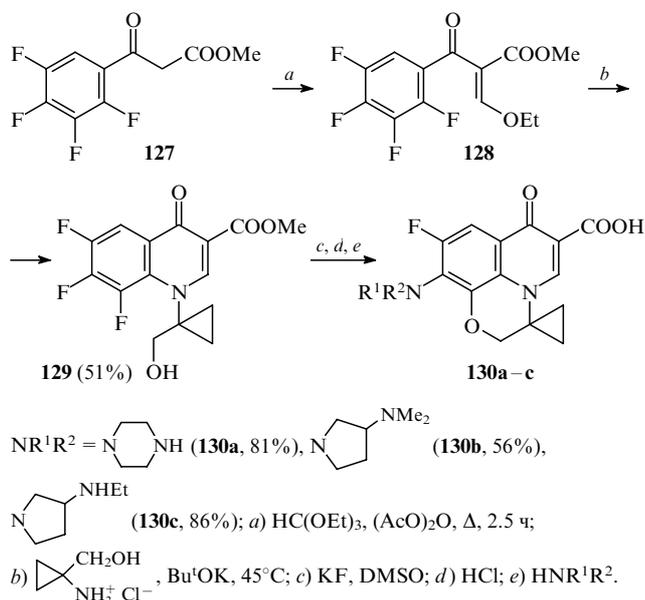


Спиросоочлененный с макроциклом фрагмент 1-метил-2-амино-2-метилциклопропанкарбоновой кислоты является составным элементом циклических октадепептидов — бифункциональных антибиотиков хиномицинового ряда, интеркалирующихся в ДНК.<sup>89,90</sup>

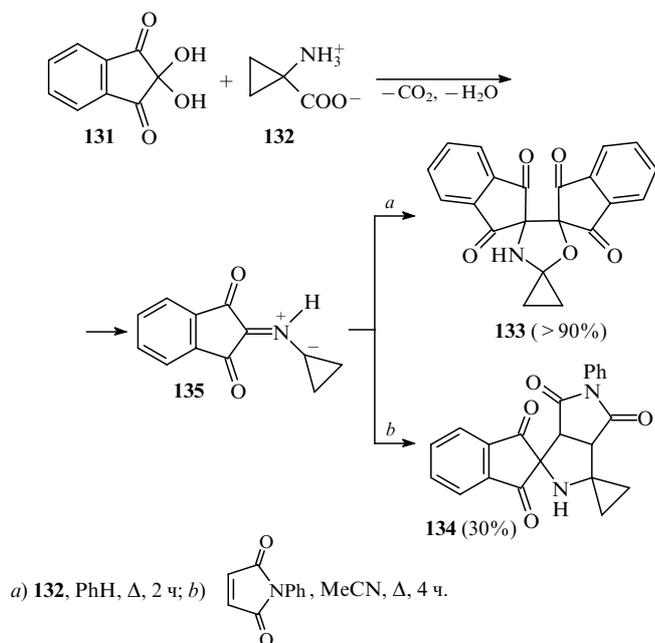


Включение спироциклопропанового фрагмента в бензооксазиновый гетероцикл офлоксацина (известного антибактериального препарата группы фторированных хинолонов) осуществлено по следующей схеме: конденсация  $\beta$ -кетоефира **127** с ортоформиатом с образованием непредельного эфира **128**; формирование 1,4-оксазинового цикла, содержащего спироциклопропановый фрагмент, путем взаимодействия соединения **128** с гидрохлоридом 1-(гидроксиметил)цикло-

пропиламина и последующее нагревание продукта реакции **129** с безводным фторидом калия в ДМСО. После кислотного гидролиза сложноэфирной группы и селективного замещения фтора циклическими аминами были получены целевые соединения **130**.<sup>91</sup>



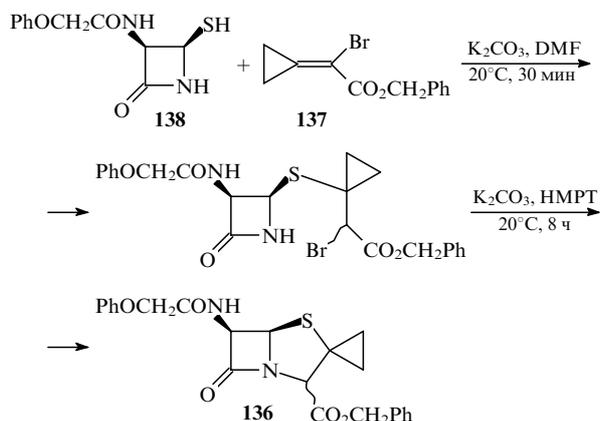
При действии нингидрина (гидрата индан-1,2,3-триона) (**131**) на 1-аминоциклопропанкарбоновую кислоту (**132**) (мольное соотношение 1 : 2) в кипящем бензоле происходит декарбоксилирование кислоты **132** и образуется спиро[оксазолидин-2,1'-циклопропан] **133**. Взаимодействие эквимольных количеств кислоты **132**, нингидрина (**131**) и *N*-фенилмалеимида при кипячении в ацетонитриле приводит к спиро[пирролидин-5,1'-циклопропану] **134**.<sup>92</sup> Предполагают,<sup>92</sup> что интермедиатом в этих реакциях является 1,3-диполь **135**.



В некоторых случаях для осуществления направленного синтеза биологически активных соединений, содержащих спироциклопропановый фрагмент, специально получали

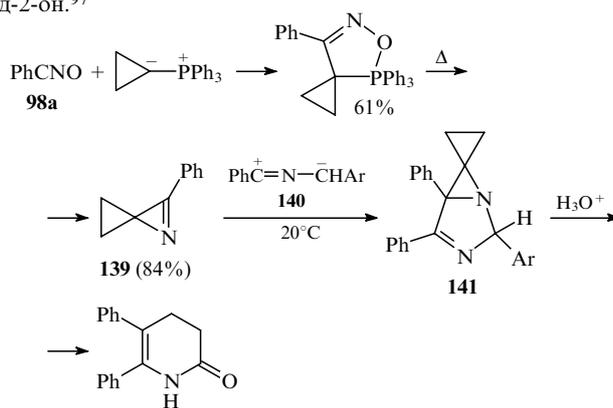
соответствующее производное циклопропана. Так, для синтеза циклопропанового аналога норпенициллина **136**,<sup>93</sup> был получен (1-бензилоксикарбонил-1-бромметил)циклопропан (**137**). Взаимодействие последнего с 4-меркаптоазетидин-2-оном **138** в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  приводит к эпимерным 2-биснорпенициллатам **136** (соотношение ~4:1, выход ~25%).<sup>94</sup>

Несмотря на низкий выход аддуктов, этот метод, по мнению авторов работы<sup>94</sup>, удобен тем, что протекает без побочных превращений циклопропанового кольца.



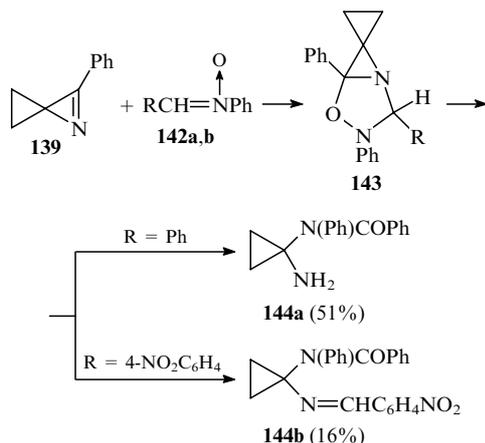
HMPT — гексаметилфосфотриамид.

Как известно,<sup>95</sup> для синтеза гетероциклических систем с атомом азота в цикле широко используют 1-азирины. Полезным исходным веществом для создания азагетероциклов, содержащих спироциклопропановый фрагмент, является высоконапряженный 2-фенил-1-азаспиропент-1-ен. Его получают пиролизом продукта присоединения нитрилоксида **98a** к циклопропилиденфосфорану.<sup>96</sup> Так, взаимодействие спира **139** с бензонитрил-4-нитробензилидом (**140**), генерируемым *in situ* из *N*-(4-нитробензил)бензимидазилхлорида, протекает региоселективно и приводит к производному спиро[1,3-дизабицикло[3.1.0]гекс-3-ен-6,1'-циклопропану] **141**, строение которого было установлено на основании спектральных данных и гидролиза в 3,4-дигидро-5,6-дифенилпирридин-2-он.<sup>97</sup>



$\text{Ar} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ .

Известно,<sup>98</sup> что нитроны вступают в реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения с соединениями, содержащими связи  $\text{C}=\text{N}$ . Азиридин **139** также реагирует с нитронами **142a,b**, однако, в условиях реакции (бензол,  $\Delta$ ) образующиеся циклоаддукты **143a,b** неустойчивы и превращаются в циклопропиламыды **144a** или **144b**.<sup>97</sup>

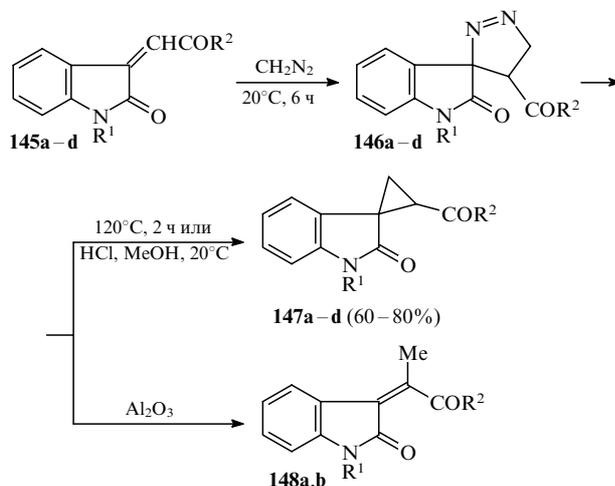


### III. Формирование циклопропанового кольца, спиросопряженного с гетероциклом

Одним из общих способов формирования спиросопряженного циклопропанового кольца в гетероциклических соединениях является циклоприсоединение различных реагентов к метиленовым производным соответствующих гетероциклов. При этом для циклопропирования двойной связи, которая, как правило, активирована электроакцепторными заместителями, используют в основном реакции с диазосоединениями и илидами. В некоторых случаях применяют обратный подход, при котором необходимый азагетероцикл содержит диазогруппу, способную реагировать с непредельным субстратом. В любом случае первоначально образующиеся пиразолины — аддукты 1,3-диполярного циклоприсоединения — далее превращаются в производные циклопропана в результате элиминирования молекулы азота, причем этот процесс в зависимости от природы заместителей или протекает спонтанно при комнатной температуре, или требует повышенных температур. В ряде случаев выбор целевых гетероциклических соединений, таких, например, как индолины или цефалоспорины, продиктован поиском новых биологически активных соединений.<sup>99–104</sup>

#### 1. Формирование циклопропанового кольца на основе реакций образования и дediaзотирования пиразолинов

В результате присоединения диазометана к производным метилендиндолин-2-онов **145a–d** с высокой региоселек-

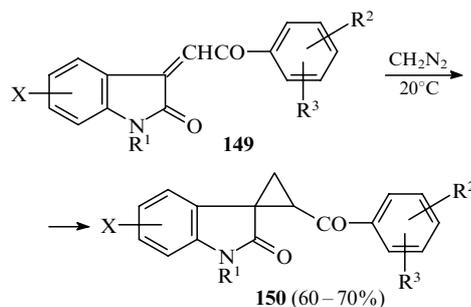


R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph (**146a**, 92%), Me (**146b**, 90%), OEt (**146c**, 62%);

R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, R<sup>2</sup> = OEt (**146d**, 74%).

