

# 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 Черноголовка 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* диазоспиропропан, 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 дediaзотированием 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.

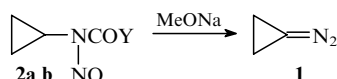
Область научных интересов авторов: химия карбенов, их аналогов и других нестабильных молекул, химия алифатических диазосоединений и малых циклов.

Дата поступления 11 января 2000 г.

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

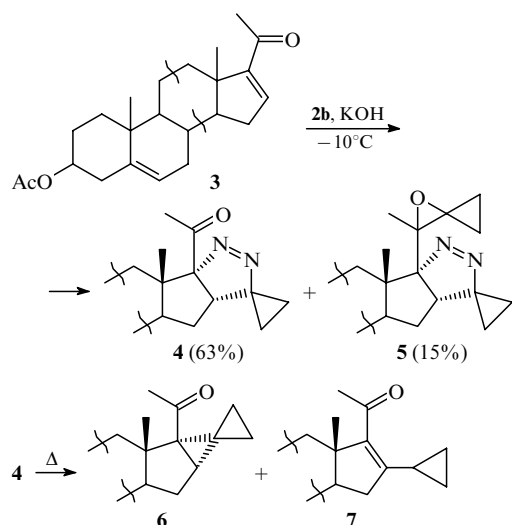
### 1. Реакции циклоприсоединения с участием диазоциклопропана

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[пирозолин-циклопропанам].



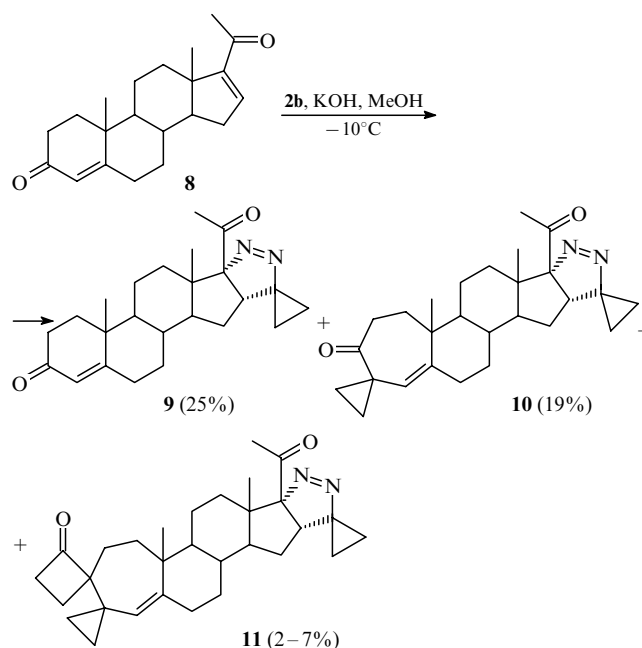
Y = NH<sub>2</sub> (a), OEt (b).

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 пирозолина **4**. Взаимодействие избытка диазосоединения **1** с карбонильной группой аддукта **4** дает оксаспиропентан **5**. Термоллиз<sup>2</sup> выделенного в индивидуальном состоянии пирозолина **4**, как и в случае аналогичных пирозолинов, 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).

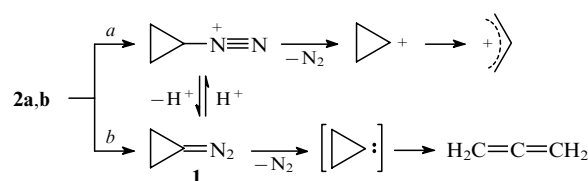


Следует отметить, что взаимодействие диазоциклопропана (**1**) с циклогексеноновым фрагментом стероидов в тех же самых условиях протекает иначе.<sup>3</sup> Например, из соединения **8** наряду с ожидаемым продуктом присоединения к связи Δ<sup>16</sup> — аддуктом **9**, — образуется соединение **10**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

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



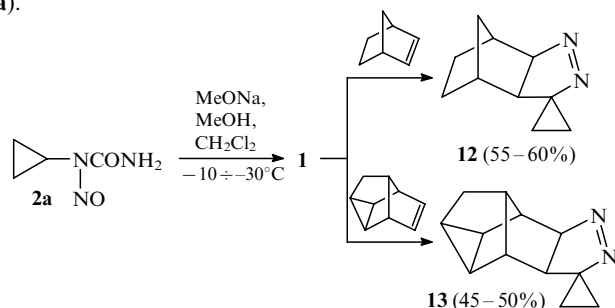
Несмотря на принципиальную возможность перехвата диазоциклопропана (**1**) олефинами с образованием спиро[пирозолин-циклопропанов], длительное время эта реакция не находила синтетического применения прежде всего из-за того, что не была четко определена природа непредельного субстрата, способного вступать 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 пирозолинов получались спирановые 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 Кирмсе с сотр.,<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.



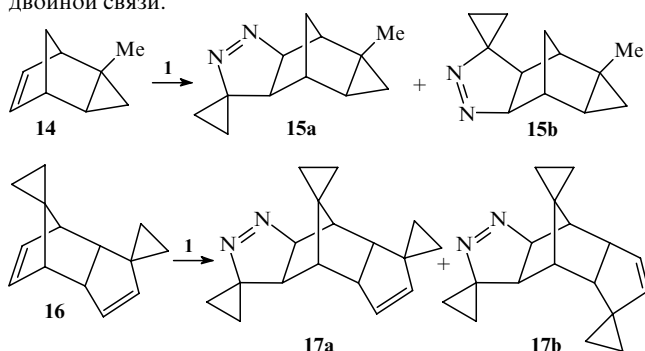
a) слабое основание, b) сильное основание.

Систематическое исследование реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения диазоциклопропана (**1**) к олефинам и, прежде всего, поиск его эффективных перехватчиков, приводящих к образованию спиро[пирозолин-циклопропанов], 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

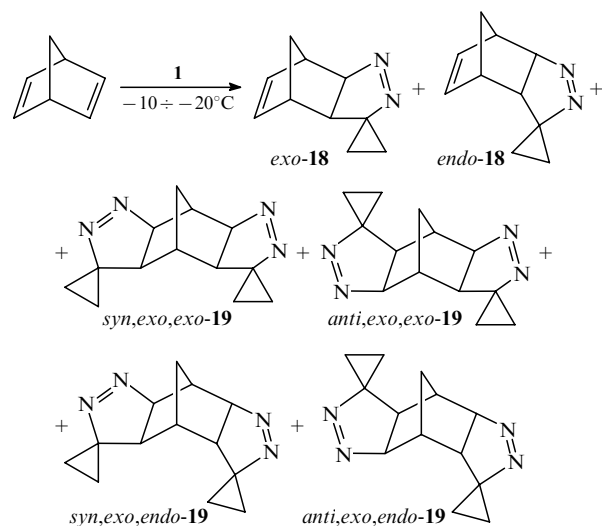
бицикло[2.2.1]гептеновый фрагмент,<sup>28</sup> образуются в основном спиро[1-пиразолинциклопропан] типа **12** и **13**, причем исключительно в виде *экзо*-изомеров. При этом для достижения хороших выходов (50–70%) достаточно использовать всего лишь 1.5-кратный мольный избыток непредельного субстрата 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 цикlopентеновой двойной связи.



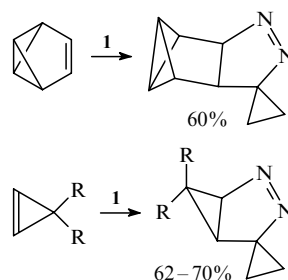
Взаимодействие норборнадиена с генерируемым *in situ* диазоциклопропаном (**1**) протекает также по типу 1,3-диполярного циклоприсоединения, но менее селективно, и приводит



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

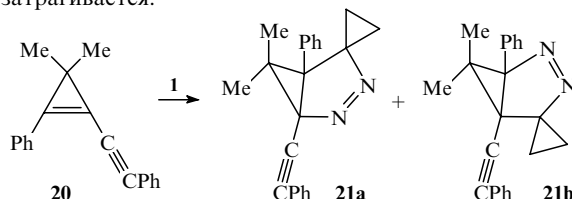
Моноспиро[пиразолинциклопропан] **18**, в отличие от аддуктов **12**, **13**, **15** и **17**, представляют собой смесь *экзо*- и *эндо*-изомеров в соотношении ~4:1, а образовавшиеся из них бисаддукты **19** являются смесью четырех изомеров в соотношении ~10:7:1.3:1. Несмотря на использование двукратного 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>

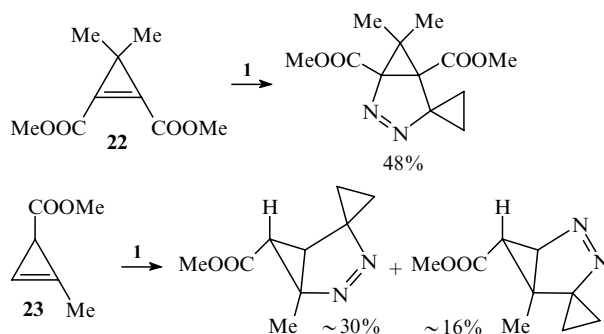


R = Me; R-R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>.

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>



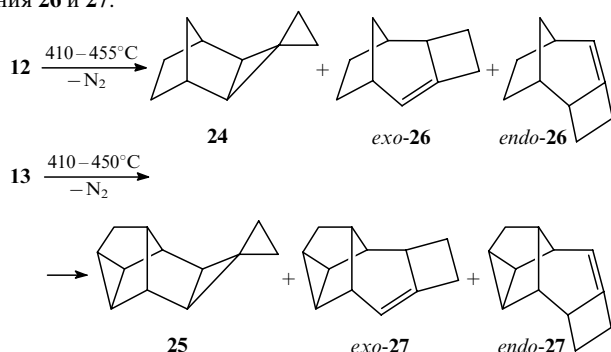
Продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения образуются при взаимодействии диазоциклопропана (**1**) с эфирами циклопропенкарбоновых кислот **22** и **23**.<sup>28, 29</sup> Региоселективность в случае циклопропена **23** невысока.



