

Санкт-Петербургский государственный университет

На правах рукописи

Сахаров Павел Алексеевич

**Каталитическое аннелирование циклических енолов 2*H*-азиринами
как путь к новым *орто*-конденсированным гетероциклам**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Новиков М. С.

Санкт-Петербург

2020

Оглавление

1. Введение	5
2. Литературный обзор	10
2.1 Общая характеристика реакций 2 <i>H</i> -азиринов, протекающих с раскрытием цикла.....	10
2.2. Металл-катализируемые реакции 2 <i>H</i> -азиринов, протекающие с разрывом связи N–C ²	10
2.2.1. Внутримолекулярные реакции металл-нитреновых комплексов	11
2.2.2. Межмолекулярные реакции металл-нитреновых комплексов	16
2.2.2.1. Реакции с аренами и гетероаренами	16
2.2.2.2. Реакции с неароматическими субстратами, содержащими C=N связь	20
2.2.2.3. Реакции с алкенами	25
2.2.2.4. Реакции с алкинами.....	27
2.2.2.5. Реакции с карбонильными соединениями	34
2.2.2.5.1 Реакции азиринов с карбонильными соединениями с раскрытием связи N=C ³	37
2.2.2.6 Родственные реакции	40
3. Обсуждение результатов	44
3.1. Синтез исходных соединений.....	48
3.1.1. Синтез енолов	48
3.1.2. Синтез азиринов.....	49
3.1.2.1. Синтез азиринов 2a–m,q	49
3.1.2.2. Синтез диазоацетилазиринов 2n,o,r–y	49
3.1.2.3. Синтез азиринов-2-карбоновых кислот 2p,z,za–zr	50
3.2. Реакции азиринов с тетрамовыми кислотами	52
3.2.1. Оптимизация условий реакции	52
3.2.2. Синтез производных пирролопирролов 3	55
3.2.3. Обсуждение механизма реакции.....	63
3.3. Реакции азиринов с тетроновыми и тиотетроновыми кислотами	68

3.4. Реакции азиринов с другими пятичленными неароматическими енолами	73
3.5. Реакции азиринов с 6-членными неароматическими енолами.....	75
3.5.1. Реакции азиринов с 4-гидроксихинолин-2-онами 9	76
3.5.1.1. Синтез производных пирроло[3,2- <i>c</i>]хинолина и фууро[3,2- <i>c</i>]хинолина	76
3.5.1.2. Превращения карбаматов 64	83
3.5.2. Реакции азиринов 2 с 4-гидроксикумаринами 10	86
3.5.3. Реакция азирина 2a с изохинолиноном 11	87
3.5.4. Реакции азиринов с хромен-2-оном 12 , феналеноном 13 и хинолин-4-оном 14	88
3.5.5. Реакции азиринов 2 с хромен-4-онами 15	89
3.5.6. Реакции азиринов 2 с 3-гидроксиинфтохиноном 16	93
3.5.7. Реакции азирина 2a с 1,3-оксазинами 17	94
3.6. Реакции азиринов с ароматическими енолами	97
3.6.1. Реакции азиринов с 3-гидроксибензофуранами 18	97
3.6.2. Реакции азиринов с 3-гидроксибензотиофеном 19	105
3.6.3. Реакции азиринов с гидроксииндолами 20,21	106
3.6.4. Реакции азиринов с ароматическими енолами 22–25	108
3.7 Реакции азиринов с ациклическими β-замещенными енолами	109
4. Выводы	111
5. Экспериментальная часть	114
5.1 Синтез исходных соединений.....	115
5.1.1 Синтез тетрамовых кислот 1	115
5.1.2 Синтез азиринов 2	124
5.1.3 Синтез енолов 4–8	130
5.1.4 Синтез 4-гидроксихинолинонов 9	134
5.1.5 Синтез енолов 10–14	142
5.1.6 Синтез 3-гидроксихромен-4-онов 15	144
5.1.7 Синтез 3-гидрокси-1,4-нафтохинона 16	147
5.1.8 Синтез бензофуранов 18 , бензотиофена 19 и индолов 20,21	147
5.1.9 Синтез енолов 22, 24–28	153

5.2 Реакции азиринов с енолами.....	155
5.2.1 Реакции тетрамовых кислот 1 с азиринами	155
5.2.2 Реакции енолов 4–8 с азиринами	171
5.2.3 Реакции 4-гидроксихинолинов 9 с азиринами.....	180
5.2.4 Реакции енолов 10–14 с азиринами	197
5.2.5 Реакции 3-гидроксихроменона 15 и 3-гидрокси-1,4-нафтохинона 16 с азиринами	202
5.2.6 Реакции 1,3-оксазин-6-онов 17 с азиринами.....	210
5.2.7 Реакции бензофуранов 18 , бензотиофена 19 , индолов 20,21 с азиринами	213
6. Условные обозначения	236
7. Список литературы	238

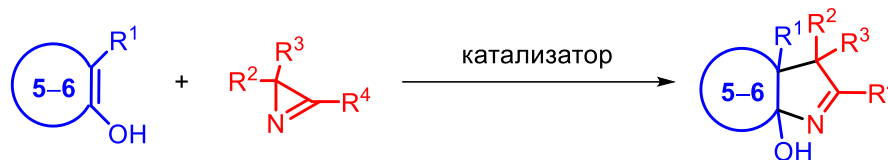
1. Введение

Актуальность темы. Азирины в последние годы находят все более широкое применение в препаративной органической химии и, прежде всего, в синтезе разнообразных азотсодержащих гетероциклических систем. Привлекательность азириновых синтетических блоков заключается в их способности селективно раскрываться по любой из трех связей трехчленного цикла в зависимости от используемых реакционных условий. Особый интерес представляют металл-катализируемые реакции такого типа, позволяющие в достаточно мягких условиях синтезировать разнообразные 4–6-членные азотистые моноциклические структуры, большинство из которых остаются до сих пор недоступными для других методов. Эти реакции азиринов используются и для формирования полициклических азотсодержащих систем, однако это направление исследовано в существенно меньшей степени и представлено в литературе всего несколькими примерами. Данная диссертация посвящена исследованию металл-катализируемых реакций азиринов как основы нового одностадийного атом-экономичного метода аннелирования пирролинового цикла к циклическим енолам различной структуры. Одна из причин повышенного интереса к этим процессам кроется в многообразии тех новых полифункциональных пирролоконденсированных соединений, которые благодаря им становятся доступными. Это делает возможным существенно расширять границы поиска новых соединений с полезными свойствами, в частности, перспективных полигетероциклических пирролинсодержащих скаффолдов для создания новых лекарственных средств или новых каркасов с уникальными фотофизическими свойствами.

Степень разработанности темы исследования. Азирины давно и активно используются в синтезе различных гетероциклических систем [1–8]. Среди них есть реакции азиринов с карбонильными и дикарбонильными соединениями, которые практически во всех случаях протекают с разрывом двойной связи $N=C^3$ [9–18]. До начала данной работы реакции азиринов с 1,3-дикарбонильными соединениями, протекающими с разрывом простой связи $N-C^2$, были представлены только одним примером, причем этот пример был опубликован сотрудниками нашей лаборатории [19]. Процессы, на которых сфокусировано данное исследование, относятся именно к этому редкому типу реакций азиринов с карбонильными соединениями.

Цели и задачи работы. Основной целью данной работы является разработка общего одностадийного метода аннелирования пирролинового цикла с образованием высоко функционализированных пирролоконденсированных систем на основе каталитической реакции азиринов с гетеро- и карбоциклическими енолами (схема 1).

Схема 1



В работе поставлены задачи:

- синтезировать широкий ряд циклических енольных субстратов (более 100 соединений), включающий тетрамовые, тетроновые и тиотетроновые кислоты, их пяти- и шестичленные карбо- и гетероциклические аналоги, а также гидроксилсодержащие гетероциклы ароматического ряда;
- оптимизировать условия протекания каталитических реакций енолов с 2*H*-азиринами для селективного синтеза продуктов аннелирования с препаративно значимыми выходами;
- определить границы применимости метода путем проведения реакций с широким кругом субстратов;
- экспериментальное и теоретическое исследование механизмов новых процессов.

Научная новизна и практическая значимость. В ходе работы расширены границы применимости реакции циклических енолов с азиринами, выявлены закономерности, отражающие зависимость реакционной способности енола от его строения, разработаны методы синтеза и получен широкий ряд пирролин- и пирролсодержащих полициклических производных пирроло[3,4-*b*]пиррола, фууро[3,4-*b*]пиррола, тиено[3,4-*b*]пиррола, пирроло[3,2-*c*]хинолина, хромено[3,4-*b*]пиррола, пирроло[3,2-*b*]хинолина, бензо[4,5]тиено[3,2-*b*]пиррола и пирроло[3,2-*b*]индола. Показано, что определенные пирролиноконденсированные аддукты могут перегруппировываться в процессе реакции, что может служить методом синтеза бензофууро[3,2-*c*]пиридинов, индено[1,2-*c*]пиридинов и пиридин-2,3-диононов. На примере синтеза алкил-(2,3,4,5-тетрагидрофууро[3,2-*c*]хинолин-2-ил)карбаматов впервые продемонстрирована возможность использования азиринов для аннелирования гетероцикла, не содержащего

атомов азота. Показано, что такие карбаматы являются удобными предшественниками фууро[3,2-с]хинолинонов, обладающих люминесцентными свойствами с квантовыми выходами, достигающими 86%. Разработан высокоэффективный стереоселективный способ синтеза кумаранонсодержащих NH-азиридинов каталитической реакцией 3-гидоксибензофуранов с азиринами.

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 251 странице (русская версия). Диссертация состоит из титульного листа, оглавления, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, выводов, экспериментальной части, списка обозначений и списка цитированной литературы (192 наименования). Литературный обзор посвящен металл-катализируемым реакциям азиринов, протекающим с раскрытием связи N–C² и приводящим к расширению азиринового кольца и формированию новой гетероциклической системы. Обсуждение результатов включает в себя анализ каталитических реакций азиринов с различными циклическими енолами и гидроксилсодержащими ароматическими гетероциклами, а также возможные дальнейшие трансформации продуктов реакции (пирроло[3,4-*b*]пирролов и метил-(2,3,4,5-тетрагидрофууро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбаматов). В экспериментальной части представлены методики синтеза, физические характеристики и спектральные данные полученных соединений.

Апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 6 статей в журналах, реферируемых в базах данных РИНЦ, Web of Science и Scopus:

1) Rostovskii, N. V.; Sakharov, P. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Starova, G. L. Cu(I)–NHC-Catalyzed (2+3)-Annulation of Tetramic Acids with 2*H*-Azirines: Stereoselective Synthesis of Functionalized Hexahydropyrrolo[3,4-*b*]Pyrroles. *Org. Lett.* **2015**, *17* (17), 4148–4151. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01883>.

2) Sakharov, P. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Annulation of Five-Membered Cyclic Enols with 3-Aryl-2*H*-Azirines: Catalytic versus Non-Catalytic Cycloaddition. *Tetrahedron* **2017**, *73* (31), 4663–4670. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.06.037>.

3) Sakharov, P. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. 2-Diazoacetyl-2*H*-Azirines: Source of a Variety of 2*H*-Azirine Building Blocks with Orthogonal and Domino Reactivity. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (15), 8304–8314. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01004>.

4) Sakharov, P. A.; Koronotov, A. N.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Glukharev, A. G.; Rogacheva, E. V.; Kraeva, L. A.; Sharoyko, V. V.; Tennikova, T. B.; Rostovskii, N. V. Non-Natural 2*H*-Azirine-2-Carboxylic Acids: An Expedient Synthesis and Antimicrobial Activity. *RSC Adv.* **2019**, *9* (65), 37901–37905. <https://doi.org/10.1039/C9RA09345A>.

5) Sakharov, P. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Panikorovskii, T. L.; Novikov, M. S. 2*H*-Azirines as C–C Annulation Reagents in Cu-Catalyzed Synthesis of Furo[3,2-*c*]Quinolone Derivatives. *Org. Lett.* **2019**, *21* (10), 3615–3619. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01043>.

6) Sakharov, P. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Khoroshilova, O. V.; Novikov, M. S. Transition Metal-Catalyzed Synthesis of 3-Coumaranone-Containing NH-Aziridines from 2*H*-Azirines: Nickel(II) versus Gold(I). *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (14), 3359–3372. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900366>.

Кроме того, результаты диссертации были представлены в 8 докладах на научных конференциях, таких как:

1) всероссийская конференция с международным участием молодых ученых по химии «Менделеев 2014» (Санкт-Петербург, 1–4 апреля 2014 г.), тезисы стр. 315–316;

2) международная конференция молодых ученых «ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ СЕГОДНЯ» InterCYS-2014 (Санкт-Петербург, 23–25 сентября 2014 г.), тезисы стр. 28;

3) научно-техническая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых (с международным участием) «НЕДЕЛЯ НАУКИ-2015» (Санкт-Петербург, 25–27 марта 2015 г.), тезисы стр. 68;

4) кластер конференций поорганической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 27 июня – 1 июля 2016 г.), тезисы стр. 196–197;

5) X международная конференция молодых ученых по химии «Менделеев 2017» (Санкт-Петербург, 4–7 апреля 2017 г.), тезисы стр. 308;

6) V всероссийская конференция с международным участием по органической химии «РОСС-V» (Владикавказ, 10–14 сентября 2018 г.), тезисы стр. 457;

7) четвёртый междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике «МОБИ-ХимФарма 2018» (Новый свет, 23–26 сентября 2018 г.), тезисы стр. 81;

8) международная студенческая конференция «Science and Progress» (Санкт-Петербург, 12–14 ноября 2018 г.), тезисы стр. 65.

2. Литературный обзор

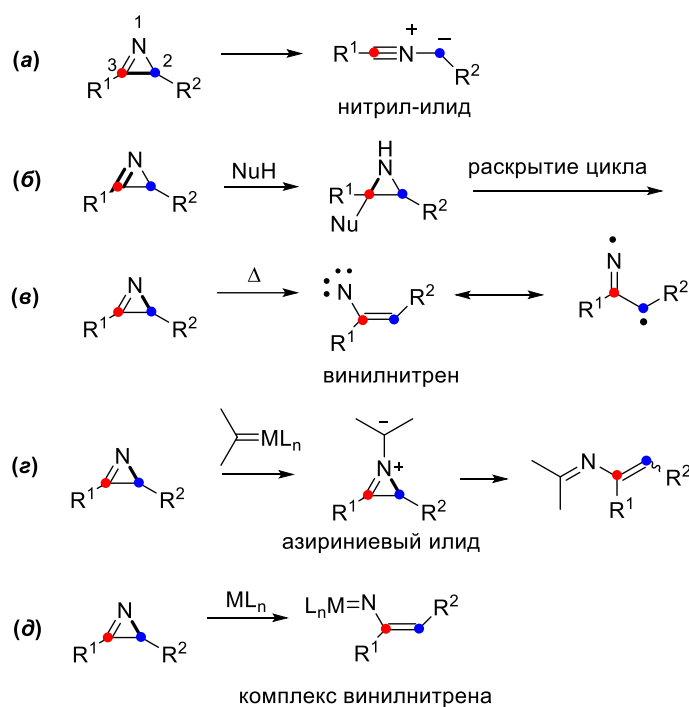
2.1 Общая характеристика реакций 2*H*-азиринов, протекающих с раскрытием цикла

2*H*-Азирины, наименьшие по размеру ненасыщенные азотсодержащие гетероциклы, обладающие значительным напряжением трехчленного кольца, всегда привлекали к себе пристальное внимание органиков-синтетиков. Однако в последнее десятилетие интерес к химии этих соединений резко возрос, что хорошо прослеживается по появлению большого количества обзоров посвященным этой теме [1–8]. Это связано, с одной стороны, с появлением целого ряда новых удобных методов синтеза азиринов, а с другой – богатой химией этих соединений. Уникальность трехчленного азиринового цикла заключается в том, что его раскрытие может протекать с разрывом любой из трёх связей. Например, облучение УФ светом вызывает разрыв связи C–C (схема 2, реакция *a*) с образованием нитрил-илида, способного претерпевать различные превращения [8]. Разрыв двойной связи C=N реализуется в два этапа: сначала происходит присоединение реагента, чаще всего, нуклеофильного к атому углерода, а затем – раскрытие азиридинового интермедиата (реакция *б*, например [10]). Раскрытие азиринового цикла по одинарной N–C² связи может происходить при повышенных температурах (например [20]). Считается, что при этом генерируется винилнитрен (реакция *в*). Однако раскрытие азирина по этой связи эффективнее реализуется под действием карбенов или карбеноидов через азириниевые илиды (реакция *г*, например [21]) или при катализе переходными металлами (реакция *д*, например [22]). Настоящий обзор посвящен реакциям последнего типа.

2.2. Металл-катализируемые реакции 2*H*-азиринов, протекающие с разрывом связи N–C²

Раскрытие азиринового цикла по связи N–C² может происходить при термоллизе или при катализе соединениями переходных металлов или под действием электрофилов, таких как кетены, карбены или карбеноиды. Поскольку данная работа посвящена исследованию медь-катализируемых реакций азиринов, то литературный обзор будет ограничен анализом только металл-катализируемых реакций этих соединений, приводящих к расширению азиринового кольца и формированию новой гетероциклической системы.

Схема 2



Азирины в этих реакциях, как правило, используются в качестве исходных соединений, однако есть и примеры, в которых они образуются *in situ* в процессе реакции их предшественника с катализатором или при нагревании. Общей особенностью большей части этих процессов является генерирование короткоживущего интермедиата нитреноидного типа, металл-нитренового комплекса, структура которого, вероятно, меняется в зависимости от природы металла, строения исходного азирина и других факторов. Поскольку какое-либо экспериментальное или теоретически обоснованное представление о его точной структуре в настоящее время отсутствует, изображение металл-нитреновых комплексов в этом обзоре, как и в оригинальных статьях, достаточно условное.

2.2.1. Внутримолекулярные реакции металл-нитреновых комплексов

Для реализации внутримолекулярных превращений металл-нитреновых комплексов, приводящих к гетероциклическим системам, в качестве исходных соединений чаще всего используются сами азирины, однако есть примеры использования и их предшественников. В данном подразделе объединены реакции, представляющие собой металл-катализируемые перециклизации азиринов, содержащих неперделый заместитель при атоме C². Общая схема таких процессов включает образование металл-

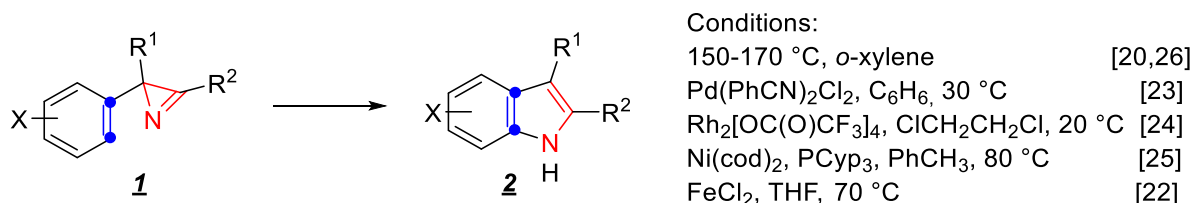
нитренового комплекса и его последующую атаку по атому углерода или по гетероатому непредельного фрагмента (схема 3).

Схема 3



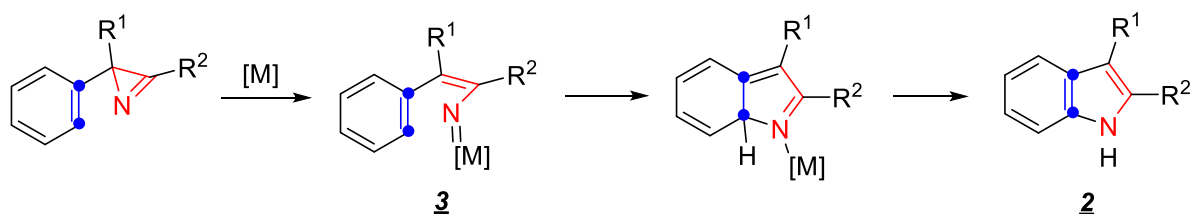
Одна из наиболее известных реакций такого типа – это изомеризация 2-арилзамещенных азиринов **1** в индолы **2** (схема 4). В данном случае в роли C=X компоненты, представленной на общей схеме 3, выступает C=C связь бензольного кольца. Эта реакция может быть реализована при катализе соединениями палладия [23], родия [24], никеля [25] или хлоридом железа(II) [22], хотя иногда может быть проведена просто при нагревании [20,26].

Схема 4



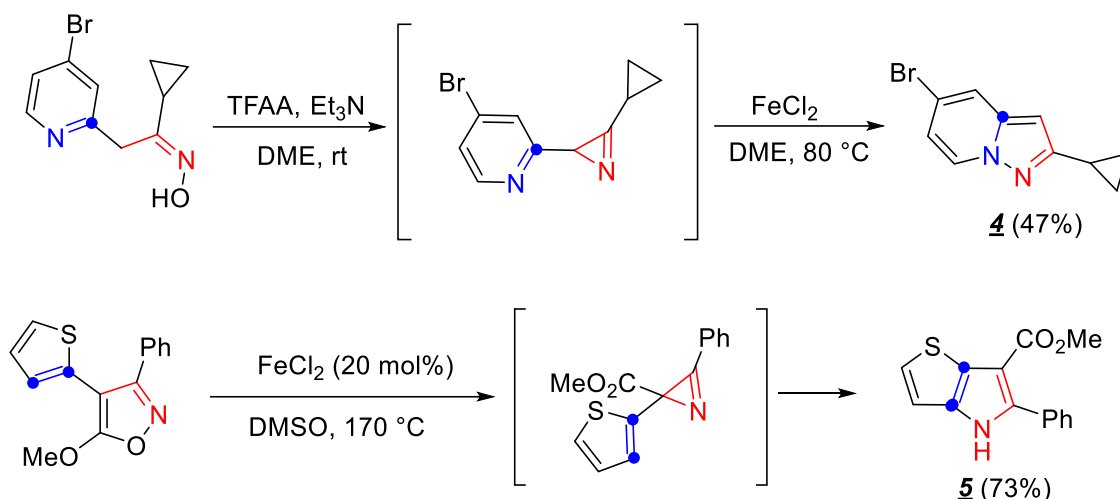
Предполагается, что при координации металла с азириновым атомом азота (схема 5) происходит разрыв связи N–C², и образуется винилнитреновый комплекс **3** (или винилнитрен при термоллизе). Последующая циклизация интермедиата **3** с участием арильного заместителя даёт индол **2** [22].

Схема 5



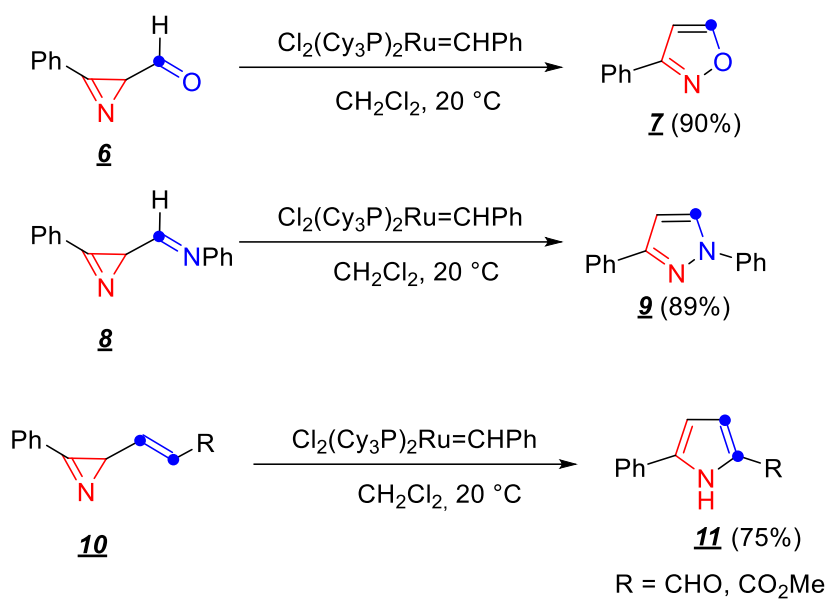
Если вместо арильного заместителя во втором положении азирина находится гетарильный, то в циклизацию может вовлекаться двойная связь углерод–гетероатом гетероароматической системы. На схеме 6 представлены синтезы производных пиазоло[1,5-*a*]пиридина **4** [27] и тиено[3,2-*b*]пиррола **5** [28].