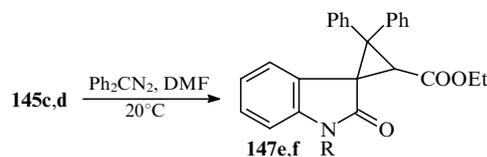
тивностью образуются спиро[индолин-3,3'-пиразолины] **146a–d**.<sup>102, 103</sup> Их термолиз в кипящем диоксане или обработка HCl в MeOH при комнатной температуре сопровождаются элиминированием азота и приводят к спиро[индолин-3,1'-циклопропан]-2-онам **147a–d**. Пиразолины **146a,b** при хроматографировании на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> превращаются не в соединения **147a,b**, а в сопряженные непредельные кетоны **148a,b** (выходы 57 и 74% соответственно).<sup>103</sup>

В отличие от метилендиндолин-2-онов **145a–d** фторзамещенные 3-(арилметилен)индолин-2-оны **149** взаимодействуют с эфирным раствором CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> при 20°C, давая сразу спиро[индолинциклопропан]оны **150**.<sup>104</sup>



X = H, 5-F, 6-F; R<sup>1</sup> = H, COMe, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O; R<sup>2</sup> = 2-F, 4-F; R<sup>3</sup> = H, 2-Me, 3-Me, 5-Me, 3-Cl, 3-F.

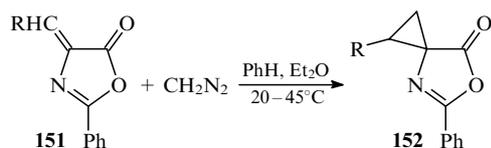
1,3-Диполярное циклоприсоединение дифенилдиазометана к метилендиндолин-2-онам **145c,d** в ДМФА при 20°C так же, как и в рассмотренном выше примере, сопровождается элиминированием азота из первоначально образующихся пиразолинов; выделяемыми продуктами реакции являются спиро[индолинциклопропан]оны **147e,f**.<sup>102</sup>



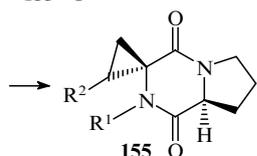
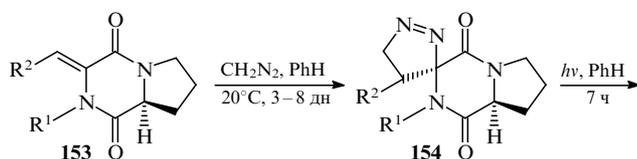
R = H (**147e**, 53%), CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O (**147f**, 76%).

Аналогичный подход к формированию спиросопряженного циклопропанового фрагмента применим и к другим гетероциклическим системам, причем в зависимости от природы азагетероцикла и заместителей в нем взаимодействие диазосоединений с экзоциклической двойной связью может проходить как с выделением промежуточно образующихся пиразолинов, так и с их спонтанным дediaзотированием.

При разработке методов синтеза (в том числе энантиоселективных) производных 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты использовано 1,3-диполярное циклоприсоединение диазометана к алкилен(арилиден)-5(4*H*)-оксазолонам,<sup>105–108</sup> тиазолонам,<sup>109</sup> пиперазиндионам.<sup>110–112</sup> При этом с оксазолонами **151** реакция протекает при 20–45°C с элиминированием азота и образованием спиро[оксазолинциклопропанов] **152**. В то же время при взаимодействии CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> с пиперазиндионами **153a,b** с высокими выходами и высокой диастереоселективностью (>95%) получают спиранные азагетероциклы **154**. Фотолиз последних приводит к азагетероциклам **155** с выходами >90%. Кислотное расщепление шестичленного гетероцикла в полученных соединениях под действием 6*M* HCl в AcOH при 100°C приводит к производным 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты.<sup>110, 111</sup>

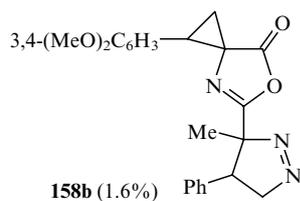
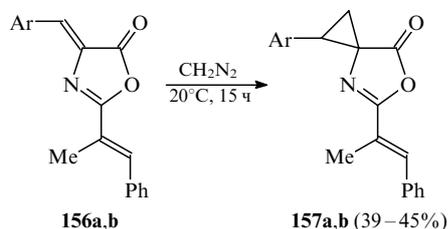


R = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (45–60%),  
Me (25%), Cl (75%), Br.



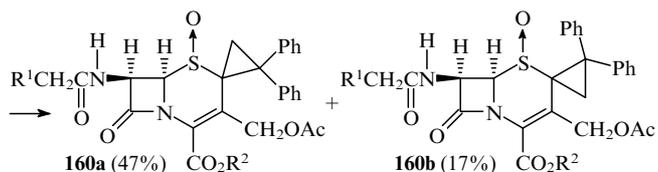
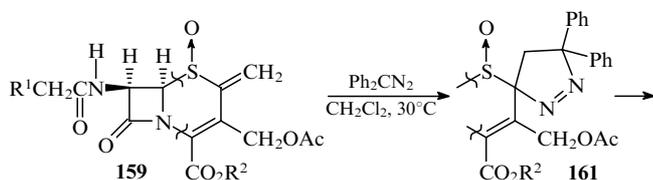
R<sup>1</sup> = Ac, R<sup>2</sup> = Ph (a); R<sup>1</sup> = Bu<sup>t</sup>OCO (Boc), R<sup>2</sup> = Et (b).

Если в оксазолоновом цикле присутствуют одновременно замещенный метилиденовый и винильный фрагменты, как, например, в соединениях **156a,b**, присоединение диазометана происходит главным образом по метилиденовому фрагменту, причем даже при комнатной температуре продуктами реакции являются соответствующие циклопропановые производные **157a,b**.<sup>113</sup> Присоединение диазометана по винильной группе происходит только в соединении **156b** и лишь в незначительной степени: образуется устойчивый в этих условиях пиразолин **158b**.



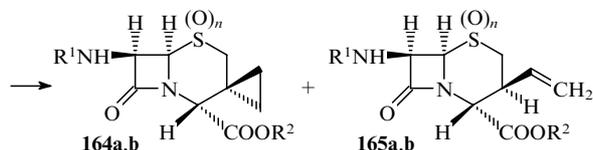
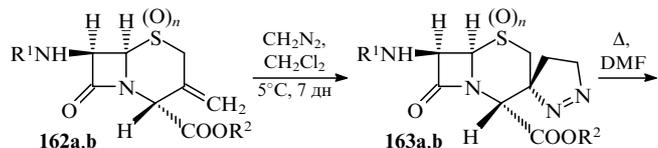
Ar = Ph (a), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (b).

Известны примеры образования циклопропанового фрагмента, спиросоюженного с гетероциклической системой цефалоспоринов.<sup>114</sup> Так, дифенилдиазометан присоединяется к экзоциклической двойной связи 2-метилиденцефемов **159** (30°C, 30 мин) с образованием двух изомерных спиروطходов **160a** и **160b** в соотношении ~3:1. При этом, по мнению авторов работы<sup>114</sup>, реакция протекает через региоселективное образование пиразолина **161**.



R<sup>1</sup> = , R<sup>2</sup> = CHPh<sub>2</sub>.

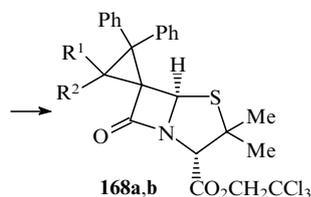
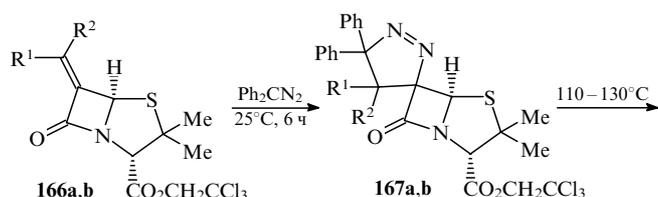
1,3-Диполярное циклоприсоединение диазометана к 3-метилиденцефамам **162** происходит при 5°C в течение 1 недели и лишь в большом избытке диазометана.<sup>115</sup> При этом на первой стадии реакции выделяются продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения **163**, содержащие спиросочлененный пиразолиновый фрагмент.



n = 0 (a), 1 (b); R<sup>1</sup> = PhOCH<sub>2</sub>CO; R<sup>2</sup> = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>.