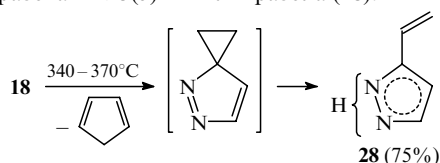
При получении пиразолинов из циклопропенов **20** и **22** наиболее оптимальным оказалось поочередное прибавление нитрозоциклопропилмочевины (**2a**) и соответствующего циклопропена к суспензии MeONa в смеси MeOH – эфир при –20 ÷ –30°C.<sup>29</sup>

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-

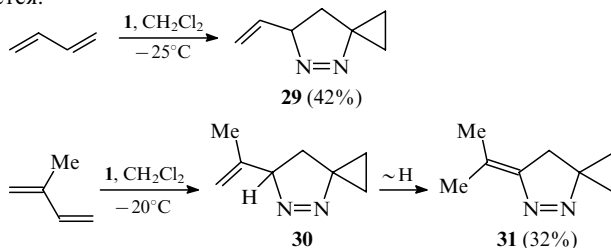
цикло[4.4.0.0<sup>2,8</sup>.0<sup>3,5</sup>.0<sup>7,9</sup>]декан-4,1'-циклопропана] (**25**) и изомерных им соединений **26** или **27**, содержащих циклобутановый фрагмент (суммарный выход 30–70%). Повышение температуры способствует изомеризации спирановых углеводородов **24** и **25** в соответствующие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



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

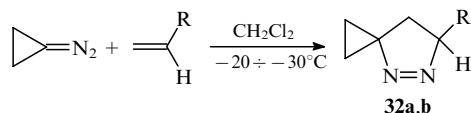


Помимо напряженных циклических непредельных соединений, в качестве перехватчиков диазоциклопропана (**1**) могут выступать также сопряженные алифатические диены,<sup>28</sup> например бута-1,3-диен. При –25°C в качестве основного продукта образуется 6-винил-4,5-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен (**29**), который 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>

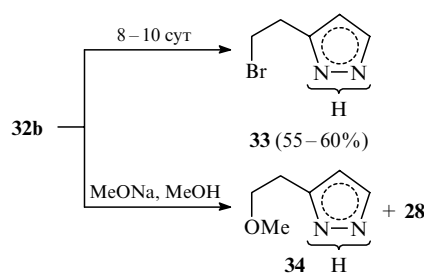


Известно, что реакционная способность алкенов по отношению к диазометану и другим алифатическим диазосоединениям в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения в значительной степени определяется природой кратных связей, причем реакция ускоряется при введении электроакцепторных заместителей.<sup>31</sup> 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 осмоляется, 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>

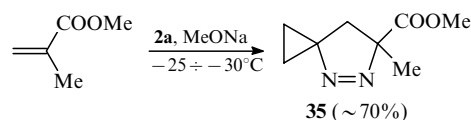


R = Ph (**a**, 67%), Br (**b**, 60%).

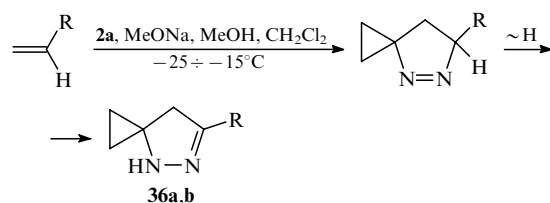


Следует отметить, что взаимодействие диазометана с винилбромидом в эфире сразу же приводит к гидробромиду пиразола в результате легкого дегидробромирования первоначально образующегося бромпиразолина.<sup>34</sup> Таким образом, спироциклопропановая группировка в соединении **32b** уменьшает способность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

Хорошими субстратами для реакций диазоциклопропана (**1**) являются производные акриловой кислоты; например, при прибавлении нитрозоциклопропилмочевины (**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 нитрозоциклопропилмочевины (**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



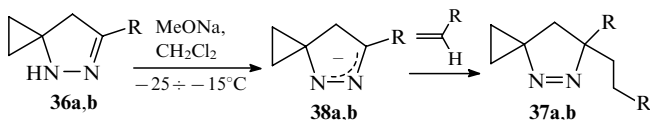
R = CN (**a**, 70%), COOMe (**b**, 69%).

**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.

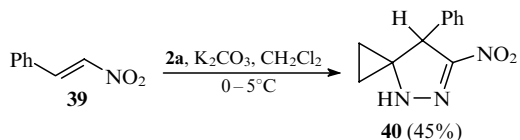
Пиразолины **36a,b** (особенно **36b**) являются достаточно лабильными соединениями и частично разлагаются даже при их очистке с помощью препаративной ТСХ.

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).

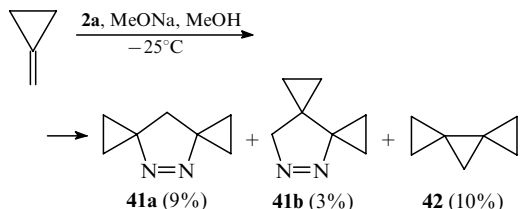


R = CN (**a**, 84%), COOMe (**b**, 80%).

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>



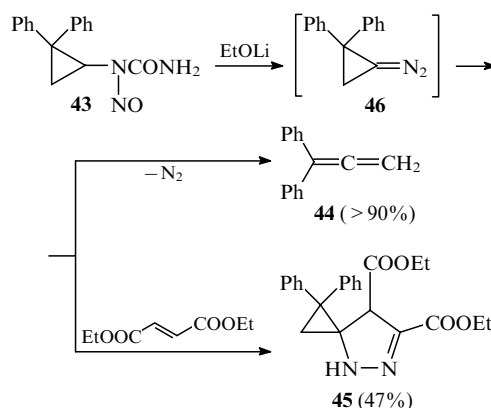
1,3-Диполярное циклоприсоединение диазоциклопропана (**1**) к винилфенилсульфиду,<sup>38</sup> дивинилому эфиру<sup>37</sup> и метиленициклопропану<sup>4</sup> протекает с низкой эффективностью (выходы пиразолинов составляют 5, 13 и 12% соответственно). В реакции с метиленициклопропаном получена смесь 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

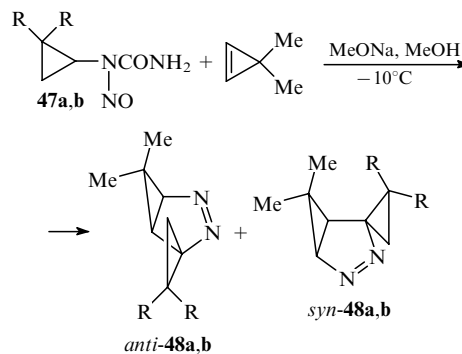
Наряду с рассмотренным выше циклоприсоединением генерируемого *in situ* диазоциклопропана (**1**) к непредельным соединениям известны также примеры [3+2]-циклоприсоединения

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>



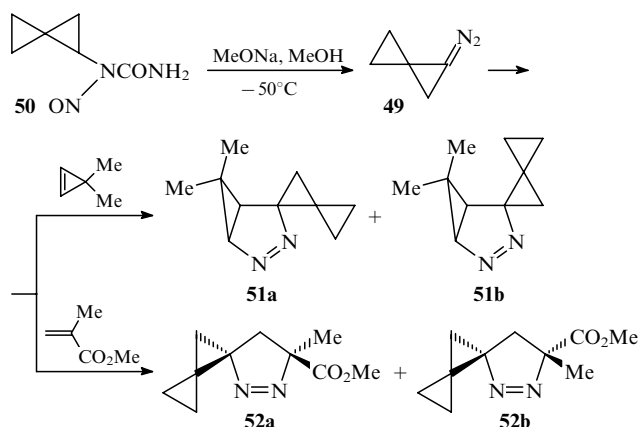
При термическом разложении (60–82°C) нитрозомочевины **43** в гептане или в избытке диэтилфумарата образуются<sup>40</sup> те же самые соединения **44** и **45** (выходы 95 и 44% соответственно), что не характерно для других *N*-алкил-*N*-нитрозамидов.

Изучено взаимодействие 2,2-диметил- и 2,2-дихлордиазоциклопропанов, генерируемых *in situ* из *N*-нитрозо-*N*-циклопропилмочевины **47a,b**, с активным диполярофилом — 3,3-диметилциклопропеном.<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**)).



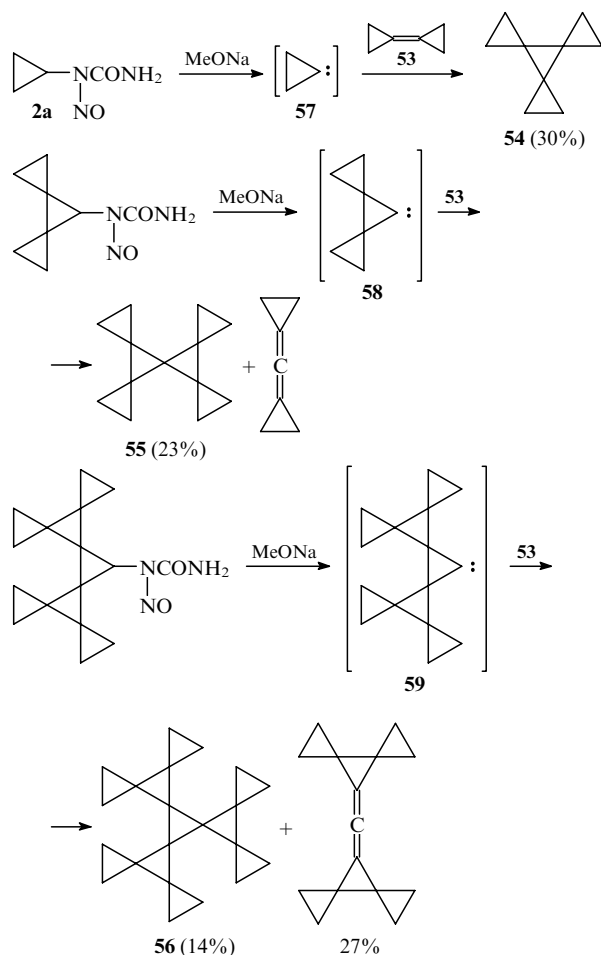
R = Me (**a**), Cl (**b**).

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-диметилциклопропеном 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, диазоспиропентан (**49**) еще менее стабилен, чем диазобикалопропан (**1**).

В отличие от напряженных циклоалкенов или алкенов с электроноакцепторными заместителями бикалопропилен (**53**) в присутствии диазобикалопропанов, генерированных *in situ*, дает вместо пиразолинов (продуктов [3 + 2]-циклоприсоединения) полиспироциклопропансодержащие углеводороды, в частности, триангуляны **54–56**.<sup>13–16, 43</sup> По-видимому, диазобикалопропаны не способны реагировать с бикалопропиленом (**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



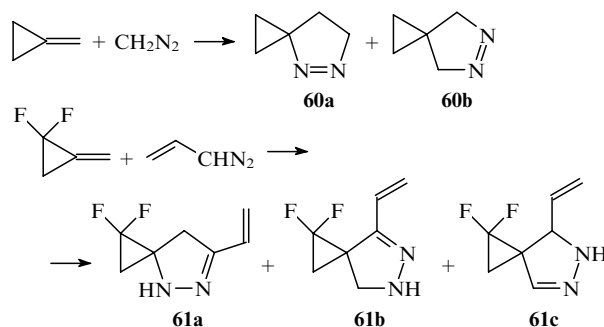
основном изомеризуются в аллены. Реакция циклопропиленов **57–59** с исходным бикалопропиленом (**53**) по типу [1 + 2]-циклоприсоединения приводит к триангулянам **54–56**.