Схема 6



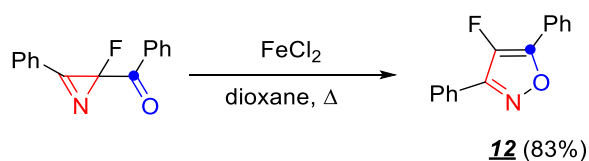
Катализатор Граббса первого поколения катализирует перециклизацию азиринов с карбонильными, иминокарбонильными и алкенильными заместителями во втором положении кольца (**6**, **8** и **10**), соответственно в изоксазолы **7**, пиразолы **9** и пирролы **11** [29] (схема 7).

Схема 7



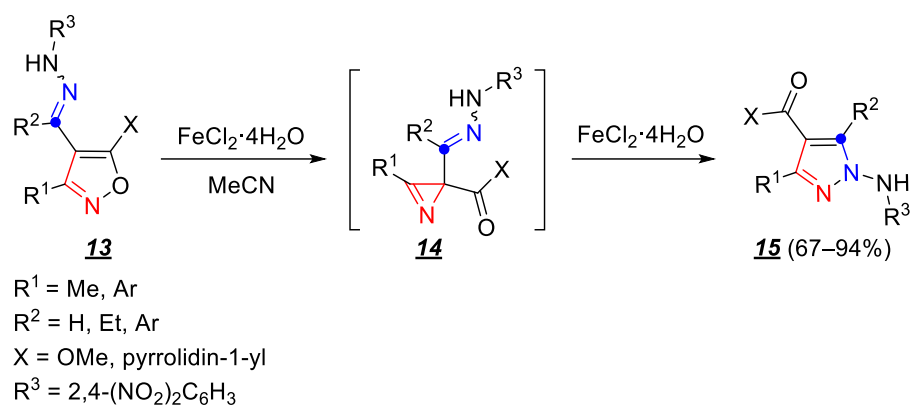
Помимо рутениевых катализаторов перециклизацию азиринов через разрыв связи N–C² может катализировать и хлорид железа(II) (схема 8). Например, в присутствии каталитических количеств FeCl₂ азирины с ацильным заместителем в положении C² претерпевают изомеризацию в изоксазолы **12** [30].

Схема 8



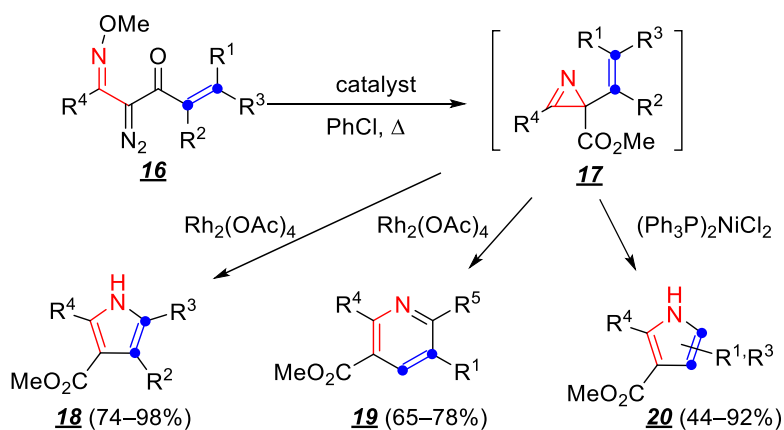
FeCl_2 также как и катализаторы Граббса, позволяют вовлекать в перециклизацию азиринов не только $\text{C}=\text{O}$ -, но и $\text{C}=\text{N}$ -содержащие фрагменты, что обеспечивает выход на производные пиразола. Так, например, из 5-алкокси- или 5-(пирролидин-1-ил)изоксазолов **13**, через промежуточное образование азиринов **14**, можно получать пиразолы **15** с выходами 67–94% (схема 9) [31]. Примечательно, что в этой реакции хлорид железа катализирует как стадию изомеризации изоксазола в азирин, так и изомеризацию азирина в пиразол.

Схема 9



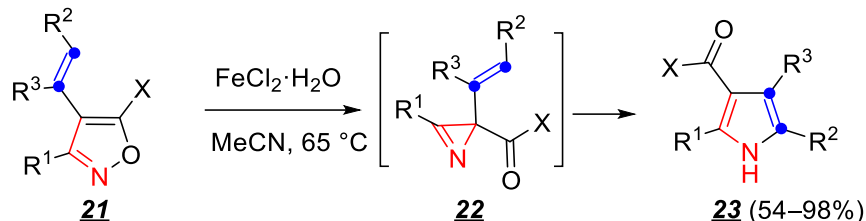
Другим примером подобного процесса служит образование пирролов и пиридинов из эфиров α -диазооксимов **16** (схема 10), которые при катализе комплексами некоторых переходных металлов образуют азирины **17**, подвергающиеся, в условиях реакции, перециклизации по упомянутой выше общей схеме [32,33].

Схема 10



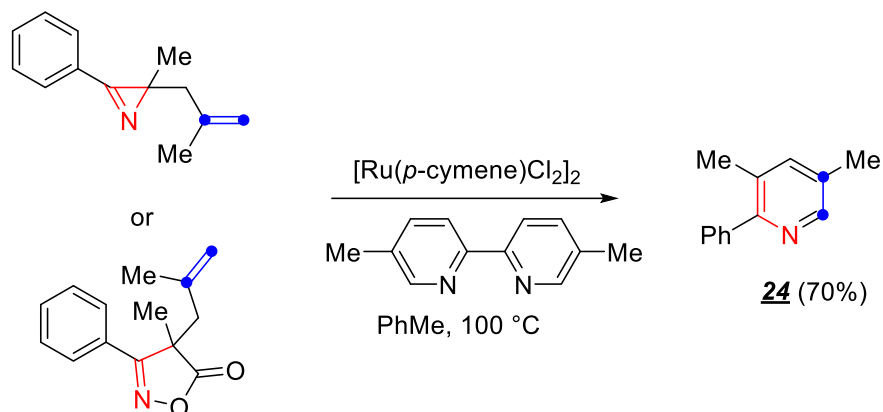
Недавно, в качестве альтернативы «диазооксимному методу» синтеза пирролов был предложен способ их получения FeCl_2 -катализируемой изомеризацией 3-винилзамещенных изоксазолов **21** в азирины **22**, которые в условиях реакции трансформируются в пирролы **23** (схема 11) [34].

Схема 11



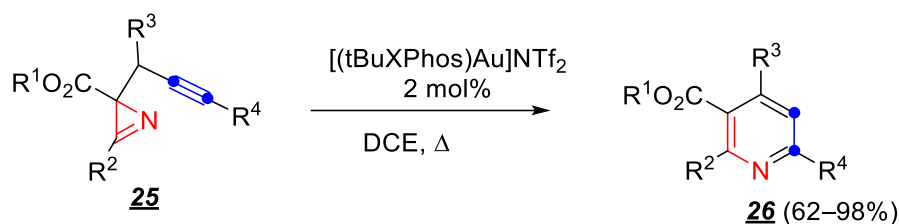
Известен пример металл-катализируемой перециклизации азирина, содержащего при атоме C^2 заместитель аллильного типа (схема 12) [35]. Эта реакция катализируется комплексом рутения и приводит к образованию замещенного пиридина **24**. В синтезе замещенного пиридина **19**, представленном на схеме 10, реакционная последовательность завершается аналогичной циклизацией, однако аллильный заместитель в этом случае формируется в условиях самой реакции через изомеризацию заместителя винильного типа.

Схема 12



Пиридиновые производные **26** могут быть получены Au(I) -катализируемой перециклизацией азиринов **25**, содержащих заместитель пропаргильного типа при атоме C^2 (схема 13) [36]. В данном случае, также возможно использование азиринов, образующихся *in situ* при изомеризации пропаргил замещенных изоксазолов. Так, при эстафетном катализе $\text{FeCl}_2/\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2$ можно получать пиридины из 3-пропаргил-изоксазолов с выходами до 98% [37].

Схема 13



$\text{R}^1 = t\text{-Bu, Et}$

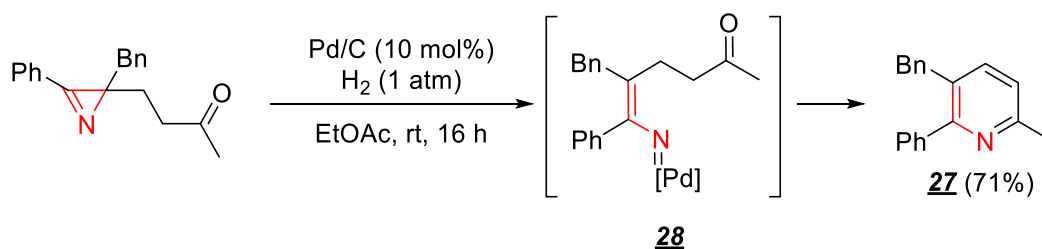
$\text{R}^2 = \text{Me, 2-furyl, Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, (\text{CH}_2)_2\text{Ph}$

$\text{R}^3 = \text{H, Ph, Et}$

$\text{R}^4 = \text{Ph, 2-thienyl, } (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3, (\text{CH}_2)_3\text{OTHP, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 3,5\text{-}(t\text{-Bu})_2\text{C}_6\text{H}_3, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO}_2\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, (R)\text{-2,6-dimethylhept-5-en-1-yl}$

Производное пиридина **27** также может быть получено из 2-(3-оксобутил)-замещенного азирина при катализе Pd/C и H₂ (схема 14) [38]. Вполне вероятно, что реакция протекает через образование винилнитренового-Pd(0) интермедиата **28** [39]. Роль водорода в данном случае, предположительно, в восстановлении Pd(II) до Pd(0).

Схема 14

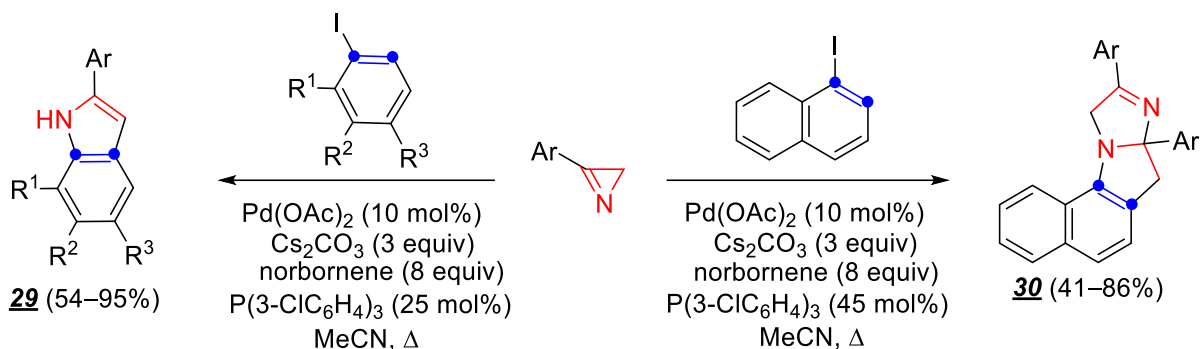


2.2.2. Межмолекулярные реакции металл-нитреновых комплексов

2.2.2.1. Реакции с аренами и гетероаренами

В 2010 г. Lautens и Candito предложили оригинальный метод синтеза индолов **29** из азиринов и иодаренов в условиях палладий(II)-катализа (схема 15) [40]. Метод в целом позволяет получать индольные производные с хорошими выходами, однако плохо работает при использовании 3-замещенных азиринов, содержащих либо *орто*-заместитель в ароматическом кольце, либо алкильную/карбонильную группу у атома C³, а также 2,3-дизамещенных азиринов. Примечательно, что если проводить реакцию с избытком азирина, то из нафтилиодида образуются 2 : 1 аддукты **30** с выходами до 86%.

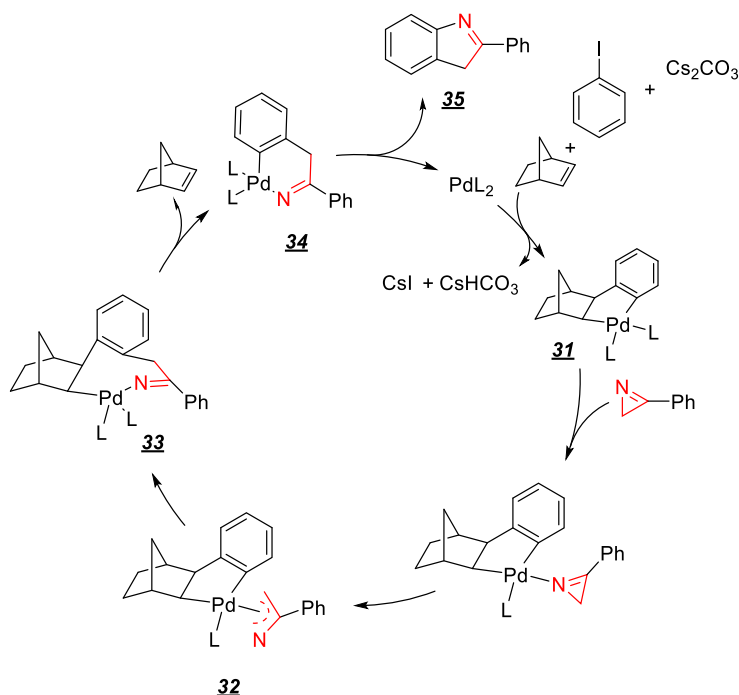
Схема 15



Ar = Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 2,5-Me₂C₆H₃;
 R¹ = H, Me, MeO, Cl; R² = H, F, CF₃; R³ = H, NAc.

Авторы работы [40] предположили, что реакция протекает через образование палладоцикла **31**, координацию его с азирином, раскрытие азирина с образованием последовательно азааллильного комплекса **32**, интермедиата **33** и интермедиата **34**, из которого элиминированием катализатора образуется 3*H*-индол **35** (схема 16). Последний далее таутомеризуется в конечный индол **29**. Соединения **30** могут получаться путем палладий-катализируемого (3+2)-циклоприсоединения азирина к связи C=N промежуточного 3*H*-индола **35**. Реакция чувствительна к варьированию заместителей в арильном фрагменте азирина: выходы изменяются 41→63→86% при переходе Ph→4-FC₆H₄→4-MeOC₆H₄.

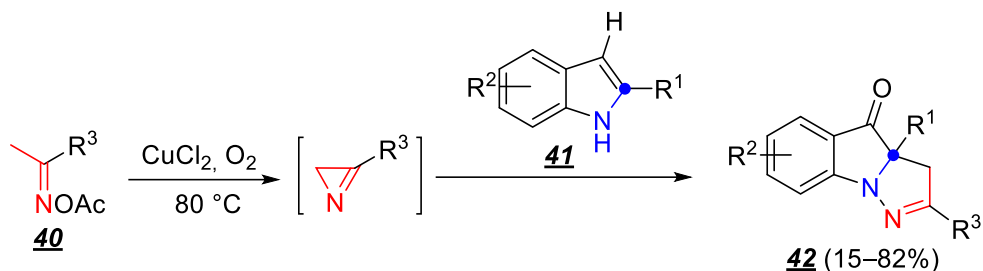
Схема 16



возможность протекания реакции без участия свободных радикалов, через ионные пары, аналогично процессу, описанному в работе [42].

Схожим образом может протекать Cu(II)-катализируемая реакция индолов **41** с ацетофеноноксим ацетатом **40**, выступающим в качестве источника 3-арилзамещенного азирина (схема 19) [43].

Схема 19



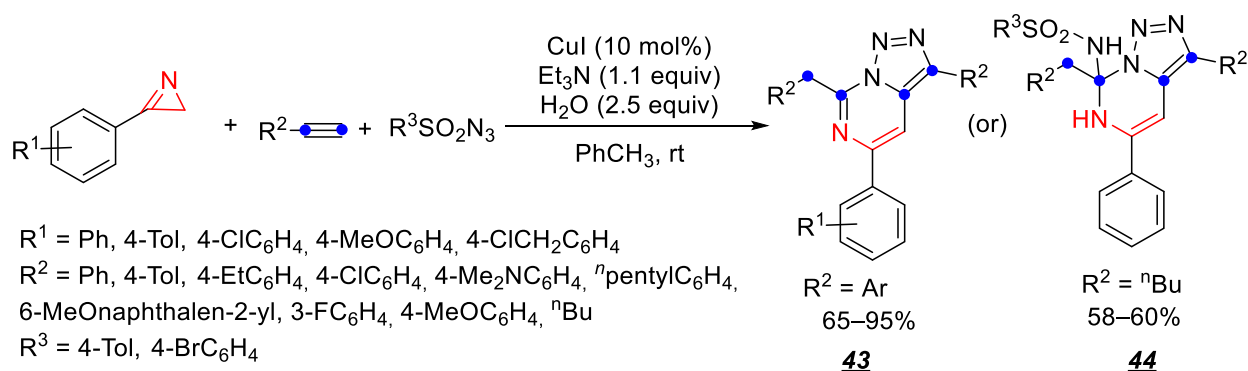
R¹ = Ar, Alk, 2-thienyl, 1*H*-indol-2-yl, CH₂OH, (CH₂)₂OTBS, C≡CPh, (CH₂)₄Cl

R² = H, Me, Br, Cl, F

R³ = Ar, 2-furyl, 2-thienyl, CH=CHPh

Здесь же следует упомянуть реакцию азиринов с 1,2,3-триазилилмедными реагентами, генерируемыми CuAAC-реакцией (схема 20). Так, медь-катализируемая реакция 3-замещенных азиринов с терминальными алкинами и азидом протекает через раскрытие азириновой связи N–C² и приводит к образованию триазолопиримидинов **43** с выходами 65–95% [44].

Схема 20



R¹ = Ph, 4-Tol, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClCH₂C₆H₄

R² = Ph, 4-Tol, 4-EtC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, ⁿpentylC₆H₄, 6-MeOnaphthalen-2-yl, 3-FC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, ⁿBu

R³ = 4-Tol, 4-BrC₆H₄

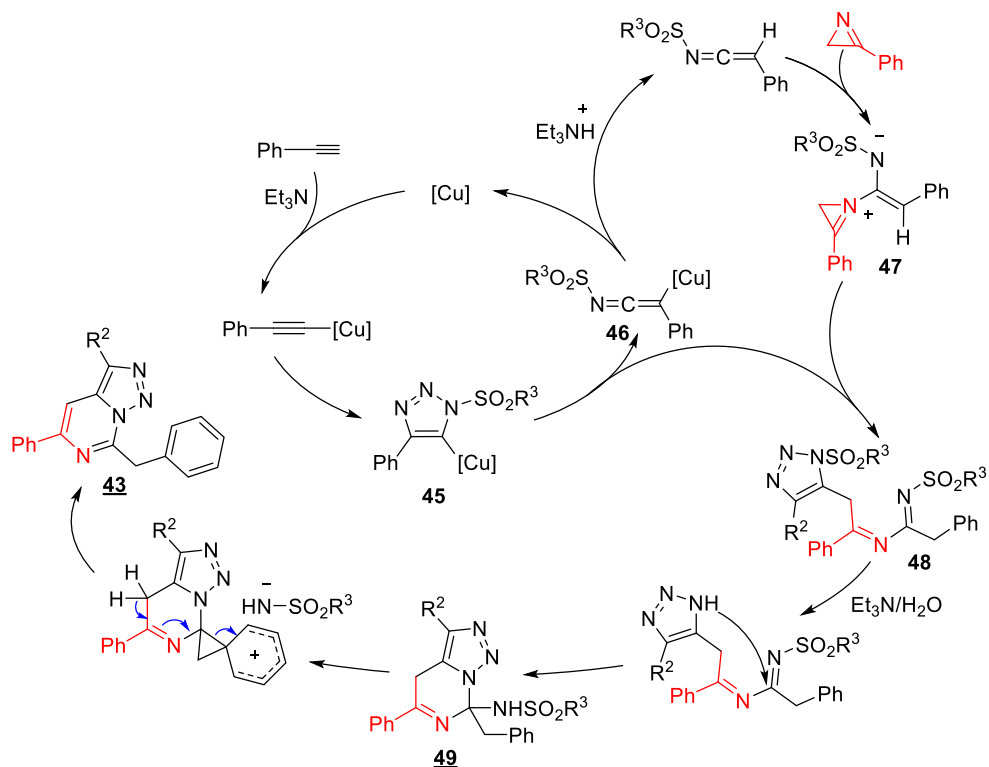
43

44

По предположению авторов, реакция начинается с образования триазола **45** (схема 21), который может претерпевать превращение в кетенимин **46**. Последующее образование цвиттер-иона **47** и его взаимодействие с триазолом **45** с раскрытием азиринового цикла приводит к триазолу **48**. Детоцирование последнего и внутримолекулярная циклизация приводит к триазолу **49**. При использовании

арилацетилена реакция протекает дальше, с элиминированием сульфонамида и образованием триазолопиримидина **43**.

Схема 21

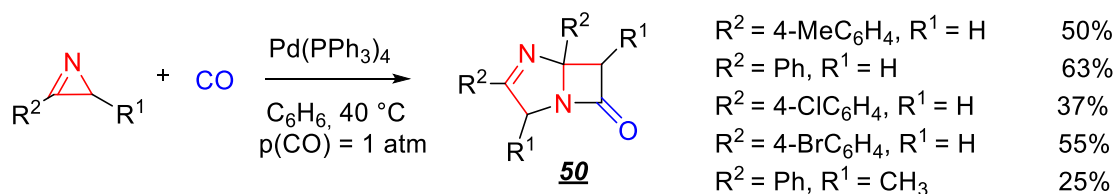


Если руководствоваться представленным механизмом, то последнюю реакцию правомернее относить к реакциям азиринов с неароматическими C=N субстратами, которым посвящен следующий раздел литобзора.

2.2.2.2. Реакции с неароматическими субстратами, содержащими C=N связь

Азирины в присутствии соединений палладия(0) реагируют с монооксидом углерода, образуя замещенные 1,4-диазабицикло[3.2.0]гепт-3-ен-7-оны **50** с умеренными выходами (схема 22) [45].

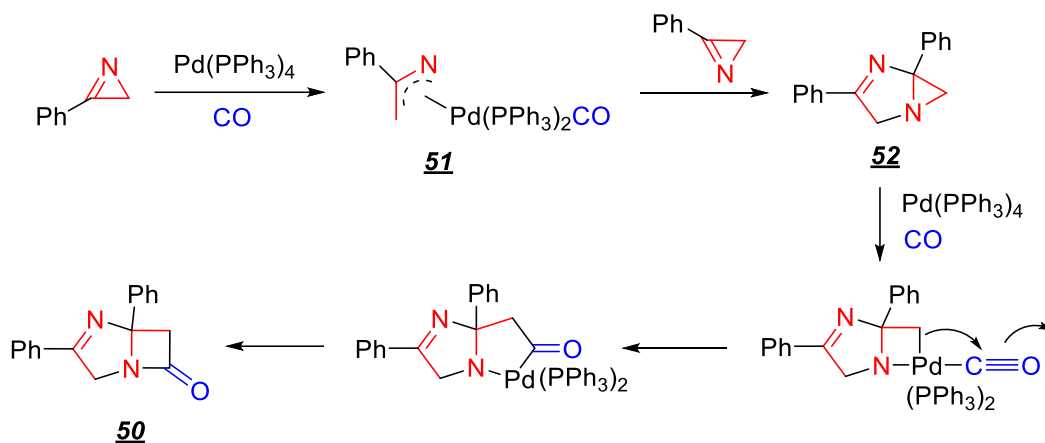
Схема 22



Авторы работы [45] предложили механизмическую схему реакции, включающую каталитическое раскрытие азиринового цикла по связи N-C² с образованием азааллильного комплекса **51**, который присоединяется по двойной C=N связи другой

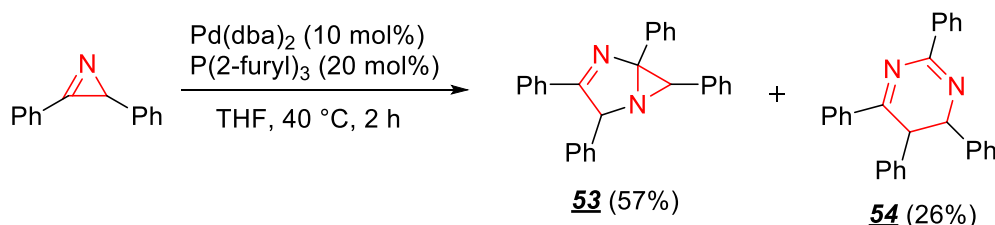
молекулы азирина, образуя азиридин **52** (схема 23). Затем, через промежуточное образование палладоцикла происходит внедрение молекулы CO по связи C–N азиридинового фрагмента.