Последующий термолит полученных 1-пиразолинов **163a,b** происходит неселективно и приводит как к продуктам с циклопропановым фрагментом — спиру[цефам-3,1'-циклопропанам] **164a,b** (выходы 60 и 64% соответственно), так и к их изомерам — 3-винилцефамам **165a,b** (выходы 20 и 15% соответственно).<sup>115</sup>

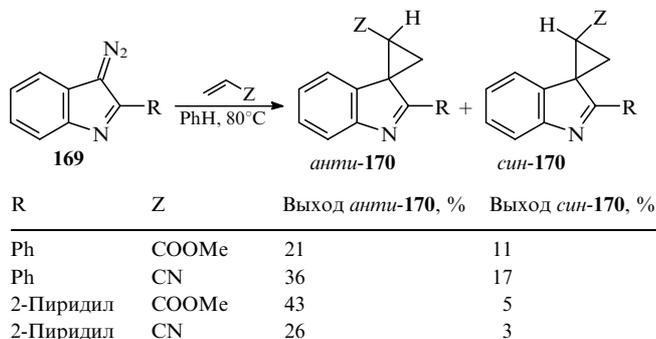
Индивидуальные *E*- и *Z*-изомеры (2,2,2-трихлорэтил)-пеницилланатов **166**, содержащие экзоциклическую двойную связь, реагируют с дифенилдиазометаном с образованием устойчивых 1-пиразолинов **167a** или **167b**, пиролиз которых протекает стереоспецифично и приводит к пеницилланатам **168** со спиросциклопропановым фрагментом.<sup>116</sup>



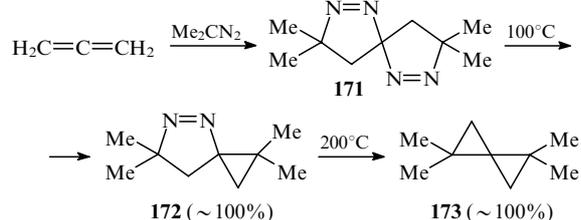
Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход <b>167</b> , %	Выход <b>168</b> , %
a	CO <sub>2</sub> Bn	H	72	89
b	H	CO <sub>2</sub> Bn	87	15

Формирование циклопропанового фрагмента, спиросоюженного с гетероциклом, происходит и в результате присоединения соответствующего диазогетероцикла к активированным алкенам с последующим дediaзотированием образующегося пиразолина. Так, взаимодействие 3-диазоин-

долов **169** с метилакрилатом или акрилонитрилом в кипящем бензоле сопровождается элиминированием азота и приводит к замещенным спиро[индол-3,1'-циклопропанам] **170** с преимущественным образованием *анти*-изомеров.<sup>117</sup> Следует отметить, что в тех же условиях в отсутствие непрелельных субстратов диазосоединения **169** достаточно стабильны. Поэтому предполагают, что их взаимодействие с метилакрилатом и акрилонитрилом проходит как 1,3-диполярное циклоприсоединение; промежуточно образующиеся пиразолины спонтанно дедиазотируются.



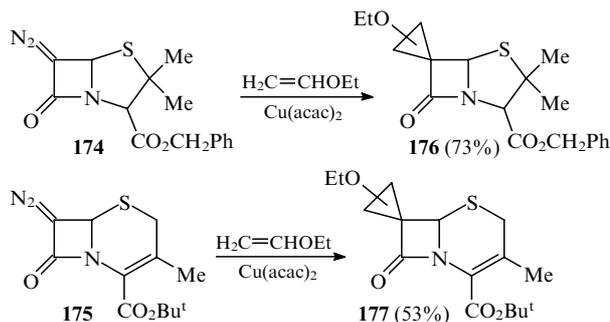
Исчерпывающее 1,3-диполярное циклоприсоединение алифатических диазосоединений к алленам с последующим частичным дедиазотированием полученных спирочлененных биспиразолинов позволяет одновременно образовать азагетероцикл и спироциклопропановый фрагмент.<sup>118, 119</sup> Так, биспиразолин **171**, синтезированный в результате присоединения 2-диазопропана к аллену, при нагревании до 100°C превращается в спиро[пиразолинциклопропан] **172**. Потеря второй молекулы азота с образованием тетраметилпиропентана (**173**) происходит лишь при 200°C.<sup>118</sup>



## 2. Циклопропанирование непрелельных соединений карбенами и илдами серы

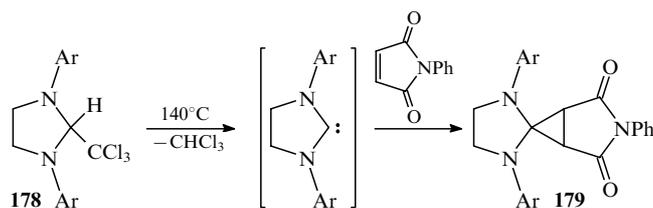
Несмотря на то, что циклопропанирование непрелельных соединений карбенами и их синтетическими эквивалентами является одним из широко распространенных современных методов создания трехуглеродных циклов, примеры таких реакций, приводящих к азагетероциклам, сочлененным со спироциклопропановым фрагментом, немногочисленны.

Одним из таких примеров является циклопропанирование олефинов гетероциклическими диазосоединениями в присутствии катализаторов. В качестве циклопропанирующих реагентов описаны диазопеницилланаты и диазоцефемы.<sup>116</sup> Этот путь является альтернативой взаимодействию алифатических диазосоединений с метилиденпеницилланатами или метилиденцефемами при создании тех же самых структурных фрагментов. Успешно проходит циклопропанирование непрелельных соединений, активированных электронодонорными заместителями. Так, взаимодействие бензил-6-диазопеницилланата (**174**) или 7-диазоцеф-3-ема (**175**) с винилэтиловым эфиром в присутствии ацетилацетата меди приводит к этоксициклопропанам **176** или **177** (каждый в виде смеси четырех изомеров).<sup>120</sup>



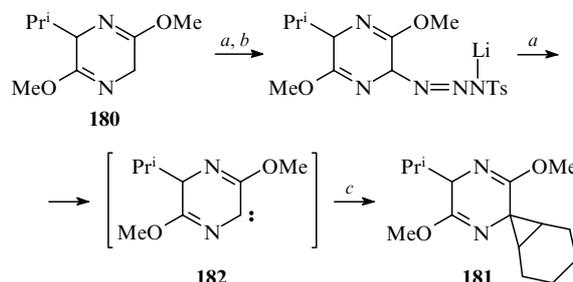
Аналогично протекает реакция диазосоединений **174** и **175** с винилацетатом в присутствии Cu(acac)<sub>2</sub>, однако из-за низкой устойчивости образующихся спирочлененных ацетоксициклопропанов выходы продуктов не превышают 10%.<sup>120</sup> Взаимодействие диазосоединений **174** и **175** с олефинами, содержащими электроноакцепторные группы, как в присутствии, так и отсутствие Cu(acac)<sub>2</sub>, протекает по схеме 1,3-диполярного циклоприсоединения и приводит лишь к соответствующим спирочлененным 2-пиразолинам.<sup>120</sup>

Предполагают,<sup>121</sup> что кипячение в ксилоле трихлорметильных производных тетрагидроимидазолов **178** сопровождается отщеплением CHCl<sub>3</sub> и генерированием нуклеофильных гетероциклических карбенов, которые способны присоединяться к активированному двойным связям. Например, при взаимодействии с *N*-фенилмалеимидом образуются спироциклопропансодержащие аддукты **179**.<sup>121</sup>



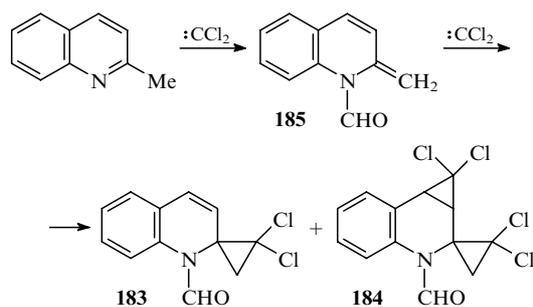
Ar = Ph (85%), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (57%), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (77%).

Взаимодействие дигидропиразина **180** с бутиллитием и тозилазидом при -70°C в присутствии циклогексена приводит к спирочлененному аддукту **181** (суммарный выход в расчете на исходный дигидропиразин **180** > 70%) в результате генерирования и [1+2]-циклоприсоединения гетероциклического карбена **182**.<sup>122</sup>



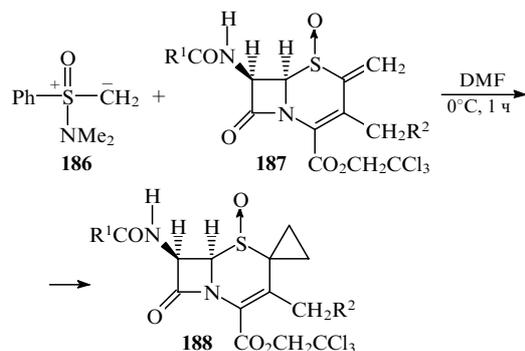
a) BuLi; b) TsN<sub>3</sub>, -70°C; c)

Дихлорциклопропанирование 2-метилхинолина при 25°C (CHCl<sub>3</sub>, 50%-ный раствор NaOH, Et<sub>3</sub>N<sup>+</sup>VnCl<sup>-</sup>) проходит с достаточно высокими выходами и приводит к соединениям **183** и **184** со спиро[хинолин-2,1'-циклопропановой] структурой. По-видимому, вначале дихлоркарбен присоединяется по атому азота, давая илид, который в щелочной среде генерирует 1-формил-2-метилидендигидрохинолин (**185**), подвергающийся обычному дихлорциклопропанированию.<sup>123</sup>

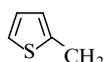


В синтетической органической химии часто используют метод построения циклопропанового кольца путем присоединения к двойным связям реакционноспособных илидов серы.<sup>124</sup> В этих реакциях, в отличие от реакций с электрофильными карбенами, используют алкены, активированные электроакцепторными группами (акцепторы Михаэля).