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

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

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

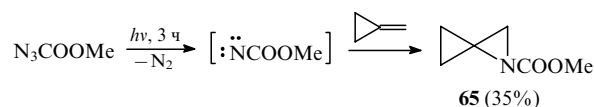
Так, взаимодействие диазометана с метиленициклопропаном при  $3^\circ\text{C}$  в течение двух недель приводит к смеси двух региоизомерных пиразолинов **60a, b** (суммарный выход  $90\%$ , соотношение  $55 : 45$ ).<sup>45</sup> Так же неселективно происходит присоединение диазометана и 3-диазопропена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



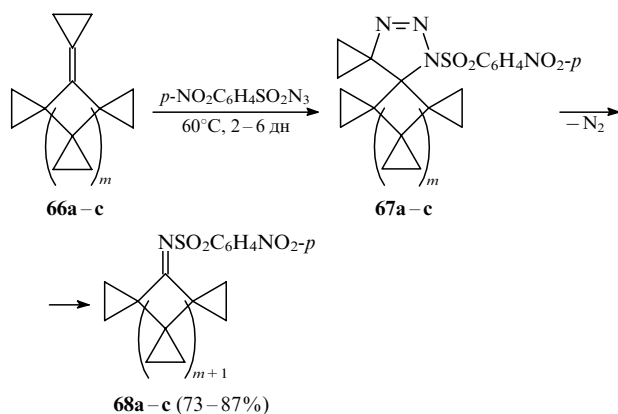
Фенилазид медленно присоединяется к метилени- (**62a**), бензилиден- (**62b**) или (дифенилметил)циклопропанам (**62c**), приводя к термически устойчивым спиро[триазиолин-циклопропанам] **63a–c**. Предполагают,<sup>47, 48</sup> что реакция протекает по согласованному механизму с присоединением концевой атома фенилазида к тетразамещенному атому углерода циклопропанового кольца. Фотолитическое дediaзотирование триазиолинов **63a–c** (пирекс, ртутная лампа высокого давления) приводит к новым азатетероциклам **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>

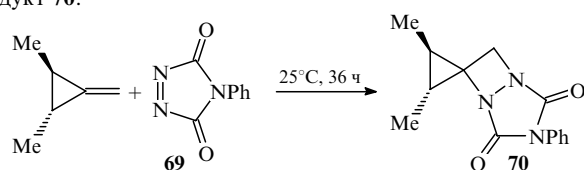


В отличие от фенилазида цианазид и *n*-нитробензолсульфониазид при взаимодействии с циклопропилиденциклоалканами не дают устойчивых триазилинов: они легко дедиазотируются. Присоединение цианазид к циклопропилиденциклогексану ( $\sim 20^\circ\text{C}$ , 7 дн) происходит, по-видимому, нерегиоселективно, 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*-нитробензолсульфониазида с циклопропилиденполиспироалканами **66** предполагает региоселективное протекание реакции с промежуточным образованием триазилинов **67**, легко претерпевающих дедиазотирование с одновременным расширением цикла, давая имиды **68**.<sup>50–52</sup>

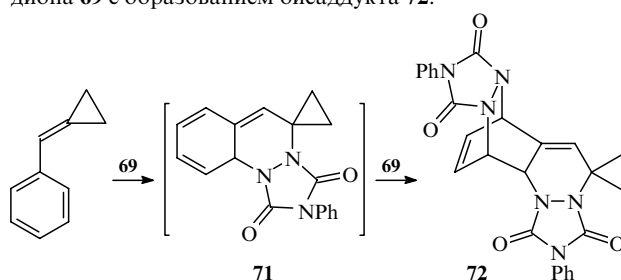


К имиду **68a** присоединяется диазосиклопропан (**1**) также, по-видимому, через неустойчивый триазилин, превращающийся в имид **68b**.<sup>52</sup>

Разнообразные гетероциклические соединения, содержащие спироциклопропановый фрагмент, получают взаимодействием метиленициклопропанов с триазилином **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 триазилином **69** при комнатной температуре по схеме [2+2]-циклоприсоединения, давая аддукт **70**.<sup>53</sup>

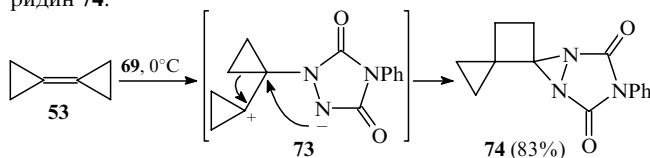


С бензилиденциклопропаном триазилин **69** реагирует намного быстрее. Однако в этом случае образовавшееся на первой стадии соединение **71** — продукт формального [4+2]-циклоприсоединения с участием бензольного кольца заместителя — содержит циклогексадиеновый фрагмент и легко присоединяет вторую молекулу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

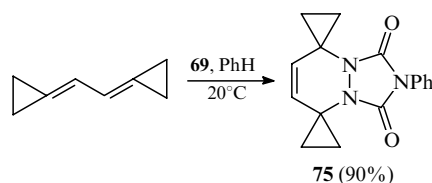


Неожиданно протекает циклоприсоединение триазилина **69** к бициклопропилидену (**53**); в этом случае в обра-

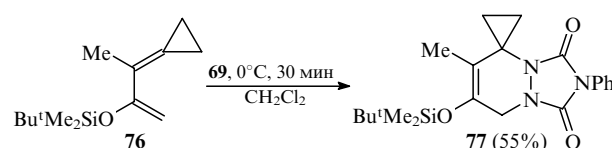
зовавшемся цвиттер-ионе **73** не происходит простого замыкания четырехчленного гетероцикла. После алкильного сдвига в циклопропановом фрагменте осуществляется атака нуклеофильным атомом азота по тому же самому атому углерода, что и при образовании первой связи C–N. Единственным выделенным продуктом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



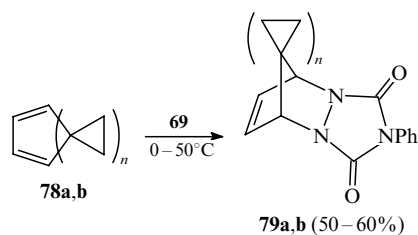
В отличие от рассмотренных выше метиленициклопропанов сопряженные алкенилиденциклопропаны реагируют с триазилином **69** как истинные диены, образуя аддукты [4+2]-циклоприсоединения. Так, практически мгновенно и с хорошим выходом происходит реакция с бисциклопропилиденэтаном; при этом циклоаддукт **75**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



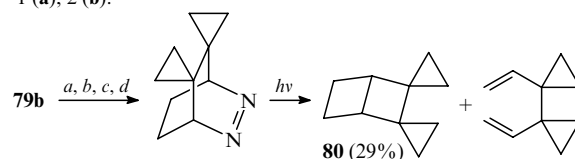
В реакции с триазилином **69** в качестве 1,3-диена может выступать 1-метил-2-силилокси-2-пропенилиденциклопропан (**76**), дающий с выходом 55% гетероциклическое соединение **77**.<sup>56</sup>



Получение полициклических гетероциклов со спироциклопропановым фрагментом в молекуле осуществляют взаимодействием триазилина **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>



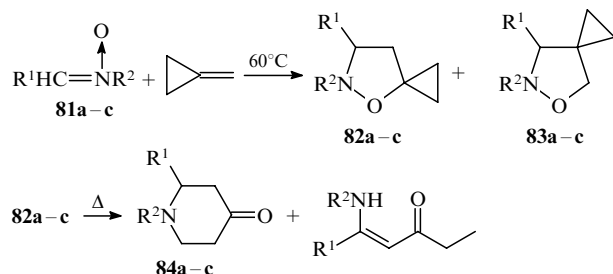
$n = 1$  (a), 2 (b).



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.

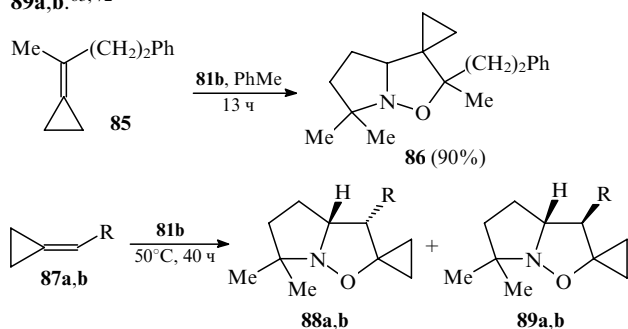
В качестве 1,3-диполярных соединений в реакциях с метиленициклопропанами могут выступать нитроны, как линейные, так и циклические.<sup>62–66</sup> Взаимодействие метиленициклопропана с нитронами **81a–c** протекает по типу [3+2]-

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 енаминов, что позволяет выделить изоксазолидины **83a–c** из реакционной смеси.



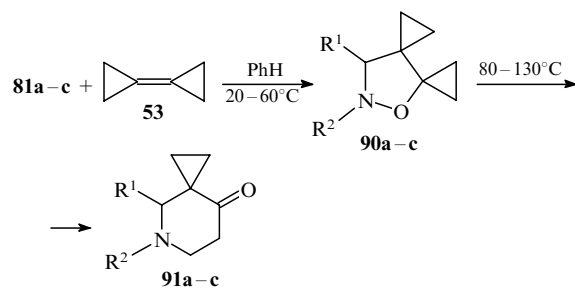
$R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (a);  $R^1 - R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2$  (b),  $(\text{CH}_2)_4$  (c).

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, хинолизидиновых, индолизидиновых 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 электроакцепторных заместителей получают 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

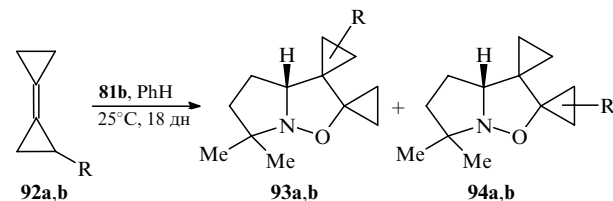
Нитроны **81a–c** реагируют с бициклопропилиденом (**53**) при 20–60°C, образуя с хорошими выходами изоксазолидины **90a–c**, в которых сохраняются оба Spiроциклопропановых фрагмента. Однако нагревание реакционной смеси в ароматических растворителях при 80–130°C приводит к изомеризации полученных изоксазолидинов 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

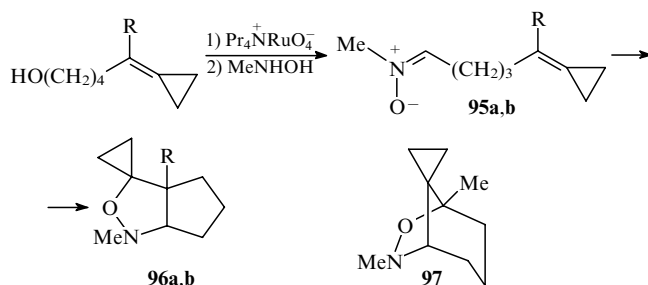
Изомеризация изоксазолидинов **90a–c** в пиперидоны **91a–c** происходит, по-видимому, путем гомолитического разрыва связи N–O в гетероцикле с последующей быстрой перегруппировкой радикалов и замыканием цикла.

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 удастся ни хроматографически, ни после их термической перегруппировки в соответствующие пиперидоны.<sup>74</sup>



$R = \text{CO}_2\text{Me}$  (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>

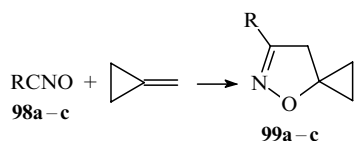


$R = \text{H}$  (a), Me (b).