Схема 23



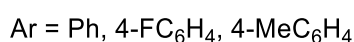
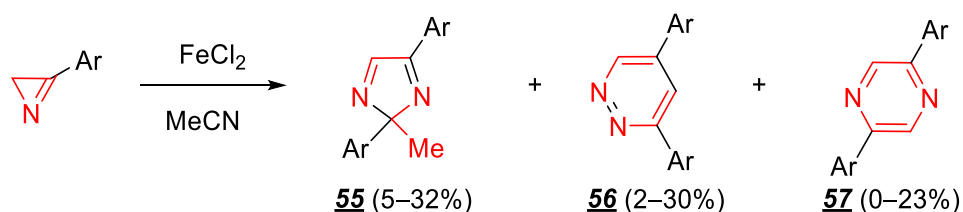
По аналогичному механизму из 2,3-дифенилазирина в присутствии Pd(dba)₂ образуются его димеры, соединения **53** и **54** (схема 24) [25]. Выделенный в этой работе устойчивый бицикл **53**, аналогичный соединению **52**, служит определенным аргументом в пользу механизма образования диазациклогептенов **52**, представленного на схеме 23.

Схема 24



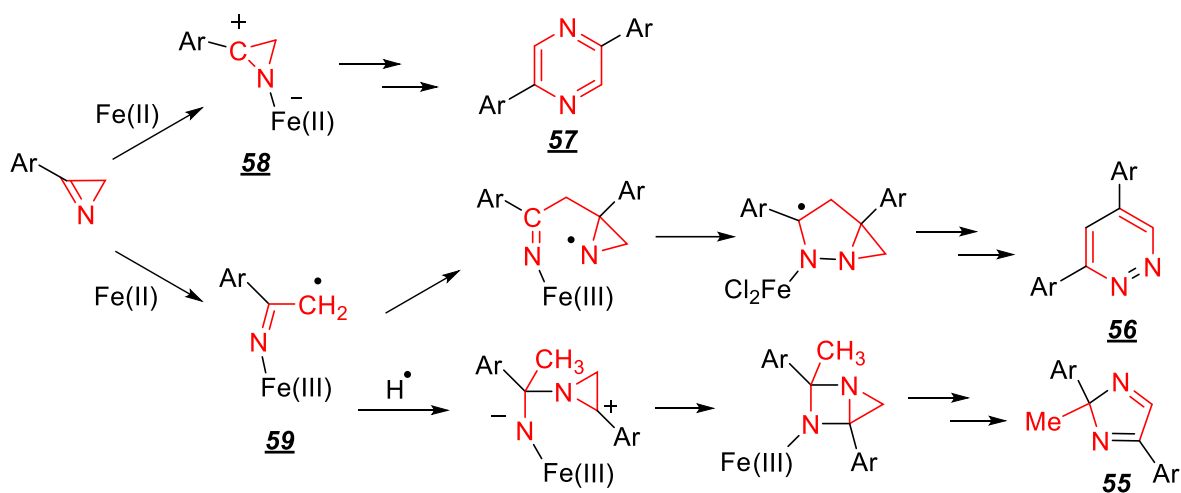
Для азиринов известны и другие реакции димеризации, которые могут проходить, в частности, при катализе FeCl₂. Так, 3-арилазирины в присутствии FeCl₂ в общем случае могут давать циклодимеры трех типов (**55–57**), однако если реакцию проводить в метаноле, то единственным продуктом реакции становится пиазин **57** (схема 25) [46].

Схема 25



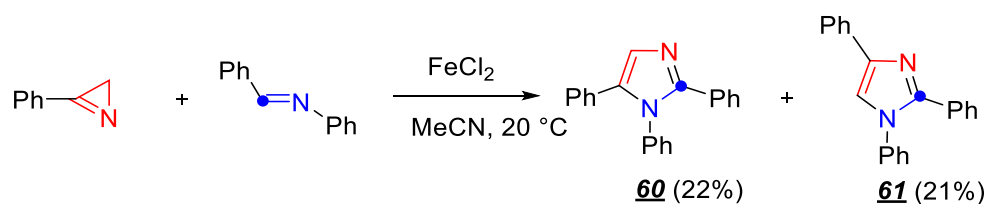
Авторы предполагают, что продукты **55–57** образуются по разным механизмам, в одном из которых FeCl_2 выполняет роль кислоты Льюиса, а в другом – одноэлектронного донора. В первом случае FeCl_2 активирует связь $\text{C}=\text{N}$ азирина, и образовавшийся интермедиат **58**, реагируя со второй молекулой азирина, дает пиразин **57**. Разрыв же связи $\text{N}-\text{C}^2$ под действием FeCl_2 как одноэлектронного донора, может запускать радикальный процесс, в котором из радикального интермедиата **59** образуются соединения **55** и **56** (схема 26).

Схема 26



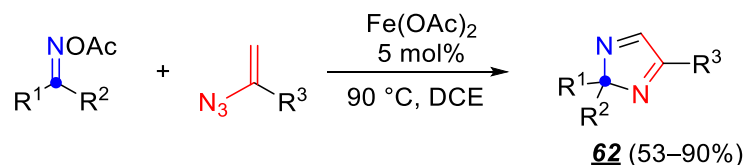
Металл-катализируемые реакции азиринов с имидами практически не исследовались. Единственная известная реакция с раскрытием связи $\text{N}-\text{C}^2$ азирина – это катализируемая FeCl_2 реакция 3-фенилазирина с бензальанилином, которая протекает с низкой региоселективностью и приводит к образованию смеси имидазолов **60** и **61** (схема 27) [47]. Эта реакция катализируется также и хлоридами некоторых других металлов: цинка, алюминия, железа(III). Соединения **60** и **61** образуются в результате металл-катализируемого разрыва разных связей азиринового цикла по упомянутым выше механизмам: ионный разрыв связи $\text{C}=\text{N}$ приводит к имидазолу **60**, а радикальный разрыв связи $\text{N}-\text{C}^2$ – к имидазолу **61**.

Схема 27



Имидазолы также образуются в реакции винилазидов с *O*-ацетил оксимами с выходами от умеренных до высоких (схема 28) [48]. Примечательно, что использование в этом случае самих азиринов вместо винилазидов не уменьшает выхода имидазола **62** (89% в реакции с азирином, 90% в реакции с винилазидом).

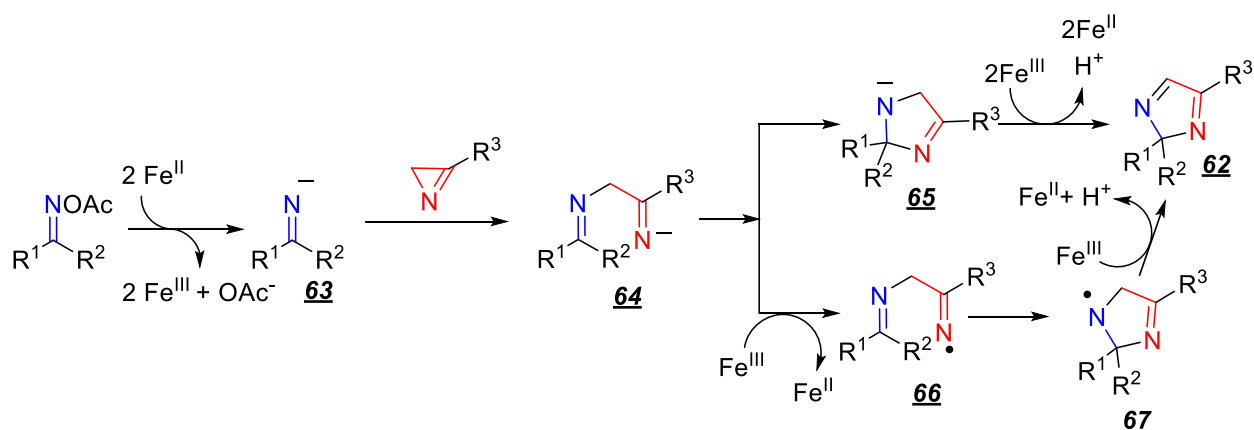
Схема 28



$R^1, R^2 = \text{Ar, Et, C}_9\text{H}_{10}, \text{C}_{10}\text{H}_{12}, \text{thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, benzothiophen-2-yl, Alk}$
 $R^3 = \text{Ar, Alk}$

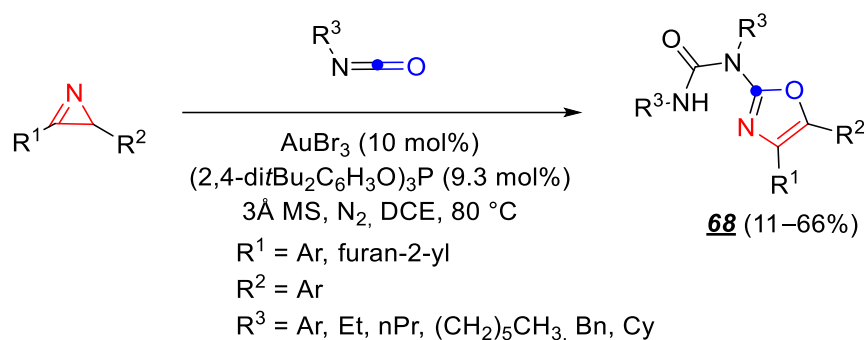
Согласно предложенному авторами механизму реакция начинается с восстановления оксима до иминидного аниона **63** путем двухстадийного одноэлектронного переноса (схема 29). Раскрытие образовавшимся анионом азиринового цикла приводит к интермедиату **64**, циклизация которого в интермедиат **65** и окисление с депротонированием приводят к образованию имидазола. Авторы не исключили и альтернативный путь через окисление аниона **64** до радикала **66**, с последующей циклизацией в интермедиат **67**. Конечный имидазол образуется путем последовательного окисления и депротонирования.

Схема 29



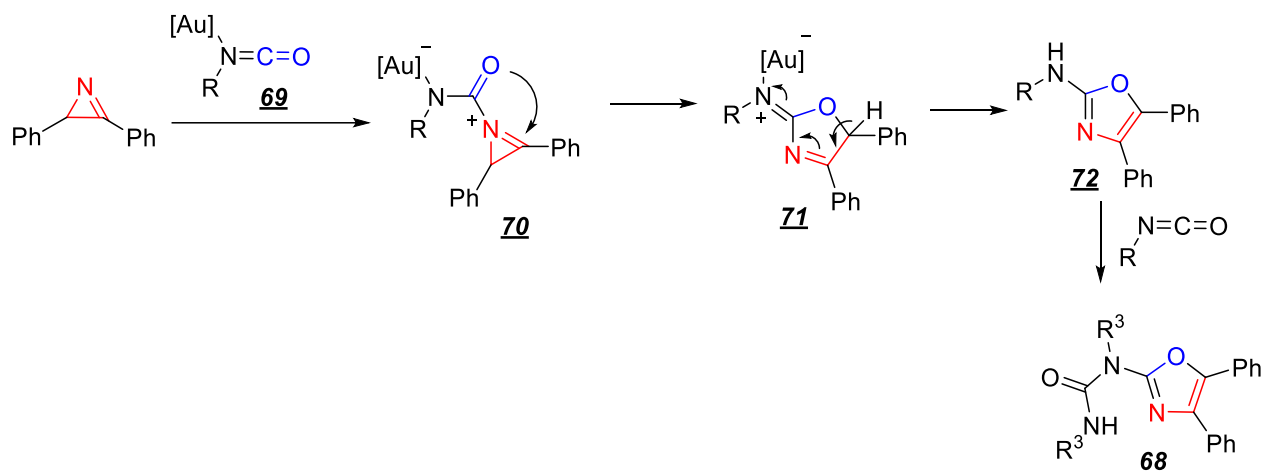
Еще одним примером расширения цикла азиринов по связи N–C² с использованием C=N-содержащих реагентов является их Au(III)-катализируемая реакция с изоцианатами, приводящая к оксазолам **68** (схема 30) [49].

Схема 30



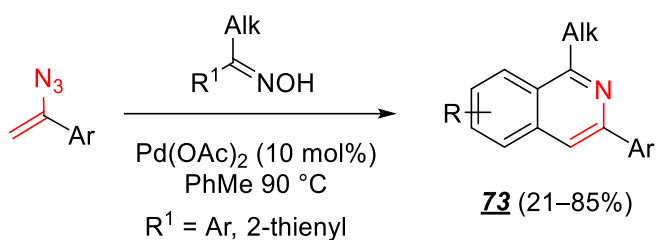
Предполагается, что она начинается с координации изоцианата с металлом (интермедиат **69**) с последующей нуклеофильной атакой образовавшегося комплекса азирином с образованием цвиттер-ионного интермедиата **70** (схема 31). Последующая переециклизация азиринового цикла в оксазольный интермедиат **71**, деметаллирование в интермедиат **72** и карбамоилирование последнего исходным изоцианатом дает конечный изоксазол **68**.

Схема 31



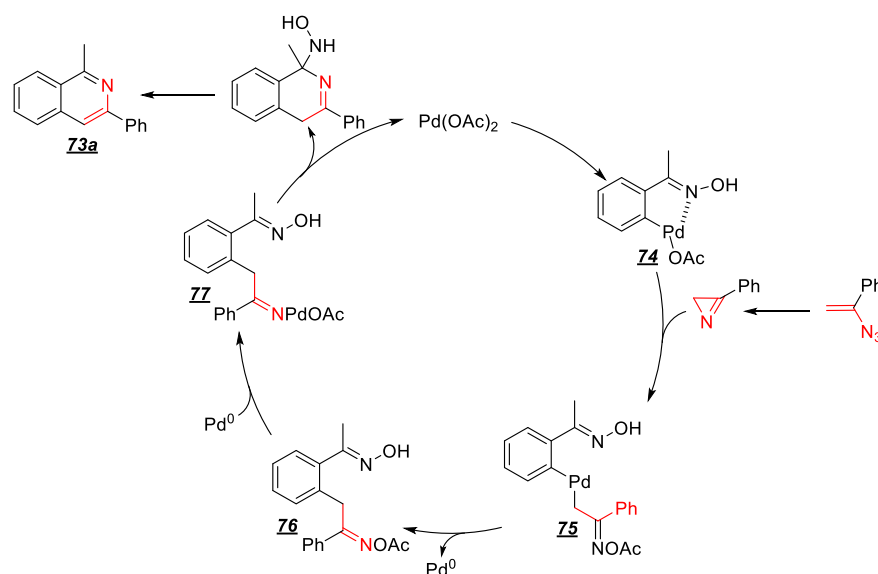
Палладий-катализируемая реакция винилазидов с оксимами приводит к образованию изохинолинов **73** с выходами от умеренных до высоких (схема 32) [50]. Использование в этом синтезе готовых азиринов вместо винилазидов приводит к снижению выхода продукта более чем в два раза.

Схема 32



Реакция начинается с образования палладиевого интермедиата **74** (схема 33), которое контролируется *орто*-направляющим эффектом оксимной группы. Термолиз винилазида приводит к образованию азирина, который под действием комплекса **74** претерпевает раскрытие цикла по связи N–C² с образованием комплекса **75**. Восстановительное элиминирование приводящее к интермедиату **76**, и последующее окислительное присоединение по связи N–O приводит к интермедиату **77**. Внутримолекулярная конденсация с элиминированием катализатора, с последующим отщеплением гидроксилamina приводит к конечному изохинолину.

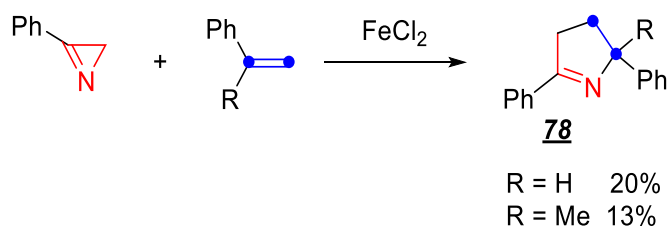
Схема 33



2.2.2.3. Реакции с алкенами

Каталитические реакции формального циклоприсоединения азиринов к двойной углерод-углеродной связи довольно редки. Первой описанной реакцией такого типа можно считать FeCl₂-катализируемое циклоприсоединение 3-фенилазирина к стиrolам, в которой наряду с продуктами димеризации азирина были получены пирролины **78** с низкими выходами (схема 34) [46].

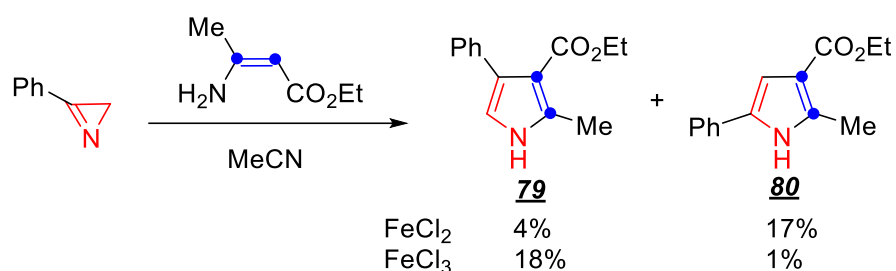
Схема 34



Авторы считают, что их образование происходит по радикальному механизму, аналогичному представленному на схеме 26.

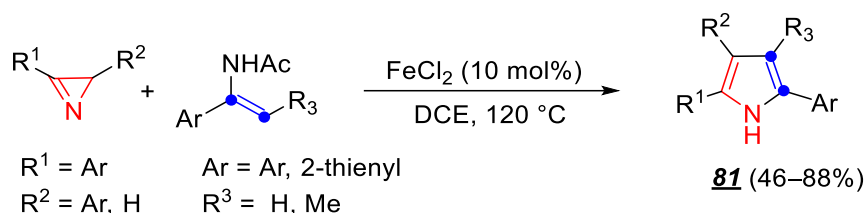
Еще одним типом C=C-содержащим субстратов, проявляющим активность в каталитических реакциях с азиринами, являются енамины. В 2012 году было показано, что реакция 3-фенилазирина при катализе различными хлоридами железа (FeCl_2 , FeCl_3) приводит к образованию смеси пирролов с низкими выходами (схема 35) [47]. Причем только 2,3,5-замещенный пиррол **80** образовался через раскрытие одинарной связи N–C², поскольку 2,3,4-замещенный пиррол **79** образовался через раскрытие связи C=N.

Схема 35



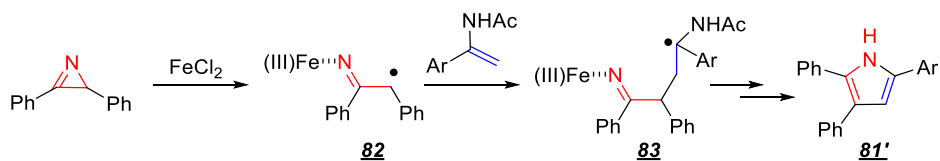
Позже, уже другими авторами, была продемонстрирована возможность синтеза пирролов **81** из енамидов и дизамещенных азиринов, с селективным раскрытием азирина по связи N–C² (схема 36) [51].

Схема 36



Реакция начинается с раскрытия азиринового цикла под действием хлорида железа и образования радикала **82** (схема 37). Последующее его присоединение по кратной связи енамида и циклизация радикала **83** с отщеплением молекулы ацетамида приводит к образованию пиррола.

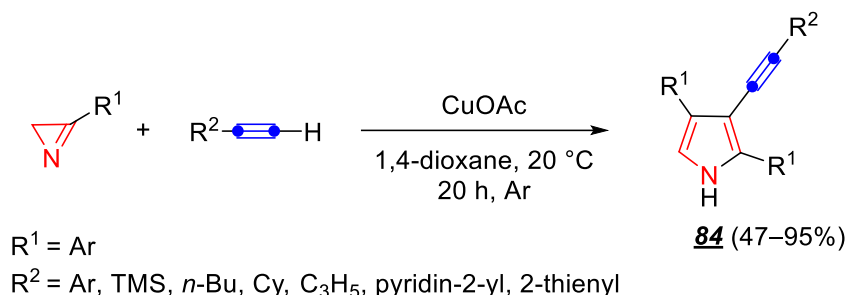
Схема 37



2.2.2.4. Реакции с алкинами

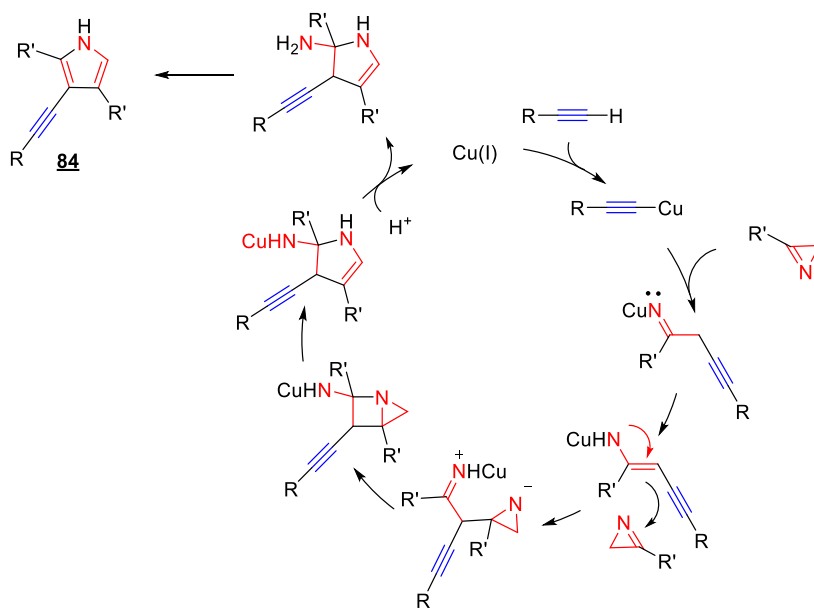
Металл-катализируемые реакции азиринов с алкинами гораздо более известны, нежели с алкенами. В частности, 3-замещенные азирины, взятые в 3-кратном избытке, в мягких условиях реагируют с терминальными алкинами, давая 3-алкинилзамещенные пирролы **84** (схема 38) [52].

Схема 38



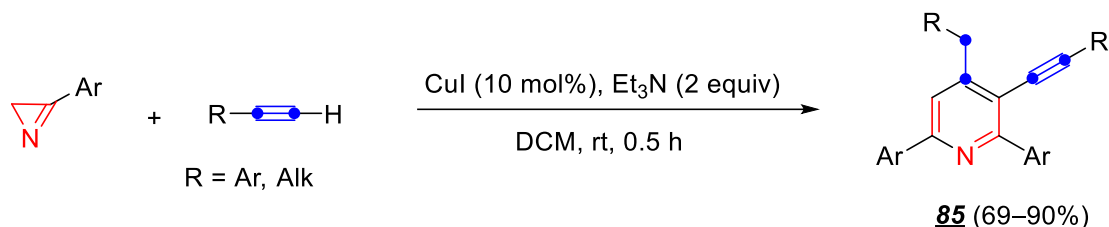
Авторы работы предложили довольно сложную механизмическую схему протекания этой реакции, в которой участвует одна молекула алкина и две молекулы азирина и которая начинается с раскрытия азирина по связи N–C² под действием алкинилмедного реагента (схема 39). Радикальный характер этого механизма авторы работы отчасти аргументировали тем фактом, что при проведении реакции в присутствии 1 экв. TEMPO в качестве радикальной ловушки выход продукта снижался на 22%.

Схема 39



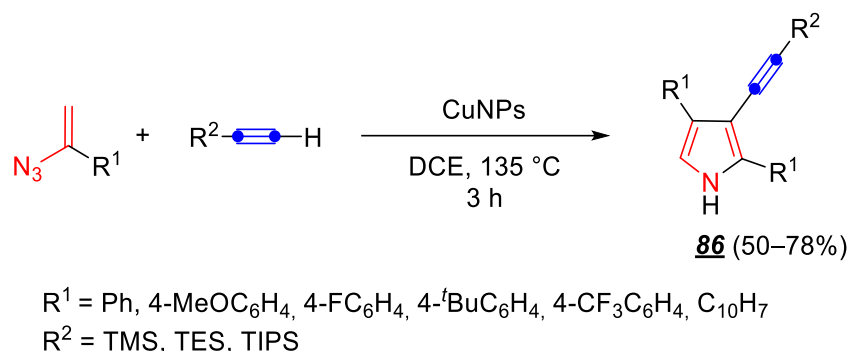
Примечательно то, что если эту реакцию проводить в присутствии иодида меди(I) с использованием избытка алкина (1.1 экв.), то образуются 3-алкинилпиридины **85** (схема 40) [53].