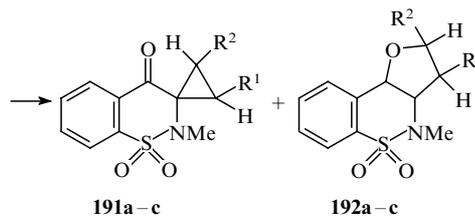
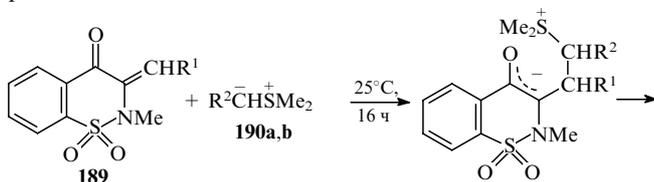
Еще в 1973 г. Спрай<sup>125</sup> продемонстрировал возможность применения илидов серы для циклопропанирования 2-метилденцефалоспоринов. Так, взаимодействие сульфонилметилда **186** с функционально замещенными метилденцефемами **187** протекает исключительно по экзоциклической двойной связи и приводит к спиро[цефалоспориинциклопропанам] **188** с высокими выходами.<sup>125</sup>



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %
PhOCH <sub>2</sub>	H	80
PhOCH <sub>2</sub>	OAc	85
Me	OAc	64



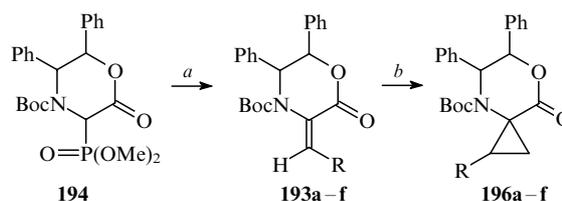
Взаимодействие производных 3-метилден-2,3-дигидро-тиазин-4-она **189**, содержащих еноновую систему, с илидами **190** приводит к спиро[дигидротиазинциклопропанам] **191**.<sup>126</sup> При наличии в илиде **190** бензильного заместителя образуется смесь (~1:2) спироциклопропановых и дигидрофурановых производных **191b,c** и **192b,c**. Незамещенный илид **190** (R<sup>2</sup> = H) образует с непредельным кетоном **189** (R<sup>1</sup> = Ph) только спиро[дигидро-1,2-бензотиазинциклопропан] **191a**. Авторы работы<sup>126</sup> считают, что вначале происходит нуклеофильная атака илидов **190** по β-углеродному атому связи C=C непредельных кетонов **189**, что приводит к резонансно-стабилизированному бетайнам, которые затем циклизуются по атомам углерода или кислорода с образованием трех- или пятичленных циклов. Направление циклизации бетайнов определяется как электронными, так и стерическими факторами.<sup>126</sup>



R<sup>1</sup> = Ph, Me; R<sup>2</sup> = H, COPh.

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход <b>191</b> , %	Выход <b>192</b> , %
<b>a</b>	Ph	H	80	—
<b>b</b>	Me	COPh	22	52
<b>c</b>	Ph	COPh	24	55

Общим методом введения спироциклопропанового фрагмента в структуру морфолинонов является взаимодействие их метилденных производных **193**, полученных по реакции Виттига из фосфоната **194**, с илидами серы.<sup>127</sup> Следует отметить, что диастереоселективность метилирования двойной связи илидом **195** более высокая, чем илидом **190a**; преимущественно (или исключительно) образуются диастереомеры спироциклопропановых производных **196a-f**, выходы которых составляют более 82% (за исключением соединения **196e**). Следует отметить, что присоединение диазометана к этиленморфолинону **193b** с последующим фотолизом образовавшегося пиразолина приводит к смеси диастереомеров спироциклопропана **196b** (соотношение 1:1.6, суммарный выход 91%).<sup>127</sup>



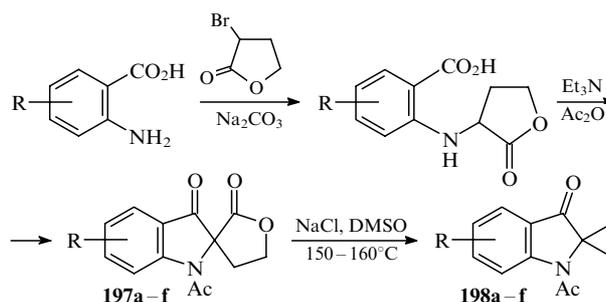
R = H (a), Me (b), Et (c), Pr<sup>n</sup> (d), Pr<sup>i</sup> (e), Ph (f);

a) RCHO, NaH, THF; b) PhS<sup>+</sup>(O)(NEt<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub><sup>-</sup> (**195**).

### 3. Образование циклопропанового кольца в реакциях декарбосилирования и γ-элиминирования

Для формирования спироциклопропанового фрагмента наряду с элиминированием молекулы N<sub>2</sub> из пиразолинов используют декарбосилирование γ-лактонов типа **197**, спироциклопропановых с гетероциклической системой. Этот метод применен для синтеза спиро[индолин-2,1'-циклопропан]-3-онов **198** с заместителями как в бензольном ядре, так и при атоме азота, с целью поиска новых соединений с противовоспалительным и анальгетическим действием.<sup>99, 100, 128</sup>

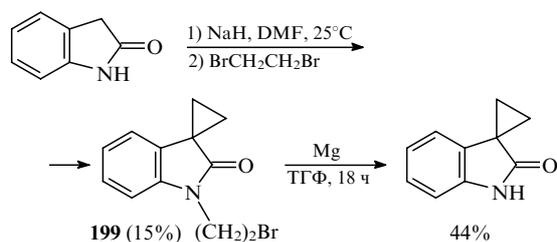
Спироциклопропановые γ-лактоны **197a-f** получают в две стадии конденсацией соответствующих антралиловых кислот с α-бром-γ-бутиролактоном. Декарбосилирование лактонов **197a-f** осуществляют при нагревании (150–160°C)



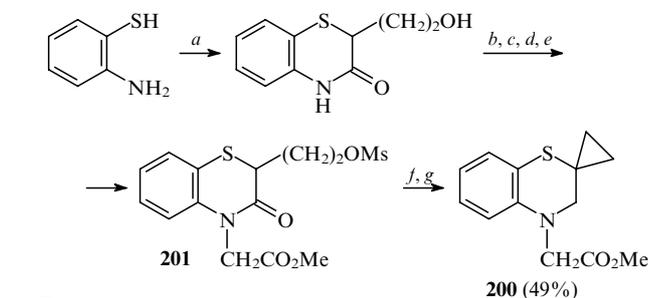
R = H (a), Me (b), OMe (c), Cl (d), Br (e), I (f).

в присутствии хлорида щелочного металла. При этом гетероциклы **198** получают с выходами 75–94%.<sup>100, 128</sup> Функционализацию бензольного ядра в спиролаконе **197a** проводят до стадии декарбоксилирования.

Важным методом формирования спиросочлененного циклопропанового фрагмента, который применим к различным азагетероциклическим структурам, является 1,3-элиминирование из соответствующих функциональных производных. К этому типу реакций относится, в частности, циклоалкилирование 1,2-дибромэтаном соединений с подвижными атомами водорода. Так, взаимодействие индолин-2-она с двумя эквивалентами дибромэтана в присутствии гидрида натрия приводит к соединению **199**, последующее восстановление которого магнием в кипящем ТГФ дает незамещенный спиро[индолин-3,1'-циклопропан]-2-он, использовавшийся в дальнейшем для синтеза соединений с потенциальной фармакологической активностью.<sup>129, 130</sup>

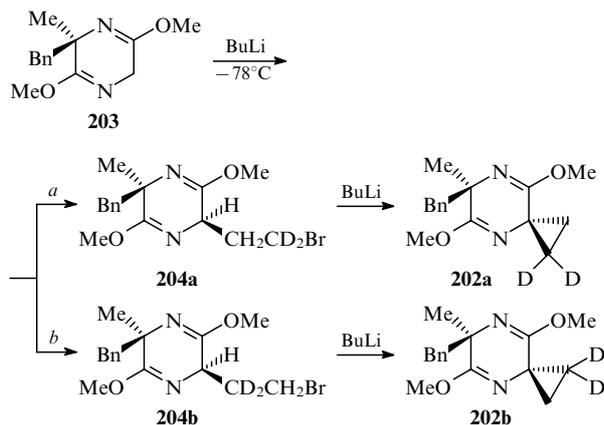


Ниже представлена схема получения спиро[1,4-бензотиазинциклопропан]-3-она **200**, в которой исходным веществом был 2-аминотиофенол. Необходимый функционально замещенный этильный фрагмент вводят на стадии конденсации исходных реагентов, а спироциклопропановый фрагмент образуется на последней стадии синтеза при циклизации мезалата **201**.<sup>131</sup>



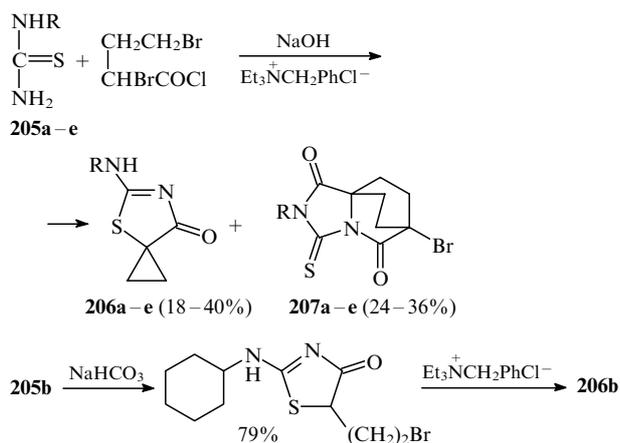
a) ,  $K_2CO_3$ , EtOH; b) ,  $H^+$ ; c)  $BrCH_2CO_2Me$ ; d) MeOH, TsOH; e) MsCl,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ ; f) NaH, 20°C, 30 мин; g) 70°C, 15 мин.

Метод алкилирования и последующего 1,3-элиминирования был успешно использован для стереоселективного синтеза (*R*)- и (*S*)-изомеров 1-амино-2,2-дейтероциклопропанкарбоновой кислоты. Исходными соединениями послужили спираны **202**, которые затем гидролизовали под действием HCl. Эти превращения удалось осуществить, исходя из хирального дигидропиразина **203** и селективно дейтерированных 2-бромэтилтрифлатов.<sup>132, 133</sup> Металлирование соединения **203** и последующее алкилирование дейтерированным 2-бромэтилтрифлатом сначала приводит к (2-бромэтил)-дигидропиразинам **204a,b** (выход 86–88%), причем в качестве основного продукта образуется изомер с цисоидным расположением бензильного и бромэтильного заместителей. Последующая циклизация соединений **204a,b** под действием BuLi в ТГФ дает спиро[дигидропиразинциклопропан] **202a,b** (выход 46–55%).<sup>132, 133</sup>



a)  $BrCD_2CH_2OTf$ ; b)  $BrCH_2CD_2OTf$ .