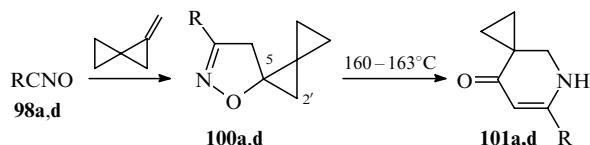
Непредельные аналоги изоксазолидинов — Spiро[изоксазолинциклопропан]ы — могут быть получены по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к метиленициклопропанам. Реакция нитрилоксидов **98a–c** с незамещенным метиленициклопропаном протекает региоселективно, приводя к Spiро[изоксазолин-5,1'-циклопропанам]



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



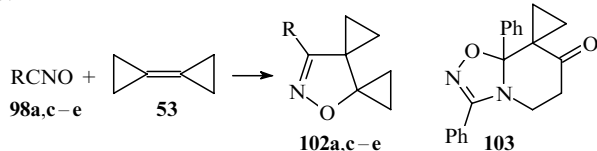
R = Ph (**a**, 65%), Bn (**b**, 35%), Me (**c**, 60%).



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

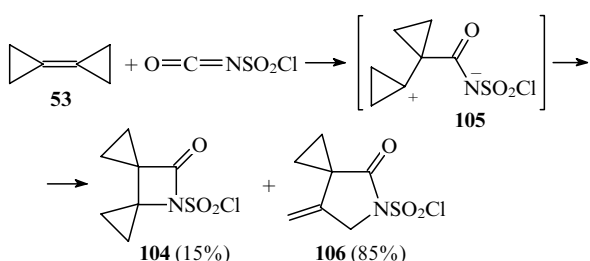
Замещенные в циклопропановом кольце спиро[изоксазолин-5,1'-циклопропаны] получают аналогичным образом из нитрилоксидов **98a–d** и замещенных метиленициклопропанов.<sup>77</sup> Взаимодействие метилениспиропентана с нитрилоксидами **98a** (20°C, 16 ч) и **98d** (60°C, 4 ч) в бензоле приводит к изоксазолинам **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 фураноксаны. 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>



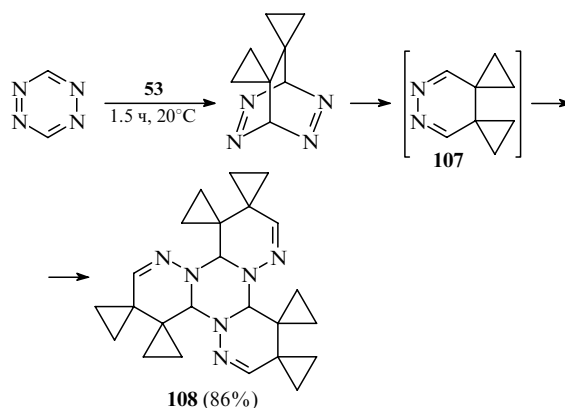
Соединение	R	T, °C	t, дн	Выход <b>102</b> , %
<b>a</b>	Ph	66	7	40
<b>c</b>	Me	20	7	10
<b>d</b>	2,4,6-Me <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	110	2	67
<b>e</b>	Ph <sub>3</sub> C	110	7	17

Бициклопропилиден (**53**) вступает в реакцию [2+2]-циклоприсоединения с хлорсульфонилизотиоанатом, 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

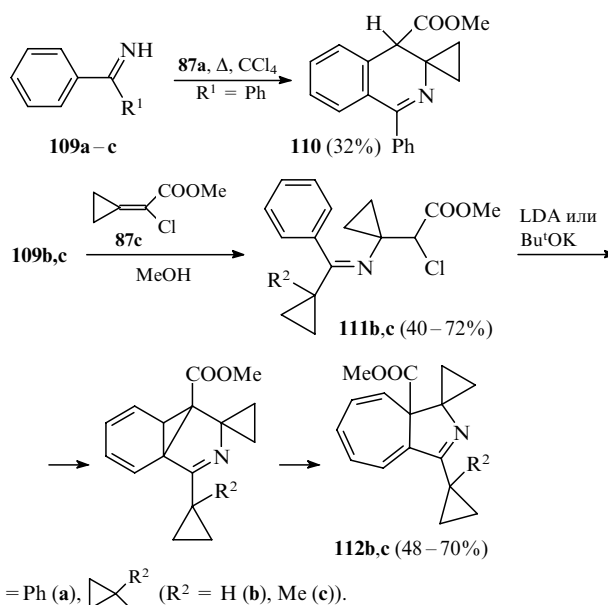


продуктом реакции является метилиден-γ-лактамы **106**, получающийся в результате раскрытия одного циклопропанового кольца в интермедиате **105**.<sup>54</sup>

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 дediaзотируется, а образующийся 8,9-диазадиспиро[2.0.2.4]дека-7,9-диен (**107**) тримеризуется в конденсированное гетероциклическое соединение **108** с шестью спиросоочлененными циклопропановыми фрагментами в молекуле (смесь двух стереоизомеров).<sup>79</sup> Попытки перехватить диен **107** оказались безуспешными.

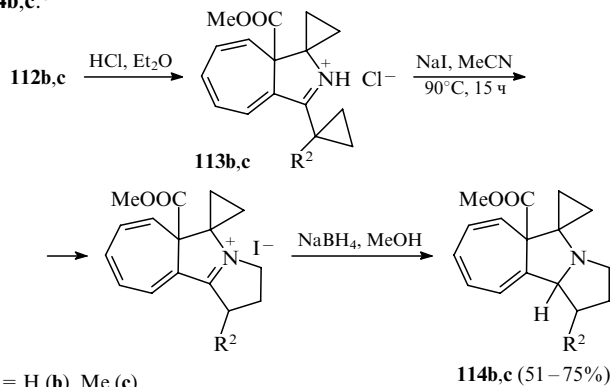


Синтез конденсированных азагетероциклов со спироциклопропановым фрагментом можно осуществить взаимодействием циклопропилиденацетатов с имидами. Так, эфир **87a** вступает в реакцию формального [4+2]-циклоприсоединения с имином **109a**, образуя спиро[дигидроизохинолин-3,1'-циклопропан] **110**. При взаимодействии 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.

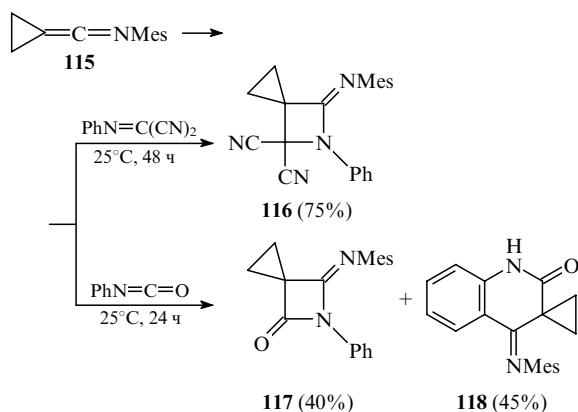


Циклопропильный заместитель в положении 1 азазуленов **112b,c** может раскрываться под действием электрофиль-

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

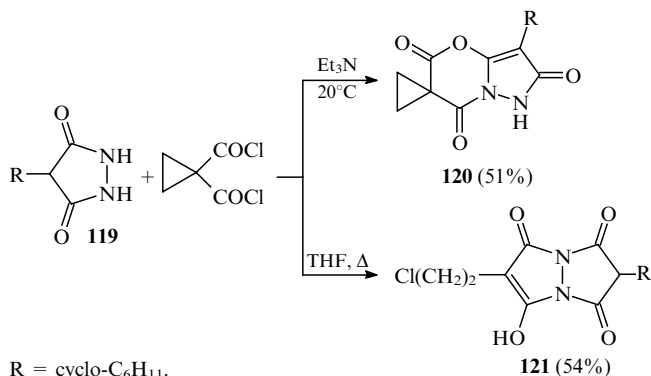


В отличие от 1-алкенилиденциклопропанов, реагирующих с триазилидином **69** или с хлорсульфонилозианатом с раскрытием циклопропанового кольца,<sup>82</sup> *N*-метилциклопропилиденазометин (**115**) образует при взаимодействии с *N*-(дицианометилен)анилином или фенилизотианатом спиро[азетидинциклопропаны]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



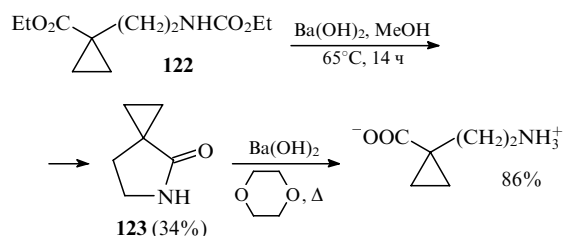
#### 4. Другие способы получения азагетероциклов, содержащих спироциклопропановый фрагмент

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-

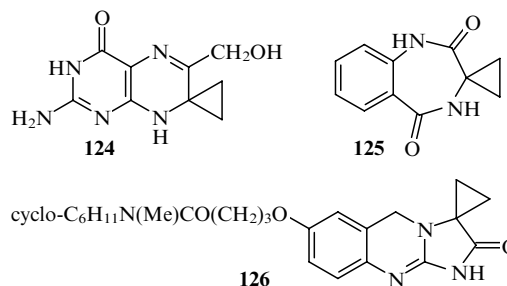


молярного количества триэтиламина приводит к соединению **120**, содержащему трехуглеродный цикл. В то же время при нагревании в ТГФ в отсутствие основания эта реакция сопровождается раскрытием трехуглеродного цикла с образованием хлорэтильного производного **121**.<sup>84</sup>

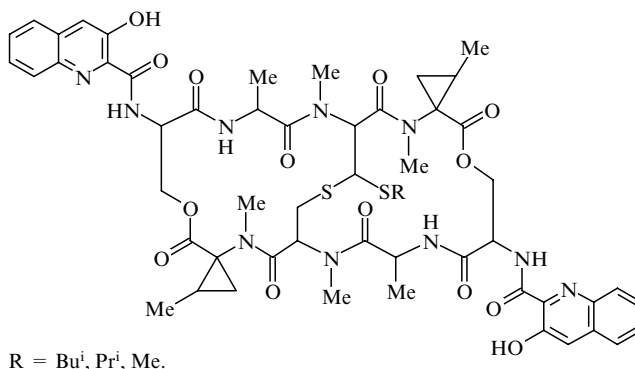
Внутримолекулярная циклизация 1,1-дизамещенного циклопропана **122** под действием  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  приводит к лактаму **123**, содержащему спироциклопропановый фрагмент. Последний при кипячении в водном диоксане в присутствии  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  подвергается раскрытию гетероцикла с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

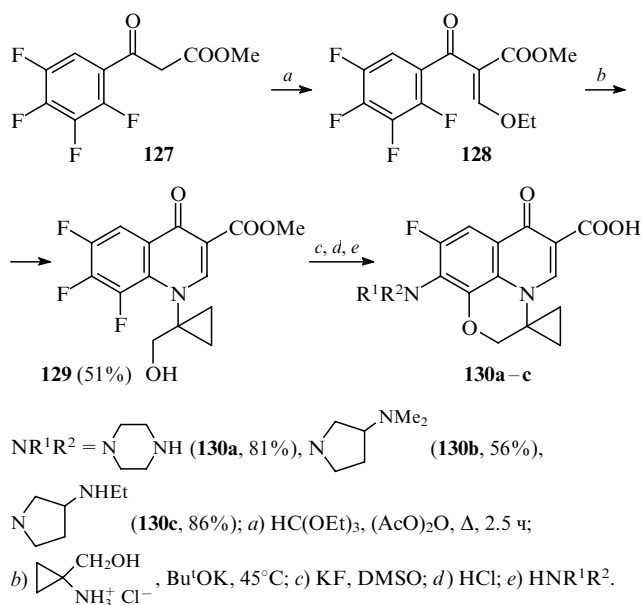


Спиросоочлененный с макроциклом фрагмент 1-метил-амино-2-метилциклопропанкарбоновой кислоты является составным элементом циклических октадепептидов — бифункциональных антибиотиков хиномицинового ряда, интеркалирующихся в ДНК.<sup>89, 90</sup>