Схема 40



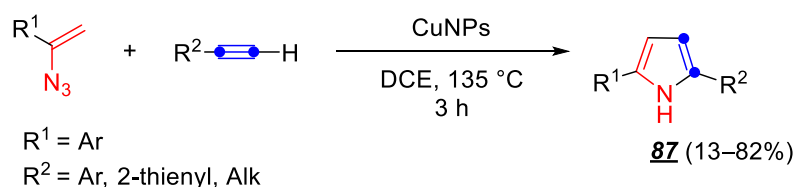
Из терминальных силилалкинов и винилазидов вместо азиринов также удается получить 3-алкинилпирролы **86** при использовании катализа наночастицами меди при повышенной температуре (схема 41) [54].

Схема 41



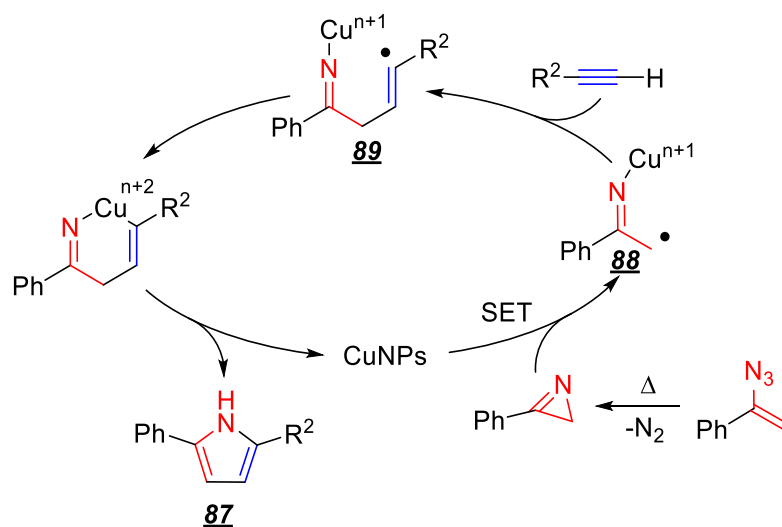
Вместе с тем, катализ наночастицами меди реакции винилазидов с терминальными алкил- и арилалкинами идет иначе, чем с силилированными алкинами, и приводит к пирролам другого строения, а именно, 2,5-замещенным пирролам **87** (схема 42) [54].

Схема 42



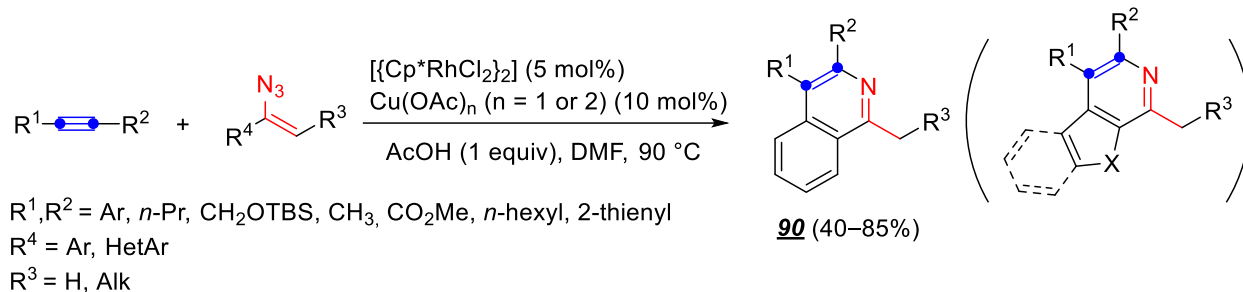
Предложенная авторами схема механизма этой реакции представлена ниже (схема 43). Она включает термолитиз винилазида в азириин с последующим каталитическим раскрытием азиринового цикла с образованием иминильного интермедиата **88**. Последний присоединяется по кратной связи алкина с образованием радикала **89**, циклизация которого в конечном итоге приводит к пирролу **87**.

Схема 43



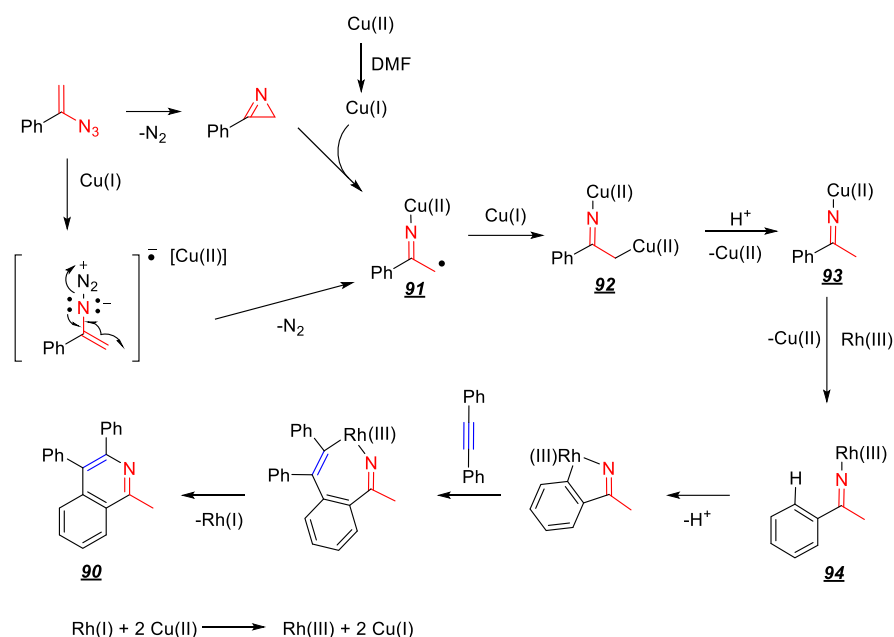
Wang и соавторам [55] удалось осуществить циклоприсоединение 3-арилазиринов, генерированных *in situ* из соответствующих винилазидов, к дизамещенным ацетиленам в условиях эстафетного катализа соединениями меди и родия, в результате чего были получены замещенные изохинолины **90** (схема 44).

Схема 44



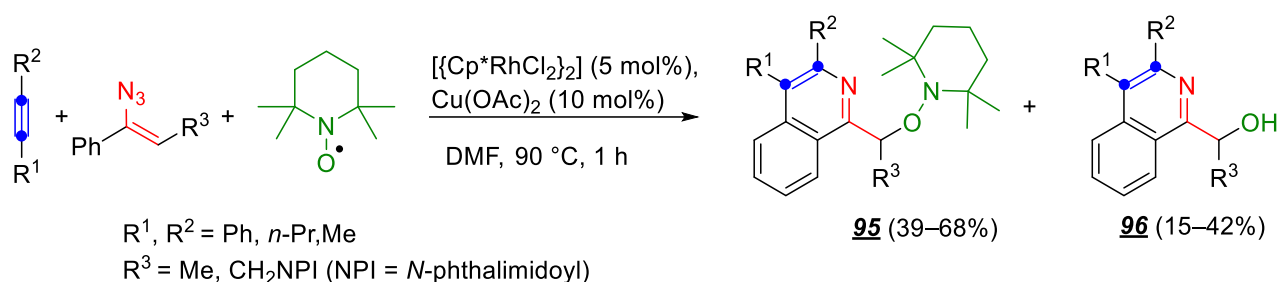
В качестве медных катализаторов можно использовать как ацетат меди(I), так и меди(II), поскольку уже после 30 мин нагревания при 90 °С в ДМФА двухвалентная медь полностью переходит в одновалентную (схема 45). На первой стадии при термоллизе азидов образуется азиридин, который при катализе одновалентной медью образует иминильный радикал **91**. Далее при последовательном катализе Cu(I) и Rh(II) образуются комплексы **92**, **93** и **94**, приводящие в конечном итоге к изохинолину **90**. При замене исходного винилазида на готовый азиридин выход продукта снижается почти в два раза. Замена $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ на CuOAc сильно сокращает время протекания реакции при сохранении ее эффективности.

Схема 45



Для реализации описанной выше реакционной последовательности необходим источник протонов, в качестве которого использовалась уксусная кислота. Для подтверждения образования в реакции интермедиата **91** авторы провели реакцию без уксусной кислоты, но в присутствии TEMPO, что привело к образованию двух продуктов, **95** и **96** (схема 46), причем, как оказалось, продукт **96** может образоваться из продукта **95** в условиях реакции. Также было показано, что соединения **95** и **96** не образуются из изохинолина **90** в условиях реакции, что служит веским доводом участия имицильного радикала **91** в образовании изохинолинов **90**.

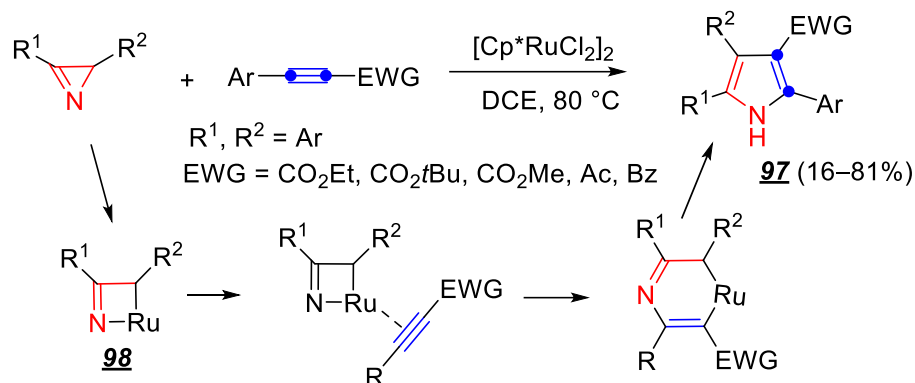
Схема 46



Комплексы рутения(III) могут использоваться и для катализа реакции 1,2-диарилазиринов с алкинами, содержащими с электронакцепторный заместитель при тройной связи, для синтеза сполна замещенных NH-пирролов **97** (схема 47) [56]. Предполагается, что эта реакции протекает через образование азарутенийциклобутенового интермедиата **98**, координацию алкина и расширение цикла

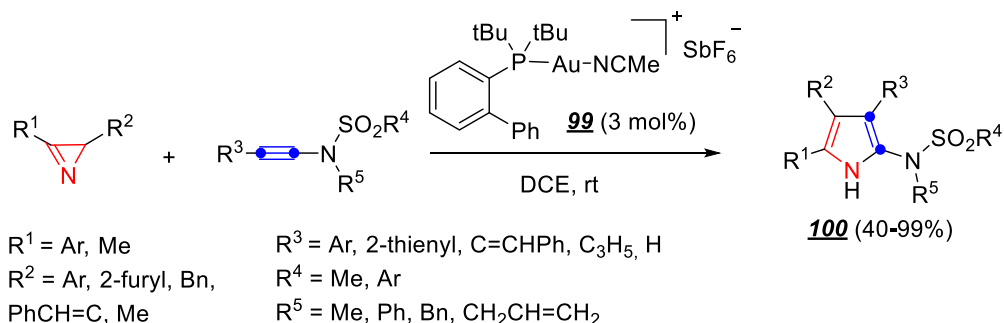
путем внедрения алкина по связи Ru–N. Последующее восстановительное элиминирование приводит к конечному пирролу **97**.

Схема 47



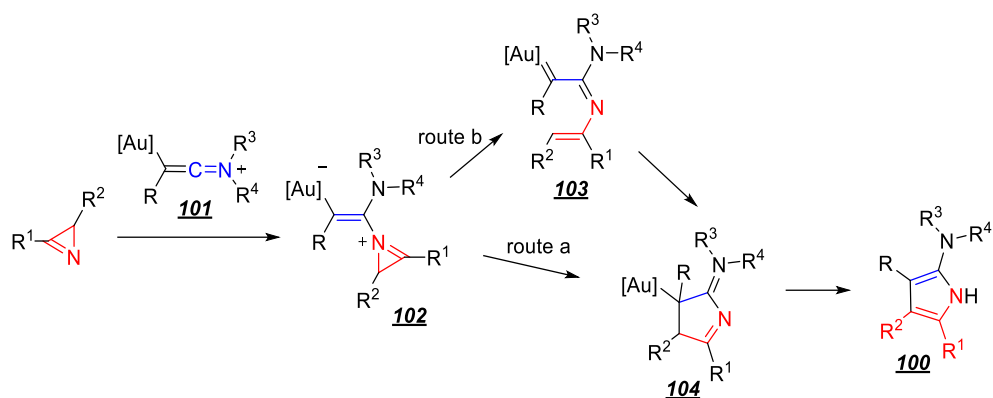
В 2015 г было опубликовано несколько работ, посвященных синтезу 2-аминопирролов золото-катализируемой реакцией азиринов с *N*-алкинилсульфамидами. Huang и соавторы использовали катионный фосфиновый комплекс золота(I) **99** для катализа реакции 1,2-дизамещенных азиринов с *N*-алкинилсульфамидами в синтезе 2-сульфамидозамещенных NH-пирролов **100** (схема 48) [57].

Схема 48



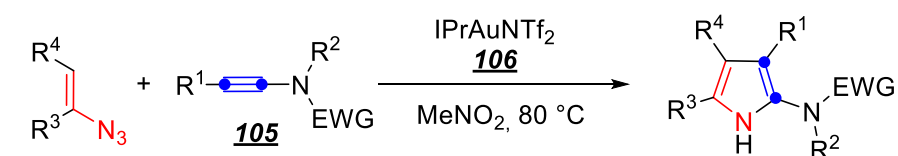
Предполагается, что реакция начинается с активации тройной связи алкина золотом(I) с образованием высоко электрофильного кетениминиевого интермедиата **101** (схема 49). Присоединение к нему азирина дает к цвиттер-ион **102**. Предшественником конечного пиррола, возможно, является интермедиат **104**, который может образовываться либо путем одностадийной перециклизации интермедиата **102** (путь а), либо через раскрытие в нем азиринового цикла с образованием золотого карбеноида **103** и последующей циклизации (путь б).

Схема 49



2-Сульфамидозамещенные NH-пирролы **107** можно синтезировать из *N*-алкинилсульфамидов **105** и предшественников азиринов, винилазидов, в условиях катализа комплексом золота(I) **106** в нитрометане (схема 50) [58]. Эту же реакцию успешно катализирует и другой комплекс золота – [JohnPhosAu(MeCN)SbF₆], однако в таком случае реакцию проводят в 1,2-дихлорэтано [59].

Схема 50



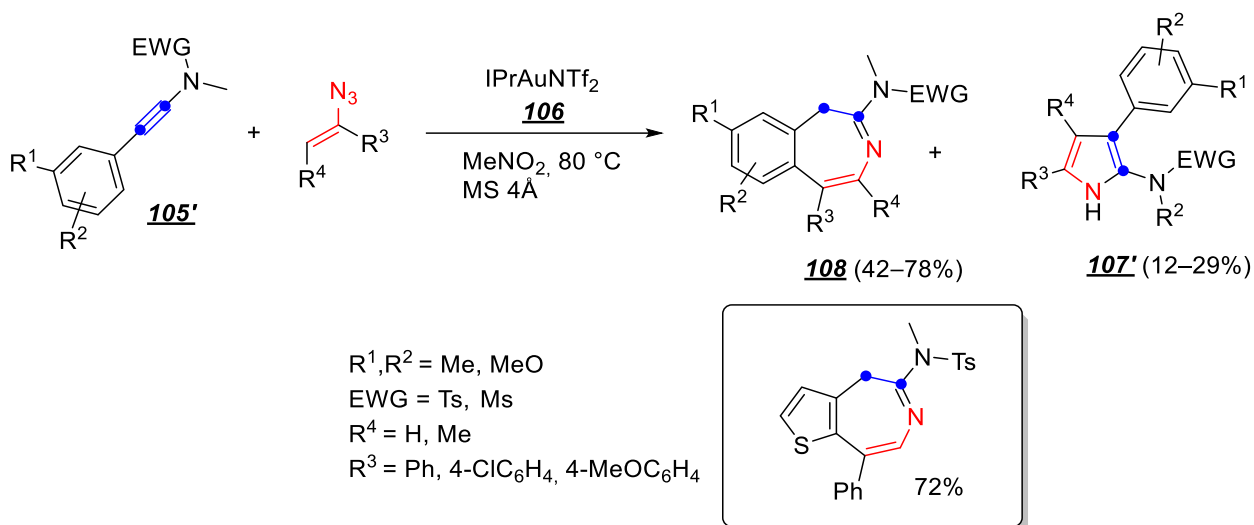
R¹ = Ar, 2-thienyl, CH=CHPh, H, Alk
 R² = Ph, Me
 EWG = Ms, Ts
 R³ = Ph, C₄H₉, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄
 R⁴ = H, Me

107 (52–68%)

При введении в *мета*-положение ароматического кольца *N*-арилэтинилсульфамида **105'** метильного или метоксильного заместителя реакция приводит к образованию либо аддукта формального (4+3)-циклоприсоединения, 3*H*-азепину **108**, либо к его смеси с пирролом **107'** (схема 51) [58].

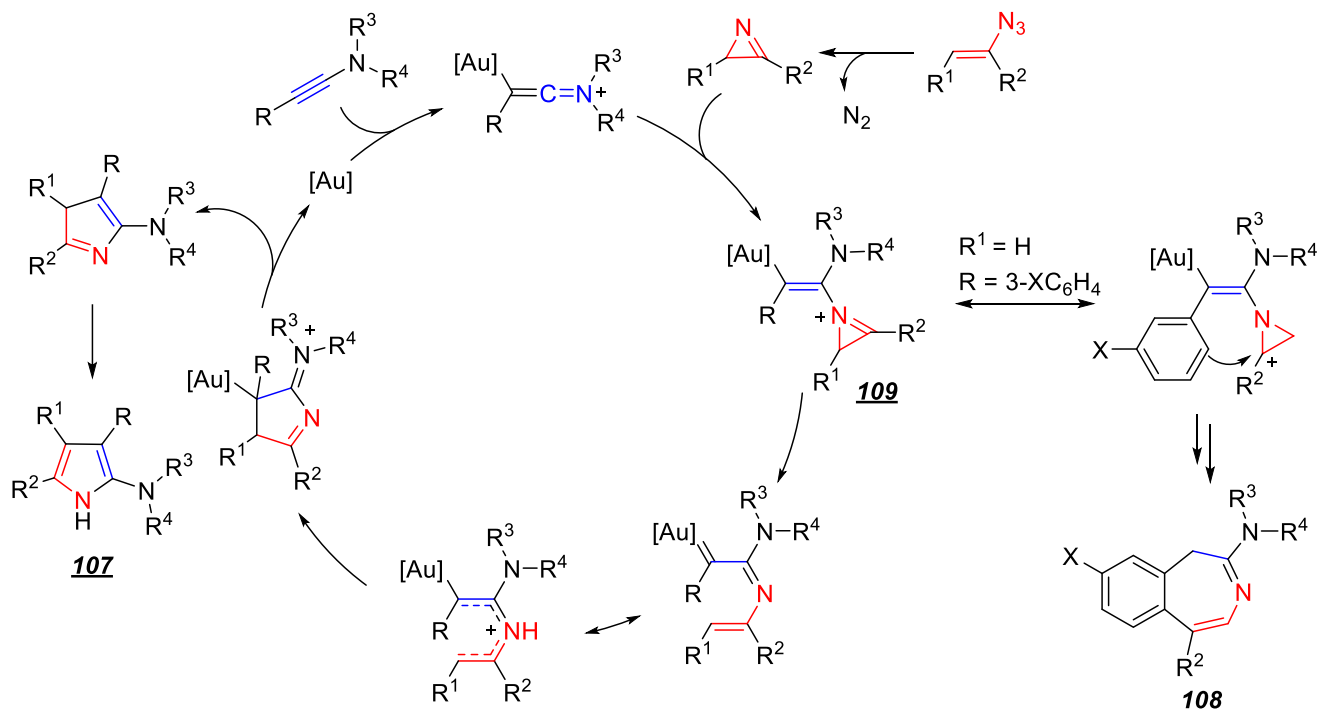
Предложен механизм этой реакции, который включает на первой стадии атаку азирина на алкинильный комплекс золота (схема 52). Для всех протестированных алкинилсульфамидов реакция протекает через раскрытие азиринового цикла по связи N–C² в интермедиате **109**.

Схема 51



Однако при наличии электрондонорных групп в *мета*-положении арильного заместителя алкина **105'** возможен конкурирующий процесс – 1,6-электроциклизация с участием ароматического кольца. Это направление реакции через серию превращений в конечном итоге приводит к 3*H*-азепину **108**.

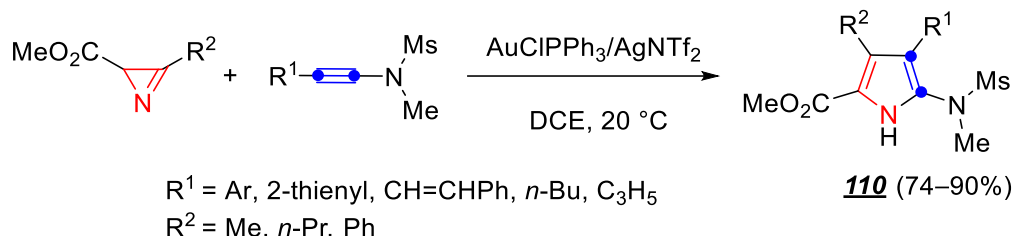
Схема 52



Необычным образом протекает реакция *N*-алкилметансульфамидов с азирином-2-карбоксилатами при катализе системой AuClPPh₃/AgNTf (схема 53) [58]. Раскрытие азиринового цикла в этом случае происходит не по одинарной связи N–C², а по двойной связи N=C³, в результате чего образуется сульфамидопиррол **110** с другим

расположением заместителей: заместитель при атоме C² азирина переносится в α-, а не в β-положение пиррольного цикла. Примечательно, что реакция с предшественниками азирина-2-карбоксилатов, карбоксилзамещенными винилазидами, приводит к сложным смесям продуктов.

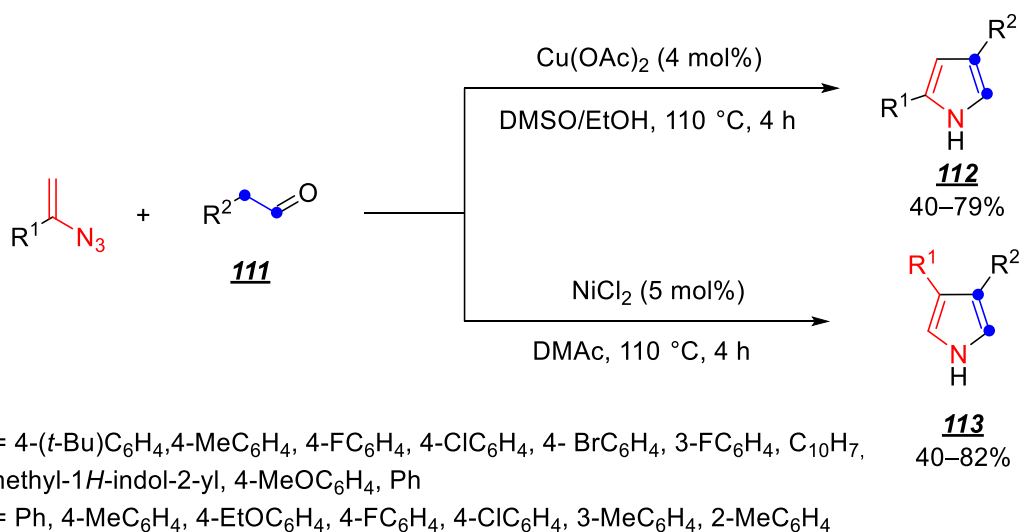
Схема 53



2.2.2.5. Реакции с карбонильными соединениями

Медь-катализируемая реакция винилазидов с альдегидами **111** приводит к образованию пиррола **112** (схема 54). При замене катализатора на Ni(II) реакция протекает по другому пути и приводит к образованию изомерного пиррола **113** [60].