В некоторых случаях в результате последовательно протекающих химических превращений происходит образование гетероциклического, а затем и циклопропанового фрагментов. Так, взаимодействие замещенных тиомочевин **205a–e** с 2,4-дибромбутаноилхлоридом происходит под действием 5%-ного раствора NaOH в присутствии бензилтриэтиламмонийхлорида и приводит к смеси производных спиро[дигидротиазол-5,1'-циклопропан]-4-она **206a–e** (выходы 15–40%) и трициклических соединений **207a–e**.<sup>134</sup> Реакция проходит в две стадии, как это было показано на примере циклогексилтиомочевин **205b**.

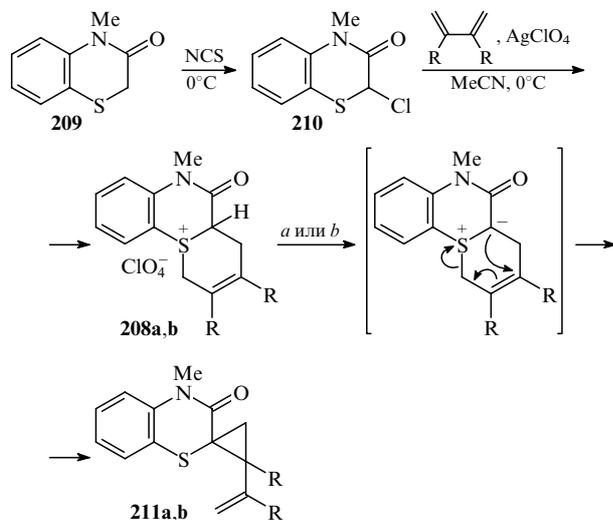


R = Bu (a), cyclo- $C_6H_{11}$  (b), Bn (c), Ph (d),  (e).

#### 4. Прочие методы образования спиросочлененного циклопропанового фрагмента

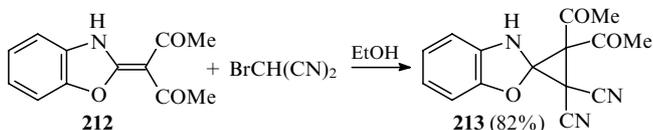
Частным случаем формирования циклопропанового кольца, спиросочлененного с тиазиновым фрагментом, является трансформация трициклических бензотиазиниевых солей **208a,b**, которые получают хлорированием бензотиазинов **209** и последующим взаимодействием образующихся  $\alpha$ -хлорпроизводных **210** с 1,3-диенами в присутствии  $AgClO_4$ .<sup>135</sup> Действие на бензотиазиниевые соли **208a,b** восстановителей или оснований приводит к 2'-винилспиро[тиазин-2,1'-циклопропанам] **211a,b** с выходами 56–90%. Электролиз соли **2a** в ацетонитриле (1 ч) также дает спиро[тиазин-2,1'-циклопропан] **211a** с выходом ~60%. С помощью ПСА установлено, что винильная группа и атом серы в соединении **211a** имеют *син*-ориентацию. Предполагают,<sup>135</sup> что образование спиро[тиазин-2,1'-циклопропанов]

**211a,b** может протекать как по ионному, так и по радикальному механизмам, хотя не указано, какие именно интермедиаты радикальной природы могут быть генерированы в этой системе.<sup>135</sup>

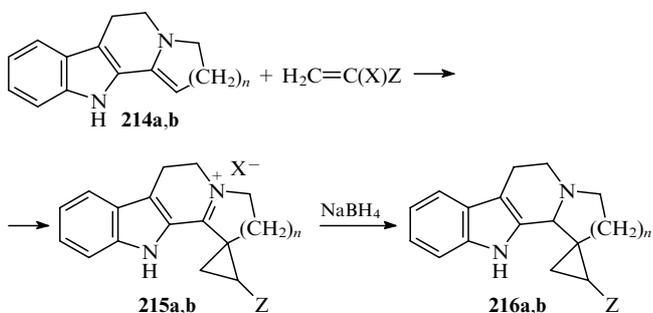


R = Me (a), H (b); a) 20°C: Mg, THF, или NaBH<sub>4</sub>, EtOH, или Zn, AcOH; b) B<sup>-</sup>.

Спироциклопропановый фрагмент образуется при взаимодействии броммалондинитрила с электродефицитной экзоциклической двойной связью 2-метилидензамещенного бензооксазола **212**. Спиро[бензооксазол-2,1'-циклопропан] **213** получается в отсутствие оснований при выдерживании эквимольной смеси реагентов в течение 2 ч при 25°C в 95%-ном этаноле.<sup>136</sup>



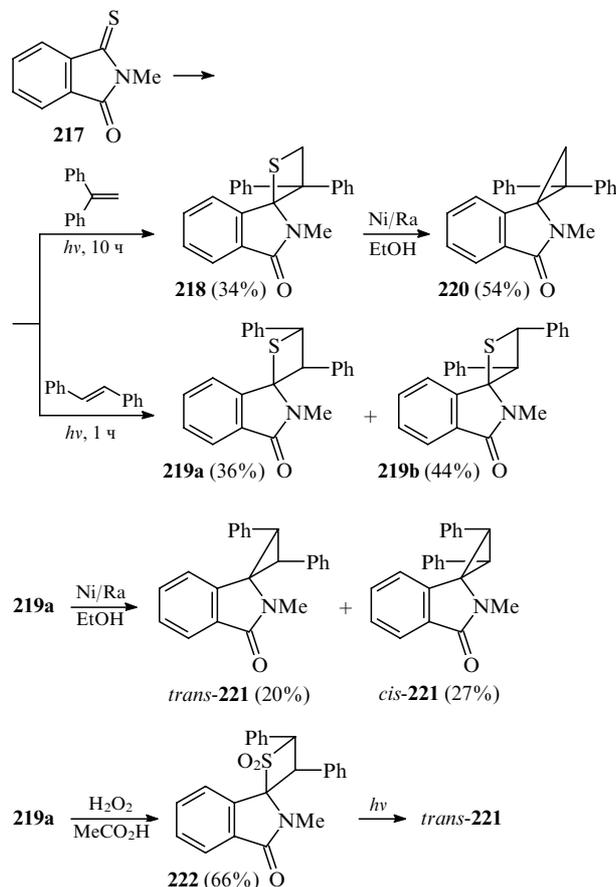
Взаимодействие полициклических енаминов **214** с метил-1-бромакрилатом или 1-хлоракрилонитрилом приводит к спироциклопропансодержащим гексагидроиндолиндолизиновым (**215a**) или -гексагидроиндолохинолизиновым (**215b**) солям. Последние под действием NaBH<sub>4</sub> или других восстановителей превращаются с умеренными выходами либо в соединения **216**, содержащие спироциклопропановый фрагмент, либо претерпевают более глубокое восстановление, сопровождающееся раскрытием циклопропанового кольца.<sup>137, 138</sup>



n = 1 (a), 2 (b); X = Cl, Br; Z = COOMe, CN.

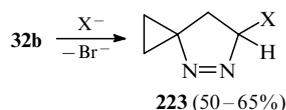
Еще одним способом образования циклопропанового фрагмента, спироосвоенного с азгетероциклом, может служить десульфирование производных тиетана. В частности, фотолиз смеси *N*-метилмонотиофталимида (**217**) с 1,1-дифенилэтиленом или *trans*-стильбенем приводит к спироосвоенным тиетанам **218** или **219a,b**,<sup>139</sup> частичное

десульфирование которых под действием никеля Ренея (Ni/Ra) в этаноле дает спиро[изоиндолин-3,1'-циклопропан]-1-оны **220** и **221**, причем из изомера **219a** в этих условиях получается смесь двух изомерных соединений — *trans*- и *cis*-**221**. Однако если тиетан **219a** сначала окислить пероксидом водорода в уксусной кислоте в сульфон **222**, то после его фотолиза практически с количественным выходом образуется лишь производное *trans*-**221**.<sup>139</sup>



#### IV. Функционализация гетероциклических соединений, содержащих спироциклопропановый фрагмент

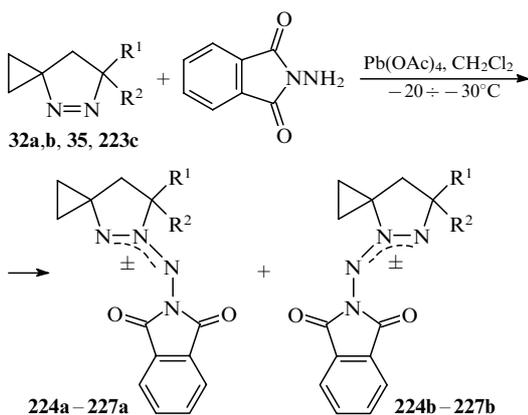
В данном разделе рассмотрены химические превращения азгетероциклов, содержащих спироциклопропановый фрагмент, которые протекают с его сохранением. В частности, изучена химическая модификация ставших недавно доступными 5-бромспиро[1-пиазолин-3,1'-циклопропана] (**32b**) и 3-*R*-спиро[2-пиазолин-5,1'-циклопропана] (**36a,b**) (см. раздел II).<sup>33, 36</sup> Как оказалось,<sup>33, 140</sup> атом брома в соединении **32b** может замещаться такими нуклеофилами, как PhO<sup>-</sup>, PhS<sup>-</sup> или N<sub>3</sub><sup>-</sup>, с образованием соединений **223**, в которых сохраняется структура спиро[1-пиазолин-5,1'-циклопропана].



X = OPh (a), SPh (b), N<sub>3</sub> (c).

Недавно было показано,<sup>32, 140</sup> что 1-пиазолины **32a,b**, **35** и **223c** присоединяют фталимиднитрен, полученный *in situ* при окислении *N*-аминофталимида действием Pb(OAc)<sub>4</sub>, образуя пиазолинио-*N*-фталимидоамиды (азимины) **224a,b**–**227a,b** с сохранением циклопропанового кольца.

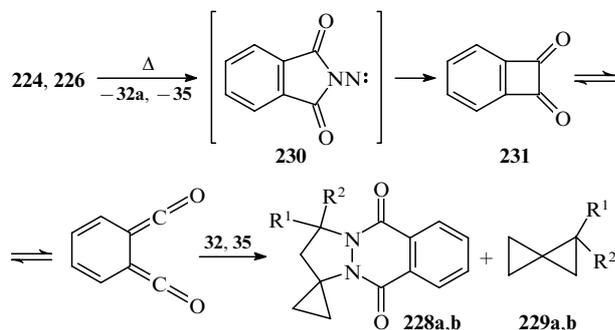
При этом из всех 1-пиразолинов преимущественно (а из эфира **35** исключительно) образуются региоизомеры **a**.



Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %	Соотношение <b>a</b> : <b>b</b>
<b>224</b>	H	Ph	70–75	5.5 : 1
<b>225</b>	H	Br	30–35	см. <sup>a</sup>
<b>226</b>	Me	COOMe	50–55	1 : 0
<b>227</b>	H	N <sub>3</sub>	60–65	3.3 : 1

<sup>a</sup> Изомер **225b** в условиях реакции нестабилен.

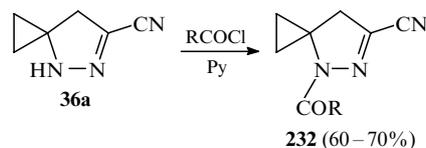
При термоллизе азиминов **224** и **226** (*o*-дихлорбензол, 170°C) в результате элиминирования одной молекулы азота получаются конденсированные гетероциклические системы (соединения **228a,b**) с сохранением циклопропанового фрагмента; частично наблюдается и более глубокое дедиазотирование азиминов с образованием производных спиропентана **229a,b**.<sup>32</sup> Полагают,<sup>141</sup> что спиро[тетрагидропиразоло[1,2-*b*]-фталазинциклопропан]дионы **228** получаются в результате предварительной диссоциации азиминов **224**, **226** на исходные пиразолины **32a**, **35** и фталимидонитрен **230**. Нитрен **230** отщепляет молекулу азота и превращается в бензоциклобутендион **231**, находящийся в равновесии с открытой diketеновой формой. Последний реагирует с пиразолинами **32**, **35** с образованием соединений **228a,b**, выход которых составляет 25–28%. При этом возникающие при распаде азиминов 1-пиразолины претерпевают частичное дедиазотирование в соответствующие спиропентаны **229a,b**.



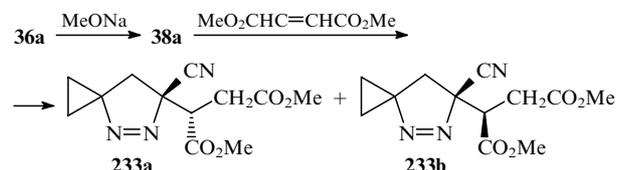
R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph (**a**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = COOMe (**b**).

3-Цианспиро[2-пиразолинциклопропан] **36a**, подобно другим 2-пиразолинам, ацилируется бензоил- или циклопропанонилхлоридом в присутствии пиридина, давая 1-ацил-2-пиразолины **232**.<sup>142</sup> В то же время генерируемые из 2-пиразолинов **36a,b** анионы **38a,b** присоединяются к олефину, содержащим электроноакцепторные заместители, исключительно как C(3)-нуклеофилы (аналогично образуются соединения **37a,b** (см. раздел II)).<sup>36</sup> Так, пиразолин **36a** в присутствии MeONa реагирует с диметилмалеатом или диметилфумаратом, давая смесь диастереомерных циано-

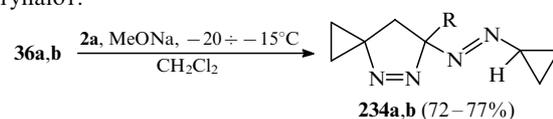
диэфиров **233a,b** (соотношение  $\sim 1.5:1$ , общий выход  $\sim 70\%$ ).<sup>37, 38</sup>



R = Ph, cyclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>.



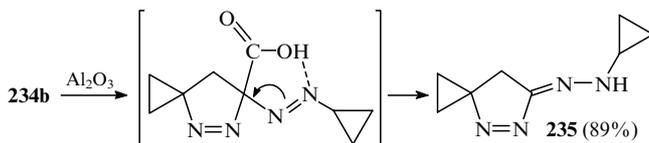
Неожиданным оказалось легкое взаимодействие спиро[2-пиразолин-5,1'-циклопропанов] **36a,b** с генерируемым *in situ* диазоциклопропаном (**1**). Так, при разложении нитрозоциклопропилмочевины (**2a**) под действием MeONa или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в присутствии пиразолинов **36a,b** в качестве основных продуктов реакции получают не описанные ранее (*E*)-циклопропилазопиразолины **234a,b**.<sup>36, 42</sup> Предложена схема реакции, аналогичная схеме образования азосоединений в результате азосочетания ароматических диазониевых солей с различными субстратами, в том числе и 2-пиразолинами.<sup>143</sup> Взаимодействие анионов **38a,b**, по-видимому, может происходить не с самим диазоциклопропаном (**1**), а с предшествующими ему циклопропилдиазогидроксидом или циклопропилдиазониевым катионом, возникающими при щелочном разложении нитрозомочевины **2a**.<sup>1</sup> Подтверждением предложенной схемы служит то, что алифатические диазосоединения, например диазоэтан или метилдиазоацетат, в аналогичных реакции с 2-пиразолинами **36a,b** не вступают.



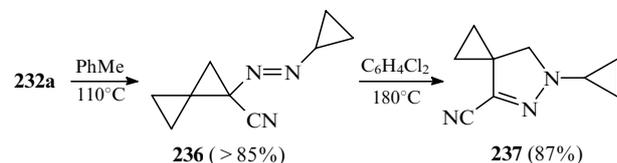
R = CN (**a**), COOMe (**b**).

Следует отметить, что азопиразолины **234a,b** могут быть получены в одну стадию взаимодействием акрилонитрила или метилакрилата с двух-трехкратным избытком нитрозоциклопропилмочевины (**2a**).<sup>36</sup>

Попытка выделения азопиразолина **234b** методом ТСХ на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> приводит к превращению его в циклопропилгидразон **235** (вероятно, в результате гидролиза сложноэфирной группы и последующего декарбоксилирования), причем структура спиро[1-пиразолин-5,1'-циклопропана] в этих условиях сохраняется.

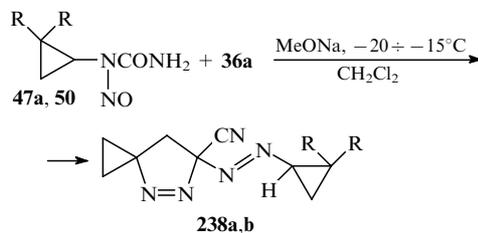


Термоллиз азопиразолина **234a** (110°C, 2 ч) сопровождается элиминированием внутрициклических атомов азота и приводит к 1-циано-1-(циклопропилазо)спиропентану (**236**), который при более высокой температуре (180°C,



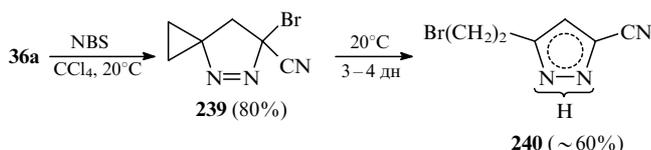
40 мин) претерпевает азоциклопропанпиразолиновую перегруппировку<sup>144, 145</sup> и дает пиразолин **237** со спироциклопропановым фрагментом в положении 4 гетероцикла.<sup>36</sup>

Замещенные диазоциклопропаны, генерируемые разложением *N*-нитрозомочевин **47a** или **50** действием метилата натрия, реагируют с пиразолином **36a** аналогично незамещенному соединению **1** с образованием (*E*)-азопиразолинов **238a** или **238b** (каждый в виде смеси двух диастереомеров в соотношении ~1:1).<sup>42</sup>

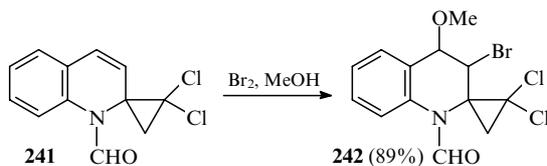


R = Me (**238a**, 70%); R – R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**238b**, 65%).

Бромирование цианпиразолина **36a** *N*-бромсукцинимидом (NBS) при 20°C в отсутствие радикальных инициаторов происходит в положение С(3) гетероцикла, приводя с высоким выходом к 3-бром-3-цианоспиро[1-пиразолин-5,1'-циклопропану] (**239**). Однако образующийся бромпиразолин **239** малостабилен и через 3–4 дн при комнатной температуре превращается в изомерный (2-бромэтил)цианопиразол (**240**).<sup>142</sup>

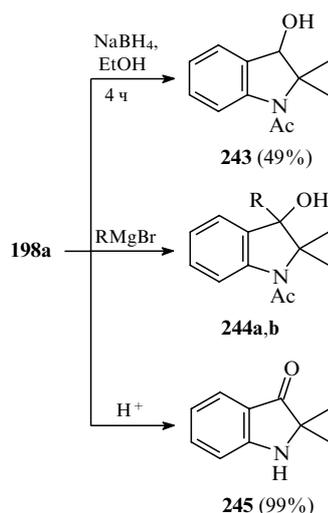


Введение в циклопропановое кольцо атомов хлора делает его более устойчивым к действию электрофильных реагентов, в частности к действию Br<sub>2</sub> в метаноле, что позволяет функционализировать гетероциклическую часть молекулы. Так, бромметоксилирование производного хинолина **241** при комнатной температуре приводит с высоким выходом к соединению **242**, сохраняющему спироочлененный циклопропановый фрагмент.<sup>146</sup>



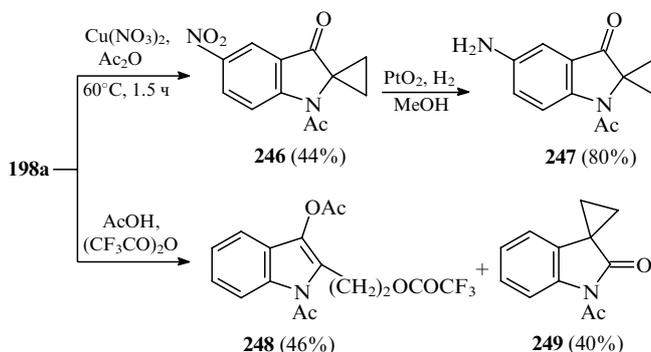
С сохранением циклопропанового фрагмента протекают и некоторые превращения производных спиро[индолин-2,1'-циклопропан]-3-она, в частности соединений **198**; на их основе синтезированы функциональные производные, проявляющие противовоспалительную и анальгетическую активность.<sup>100, 128</sup> Так, восстановление соединения **198a** боргидридом натрия приводит к гидроксипроизводному **243**, а реакция с реактивами Гриньяра — к спиртам **244a,b**.