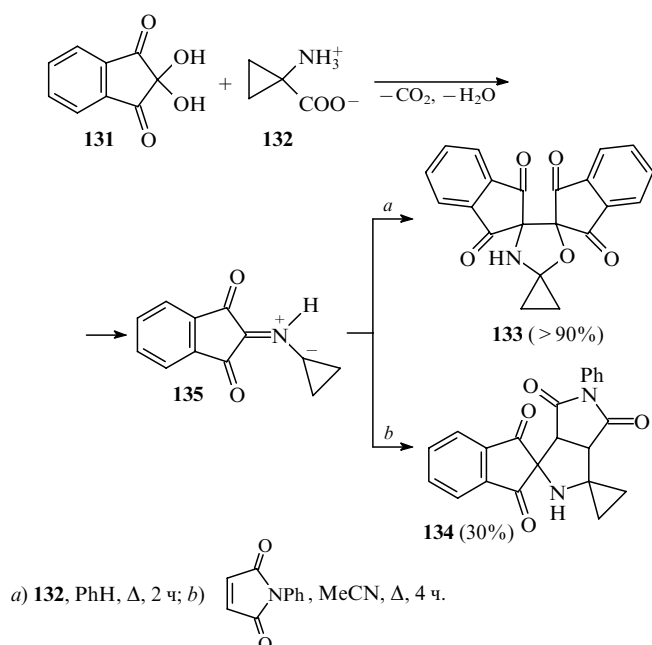


Включение спироциклопропанового фрагмента в бензо-оксазиновый гетероцикл офлоксацина (известного антибактериального препарата группы фторированных хинолонов) осуществлено по следующей схеме: конденсация  $\beta$ -кетоефира **127** с ортоформатом с образованием непереломного эфира **128**; формирование 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>



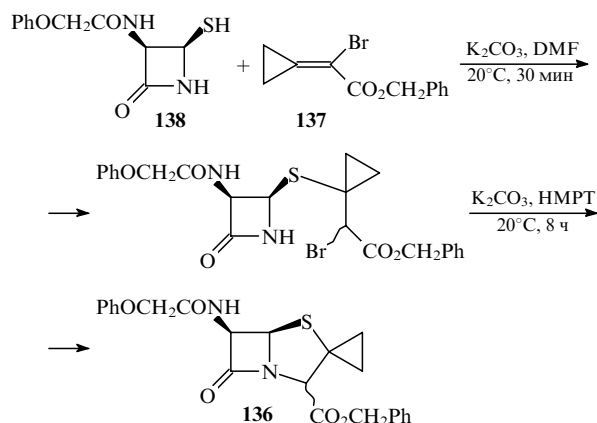
При действии нингидрина (гидрата индан-1,2,3-триона) (**131**) на 1-аминоциклопропанкарбоновую кислоту (**132**) (мольное соотношение 1 : 2) в кипящем бензоле происходит декарбоксилирование кислоты **132** и образуется спиро[оксазолидин-2,1'-циклопропан] **133**. Взаимодействие эквимольных количеств 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

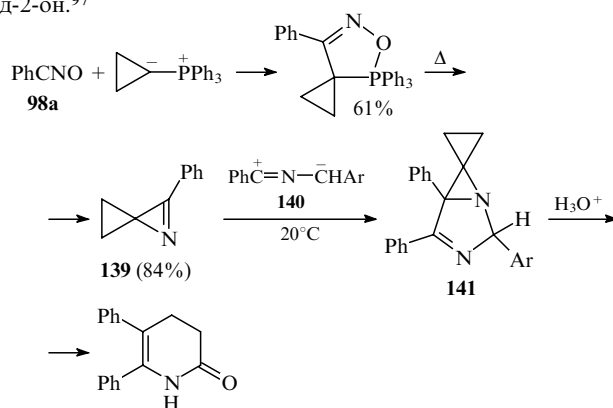
соответствующее производное циклопропана. Так, для синтеза циклопропанового аналога норпенициллина **136**,<sup>93</sup> был получен (1-бензилоксикарбонил-1-бромметил)циклопропан (**137**). Взаимодействие последнего с 4-меркаптоазетидин-2-оном **138** в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  приводит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



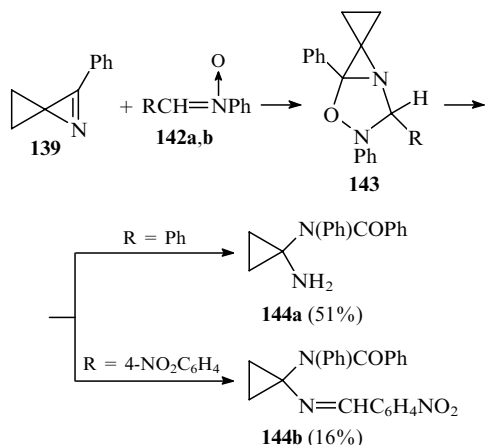
HMPT — гексаметилфосфотриамид.

Как известно,<sup>95</sup> для синтеза гетероциклических систем с атомом азота в цикле широко используют 1-азирины. Полезным исходным веществом для создания азатетероциклов, содержащих спироциклопропановый фрагмент, является высоконапряженный 2-фенил-1-азаспиропент-1-ен (**139**). 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)бензимидаилхлорида, протекает региоселективно и приводит к производному спиро[1,3-дизабицикло[3.1.0]гекс-3-ен-6,1'-циклопропана] **141**, строение которого было установлено на основании спектральных данных и гидролиза в 3,4-дигидро-5,6-дифенилпирид-2-он.<sup>97</sup>



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 C=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>



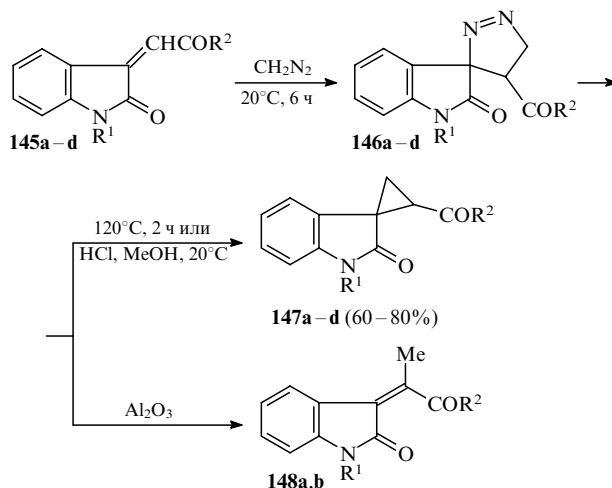
R = Ph (a), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b).

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

Одним из общих способов формирования спиросочлененного циклопропанового кольца в гетероциклических соединениях является циклоприсоединение различных реагентов к метилиденовым производным соответствующих гетероциклов. При этом для циклопропанирования двойной связи, которая, как правило, активирована электроноакцепторными заместителями, используют в основном реакции с диазосоединениями и илидами. В некоторых случаях применяют обратный подход, при котором необходимый азатетероцикл 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 метилидениндолин-2-онов **145a–d** с высокой региоселек-

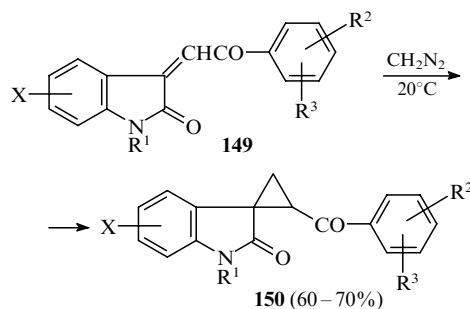


R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph (**146a**, 92%), Me (**146b**, 90%), OEt (**146c**, 62%);

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

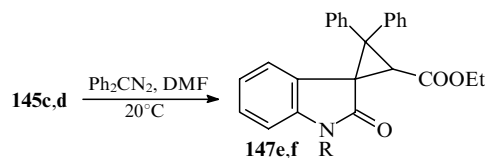
тивностью образуются спиро[индолин-3,3'-пиразолины] **146a–d**.<sup>102, 103</sup> Их термоллиз в кипящем диоксане или обработка HCl в MeOH при комнатной температуре сопровождаются элиминированием азота и приводят к спиро[индолин-3,1'-циклопропан]-2-онам **147a–d**. Пиразолины **146a,b** при хроматографировании 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 метилидениндолин-2-онов **145a–d** фторзамещенные 3-(арилметилиден)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.

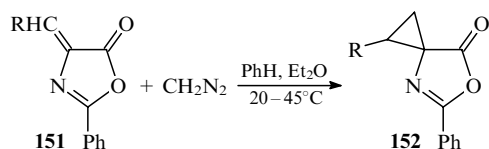
1,3-Диполярное циклоприсоединение дифенилдиазометана к метилидениндолин-2-онам **145c,d** в ДМФА при 20°C так же, как и в рассмотренном выше примере, сопровождается элиминированием азота из первоначально образующихся пиразолинов; выделяемыми продуктами реакции являются спиро[индолинциклопропан]оны **147e,f**.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



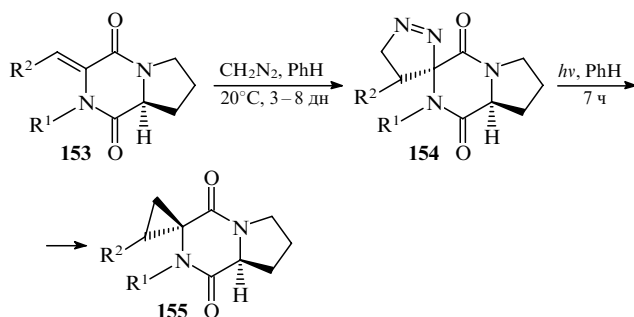
R = H (**147e**, 53%), CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O (**147f**, 76%).

Аналогичный подход к формированию спиросочлененного циклопропанового фрагмента применим и к другим гетероциклическим системам, причем в зависимости от природы азатетероцикла 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 алкилиден(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 азатетероциклы **154**. Фотолиз последних приводит к азатетероциклам **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>

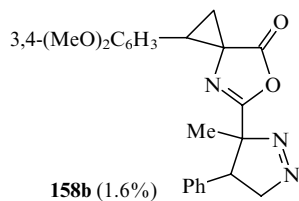
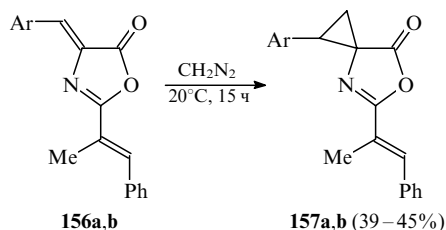


R = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (45–60%),  
Me (25%), Cl (75%), Br.