Схема 54

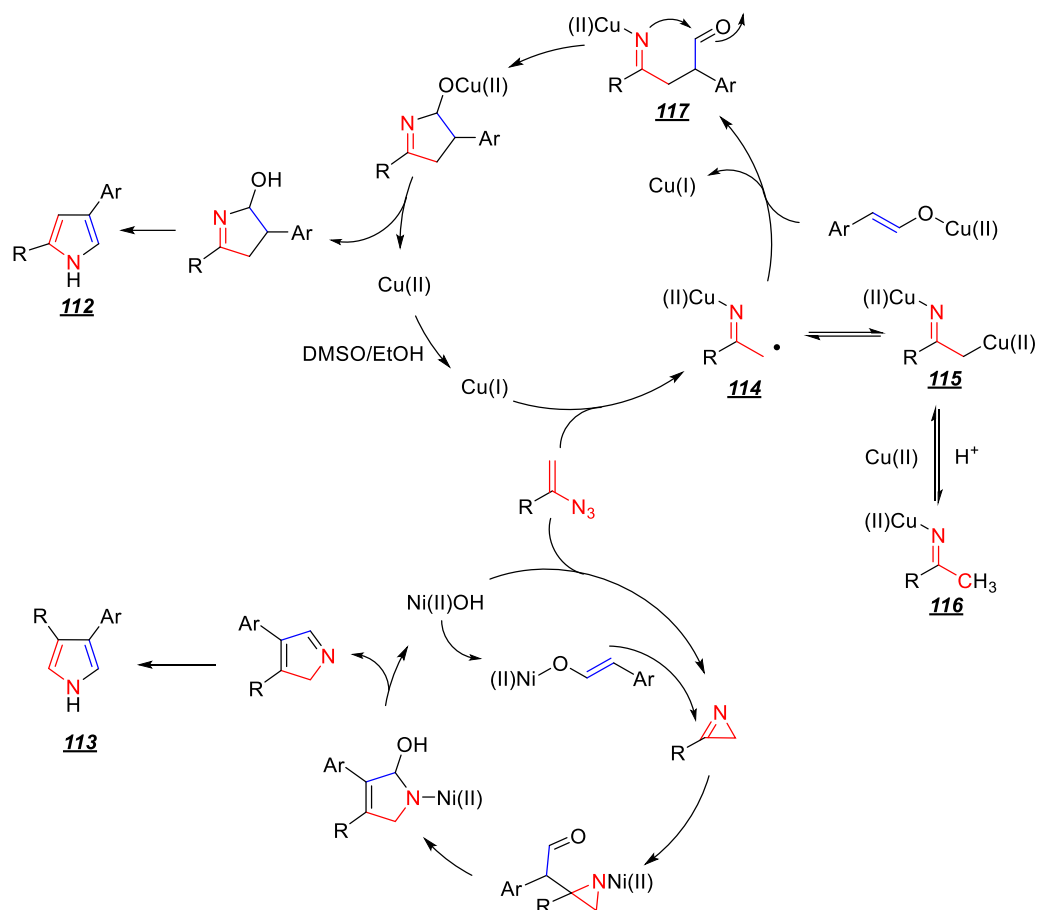


Авторы предполагают, что истинным катализатором является одновалентная медь, которая получается из двухвалентной в условиях реакции (аналогично восстановлению Cu(II) до Cu(I) в ДМФА при 90 °С, см. схему 45). На первой стадии происходит образование иминильного радикала **114**, который находится в равновесии с комплексами **115** и **116**, что подтверждается введением дейтерия в β-положение пиррола при проведении реакции в дейтерированных растворителях (схема 55). На следующей стадии комплекс **114** реагирует с енольной формой альдегида, образуя комплекс **117**.

Дальнейшая серия превращений, начинающаяся с внутримолекулярной циклизации, приводит к образованию пиррола **112**.

В случае катализа хлоридом никеля(II) реакция протекает через присоединение енольной формы альдегида по двойной связи азирина, с последующей внутримолекулярной циклизацией и дегидратацией.

Схема 55



Примечательно, что реакция с 3-нафтилазирином происходит с разрывом связи N=C³ и приводит к образованию одного и того же пиррола **118** как при катализе никелем, так и при медном катализе (схема 56).

Отправной точкой настоящего исследования послужила реакция 3-арилазиринов с diazotetramовыми и diazotetroновыми кислотами **119**, катализируемая ацетилацетонатом меди (схема 57) [19]. Помимо присоединения по связи C=O, в этом случае происходит присоединение по кратной связи диазогруппы, причем эта реакция, вероятней всего, предшествует трансформации карбонильной группы диазосоединения.

Схема 56

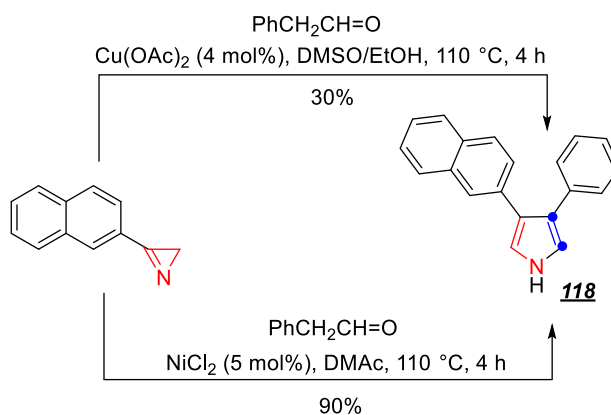
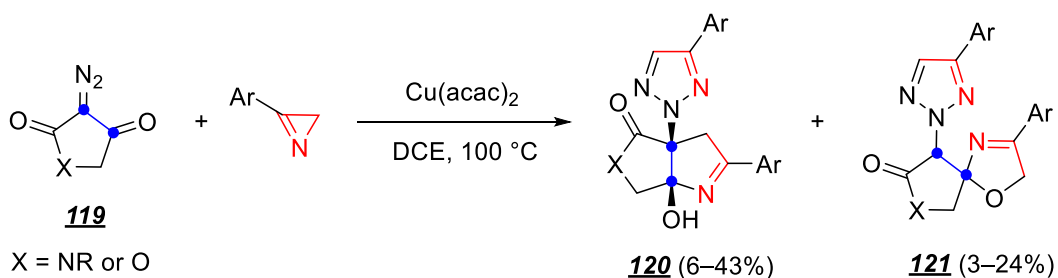
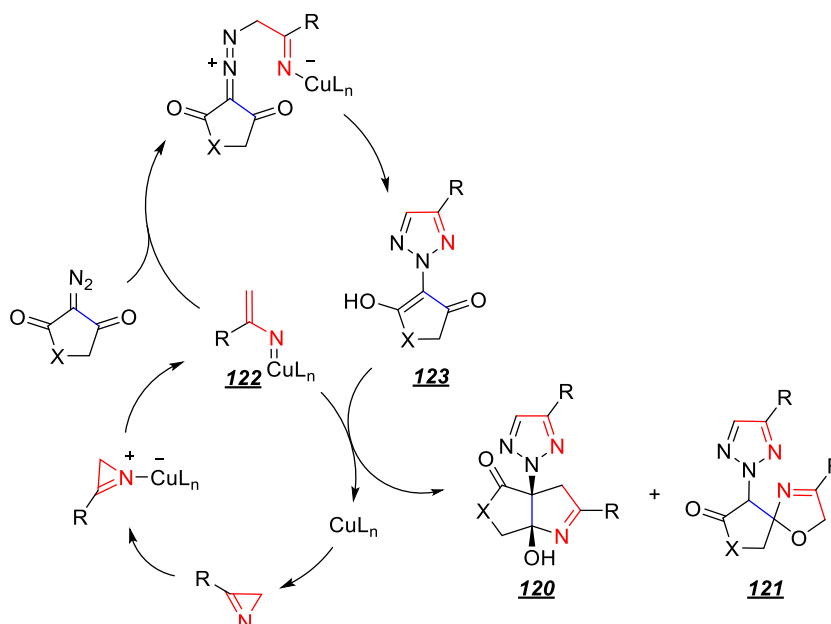


Схема 57



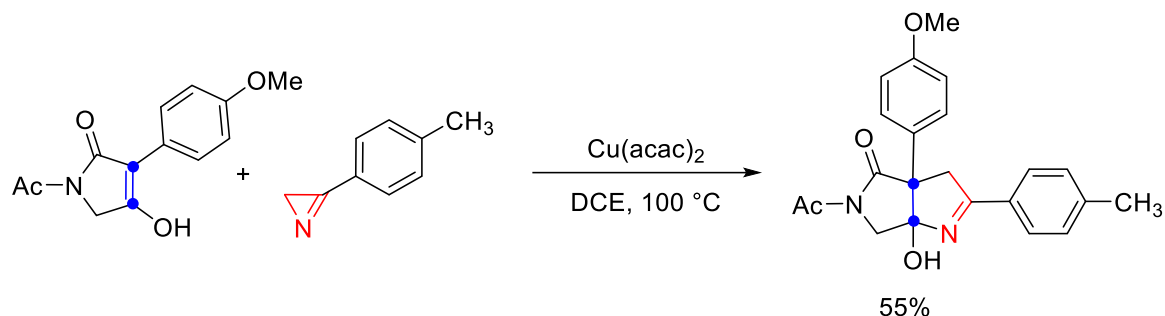
Было высказано предположение, что реакция идет через образование винилнитренового медного комплекса **122** с последующим присоединением по диазо-группе (схема 58). Образующийся при этом 1,2,3-триазол **123** претерпевает аннелирование нитреновым комплексом **122** с образованием двух изомерных продуктов: бициклического соединения **120** и спиросоединения **121**.

Схема 58



Теми же авторами на одном примере было показано, что взаимодействие замещенной тетрамовой кислоты (1-ацетил-4-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-она) и 3-(*n*-толил)-2*H*-азирина при катализе ацетилацетонатом меди приводит к образованию пирроло[3,4-*b*]пиррола с выходом 55% (схема 59).

Схема 59

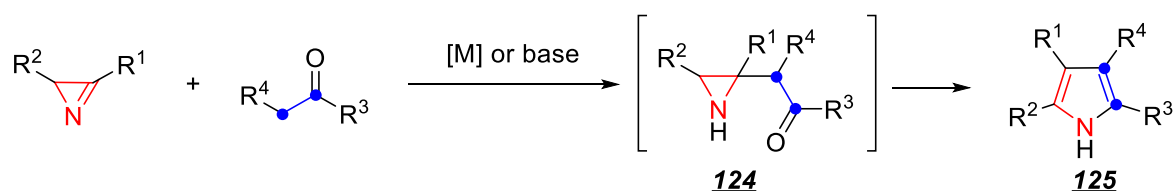


Несмотря на невысокий выход продукта реакции, этот эксперимент оказался очень важным, поскольку подтвердил принципиальную возможность использования азиринов в качестве аннелирующих агентов для формирования нового дигидропиррольного цикла, *орто*-конденсированного с пирролидиновым циклом.

2.2.2.5.1 Реакции азиринов с карбонильными соединениями с раскрытием связи $\text{N}=\text{C}^3$

Стоит отметить, что в подавляющем большинстве реакций азиринов с карбонильными соединениями, в том числе 1,3-дикарбонильными, происходит разрыв именно связи $\text{N}=\text{C}^3$, и протекают они через промежуточное образование азиридина типа **124**. Первые примеры синтеза пиррола **125** из азирина и карбонильного соединения (ацетоуксусного эфира, ацетилацетона, циануксусного эфира) при катализе $\text{Ni}(\text{acac})_2$ были опубликованы в 1977 году (схема 60) [17].

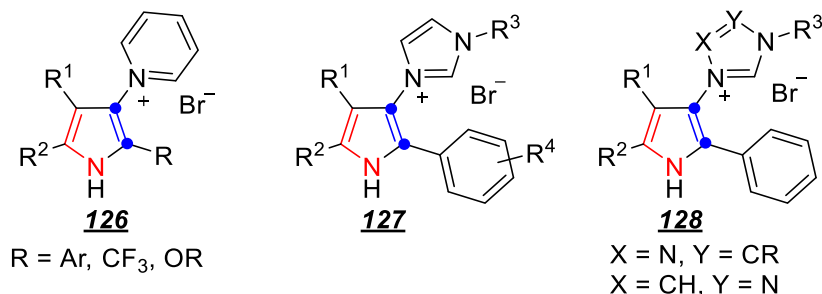
Схема 60



И ввиду гладкости протекания (отсутствия побочных продуктов и количественного выхода практически во всех случаях) данная реакция приобрела большую популярность. Она также может реализована и в условиях основного катализа, например, в случае, когда

в качестве карбонильных партнеров азиринов выступают илиды азота, в результате чего образуются пирролы **126–128** (схема 61) [61–66].

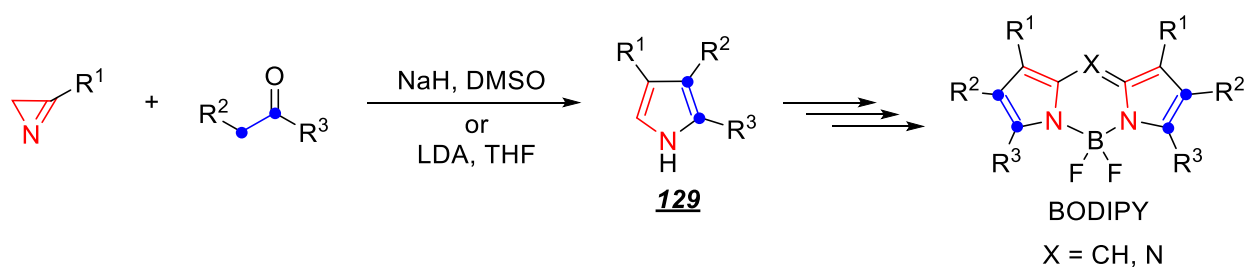
Схема 61



Хорошо известны реакции азиринов, протекающие с разрывом связи $\text{N}=\text{C}^3$, с 1,3-дикарбонильными соединениями при катализе InCl_3 [15], $\text{Co}(\text{acac})_2$ [11], NiCl_2 [14,18], β -дикетонатами меди(II) [67], $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ [13], $\text{Co}(\text{acac})_3$ [10], $\text{Cu}(\text{NTf})_2$ [16] или без катализатора [16].

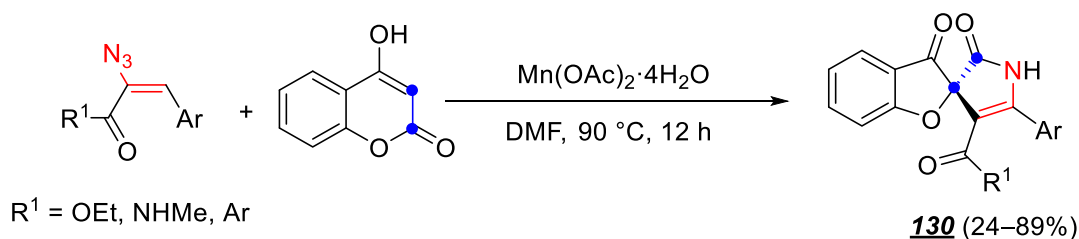
Также стоит упомянуть использование реакций 3-арил- и 3-гетарилазиринов с енолятами в синтезе 5-незамещенных пирролов **129** (схема 62). Еноляты обычно получают из кетонов в присутствии основания (NaNH или LDA). Хотя выходы в таких реакциях часто умеренные (19–77%), 5-незамещенные пирролы **129** оказались полезны для синтеза нескольких представителей BODIPY и аза-BODIPY с выдающимися флуоресцентными свойствами [68–80].

Схема 62



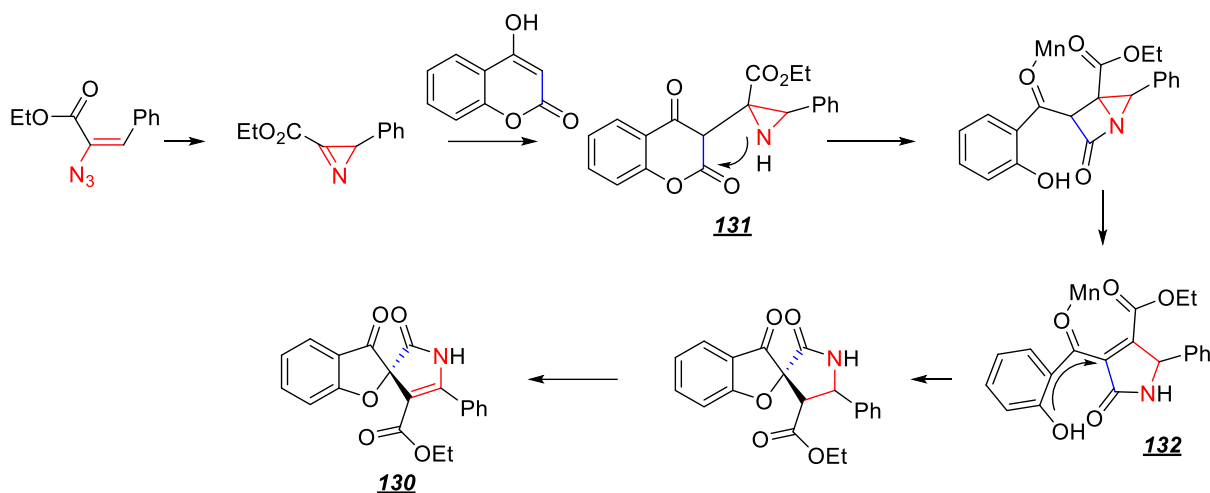
Неожиданным оказался результат образования спиро-сочлененных соединений в реакции винилазидов с 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном при катализе $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ (схема 63) [12], поскольку при использовании циклических 1,3-дикарбонильных соединений реакция азиринов во всех случаях приводила к образованию бициклических орто-конденсированных пирролов (например [10]).

Схема 63



В данном случае реакция начинается с присоединения карбонильного соединения по двойной связи азирина, генерируемого *in situ* из винилазида при нагревании, с образованием азиридина **131** (схема 64). Однако дальнейшая нуклеофильная атака происходит не по карбонильной группе, а по сложноэфирной с образованием 2*H*-пиррола **132**. Последующая циклизация и окисление приводят к спиро-конденсированному пирролу **130**.

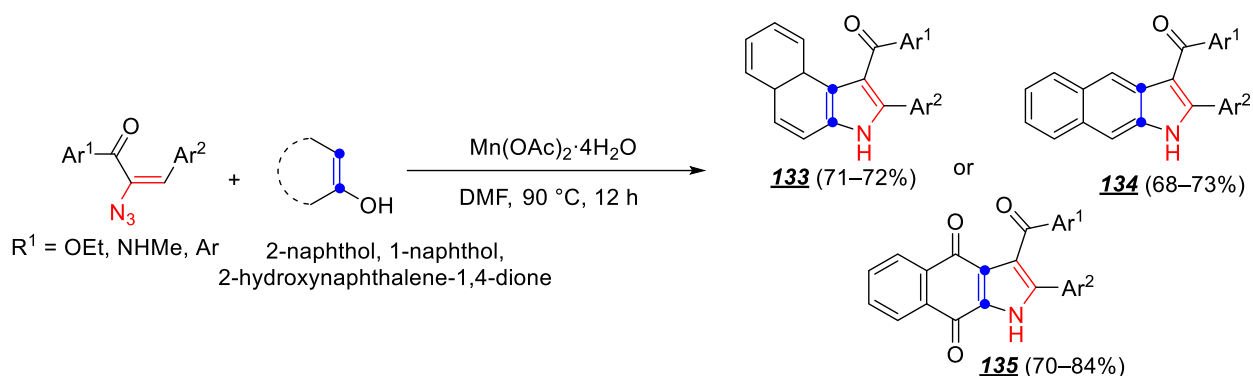
Схема 64



Отдельно стоит упомянуть реакции винилазидов с 1- или 2-нафтолом и 2-гидрокси-1,4-нафтохиноном (схема 65) [9], поскольку нафтол можно рассматривать как енол, двойная связь которой входит в состав ароматической системы. Такая реакция винилазидов протекает с образованием *орто*-конденсированных пирролов **133–135**. Предложенный авторами механизм реакции аналогичен механизмам реакции с карбонильными соединениями (например, на схеме 60).

Стоит отметить, что в реакции, представленные на схемах 63 и 65, вступают только азирины (полученные из винилазидов) с карбонильной группой в третьем положении.

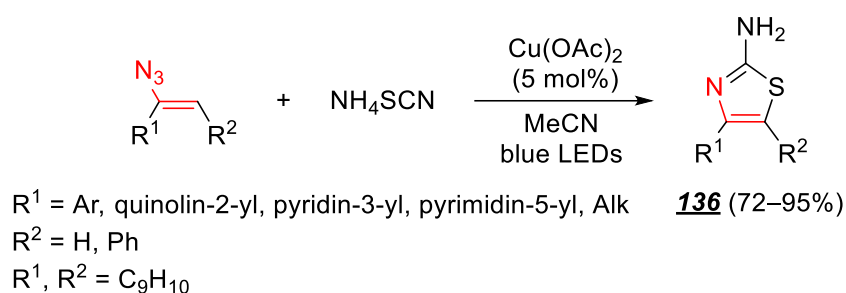
Схема 65



2.2.2.6 Родственные реакции

Еще одним примером реакции, протекающей с раскрытием азирина по одинарной связи N–C², является образование 2-аминотиазолов **136** из винилазидов и тиоцианата аммония (схема 66) [81]. Как было отмечено ранее (например, см. схему 17), винилазиды могут использоваться для получения азиринов *in situ*. Синтез с использованием готового азирина дает 2-аминотиазол с выходом таким же, как из соответствующего винилазида в тех же условиях реакции (95%). Стоит отметить, что двумя годами ранее были опубликованы примеры синтеза 2-аминотиазолов при катализе $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (или FeBr_3 , но с образованием 5-тиоциано-2-аминотиазолов) из винилазидов и тиоцианата калия, но дополнительных исследований, протекает ли данная реакция именно через азиринов, не проводилось [82].

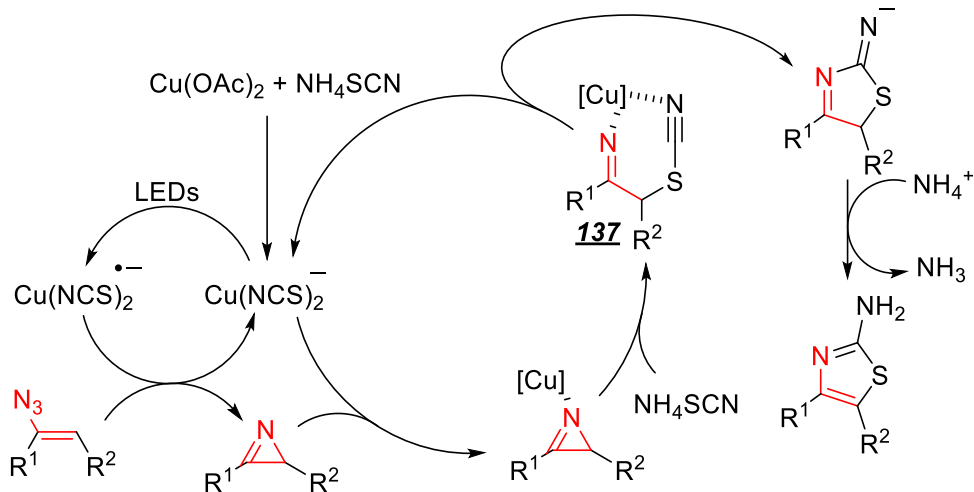
Схема 66



Авторы предлагают следующий механизм протекания этой реакции: сначала из ацетата меди и тиоцианата аммония образуется фотокатализатор $\text{Cu}(\text{NCS})_2^-$ (схема 67). Далее под действием света возбужденный $\text{Cu}(\text{NCS})_2^-$ переводит винилазид в азиринов, который претерпевает медь-катализируемое раскрытие цикла и последующую реакцию с тиоцианат анионом с образованием α -тиоцианоиминного комплекса меди(I) **137**.