Омыление *N*-ацетилиндолинона **198a** под действием MeONa или KOH в метаноле приводит к незамещенному спиро[индолин-2,1'-циклопропан]-3-ону **245** практически с количественным выходом. Это соединение использовано в качестве исходного для синтеза алкил-, ацил-, алкоксикарбонил- и сульфонилспиро[индолин-2,1'-циклопропан]-3-онов.<sup>128</sup>



R = Ph (**244a**, 67%), Bn (**244b**, 79%).

При нитровании соединения **198a** нитратом меди образуется 5-нитропроизводное **246**, каталитическое гидрирование которого позволяет получить 5-амиоиндолинон **247**. Его ацетиламино- и мезитиламинопроизводные проявляют биологическую активность. Интересно отметить, что при действии трифторуксусного ангидрида в уксусной кислоте на спирановое соединение **198a** происходит не только раскрытие циклопропанового кольца с образованием замещенного индола **248**, но и изомеризация скелета соединения **198a**, вероятно, в результате перегруппировки Вальтера – Мервейна. Продукт перегруппировки **249** получается с выходом 40%.<sup>100</sup>



## V. Заключение

Как видно из литературного обзора, методы синтеза азотистых гетероциклов, содержащих спироциклопропановый фрагмент, весьма разнообразны, хотя и достаточно трудоемки, что в значительной степени ограничивает исследование свойств этих соединений. Интерес к гетероциклическим соединениям со спироочлененным циклопропановым фрагментом обусловлен поиском новых лекарственных средств и биологически активных веществ. Некоторые из гетероциклов со спироциклопропановым фрагментом, такие как производные изоксазолинов, индолин-2- или -3-онов, цефалоспоринов, пеницилланатов представляют интерес в качестве потенциальных фармацевтических препаратов.

## Литература

1. W.Kirmse, H.Schütte. *Chem. Ber.*, **101**, 1674 (1968)
2. P.Bladon, D.R.Rae. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1468 (1974)
3. P.Bladon, D.R.Rae, A.D.Tait. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2240 (1974)

4. Ю.В.Томиллов, Е.В.Шулишов, О.М.Нефедов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1057 (1991)
5. M.Regitz, G.Maas. *Diazo Compounds. Properties and Synthesis*. Academic Press, New York, 1986. P. 301
6. In *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*. Vol. E19b/1. Georg Thime, Stuttgart; New York, 1989. P. 491
7. W.M.Jones, M.H.Crasley, W.S.Brey Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2754 (1963)
8. Ю.В.Томиллов, Е.В.Шулишов, И.П.Клименко, О.М.Нефедов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2698 (1996)
9. Yu.V.Tomilov, E.V.Shulishov, G.P.Okonnishnikova, O.M.Nefedov. *Mendeleev Commun.*, **5**, 200 (1997)
10. A.Sandoval, G.Rosenkranz, K.Djerassi. *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2383 (1951)
11. К.Д.Гутше. В кн. *Органические реакции. Т. 8*. Изд-во Иностран. лит., Москва, 1956. С. 469
12. C.J.Rostek, W.M.Jones. *Tetrahedron Lett.*, 3957 (1969)
13. L.Fitjer, J.-M.Conia. *Angew. Chem.*, **85**, 349 (1973)
14. S.Zöllner, H.Buchholz, R.Gleiter, A.de Meijere. *Angew. Chem.*, **103**, 1544 (1991)
15. N.S.Zefirov, S.I.Kozhushkov, B.I.Ugrak, K.A.Lukin, O.V.Kokoreva, D.S.Yufit, Yu.T.Struchkov, S.Zoellner, R.Boese, A.de Meijere. *J. Org. Chem.*, **57**, 701 (1992)
16. A.de Meijere, S.I.Kozhushkov. *Adv. Strain Org. Chem.*, **4**, 225 (1998)
17. W.Kirmse, G.Wächtershäuser. *Liebigs Ann. Chem.*, **707**, 44 (1967)
18. W.Kirmse, U.Seipp. *Chem. Ber.*, **107**, 745 (1974)
19. W.Kirmse, F.Scheidt. *Chem. Ber.*, **103**, 3711 (1970)
20. W.Kirmse, G.Hellwig. *Chem. Ber.*, **115**, 2744 (1982)
21. W.Kirmse. *Carben Chemistry*. Academic Press, New York; London, 1971
22. W.Kirmse, P.van Chiem, P.G.Henning. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1695 (1983)
23. W.Kirmse, P.Chiem, P.G.Henning. *Tetrahedron*, **41**, 1441 (1985)
24. W.Kirmse, F.Scheidt. *Angew. Chem.*, **83**, 251 (1971)
25. W.Kirmse, H.Jendralla. *Chem. Ber.*, **111**, 1873 (1978)
26. W.Kirmse, U.Richarz. *Chem. Ber.*, **111**, 1883 (1978)
27. W.Kirmse, U.Richarz. *Chem. Ber.*, **111**, 1895 (1978)
28. Ю.В.Томиллов, Е.В.Шулишов, Г.П.Оконнишникова, О.М.Нефедов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2199 (1995)
29. И.Д.Кучук. Дис. канд. хим. наук. СПбГУ, С.-Петербург. 1996
30. Ю.В.Томиллов, Е.В.Шулишов, А.Б.Костицын, О.М.Нефедов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 662 (1994)
31. M.Regitz, H.Heydt. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. Vol.1*. (Ed. A.Padwa). Wiley-Interscience, New York, 1984. P. 393
32. Ю.В.Томиллов, И.В.Костюченко, Е.В.Шулишов, Б.Б.Аверкиев, М.Ю.Антипин, О.М.Нефедов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1328 (1999)
33. Ю.В.Томиллов, И.В.Костюченко, Е.В.Шулишов, О.М.Нефедов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 688 (1998)
34. E.Oliveri-Mandala. *Gazz. Chim. Ital.*, **40**, 117 (1910)
35. Ю.В.Томиллов, Е.В.Шулишов, С.А.Ярыгин, О.М.Нефедов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2203 (1995)
36. Ю.В.Томиллов, И.В.Костюченко, Е.В.Шулишов, О.М.Нефедов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 532 (1997)
37. И.В.Костюченко. Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 1999
38. И.В.Костюченко, Е.В.Шулишов, Ю.В.Томиллов. В кн. *Химия карбенов и родственных интермедиатов. (Тез. докл.)*. С.-Петербург, 1998. С. 85
39. W.M.Jones. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 6200 (1960)
40. W.M.Jones, M.H.Crasley, D.G.Baarda. *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 912 (1964)
41. Е.В.Шулишов, Г.П.Оконнишникова, Ю.В.Томиллов. В кн. *Химия карбенов и родственных интермедиатов. (Тез. докл.)*. С.-Петербург, 1998. С. 106
42. Ю.В.Томиллов, И.В.Костюченко, Е.В.Шулишов, О.М.Нефедов. В кн. *XVI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. (Тез. докл.)*. Москва, 1998. С. 301
43. S.I.Kozhushkov, T.Naumann, R.Boese, A.de Meijere. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 401 (1993)
44. S.Tratteberg, A.Simon, A.de Meijere. *J. Mol. Struct.*, **118**, 333 (1984)
45. K.K.Shen, R.G.Bergman. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1655 (1977)
46. W.R.Dolbier Jr., M.J.Seabury. *Tetrahedron*, **43**, 2437 (1987)
47. J.K.Crandall, W.W.Conover. *J. Org. Chem.*, **39**, 63 (1974)
48. D.H.Aue, R.B.Lorens, G.S.Helwig. *J. Org. Chem.*, **44**, 1202 (1979)
49. J.E.McMurry, A.P.Coppolino. *J. Org. Chem.*, **38**, 2821 (1973)
50. L.Fitjer. *Angew. Chem.*, **88**, 803 (1976)
51. L.Fitjer. *Chem. Ber.*, **115**, 1047 (1982)
52. L.Fitjer, D.Wehle. *Chem. Ber.*, **115**, 1061 (1982)
53. D.J.Pasto, Fu-Tai Chen. *Tetrahedron Lett.*, 2995 (1972)
54. W.Weber, I.Erden, A.de Meijere. *Angew. Chem.*, **92**, 387 (1980)
55. T.Tsuji, R.Kikuchi, S.Nishida. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1603 (1985)
56. T.Thiemann, S.Kohlstruk, G.Schwär, A.de Meijere. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3483 (1991)
57. M.Oda, R.Breslow. *Tetrahedron Lett.*, 2537 (1973)
58. D.Kaufmann, A.de Meijere. *Chem. Ber.*, **116**, 1897 (1983)
59. D.Kaufmann, A.de Meijere. *Tetrahedron Lett.*, 779 (1979)
60. A.de Meijere. *Chem. Ber.*, **107**, 1684 (1974)
61. W.-D.Schröer, W.Friedrichsen. *Liebigs Ann. Chem.*, 1648 (1978)
62. A.Brandi, A.Guarna, A.Goti, F.De Sarlo. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1727 (1986)
63. A.Brandi, S.Carli, A.Goti. *Heterocycles*, **27**, 17 (1988)
64. A.Brandi, S.Garro, A.Guarna, A.Goti, F.Cordero, F.De Sarlo. *J. Org. Chem.*, **53**, 2430 (1988)
65. A.Brandi, F.M.Cordero, F.De Sarlo, A.Goti, A.Guarna. *Synlett*, 1 (1993)
66. F.M.Cordero, B.Anichini, A.Goti, A.Brandi. *Tetrahedron*, **49**, 9867 (1993)
67. F.M.Cordero, A.Brandi, C.Querci, A.Goti, F.De Sarlo, A.Guarna. *J. Org. Chem.*, **55**, 1762 (1990)
68. A.Brandi, Y.Dürüst, F.M.Cordero, F.De Sarlo. *J. Org. Chem.*, **55**, 5666 (1992)
69. F.M.Cordero, S.Cicchi, A.Goti, A.Brandi. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 949 (1994)
70. A.Brandi, F.M.Cordero, F.De Sarlo, R.Gandolfi, A.Rastelli, M.Bagatti. *Tetrahedron*, **48**, 3323 (1992)
71. S.Cicchi, A.Goti, A.Brandi. *J. Org. Chem.*, **60**, 4743 (1995)
72. M.Mauduit, C.Kouklovsky, Y.Langlois. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6857 (1998)
73. A.Brandi, A.Goti, S.Kozhushkov, A.de Meijere. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2185 (1994)
74. A.Goti, B.Anichini, A.Brandi, S.Kozhushkov, C.Gratkowski, A.de Meijere. *J. Org. Chem.*, **61**, 1665 (1996)
75. F.M.Cordero, A.Brandi. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1343 (1995)
76. A.Guarna, A.Brandi, A.Goti, F.De Sarlo. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1518 (1985)
77. E.G.Occhiato, A.Guarna, A.Brandi, A.Goti, F.De Sarlo. *J. Org. Chem.*, **57**, 4206 (1992)
78. B.Anichini, A.Goti, A.Brandi, S.I.Kozhushkov, A.de Meijere. *J. Chem. Soc.*, 261 (1997)
79. A.de Meijere, I.Erden, W.Weber, D.Kaufmann. *J. Org. Chem.*, **53**, 152 (1988)
80. L.Wessjohann, L.Skattebøl, A.de Meijere. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 574 (1990)
81. K.Giller, M.S.Baird, A.de Meijere. *Synlett*, 524 (1992)
82. D.J.Pasto, J.K.Borchardt. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6937; 6944 (1974)
83. A.Battaglia, G.Barbaro, P.Giorgianni, E.Foresti, P.Sobatinio, A.Dondoni. *J. Org. Chem.*, **50**, 5368 (1985)
84. F.-P.Dubau, G.Zinner. *Chem. Ber.*, **108**, 2189 (1975)
85. R.C.Petter, S.Banerjee, S.Englard. *J. Org. Chem.*, **55**, 3088 (1990)
86. J.Haddow, C.J.Suckling, H.C.S.Wood. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 478 (1987)
87. F.H.C.Stewart. *Aust. J. Chem.*, **36**, 1629 (1983)
88. M.C.Venuti, G.H.Jones, R.Alvarez, J.J.Bruno. *J. Med. Chem.*, **30**, 303 (1987)
89. M.J.Rance, J.C.Ruddock, M.S.Pacey, W.P.Cullen, L.H.Huang, M.T.Jefferson, E.B.Whipple, H.Maeda, J.Tone. *J. Antibiot.*, **42**, 206 (1989)
90. K.R.Fox. *J. Antibiot.*, **43**, 1307 (1990)
91. J.S.Kiely, M.C.Schroeder, J.C.Sesnie. *J. Med. Chem.*, **31**, 2004 (1988)
92. G.Vaidyanathan, J.W.Wilson. *J. Org. Chem.*, **54**, 1810 (1989)
93. Пат. 2049660 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **95**, 62190 (1981)
94. N.F.Osborne. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1435 (1982)
95. D.J.Anderson, A.Hassner. *Synthesis*, 483 (1975)
96. H.J.Bestmann, R.Kustmann. *Chem. Ber.*, **102**, 1816 (1969)