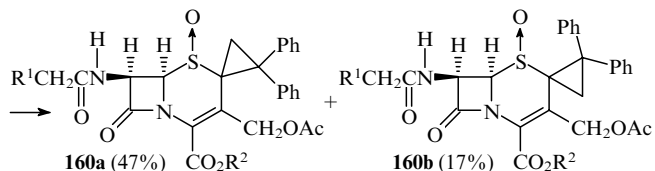
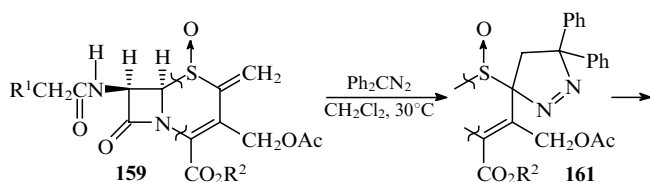
R<sup>1</sup> = Ac, R<sup>2</sup> = Ph (a); R<sup>1</sup> = Bu<sup>t</sup>OCO (Boc), R<sup>2</sup> = Et (b).


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**.



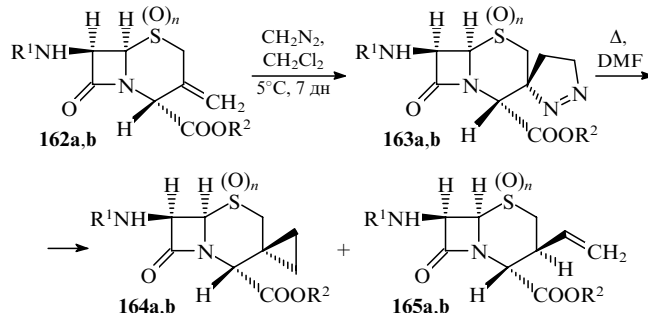
Ar = Ph (a), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (b).

Известны примеры образования циклопропанового фрагмента, спиросопряженного 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 спиропроизводных **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>.

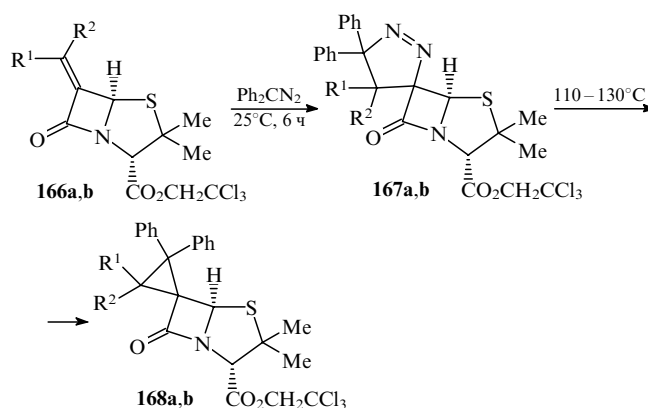
1,3-Диполярное циклоприсоединение диазометана к 3-метилиденцефамам **162** происходит при 5°C в течение 1 недели и лишь в большом избытке диазометана.<sup>115</sup> При этом на первой стадии реакции выделяются продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения **163**, содержащие спиро-сочлененный пиразолиновый 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 термолитиз полученных 1-пиразолинов **163a,b** происходит неселективно и приводит как к продуктам с циклопропановым фрагментом — спиро[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>

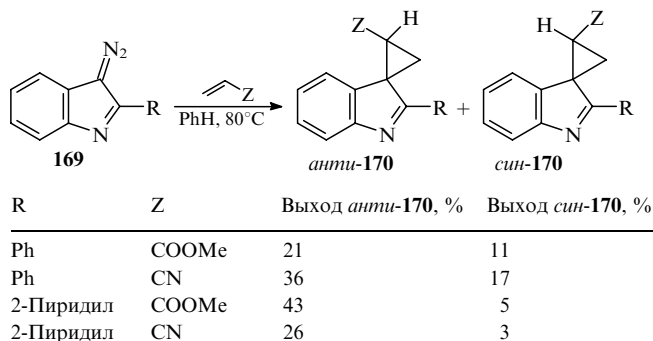
Индивидуальные E- и Z-изомеры (2,2,2-трихлорэтил)-пеницилланатов **166**, содержащие экзоциклическую двойную связь, реагируют с дифенилдиазометаном с образованием устойчивых 1-пиразолинов **167a** или **167b**, пиролиз которых протекает стереоспецифично и приводит к пеницилланатам **168** со спироциклопропановым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



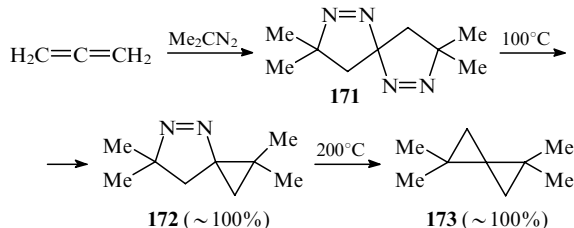
Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход <b>167</b> , %	Выход <b>168</b> , %
a	CO <sub>2</sub> Bn	H	72	89
b	H	CO <sub>2</sub> Bn	87	15

Формирование циклопропанового фрагмента, спиросопряженного 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 непредельных субстратов диазосоединения **169** достаточно стабильны. Поэтому предполагают, что их взаимодействие с метилакрилатом и акрилонитрилом проходит как 1,3-диполярное циклоприсоединение; промежуточно образующиеся пиразолины спонтанно дediaзотируются.



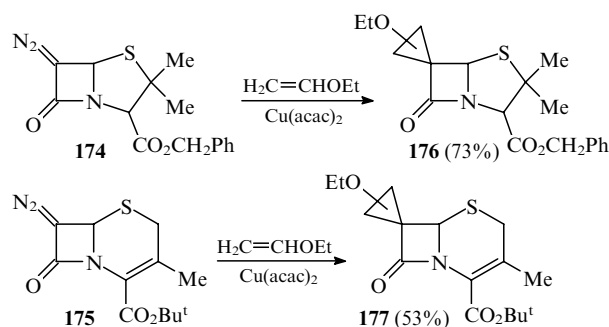
Исчерпывающее 1,3-диполярное циклоприсоединение алифатических диазосоединений к алленам с последующим частичным дediaзотированием полученных спиросоочлененных биспиразолинов позволяет одновременно образовывать азагетероцикл и спироциклопропановый фрагмент.<sup>118, 119</sup> Так, биспиразолин **171**,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



## 2. Циклопропанирование непредельных соединений карбенами и илидами серы

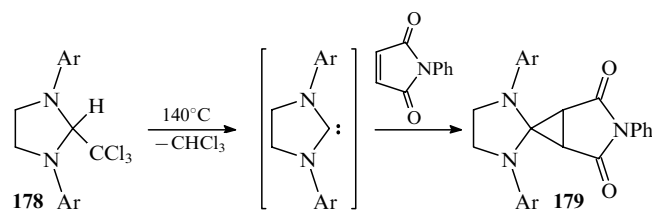
Несмотря на то, что циклопропанирование непредельных соединений карбенами и их синтетическими эквивалентами является одним из широко распространенных современных методов создания трехуглеродных циклов, примеры таких реакций, приводящих к азагетероциклам, сочлененным со спироциклопропановым фрагментом, 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 непредельных соединений, активированных электронодонорными заместителями. Так, взаимодействие бензил-6-диазопеницилланата (**174**) или 7-диазоцеф-3-ема (**175**) с винилэтиловым эфиром в присутствии ацетилацетоната меди приводит к этоксициклопропанам **176** или **177** (каждый в виде смеси четырех изомеров).<sup>120</sup>



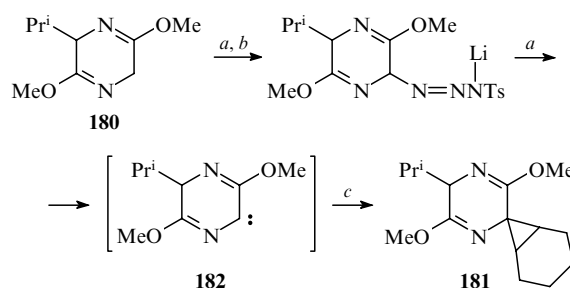
Аналогично протекает реакция диазосоединений **174** и **175** с винилацетатом в присутствии Cu(acac)<sub>2</sub>, однако из-за низкой устойчивости образующихся спиросоочлененных ацетоксициклопропанов выходы продуктов не превышают 10%.<sup>120</sup> Взаимодействие диазосоединений **174** и **175** с олефинами, содержащими электроноакцепторные группы, как в присутствии, так и отсутствии Cu(acac)<sub>2</sub>, протекает по схеме 1,3-диполярного циклоприсоединения и приводит лишь к соответствующим спиросоочлененным 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 активированным двойным связям. Например, при взаимодействии с *N*-фенилмалеимидом образуются спироциклопропансодержащие аддукты **179**.<sup>121</sup>



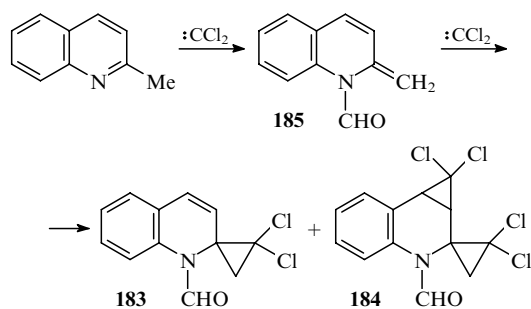
Ar = Ph (85%), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (57%), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (77%).