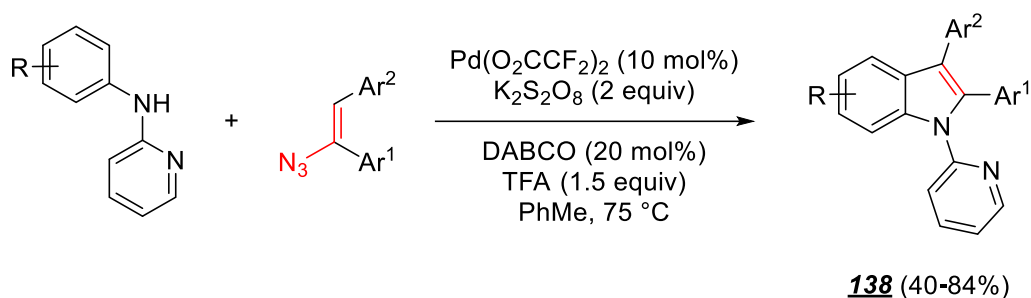
Дальнейшая нуклеофильная атака атома азота по цианогруппе приводит к образованию тиазольного цикла.

Схема 67



1-(Пиридин-2-ил)индолы **138** образуются в палладий-катализируемой реакции винилазидов с *N*-(пиридин-2-ил)анилином (схема 68) [83].

Схема 68



Авторы предполагают, что на первой стадии реакции происходит образование шестичленного палладоцикла **139** (схема 69), который принимает участие в Pd-катализируемом раскрытии азирида, образовавшегося при термоллизе винилазида. В результате образуется интермедиат **140**. Далее происходит восстановительное элиминирование с последующими внутримолекулярным нуклеофильным присоединением и деаминированием с образованием индола **138a**.

Последней из включенных в этот обзор реакцией азиринов, протекающих с раскрытием связи $\text{N}-\text{C}^2$ и последующим формированием гетероцикла, является медь(I)-катализируемая реакция винилазидов с солями арилдиазония с образованием 2*H*-триазолов **141** (схема 70) [84].

Схема 69

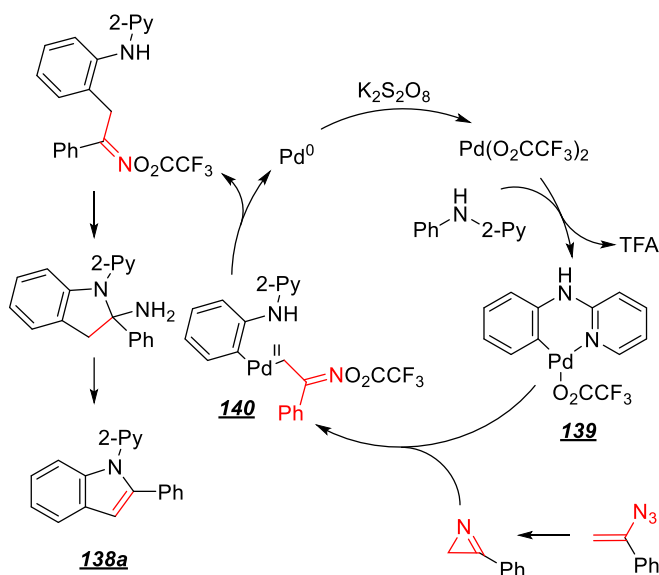
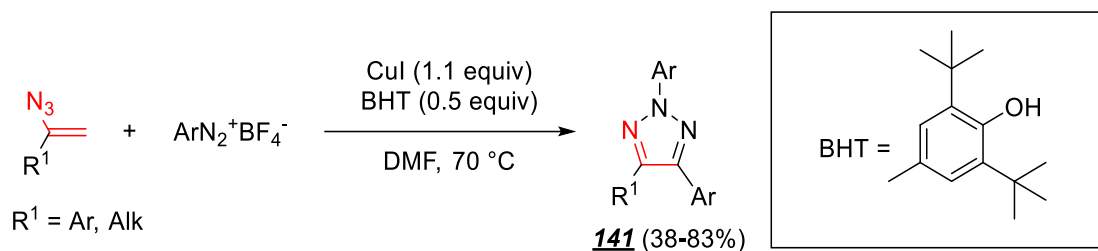
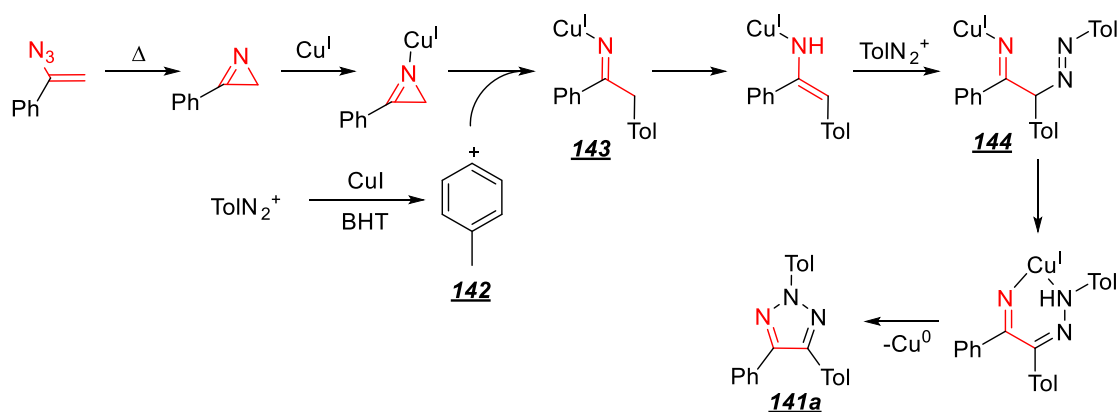


Схема 70



В целом механизм реакции схож с механизмом образования триазолов, представленных на схеме 58. На первой стадии происходит термолит винилазида, с образованием азирина (схема 71). Дальнейшее медь-катализируемое раскрытие азиринового цикла и реакции с арильным катионом **142** приводит к иминильному медному комплексу **143**. Последующая таутомеризация и присоединение арилдиазониевого катиона приводит к образованию комплекса **144**. Заканчивается реакция образованием хелата и замыканием цикла с элиминированием меди.

Схема 71



Подводя итог представленным выше литературным данным, можно отметить несколько существенных и достаточно обоснованных выводов, которые вытекают из их анализа. Первый вывод заключается в том, что наиболее характерным направлением раскрытия азиринового цикла под действием комплексов различных металлов является разрыв связи N–C², которое приводит к образованию винилнитренового комплекса. Другой важный момент состоит в том, что этот интермедиат, в целом, склонен проявлять электрофильные свойства и легко реагирует с различными электронодонорными непредельными фрагментами структуры, например, кратными связями: C=N, C=C и C≡C. В-третьих, есть все основания полагать, что, по крайней мере, некоторые из представленных выше реакций идут по радикальному механизму. И, наконец, одним из многообещающих реакционных партнеров для азиринов в условиях металло-катализа можно считать циклические енолы, информация о поведении которых в подобных реакциях к началу выполнения данного исследования практически отсутствовала. Поэтому развитие этого направления химии азиринов, а именно, их каталитических реакций с циклическими енолами как потенциального инструмента для формирования новых пирроло-конденсированных систем и явилось предметом настоящего исследования, результаты которого изложены в следующем разделе.

3. Обсуждение результатов

Как видно из литературного обзора, в большинстве случаев реакции азиринов с дикарбонильными соединениями протекают через присоединение по связи $N=C^3$ азирина, что приводит в итоге к образованию пиррольного цикла. Кроме того, межмолекулярных реакций азиринов с раскрытием трехчленного цикла по связи $N-C^2$ известно мало, поэтому вопрос о расширении круга субстратов, которые могут быть использованы в таких реакциях, является важным и актуальным.

Как уже упоминалось выше, на момент начала этой работы был известен лишь один пример реакции азирина с циклическим енолом, а именно, с 1-ацетил-3-метоксифенилтетрамовой кислотой **1a**¹ (схема 59), которая протекает с раскрытием связи $N-C^2$ [19]. Поэтому наше исследование мы начали с тетрамовых кислот **1** различной структуры и их ближайших аналогов – тетроновых **4** и тиотетроновых кислот **5**, а также их карбоцилического аналога **6** и гетероциклического аналога **7** (схема 72). Этот ряд был дополнен циклическим енолом **8**, содержащим метиленовый атом углерода при енольной связи, вместо кето-группы. Механизм данной реакции не изучался, поэтому одна из целей данной работы является – предложить наиболее адекватный механизм каталитического расширения азиринового цикла в исследуемых реакциях. Полный перечень использованных в работе циклических пятичленных енолов с указанием заместителей представлен на схеме 72.

Кроме того, список используемых енолов дополнил ряд шестичленных енолов **9–17** (схема 73), включающий в себя как карбоциклические, так и гетероциклические производные с одним или двумя атомами кислорода или азота в цикле и отличающиеся друг от друга отсутствием или наличием карбонильной группы, а также ее положением в цикле.

¹ Данный раздел имеет свою нумерацию соединений жирными некурсивными арабскими цифрами.

Схема 72

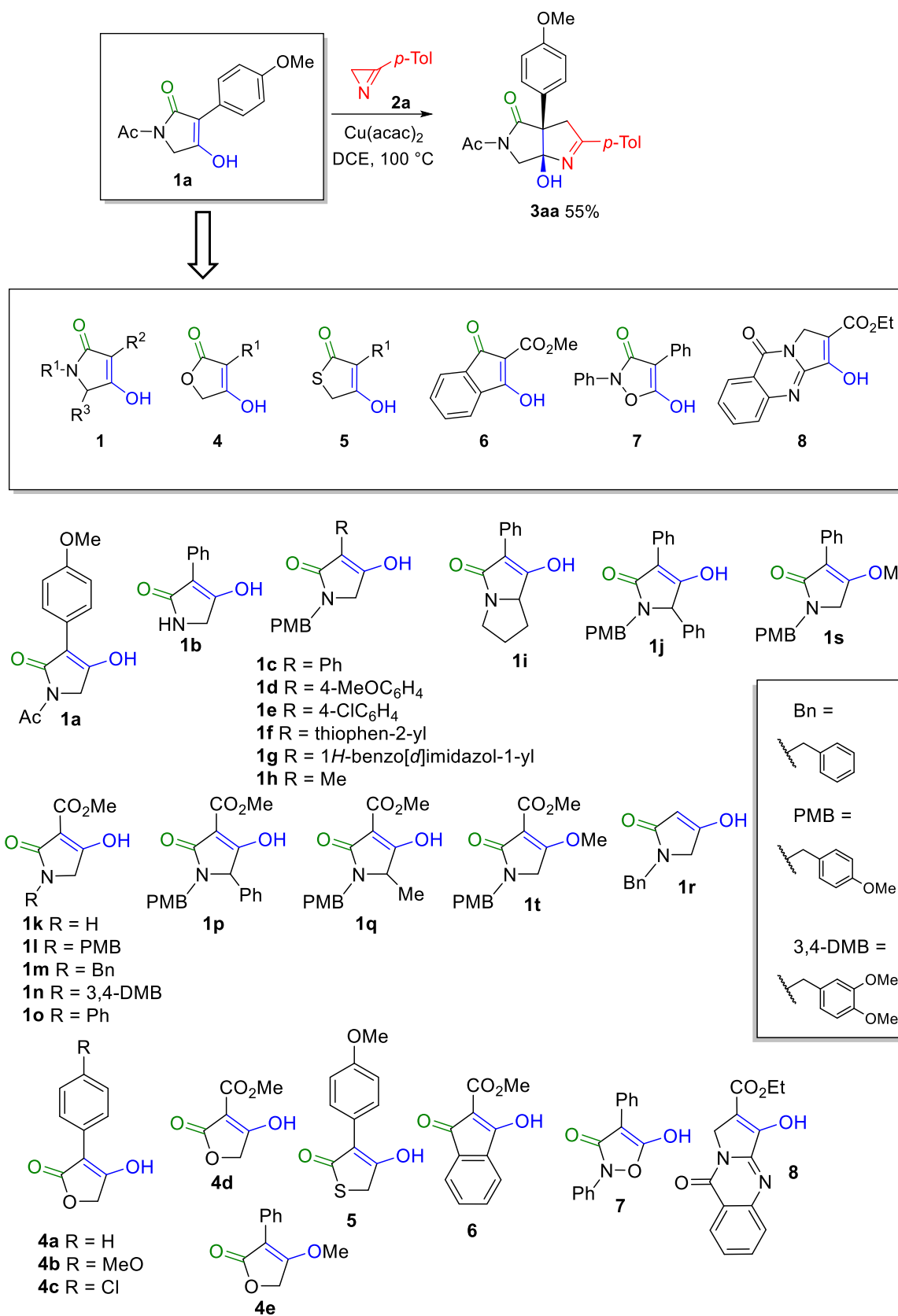
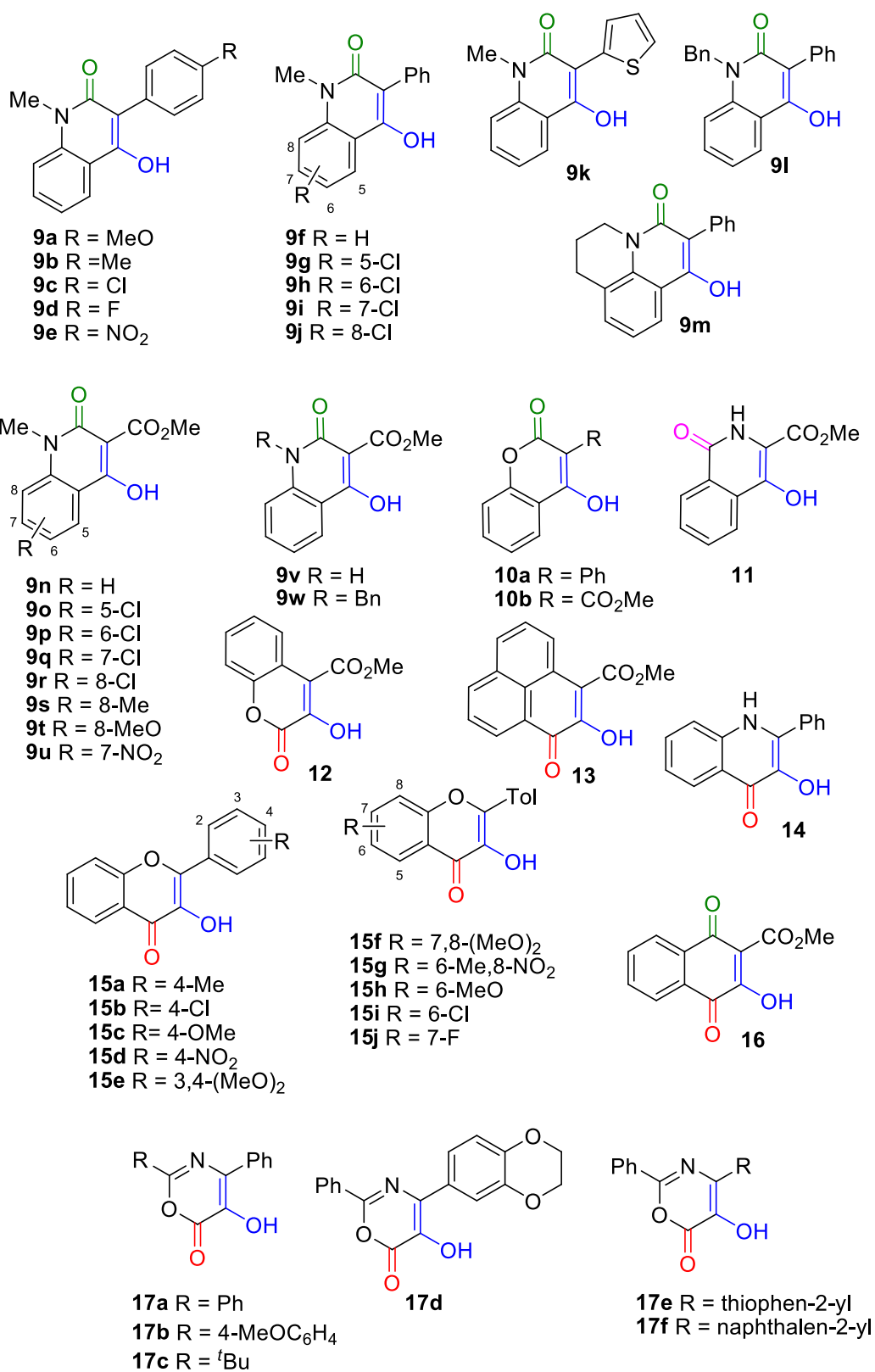
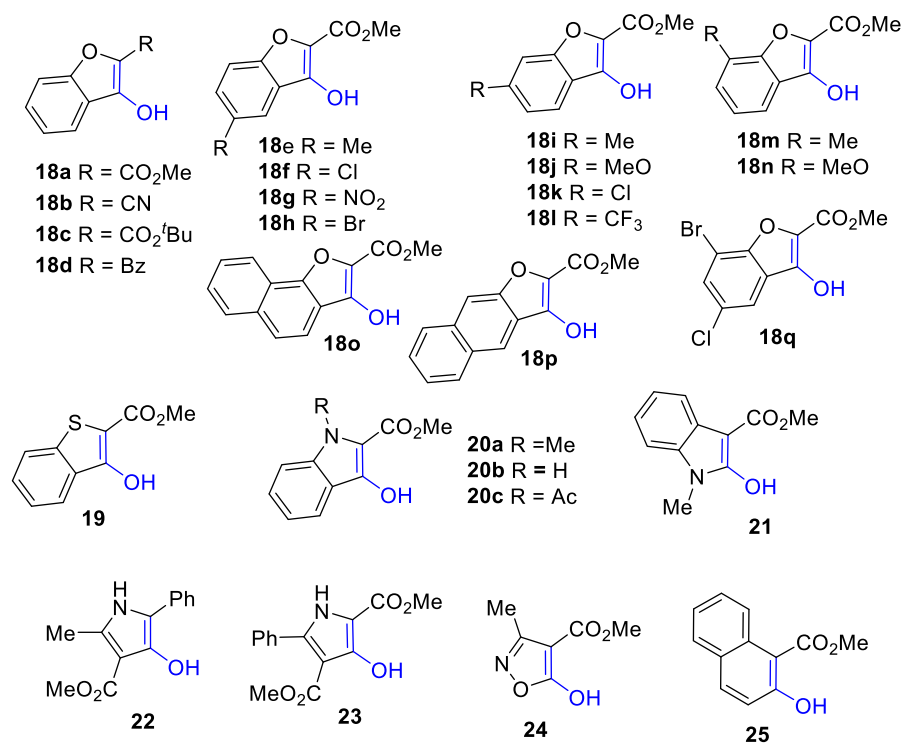


Схема 73



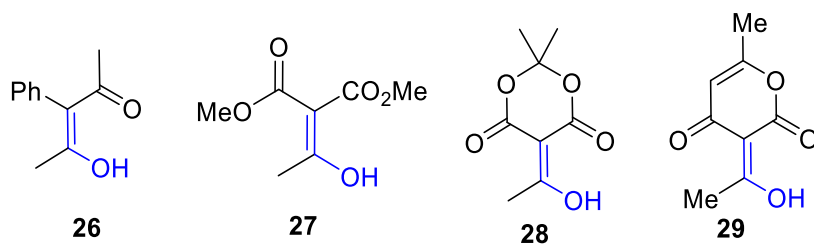
Третий ряд субстратов объединил соединения **18–25** (схема 74), формально содержащие енольный фрагмент, двойная связь которого входит в состав ароматической системы.

Схема 74



И, наконец, в последнем ряду, ряду сравнения, представлены субстраты, в которых енольная двойная связь не входит в циклическую систему. К ним относятся ациклические енолы **26,27** (схема 75) и гетероциклы **28,29** с экзоциклической двойной связью.

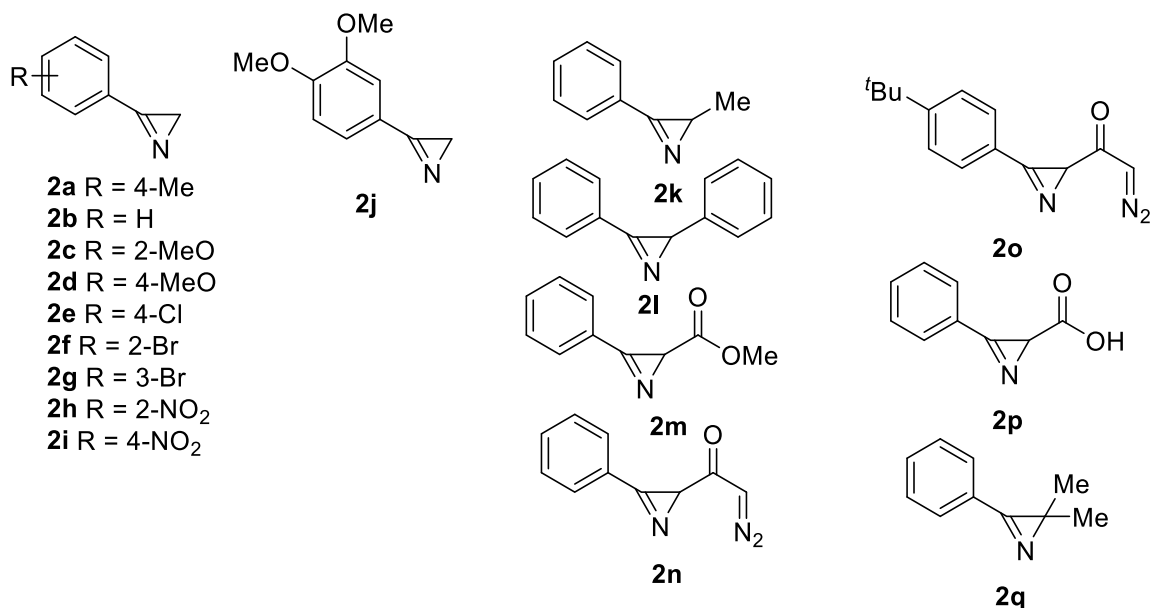
Схема 75



Для изучения аннелирования циклических енолов был выбран ряд азиринов в качестве аннелирующих агентов, включающий монозамещенные азирины **2a–j** с различным характером замещения в ароматическом кольце, 2,3-дизамещенные азирины **2k–p** и тризамещенный азирин **2q** (схема 76). Для 2,3-дизамещенных азиринов **2n,о**, содержащих диазогруппу, был разработан оригинальный метод синтеза. Поскольку эти соединения ранее не были описаны, то возможность их не только получения, но и самого существования при нормальных условиях находилась под вопросом. Помимо этого, был

разработан метод синтеза азиринов-2-карбоновых кислот, в частности азирина **2p**, ни одной реакции которых на момент начала работы не было известно.

Схема 76



Предполагалось, что выбор серии этих соединений позволит получить как можно более полную информацию о зависимости «строение – реакция» для азиринов в присутствии комплексов металлов.

3.1. Синтез исходных соединений

3.1.1. Синтез енолов

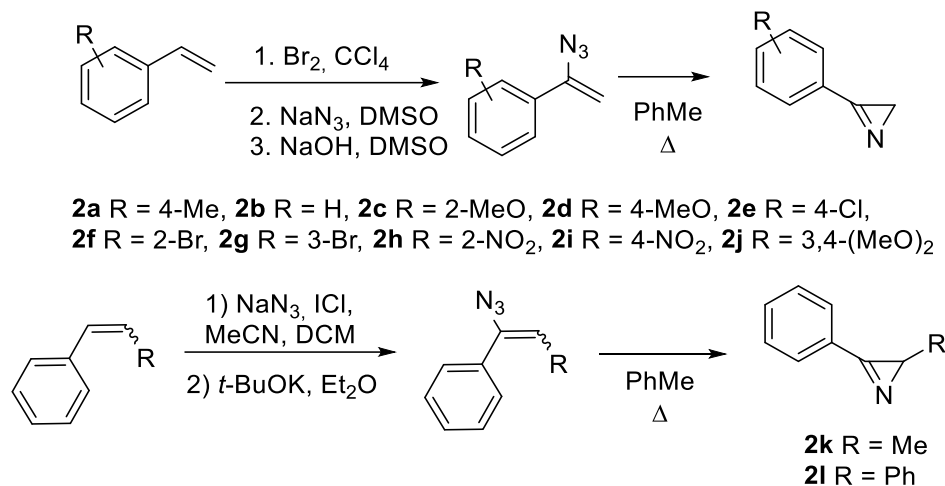
Синтезы енолов **1a** [19], **1b–f** [85], **1g,h** [86], **1i,j** [87], **1k–q,o** [88], **1r** [89], **1s,t** [90], **4a–c** [91], **4d** [92], **4e** [93], **5** [94], **6** [95], **7** [96], **8** [97], **9a–l** [98], **9m** [99], **9n–w** [100], **10a** [101,102], **10b** [103], **11** [104,105], **12** [106,107], **13** [108], **14** [109], **15a–j** [110], **16** [111], **18a,c,e–q**, **19** [112], **18b** [113], **18d** [114], **20a–c** [115], **21** [116], **22** [117], **24** [118], **25** [119,120], **26** [121], **27** [122], **28** [123], были осуществлены по известным методикам для известных веществ или по аналогичным для неописанных ранее. Енолы **17a–f**, **23** были синтезированы в рамках параллельной работы ([124] и [125] соответственно) и использовались в готовом виде. Енол **29** является коммерчески доступным соединением. Схемы синтезов енолов и детали синтезов приведены в экспериментальной части работы на стр. 114.