97. O.Tsuge, H.Watanabe, Y.Kiryu. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 3387 (1979)
98. О.Ю.Магидсон. *Журн. общ. химии*, **33**, 2173 (1963)
99. Пат. 2653477 Германия; *Chem. Abstr.*, **87**, 117781 (1977)
100. M.Kawada, Y.Kawano, H.Sugihara, S.Takei, I.Imada. *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1900 (1981)
101. Пат. 287196 Европа; *Chem. Abstr.*, **110**, 94998 (1989)
102. A.Franke. *Liebigs Ann. Chem.*, 717 (1978)
103. H.Otomasu, T.Tanaka, M.Aoyagi. *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 787 (1976)
104. K.C.Joshi, R.Jain, S.Arora. *Heterocycles*, **26**, 1835 (1987)
105. W.I.Awad, A.K.Fateen, M.A.Zayed. *Tetrahedron*, **20**, 891 (1964)
106. I.Arenal, M.Bernabe, E.Fernandez-Alvarez, S.Penades. *Synthesis*, 773 (1985)
107. J.M.Bland, C.H.Stammer, K.I.Varughese. *J. Org. Chem.*, **49**, 1634 (1984)
108. J.M.Bland, A.Shah, A.Bortolussi, C.H.Stammer. *J. Org. Chem.*, **53**, 992 (1988)
109. I.Arenal, M.Bernabe, O.Cuevas, E.Fernandez-Alvarez. *Tetrahedron*, **39**, 1387 (1983)
110. C.Alcaraz, A.Herrero, J.L.Marco, E.Fernandez-Alvarez, M.Bernabe. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5605 (1992)
111. M.D.Fernandez, M.P.de Frutos, J.L.Marco, E.Fernandez-Alvarez, M.Bernabe. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3101 (1989)
112. Н.А.Анисимова, Л.И.Дейко, Т.В.Мандельштам. В кн. *Современные проблемы органической химии. Т. II*. СПбГУ, С.-Петербург, 1996. С. 136
113. J.W.Hines Jr., E.G.Breitholle, M.Sato, C.H.Stammer. *J. Org. Chem.*, **41**, 1466 (1976)
114. J.Pitlik, J.C.Jaszberenyi. *Acta Chim. Hung.*, **126**, 847 (1989)
115. J.E.Baldwin, J.Pitlik. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2483 (1990)
116. J.C.Sheehan, E.Chacko, Y.S.Lo, D.R.Ponzi, E.Sato. *J. Org. Chem.*, **43**, 4856 (1978)
117. C.Galvez, A.Gonzalez, A.Serra. *J. Chem. Res. (S)*, 402 (1985)
118. M.Schneider, O.Schuster, H.Rau. *Chem. Ber.*, **110**, 2180 (1977)
119. P.Battioni, L.Vo-Quang, Y.Vo-Quang. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 401 (1978)
120. M.M.Campbell, R.G.Narcus, S.J.Ray. *Tetrahedron Lett.*, **16**, 1441 (1979)
121. С.Е.Кондратьева, С.И.Бурмистров. *Журн. орг. химии*, **11**, 197 (1975)
122. U.Schöllkopf, M.Hauptreiff, J.Dippel, M.Nieger, E.Egert. *Angew. Chem.*, **98**, 187 (1986)
123. Y.Hamada, M.Sugiura. *Yakugaku Zasshi*, **100**, 168 (1980); *Chem. Abstr.*, **93**, 71510 (1980)
124. B.M.Trost, L.S.Melvin. *Sulfur Ylides. Emerging Synthetic Intermediates. Vol. 31*. Academic Press, New York, 1975. P. 42
125. D.O.Spry. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2413 (1973)
126. P.D.Croce, D.D.Monaco, C.La Rosa. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 299 (1986)
127. R.M.Williams, G.J.Fegley. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8796 (1991)
128. M.Kawada, H.Sugihara, I.Mikami, K.Kawai, S.Kuzuna, S.Noguchi, Y.Sanno. *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1912 (1981)
129. D.W.Robertson, J.H.Krushinski, G.Don Pollock, H.Wilson, R.F.Kauffman, J.S.Hayes. *J. Med. Chem.*, **30**, 824 (1987)
130. J.R.Bagley, S.A.Thomas, F.G.Rudo, H.K.Spencer, B.M.Doorley, M.H.Ossipov, T.P.Jerussi, M.J.Benvenga, T.Spaulding. *J. Med. Chem.*, **34**, 827 (1991)
131. H.Tawada, Y.Sugiyama, Y.Ikeda, Y.Yamamoto, K.Meguro. *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1238 (1990)
132. R.W.Woodard, P.K.Subramanian. *J. Org. Chem.*, **52**, 15 (1987)
133. P.K.Subramanian, D.M.Kalvin, K.Pamalingam, R.W.Woodard. *J. Org. Chem.*, **54**, 270 (1989)
134. T.Okawara, K.Nakayama, Y.Honda, T.Yamasaki, M.Furukawa. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1733 (1986)
135. T.Kataoka, Y.Nakamura, H.Matsumoto, T.Iwama, H.Kondo, H.Shimizu, O.Muraoka, G.Tanabe. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 309 (1997)
136. A.K.El-Shafei, A.M.M.El-Saghier, E.A.Ahmed. *Synthesis*, 152 (1994)
137. G.Kalaus, J.Galambos, M.Kajtar-Peredy, L.Radics, L.Szabo, C.Szantay. *Heterocycles*, **15**, 1109 (1981)
138. G.Kalaus, J.Galambos, M.Kajtar-Peredy, L.Szabo, C.Szantay. *Acta Chim. Hung.*, **124**, 707 (1987)
139. M.Machida, K.Oda, E.Yoshida, Y.Kanaoka. *Tetrahedron*, **42**, 4691 (1986)
140. I.V.Kostyuchenko, E.V.Shulishov, Yu.V.Tomilov, O.M.Nefedov. In *The 17th International Congress of Heterocyclic Chemistry. (Abstracts of Reports)*. Vienna, 1999. PO-293
141. C.Leuenberger, M.Karpf, L.Hoesch, A.S.Dreiding. *Helv. Chim. Acta*, **60**, 831 (1977)
142. Ю.В.Томилов, И.В.Костюченко, Г.П.Оконнишникова, Е.В.Шулишов, Е.А.Ягодкин, О.М.Нефедов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 471 (2000)
143. G.F.Duffin, J.D.Kendall. *J. Chem. Soc.*, 408 (1954)
144. P.S.Engel, D.B.Gerth. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7689 (1981)
145. H.J.Rosenkranz, H.Schmid. *Helv. Chim. Acta*, **51**, 1628 (1968)
146. Y.Hamada, M.Sugiura, M.Hirota. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2893 (1981)

## SYNTHESIS AND PROPERTIES OF NITROGENOUS HETEROCYCLES CONTAINING A SPIRO CYCLOPROPANE FRAGMENT

**Yu.V.Tomilov, I.V.Kostyuchenko, O.M.Nefedov**

*N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences*

*47, Leninsky prosp., 117913 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-6390*

*Institute for Problems of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences*

*142432 Chernogolovka, Moscow Region, Russian Federation, Fax +7(096)515-3588*

Published data on the methods of synthesis and chemical transformations of nitrogen-containing heterocyclic compounds coupled in the spiro fashion with a cyclopropane fragment are described systematically and generalised.

Bibliography — 146 references.

*Received 11th January 2000*