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



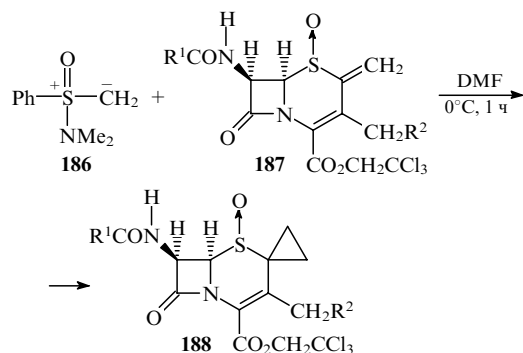
a) BuLi; b) TsN<sub>3</sub>, -70°C; c)

Дихлорциклопропанирование 2-метилхинолина при 25°C (CHCl<sub>3</sub>, 50%-ный раствор NaOH, Et<sub>3</sub>N<sup>+</sup>BnCl<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>



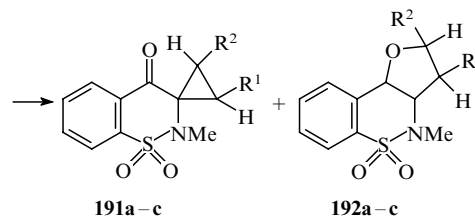
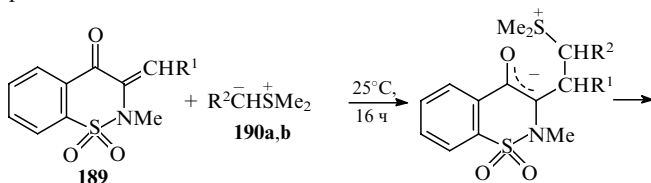
В синтетической органической химии часто используют метод построения циклопропанового кольца путем присоединения к двойным связям реакционноспособных илидов серы.<sup>124</sup> В этих реакциях, в отличие от реакций с электрофильными карбенами, используют алкены, активированные электроакцепторными группами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

Еще в 1973 г. Спрай<sup>125</sup> продемонстрировал возможность применения илидов серы для циклопропанирования 2-метилендифосфоринатов. Так, взаимодействие сульфонилметилда **186** с функционально замещенными метилденцефемами **187** протекает исключительно по экзоциклической двойной связи и приводит к спиро[цефалоспориноциклопропанам] **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
	OAc	72–88

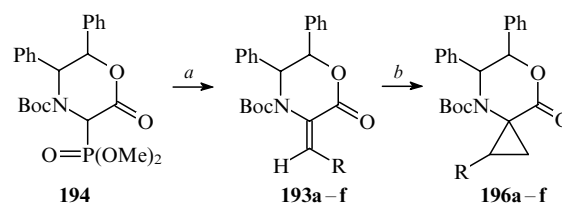
Взаимодействие производных 3-метилен-2,3-дигидро-тиазин-4-она **189**, содержащих еносовую систему, с илидами **190** приводит к спиро[дигидротиазинциклопропанам] **191**.<sup>126</sup> При наличии в илиде **190** бензильного заместителя образуется смесь (~1:2) спироциклопропановых и дигидрофурановых 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-стабилизированным бетаинам, которые затем циклизуются по атомам углерода или кислорода с образованием трех- или пятичленных циклов. Направление циклизации бетаинов определяется как электронными, так и стерическими факторами.<sup>126</sup>



R<sup>1</sup> = Ph, Me; R<sup>2</sup> = H, C(=O)Ph.

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	C(=O)Ph	22	52
<b>c</b>	Ph	C(=O)Ph	24	55

Общим методом введения спироциклопропанового фрагмента в структуру морфолинонов является взаимодействие их метилиденовых 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 спироановых производных **196a-f**, выходы которых составляют более 82% (за исключением соединения **196e**). Следует отметить, что присоединение диазометана к этилиденморфолинону **193b** с последующим фотолизом образовавшегося пиразолина приводит к смеси диастереомеров спирана **196b** (соотношение 1:1.6, суммарный выход 91%).<sup>127</sup>



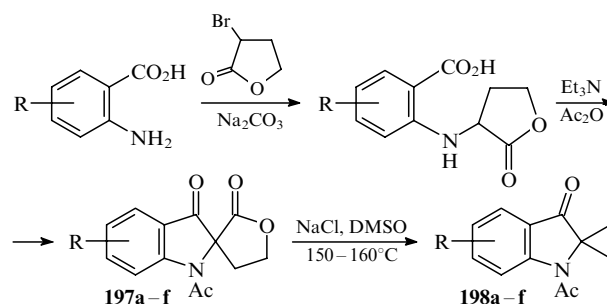
R = H (a), Me (b), Et (c), Pr<sup>n</sup> (d), Pr<sup>i</sup> (e), Ph (f);

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

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

Для формирования спиросочлененного циклопропанового фрагмента наряду с элиминированием молекулы N<sub>2</sub> из пиразолинов используют декарбосилирование γ-лактонов типа **197**, спиросочлененных 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 антивоспалительным и анальгетическим действием.<sup>99, 100, 128</sup>

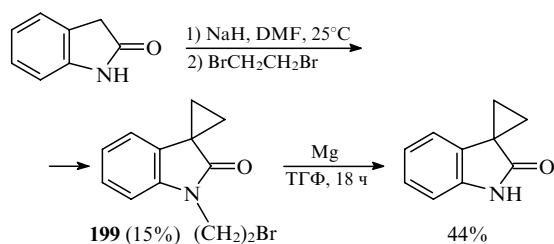
Спиросочлененные γ-лактоны **197a-f** получают в две стадии конденсацией соответствующих антралиловых кислот с α-бром-γ-бутиролактоном. Декарбосилирование лактонов **197a-f** осуществляют при нагревании (150–160°C)



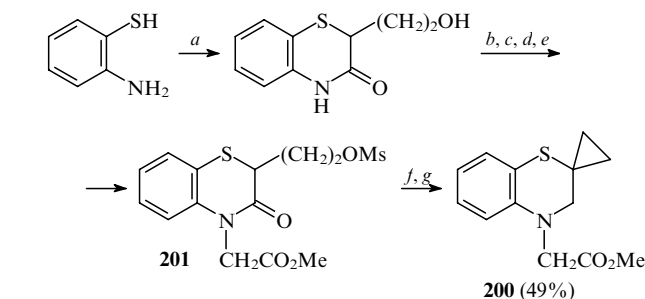
R = H (a), Me (b), OMe (c), Cl (d), Br (e), I (f).

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 азгетероциклическим 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>

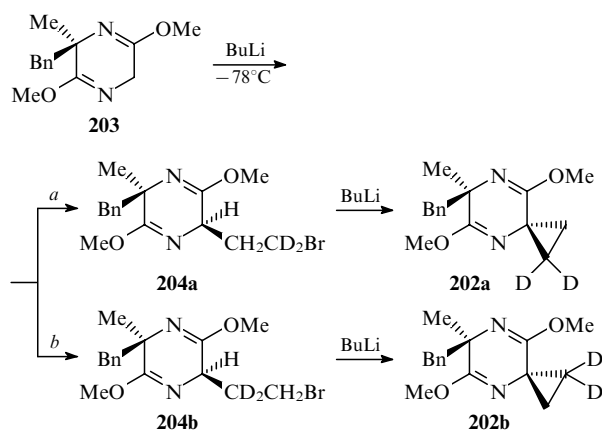


Ниже представлена схема получения спиро[1,4-бензотиазинциклопропан]-3-она **200**, в которой исходным веществом был 2-аминотиофенол. Необходимый функционально замещенный этильный фрагмент вводят на стадии конденсации исходных реагентов, а спироциклопропановый фрагмент образуется на последней стадии синтеза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



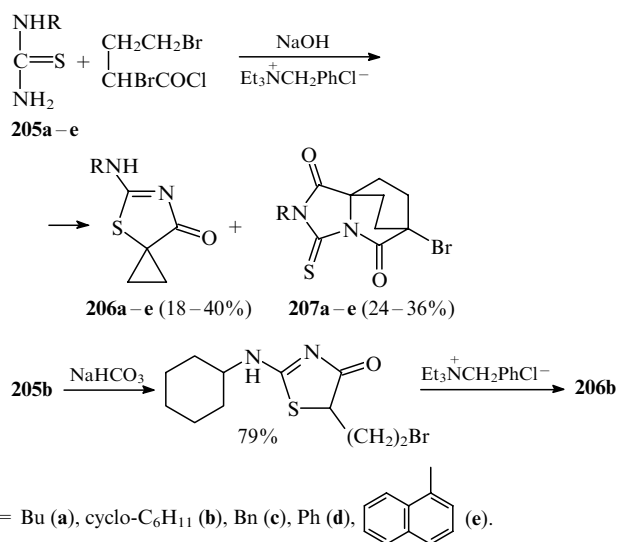
a)  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , EtOH; b)  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{H}^+$ ; c)  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ; d) MeOH, TsOH; e) MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; f) NaH, 20°C, 30 мин; g) 70°C, 15 мин.


Метод алкилирования и последующего 1,3-элиминирования был успешно использован для стереоселективного синтеза (*R*)- и (*S*)-изомеров 1-амино-2,2-дидейтероциклопропанкарбоновой кислоты. Исходными соединениями послужили спираны **202**, которые затем гидролизуют 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)  $\text{BrCD}_2\text{CH}_2\text{OTf}$ ; b)  $\text{BrCH}_2\text{CD}_2\text{OTf}$ .

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 циклогексилтиомочевины **205b**.



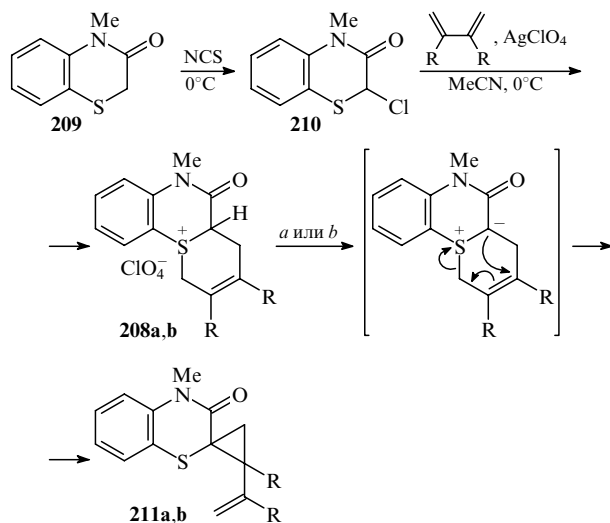
R = Bu (a), cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (b), Bn (c), Ph (d),  (e).

#### 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 α-хлорпроизводных **210** с 1,3-диенами в присутствии  $\text{AgClO}_4$ .<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 PCA установлено, что винильная группа и атом серы в соединении **211a** имеют *син*-ориентацию. Предполагают,<sup>135</sup> что образование спиро[тиазин-2,1'-циклопропанов]

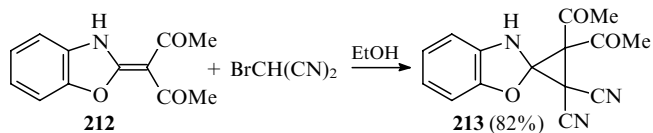


**211a,b** может протекать как по ионному, так и по радикальному механизмам, хотя не указано, какие именно интермедиаты радикальной природы могут быть генерированы в этой системе.<sup>135</sup>

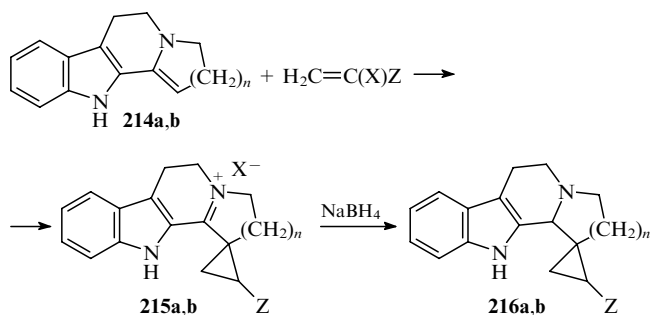


R = Me (a), H (b); a) 20°C: Mg, THF, или NaBH<sub>4</sub>, EtOH, или Zn, AcOH; b) B<sup>-</sup>.