3.1.2. Синтез азиринов

3.1.2.1. Синтез азиринов 2a–m,q

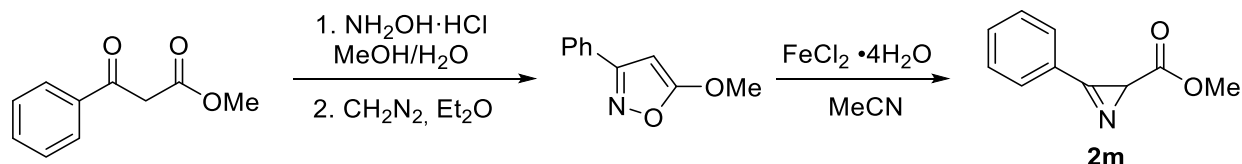
3-Арилазирины **2a–j** [126] и 2,3-дизамещенные азирины **2k,2l** [127] получали по известным методикам термолизом винилазидов, которые, в свою очередь, синтезировали из стиролов (схема 77).

Схема 77



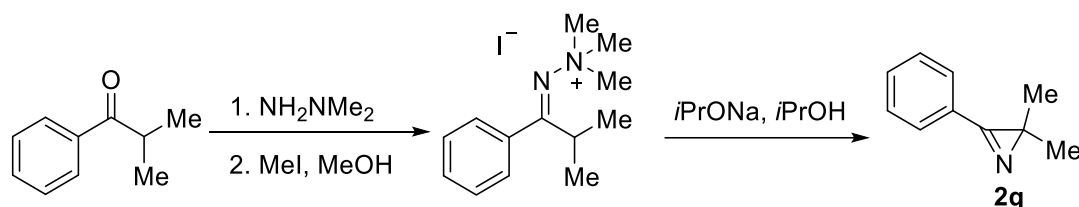
Азиринкарбоксилат **2m** был получен в три стадии из метилбензоилацетата, гидрохлорида гидроксилamina и диазометана (схема 78) [128].

Схема 78



2,2-Диметилзамещенный азирин **2q** был получен в три стадии из изобутирофенона (схема 79) [129].

Схема 79

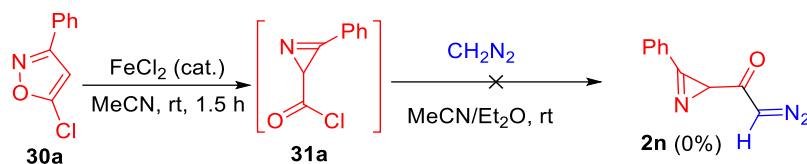


3.1.2.2. Синтез диазоацетилазиринов 2n,o,r–y [18]

Азирины, содержащие диазоацетильную группу, неизвестны. Для их получения нами было опробовано несколько методик. Далекo не все они оказались успешными. Например, однореакторный синтез диазоацетилазирина **2n** из 5-хлоризоксазола **30a** через

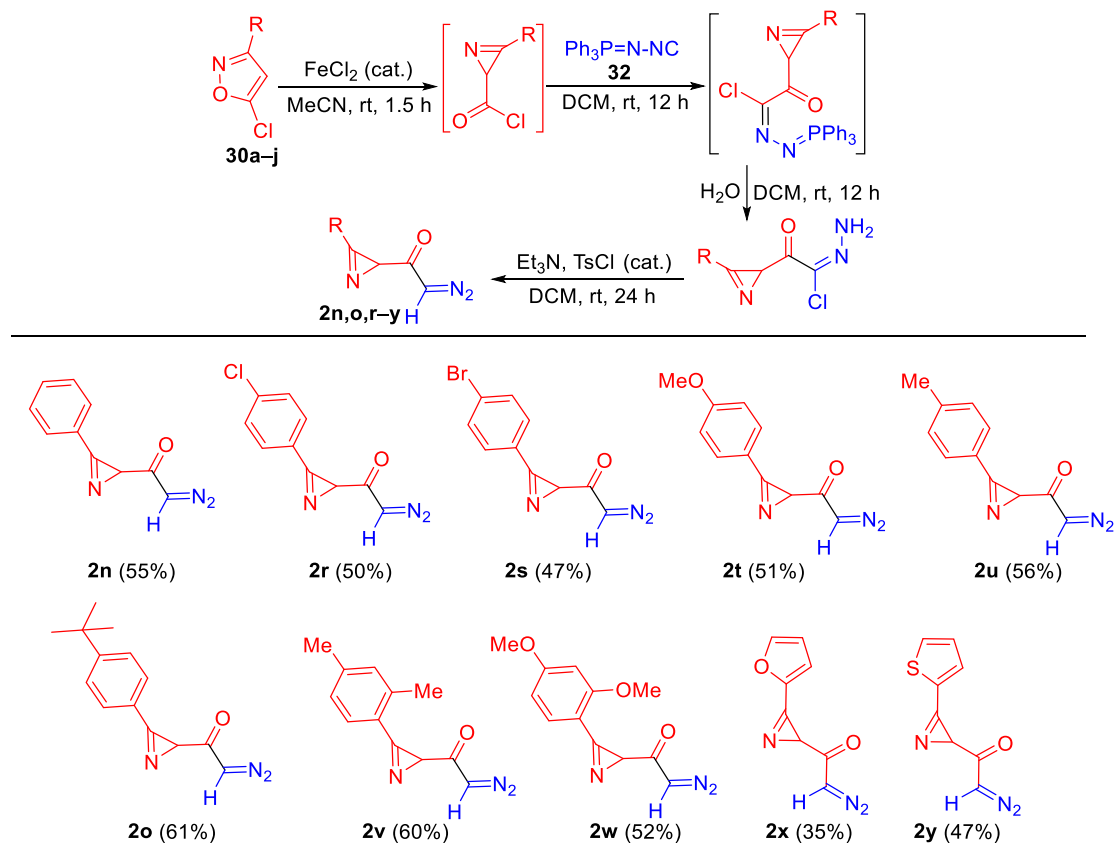
получаемые *in situ* хлоркарбонилазирины **31a** с использованием диазометана не дал желаемого результата (схема 80).

Схема 80



Поэтому был выбран альтернативный метод, с использованием *N*-изоцианотрифенилиминофосфорана **32** (схема 81). Эффективность разработанной двухстадийной методики продемонстрирована синтезом десяти 2-(диазоацетил)азиринов.

Схема 81



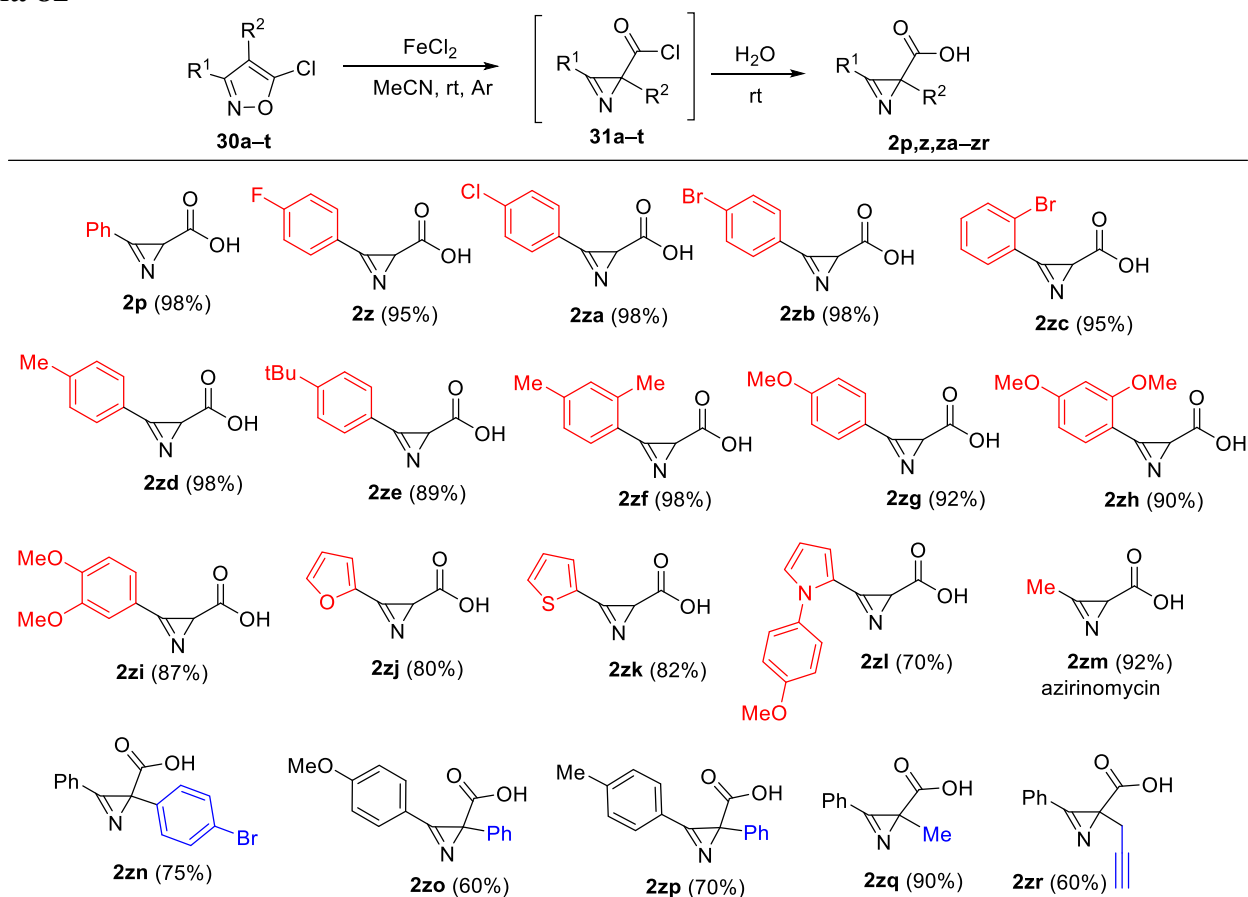
3.1.2.3. Синтез азиринов-2-карбоновых кислот **2p,z,za-zr**² [130]

Единственным известным методом синтеза азиринов-2-карбоновых кислот является щелочной гидролиз их сложных эфиров. Этим методом удалось синтезировать две

² Для обозначения соединений, следующих за соединением **2z**, использована двухбуквенная система: **2za**, **2zb**, **2zc** и т.д.

кислоты с выходом 55–85% [131,132]. Поскольку эта методика подразумевает использование сильно щелочной среды, несовместимой со многими функциональными группами, а также хроматографии на стадии очистки продукта реакции, мы задались целью разработать способ, лишенный этих недостатков. Одним из решений проблемы мог бы стать упомянутый выше подход к производным азиринов-2-карбоновых кислот, а именно изоксазол-азириновая изомеризация. Действительно, нам впервые удалось реализовать двухстадийный одnoreакторный синтез 3-моно- и 2,3-дизамещенных азиринов-2-карбоновых кислот изомеризацией 5-хлоризоксазолов **30**, катализируемой FeCl_2 , с последующим гидролизом образовавшегося азиринов-2-карбонилхлорида **31** (схема 82). Эффективность и общность метода были продемонстрированы синтезом 20 кислот, причем только в случае кислоты **2zl** пришлось прибегнуть к очистке продукта хроматографическим методом.

Схема 82

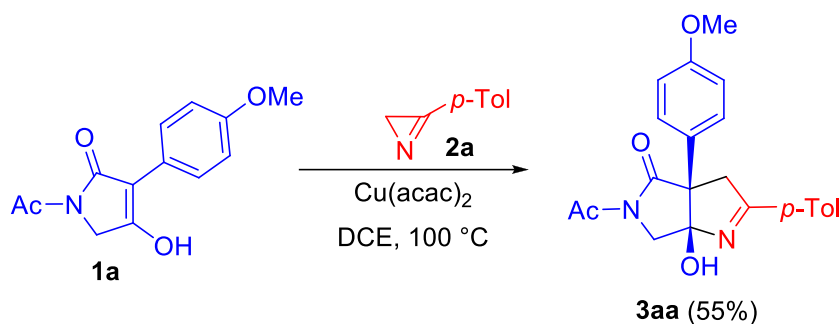


3.2. Реакции азиринов с тетрамовыми кислотами [133]

3.2.1. Оптимизация условий реакции

Как уже отмечалось в литературном обзоре, в работе [19] на единичном примере было показано, что реакция тетрамовой кислоты **1a** с 3-(*n*-толил)азирином (**2a**) в присутствии каталитических количеств ацетилацетоната меди в дихлорэтано при 100 °С приводит к образованию бициклического продукта **3aa**³ (схема 83).

Схема 83

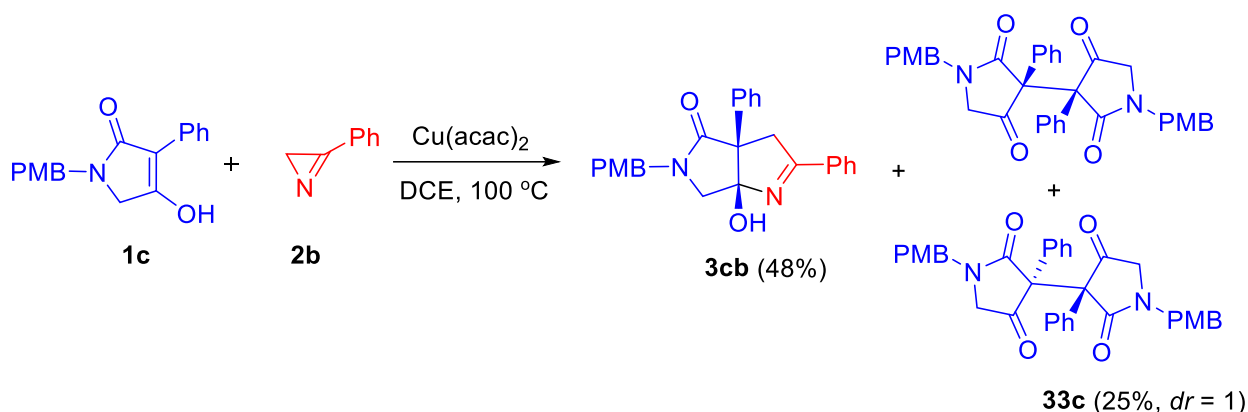


Детальное исследование этой реакции мы начали с поиска оптимальных условий ее проведения, используя в качестве модельных соединений енол **1c** и 3-фенилазирин (**2b**). Нагревание смеси енола **1c** и азирина **2b** в условиях, использованных в упомянутой выше работе ($\text{Cu}(\text{acac})_2$, DCE, 100 °С), дало ожидаемый продукт **3cb** (схема 84), который был выделен с выходом 48%. Анализ реакционной смеси методом ЯМР показал, что наряду с соединением **3cb** в реакции образуется побочный продукт **33c**, представляющий собой смесь двух диастереомеров в соотношении 1 : 1. Впоследствии оба изомера были выделены в чистом виде с помощью колоночной хроматографии.

Структура соединений **3cb** и **33c** была установлена на основе данных ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии ESI. Так, в масс-спектрах изомеров **33c** содержится пик молекулярных ионов $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 589.2342$, соответствующий удвоенной массе тетрамовой кислоты, исключая два атома водорода. В спектре ЯМР ^1H исходной тетрамовой кислоты **1c** сигналы двух CH_2 групп представляют собой синглеты, а в спектрах каждого из изомеров **33c** – дублеты дублетов, что свидетельствует в пользу появления асимметрического атома углерода в молекуле.

³ В обозначении соединений **3** первая буква обозначает тетрамовую кислоту, вторая – азирин.

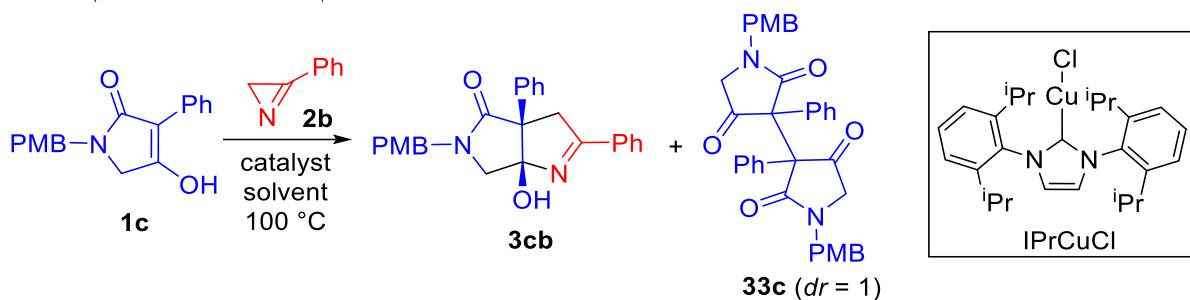
Схема 84



В спектре ЯМР ^{13}C сигнал атома углерода C^3 тетрамовой кислоты находится при 105.2 м. д., а соответствующий ему сигнал соединения **33c** значительно сдвинут в сторону сильного поля (62.0 м. д. для одного и 61.5 м. д. для другого изомера), что говорит об изменении характера гибридизации атома углерода с sp^2 на sp^3 . В то же время вместо сигнала 167.2 м. д. атома углерода C^4 тетрамовой кислоты **1c** в соединении **33c** появились сигналы в слабом поле: 199.7 м. д. для одного и 203.8 м. д. для другого изомера, что говорит о появлении в соединении **33c** кетонной карбонильной группы. Остальные сигналы в спектрах ЯМР ^{13}C тетрамовой кислоты **1c** и диастереомеров **33c** очень близки.

С целью снижения доли побочного продукта **33** были проведены эксперименты по оптимизации условий проведения этой реакции. Было протестировано несколько растворителей (ацетон, ТГФ, MeOH) и обнаружено, что катализ $\text{Cu}(\text{acac})_2$ в MeOH дает меньше побочного продукта при наибольшей скорости реакции. В качестве катализаторов были опробованы различные соединения переходных металлов, отличающиеся как металлоцентром, так и его окружением (табл. 1).

Методом спектроскопии ЯМР ^1H был проведен анализ реакционных смесей, полученных из енола **1c** и азирина **2b** при катализе соединениями Fe(III), Ni(II), Co(III), Cu(I) и Rh(II). $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ не проявил каталитической активности в данной реакции, тогда как все протестированные соединения меди показали каталитическую активность. Среди медных катализаторов был выбран N-гетероциклический карбеновый комплекс меди(I) (IPrCuCl), поскольку в его присутствии (5 мол%) удалось получить наибольшее соотношение **3cb** : **33c**. Снижение температуры реакции до $60\text{ }^\circ\text{C}$ привело к увеличению количества побочного соединения **33c**.

Таблица 1. Оптимизация синтеза **3cb**^a

№	Катализатор	мол%	Растворитель	Соотношение 3cb : 33c ^b
1	Cu(acac) ₂	5	DCE	1.8 : 1 (46) ^c
2	Cu(acac) ₂	5	MeOH	2.4 : 1
3	CuI	5	MeOH	0.5 : 1
4	[Cu(NCMe) ₄][PF ₆]	5	MeOH	2.6 : 1
5	[Cu(NCMe) ₂ (PPh ₃) ₂][BF ₄]	5	MeOH	4.3 : 1
6	CuC≡CPh	5	MeOH	11 : 1 (72) ^c
7	IPrCuCl	5	MeOH	12 : 1 (84) ^c
8	IPrCuCl	2.5	MeOH	8.1 : 1
9	IPrCuCl	1	MeOH	7.4 : 1
10	IPrCuCl	0.1	MeOH	2.2 : 1
11	IPrCuCl	5	MeOH	2.7 : 1 ^d
12	Fe(acac) ₃	5	MeOH	< 0.3 : 1
13	Ni(acac) ₂	5	MeOH	< 0.3 : 1
14	Co(acac) ₃	5	MeOH	< 0.3 : 1
15	Rh ₂ (OAc) ₄	5	MeOH	–

^a Условия реакций: **1c** (0.1 ммоль), **2b** (0.16 ммоль), катализатор, растворитель (1.5 мл), 10 мин, 100 °C. ^b Соотношение определено с помощью ¹H ЯМР спектроскопии. ^c Препаративный выход **3cb**. ^d 60 °C, 50 мин.

Нужно отметить, что IPrCuCl-катализируемая реакция наблюдается даже при комнатной температуре, однако идет очень медленно и сопровождается образованием большого числа побочных продуктов. Без катализатора реакция не идет.

Было установлено, что при нагревании азирина **2b** в присутствии IPrCuCl в течение 10 мин происходит его частичное разложение, поэтому для полной конверсии енола азирина приходится брать в избытке. Были проведены эксперименты по оптимизации соотношения исходных соединений и обнаружено, что наибольший выход целевого продукта **3cb** достигается при соотношении **2a/1c** 1.6 : 1. Общая концентрация реагентов в растворе слабо влияет на выход продукта **3**. Нужно отметить, что тетрамовые кислоты **1** обладают довольно низкой растворимостью, поэтому реакцию лучше проводить на

уровне предела их растворимости в метаноле при 100 °С. Из серии экспериментов с контролем с помощью ЯМР ^1H спектроскопии было показано, что реакция дает наилучшие выходы при концентрации тетрамовой кислоты 20 мг/мл.

Таким образом, были найдены оптимальные условия проведения реакции: температура 100 °С, растворитель MeOH, катализатор IPrCuCl (5 мол%).

3.2.2. Синтез производных пирролопирролов **3**

На примере реакций 3-(*n*-толил)азирина (**2a**) с рядом тетрамовых кислот **1** было исследовано влияние их строения на ход процесса (табл. 2). Реакции *N*-незамещенных тетрамовых кислот **1b,1k** с азирином **2a**, проведенные в оптимизированных условиях, дали продукты аннелирования **3** с выходами соответственно 46% и 87% (табл. 2, эксп. 2 и 12). Тетрамовые кислоты с азотом, блокированным защитной группой бензильного типа, дают стабильные выходы продукта от хороших до высоких (табл. 2, эксп. 3–8,12–15,17). К сожалению, попытки получить *N*-*H* бициклический продукт **3ba** из **3ca** путем снятия PMB-защиты с помощью кипячения в трифторуксусной кислоте или действием церий-аммоний нитрата к успеху не привели. Также была успешно воспроизведена в новых условиях литературная реакция тетрамовой кислоты **1a** с азирином **2a** [19], причем выход соединения **3aa** удалось повысить с 55 до 80% (табл. 2, эксп. 1). В этой реакции также было зафиксировано образование в незначительных количествах продуктов окислительного гомосочетания тетрамовой кислоты типа **33**.

В целом, реакции тетрамовых кислот со сложноэфирной группой при атоме C^3 (заместитель R^3) с азирином **2a** протекают с более высокими выходами аддуктов **3** (79–97%, табл. 2, эксп. 11–17), по сравнению с 3-арилзамещенными кислотами (46–88%, табл. 2, эксп. 1–5,9). Это связано с тем, что в реакциях 3- CO_2Me -замещенных тетрамовых кислот побочные продукты типа **33** не образуются. Примечательно, что реакции таких тетрамовых кислот протекают с высокими выходами и при катализе ацетилацетонатом меди(II). Например, соединение **3la** было получено из тетрамовой кислоты **1l** и азирина **2a** при катализе $\text{Cu}(\text{acac})_2$ с выходом 80%. Строение соединения **3la** было подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

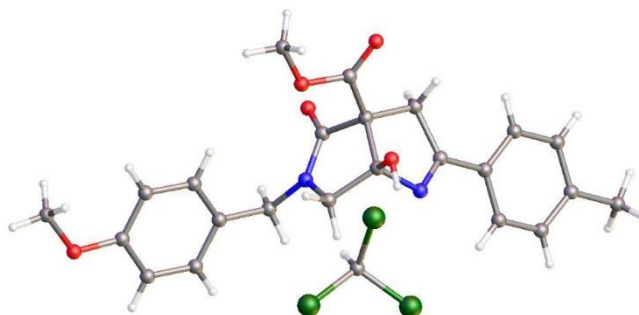
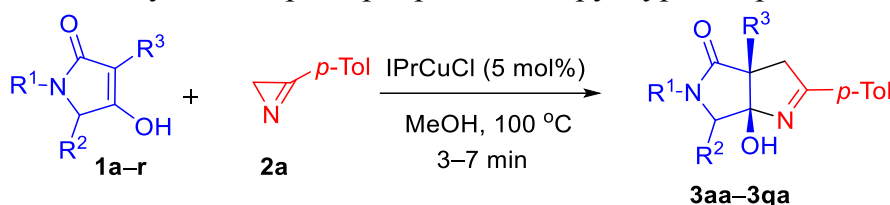


Рис. 1. Структура соединения **3la** по данным PCA (CCDC 1061210)

Наличие алкильного заместителя при атоме углерода C³ (табл. 2, эксп. 8) или ароматического заместителя на атоме азота (табл. 2, эксп. 15) не изменяет хода реакции, которая приводит к образованию пирролопирролов **3ha** и **3oa** с выходами 40 и 79%, соответственно.