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>



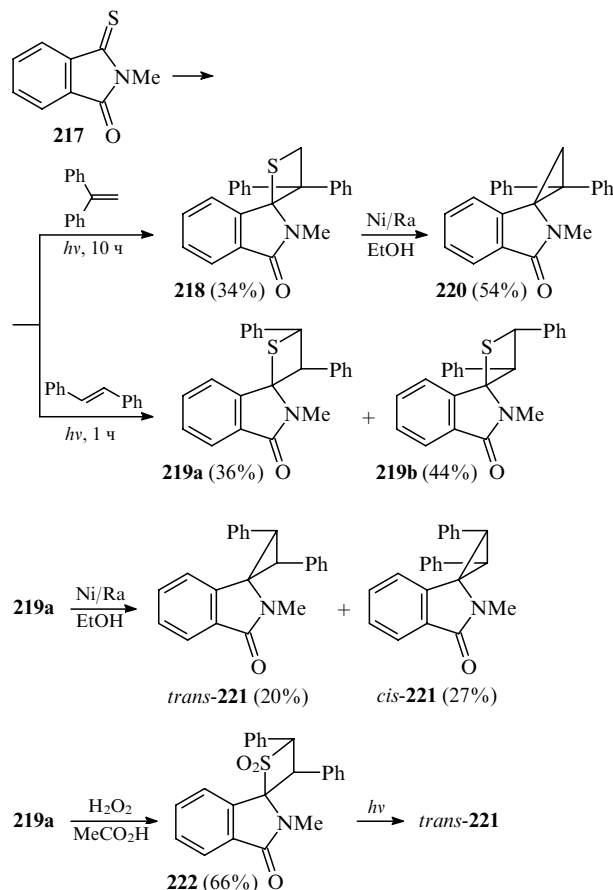
Взаимодействие полициклических енаминов **214** с метил-1-бромакрилатом или 1-хлоракрилонитрилом приводит к спироциклопропансодержащим гексагидроиндолиноиндолизиновым (**215a**) или -гексагидроиндолохинолизиновым (**215b**) солям. Последние под действием NaBH<sub>4</sub> или других восстановителей превращаются 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.

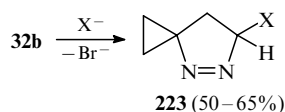
Еще одним способом образования циклопропанового фрагмента, спиросопряженного с азгетероциклом, может служить десульфирование производных тиетана. В частности, фотолиз смеси *N*-метилмонотиофталимида (**217**) с 1,1-дифенилэтиленом или *транс*-стильбенем приводит к спиросопряженным тиетанам **218** или **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 — *транс*- и *цис*-**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 *транс*-**221**.<sup>139</sup>



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

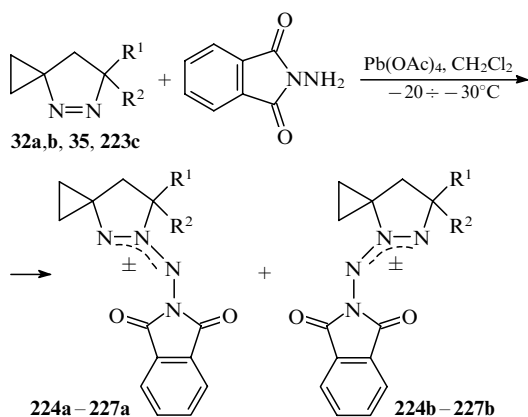
В данном разделе рассмотрены химические превращения азгетероциклов, содержащих спироциклопропановый фрагмент, которые протекают с его сохранением. В частности, изучена химическая модификация ставших недавно доступными 5-бромспиро[1-пиразолин-3,1'-циклопропана] (**32b**) и 3-*R*-спиро[2-пиразолин-5,1'-циклопропана] **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-пиразолин-5,1'-циклопропана].



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

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

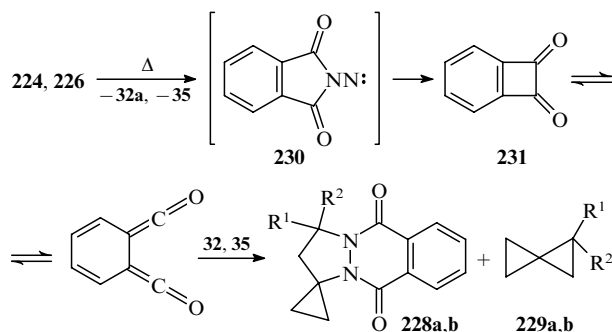
При этом из всех 1-пиразолинов преимущественно (а из эфира **35** исключительно) образуются региоизомеры **a**.



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.

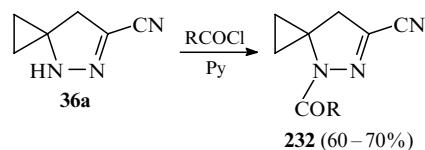
При термоллизе азиминов **224** и **226** (*o*-дихлорбензол, 170°C) в результате элиминирования одной молекулы азота получаются конденсированные гетероциклические системы (соединения **228a,b**) с сохранением циклопропанового фрагмента; частично наблюдается и более глубокое дедиазотирование азиминов 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**.



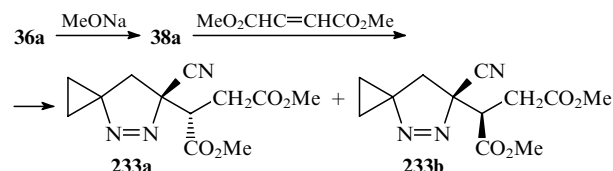
R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph (**a**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = COOMe (**b**).

3-Цианспиро[2-пиразолинциклопропан] **36a**, подобно другим 2-пиразолинам, ацилируется бензоил- или циклопропаноилхлоридом 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 олефинам, 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-

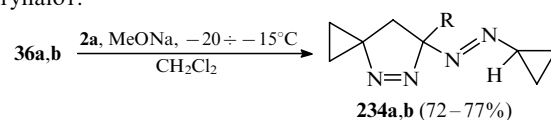
диэфиров **233a,b** (соотношение ~1.5:1, общий выход ~70%).<sup>37, 38</sup>



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



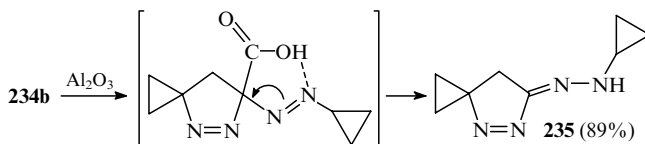
Неожиданным оказалось легкое взаимодействие спиро[2-пиразолин-5,1'-циклопропанов] **36a,b** с генерируемым *in situ* диазоциклопропаном (**1**). Так, при разложении нитрозоциклопропилмочевины (**2a**) под действием MeONa или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в присутствии пиразолинов **36a,b** в качестве основных 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 диазометан или метилдиазоацетат, в аналогичные реакции с 2-пиразолинами **36a,b** не вступают.



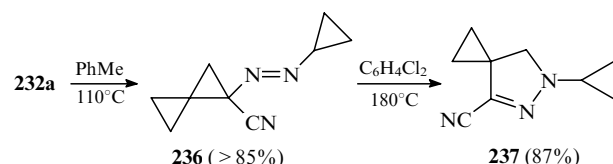
R = CN (**a**), COOMe (**b**).

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

Попытка выделения азапиразолина **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.

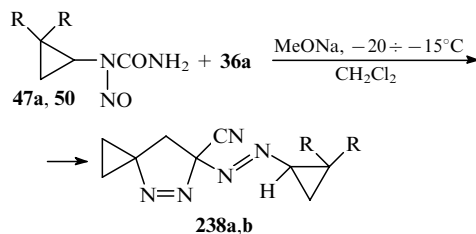


Термоллиз азапиразолина **234a** (110°C, 2 ч) сопровождается элиминированием внутрициклических атомов азота и приводит к 1-циано-1-(циклопропилазо)спиропентану (**236**), который при более высокой температуре (180°C,



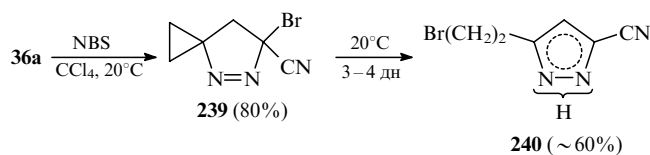
40 мин) претерпевает азоциклопропанпиразолиновую перегруппировку<sup>144, 145</sup> и дает пиразолин **237** со спироциклопропановым фрагментом в положении 4 гетероцикла.<sup>36</sup>

Замещенные диазоциклопропаны, генерируемые разложением *N*-нитрозокарбамидов **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>

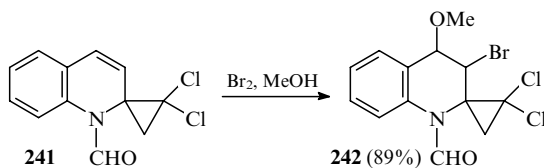


R = Me (**238a**, 70%); R – R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**238b**, 65%).

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

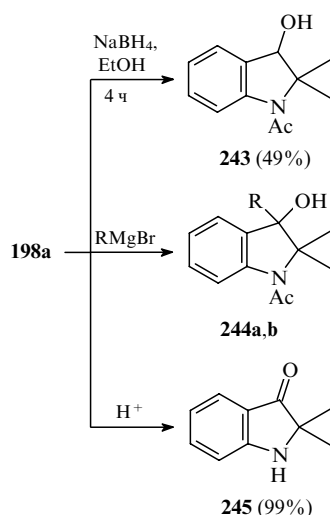


Введение в циклопропановое кольцо атомов хлора делает его более устойчивым к действию электрофильных реагентов, в частности к действию Br<sub>2</sub> в метаноле, что позволяет функционализировать гетероциклическую часть молекулы. Так, бромметоксилирование производного хинолина **241** при комнатной температуре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



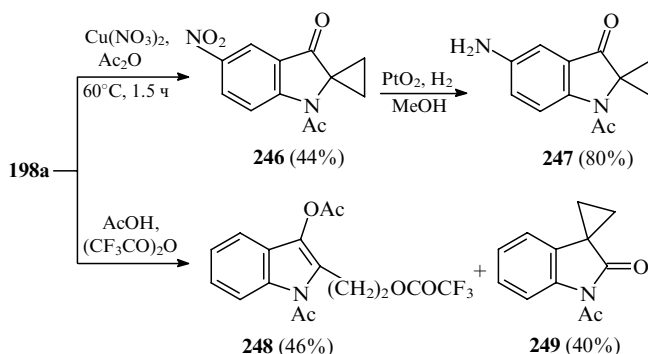
С сохранением циклопропанового фрагмента протекают и некоторые превращения производных спиро[индолин-2,1'-циклопропан]-3-она, в частности соединений **198**; на их основе синтезированы функциональные производные, проявляющие противовоспалительную и анальгетическую активность.<sup>100, 128</sup> Так, 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 сульфониласпиро[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-аминоиндолинон **247**. Его ацетиламино- и метиламинопроизводные 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 Вайнера – 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 спирочлененным 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.Томилов, 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.Томилов, 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.Chien, 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.Томилов, 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.Томилов, 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.Томилов, И.В.Костюченко, Е.В.Шулишов, Б.Б.Аверкиев, М.Ю.Антипин, О.М.Нефедов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1328 (1999)
33. Ю.В.Томилов, 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.Томилов, Е.В.Шулишов, С.А.Ярыгин, О.М.Нефедов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2203 (1995)
36. Ю.В.Томилов, 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.Томилов. 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.Томилов. В кн. *Химия карбенов и родственных интермедиатов. (Тез. докл.)*. С.-Петербург, 1998. С. 106
42. Ю.В.Томилов, 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.Trattemberg, 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.Harcus, 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*