Таблица 2. Выходы аддуктов **3** при варьировании структуры тетрамовой кислоты ^a

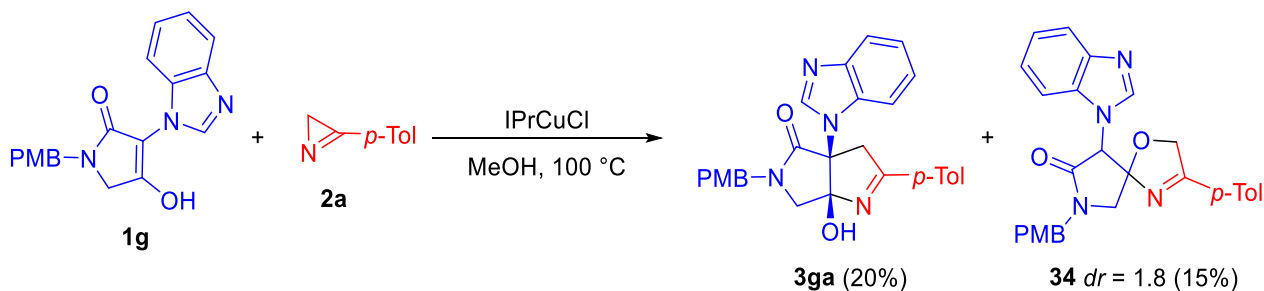


№	Тетрамовая кислота	R ¹	R ²	R ³	Выход 3 , %
1	1a	Ac	H	4-MeOC ₆ H ₄	80 (3aa)
2	1b	H	H	Ph	46 (3ba)
3	1c	PMB	H	Ph	78 (3ca)
4	1d	PMB	H	4-MeOC ₆ H ₄	66 (3da)
5	1e	PMB	H	4-ClC ₆ H ₄	88 (3ea)
6	1f	PMB	H	2-тиенил	46 (3fa)
7	1g	PMB	H	1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил	20 (3ga)
8	1h	PMB	H	Me	40 (3ha)
9	1i	-(CH ₂) ₃ -		Ph	62 ^b (3ia)
10	1j	PMB	Ph	Ph	0 (3ja)
11	1k	H	H	CO ₂ Me	87 (3ka)
12	1l	PMB	H	CO ₂ Me	91 (3la)
13	1m	Bn	H	CO ₂ Me	90 (3ma)
14	1n	3,4-DMB	H	CO ₂ Me	97 (3na)
15	1o	Ph	H	CO ₂ Me	79 (3oa)
16	1p	PMB	Ph	CO ₂ Me	0 (3pa)
17	1q	PMB	Me	CO ₂ Me	84 ^c (3qa)
18	1r	Bn	H	H	0 (3ra)

^a Условия реакций: **1** (0.2 ммоль), **2a** (0.32 ммоль), IPrCuCl (0.01 ммоль), MeOH (3 мл), 100 °C. ^b *dr* = 4.5. ^c *dr* = 1.4.

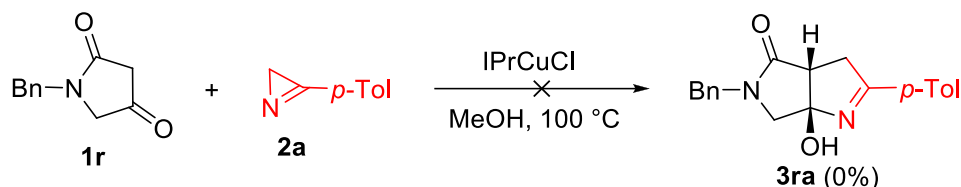
В реакции с 3-(2-тиенил)замещенной тетрамовой кислотой **1f**, выход бициклического продукта составил, к сожалению, всего 46%. Неоднозначно идет реакция с тетрамовой кислотой **1g**, содержащей бензимидазолильную группу (схема 85, табл. 2, эксп. 7). В её реакции с азирином **2a** помимо пирролопиррола **3ga** был выделен спирооксазолин **34**, продукт формального присоединения азирина по связи C=O кето-формы тетрамовой кислоты **1g** (схема 85). По всей видимости, образование таких спироаддуктов характерно именно для тетрамовых кислот с азотистыми заместителями при атоме C³. Действительно, аналогичные спиросоединения с триазиолильным заместителем были выделены ранее в реакциях генерированных *in situ* 2-триазиолил-замещённых тетрамовых кислот с 3-арилазиринами (схема 57). Ни в одной из реакций тетрамовых кислот с C-заместителем при C³ образования циклоаддута по C=O связи зарегистрировано не было.

Схема 85



Тетрамовая кислота **1r**, не имеющая заместителей при атоме углерода C³ (схема 86), также вступает в реакцию с азирином **2a**, но дает сложную смесь неидентифицируемых продуктов. Этот результат может быть связан как с неблагоприятным положением кето-енольного равновесия в исходном соединении, так и с особенностью механизма реакции (см. раздел 3.2.3, стр. 63), в котором замещение у атома C³ имеет принципиальное значение.

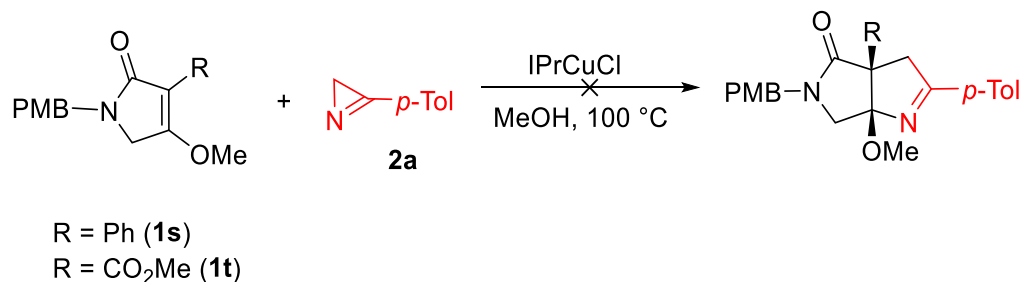
Схема 86



Замена гидроксигруппы на метокси-группу в тетрамовой кислоте полностью пассивирует ее по отношению к азирину в условиях Cu(I)-катализа. Было показано, что *O*-метилированные тетрамовые кислоты **1s** и **1t** с заблокированными гидроксильными

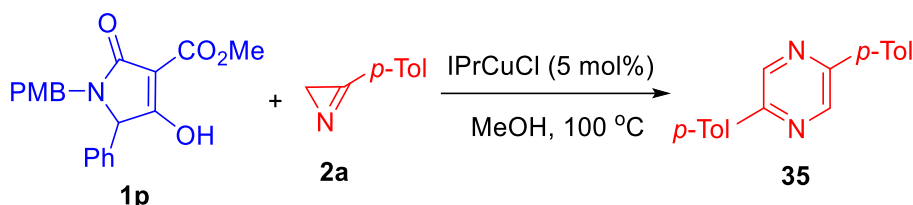
группами неактивны по отношению к азирину **2a** и выделяются из реакционной смеси в неизменном виде (схема 87).

Схема 87



Введение объемного фенильного заместителя в положение 5 тетрамовой кислоты препятствует образованию бициклических продуктов **3** (табл. 2, эксп. 10,16). Реакция 3,5-дифенилзамещенной тетрамовой кислоты **1j** с азирином **2a** привела к сложной смеси продуктов. В случае тетрамовой кислоты **1p** реакция протекает очень медленно, и после получасового нагревания продукты типа **3** были обнаружены методом ЯМР ¹H лишь в следовых количествах (схема 88). Из реакционной смеси удалось выделить только продукт димеризации азирина, 2,5-ди-*n*-толилпиразин **35**. Образование подобных соединений из азиринов в присутствии соединений переходных металлов было отмечено в литературном обзоре (схема 25).

Схема 88



При замене фенильного заместителя при атоме C⁵ тетрамовой кислоты на менее объемный, метильный заместитель, реакция протекает обычным образом. Так, из тетрамовой кислоты **1q** и азирина **2a** с выходом 84% был получен продукт аннелирования **3qa** в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1.4 : 1 (табл. 2, эксп. 17).

Реакция тетрамовой кислоты **1i** с азирином **2a** привела к образованию трициклического продукта аннелирования **3ia** в виде двух диастереомеров в соотношении 4.5 : 1 с суммарным выходом 62% (схема 89, табл. 2, эксп. 9). Оба изомера были выделены в чистом виде методом колоночной хроматографии. Структура соединений была установлена с помощью 2D NOESY спектроскопии, а позже подтверждена данными рентгеноструктурного анализа для (3a*RS*,8a*SR*,8b*SR*)-изомера (рис. 2). Стоит отметить,

что замена катализатора на фенилацетиленид меди(I) к изменению соотношения изомеров не привела.

Схема 89

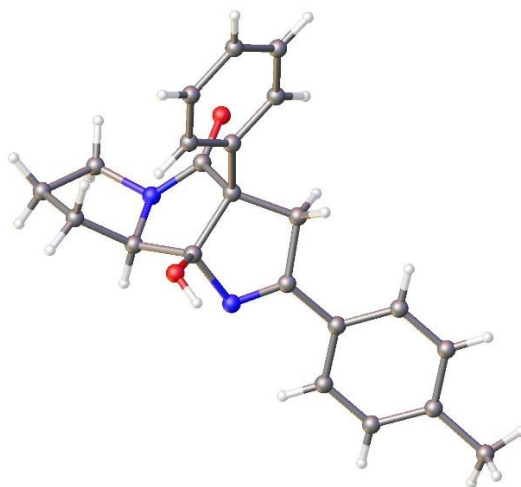
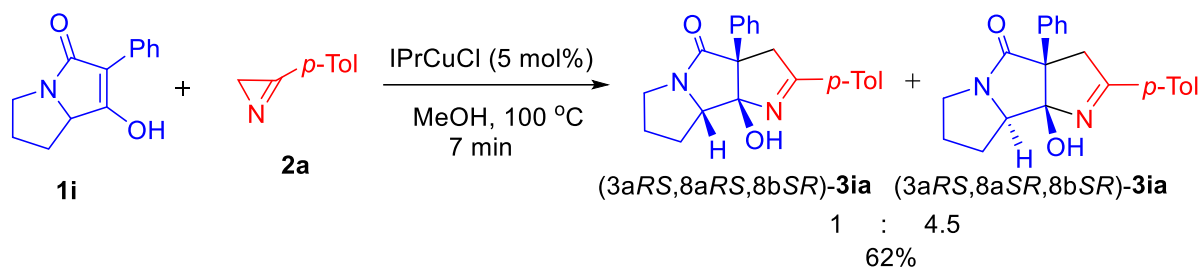


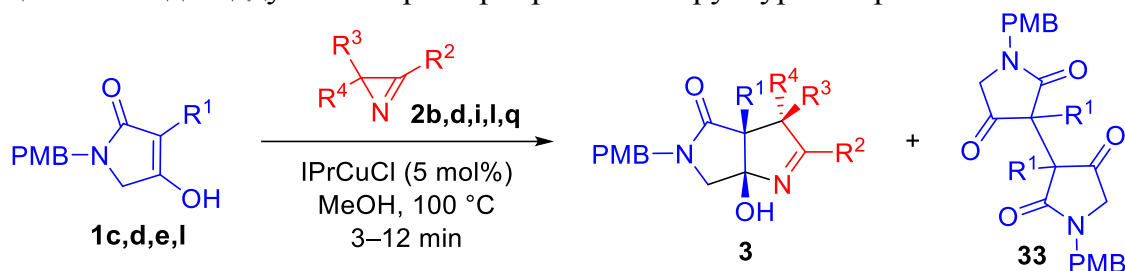
Рис. 2 Структура соединения **(3aRS,8aSR,8bSR)-3ia** по данным PCA (CCDC 1061136)

Исследование влияния структуры азирина на протекание реакции аннелирования проводили с использованием азиринов **2b,d,i,k,q,p** и нескольких тетрамовых кислот **1c,d,e,l** (табл. 3). Было обнаружено, что выход продукта аннелирования **3** сохраняется высоким при использовании 3-метоксикарбонилзамещенных тетрамовых кислот с любым 3-арилзамещенным азирином (табл. 3, эксп. 1,2,8–10).

Для тетрамовой кислоты **1c** при переходе от монозамещенных азиринов к ди- и тризамещенным (табл. 3, эксп. 1,4,5) было отмечено резкое снижение выхода циклоаддукта **3** и увеличение количества побочного продукта **33**. Например, в реакции енола **1e** с дизамещенным азирином **2k** соединение **33e**, образовавшееся в виде смеси двух диастереомеров, было выделено с выходом 20% в соотношении 6 : 1. А в реакции енола **1c** с тризамещенным азирином **2q** соединение **33c** было выделено уже с 40% выходом ($dr = 1$). Дегазация растворителя и проведение реакции в инертной атмосфере к заметным изменениям соотношения **3** : **33** не привели. Взаимодействие ди- и тризамещенных азиринов с 3-CO₂Me-замещённой тетрамовой кислотой **1l** протекало с трудом и продукты

3 выделены не были (табл. 3, эксп. 11,12). Структура соединения **3cd** было подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 3, стр. 61).

Таблица 3. Выходы аддуктов **3** при варьировании структуры азирина^a



№	Енол	R ¹	Азирин	R ²	R ³	R ⁴	Выход 3 , %
1	1c	Ph	2b	Ph	H	H	84 (3cb)
2	1c	Ph	2d	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	70 (3cd)
3	1c	Ph	2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	— ^b
4	1c	Ph	2l	Ph	Ph	H	40 (3cl)
5	1c	Ph	2q	Ph	Me	Me	7 (3cq) ^c
6	1d	4-MeOC ₆ H ₄	2k	Ph	Me	H	26 ^d (3dk)
7	1e	4-ClC ₆ H ₄	2k	Ph	Me	H	40 ^e (3ek)
8	1l	CO ₂ Me	2b	Ph	H	H	96 (3lb)
9	1l	CO ₂ Me	2d	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	77 (3ld)
10	1l	CO ₂ Me	2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	76 (3li) ^f
11	1l	CO ₂ Me	2l	Ph	Ph	H	—
12	1l	CO ₂ Me	2q	Ph	Me	Me	—
13	1c	Ph	2p	Ph	CO ₂ H	H	—
14	1l	CO ₂ Me	2p	Ph	CO ₂ H	H	—

^a Условия реакций: **1** (0.2 ммоль), **2** (0.32 ммоль), IPrCuCl (0.01 ммоль), MeOH (3 мл), 100 °C. ^b Образуются азиридины **36a** (см. ниже). ^c **33c** был выделен с 40% выходом. ^d **33d** был выделен с 33% выходом. ^e **33e** был выделен с 20% выходом. ^f DCE использован как растворитель.

Примечательно, что реакция тетрамовой кислоты **1c,d,e** с 2,3-дизамещёнными азиринами **2k** и **2l** привела к образованию аддуктов **3** в виде единственного (3*RS*,3*aSR*)-диастереомера с *цис*-ориентированными заместителями при атомах углерода C³ и C^{3a} (табл. 3, эксп. 4,6,7). Анализ спектра ЯМР ¹H реакционной смеси, полученной из кислоты **1c** и азирина **2l**, также подтвердил наличие только одного диастереомера **3cl**. Структура соединений **3cl** и **3dk** было доказано с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 3).

В литературе описаны реакции азиринов с метанолом [134]. Оказалось, что для *n*-нитрофенилазирина **2i** такое взаимодействие проходит очень быстро, что делает невозможным проведение реакции аннелирования в этом растворителе.

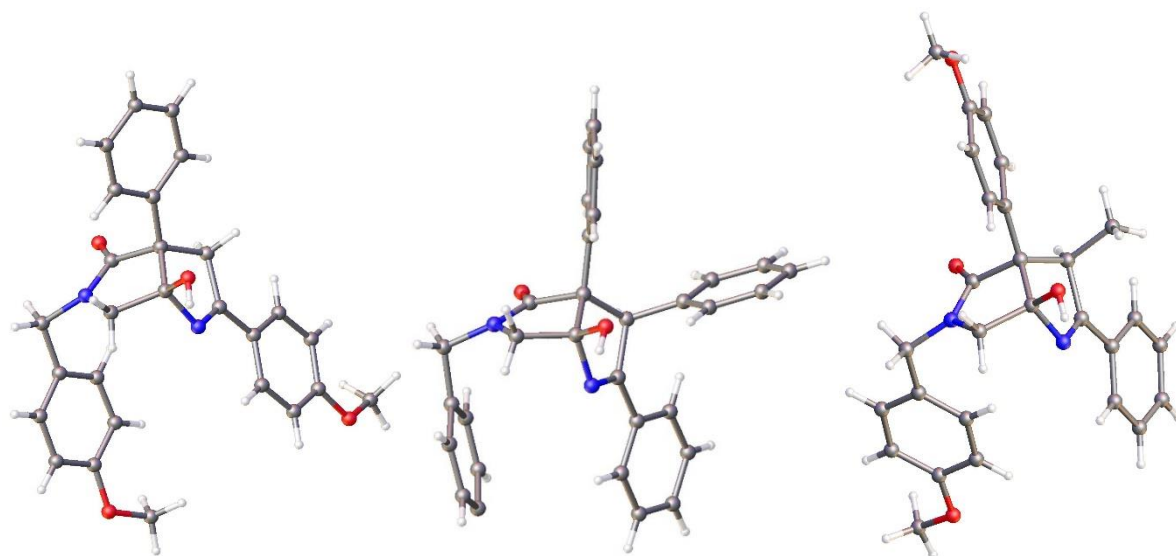
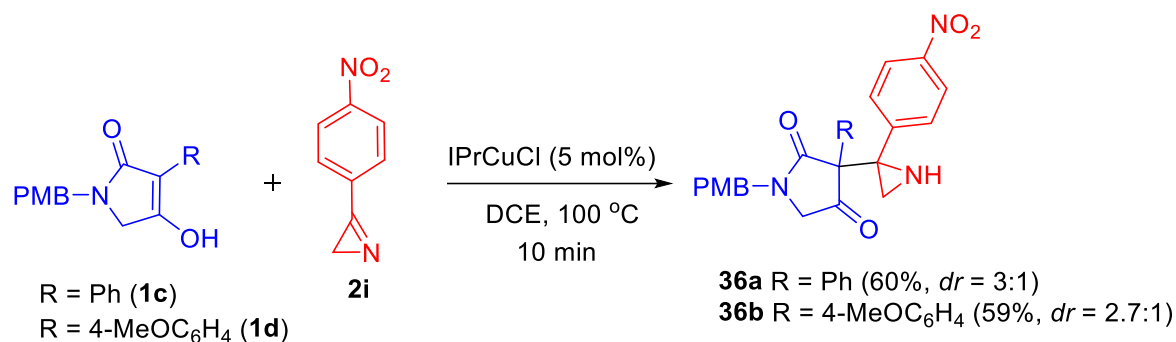


Рис. 3. Структура соединений **3cd** (CCDC 1061124), (3*RS*,3*aSR*,6*aRS*)-**3cl** (CCDC 1061125), (3*RS*,3*aSR*,6*aRS*)-**3dk** (CCDC 1407546) по данным PCA

Замена метанола на 1,2-дихлорэтан в реакции азирина **2i** с тетрамовой кислотой **1c** привела к неожиданному результату. С помощью колоночной хроматографии из реакционной смеси был выделен азиридин **36a** в виде смеси диастереомеров в соотношении 3 : 1 с общим выходом 60% (схема 90). Аналогично протекает реакция тетрамовой кислоты **1d** с 4-нитрофенилазирином **2i**.

Схема 90



Структура азиридина (*RS,SR*)-**36b** была доказана с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 4). Реакции присоединения C-нуклеофилов по C=N связи азиринов в литературе известны и они характерны для ациклических 1,3-дикарбонильных соединений при катализе соединениями Cu(II) [13] и Ni(II) [135]. Однако, как правило, они не останавливаются на стадии азиридина, а происходит раскрытие трехчленного цикла с образованием производных пиррола.

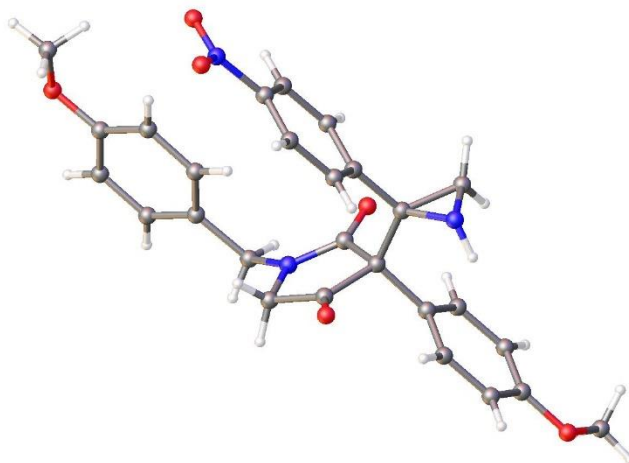
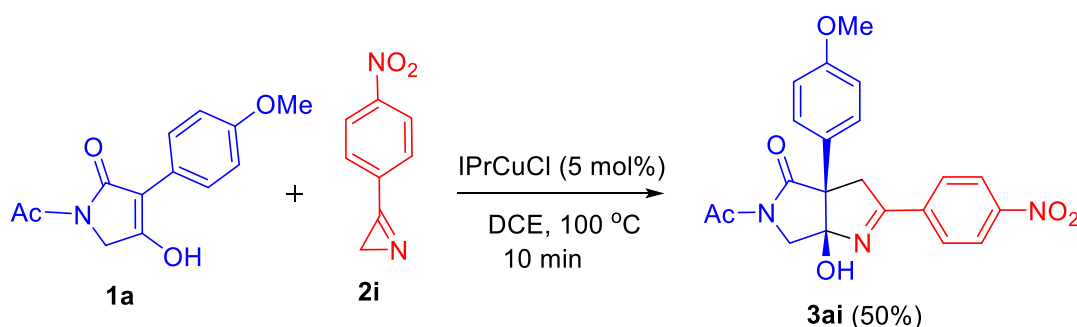


Рис. 4. Структура соединения (*RS,SR*)-**36b** по данным PCA (CCDC 1061137)

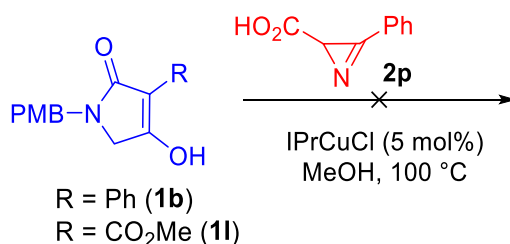
Образование азиридинов в вышеупомянутых реакциях можно объяснить высокой электрофильностью атома углерода C³ азирина **2i** и одновременно значительной нуклеофильностью тетрамовых кислот и их енолятов, не содержащих сложноэфирной группы при C³. Для сравнения, реакция менее нуклеофильной кислоты **1i** (CO₂Me при атоме C³) с тем же электронодефицитным азирином **2i** протекает обычным образом, с образованием аддукта **3ii** (табл. 3, эксп. 10). В то же время снижение нуклеофильности 3-арилзамещенной тетрамовой кислоты заменой *n*-метоксибензильной группы на ацетильную при азоте перенаправляет реакцию с азирином **2i** от нуклеофильного присоединения по C=N связи в сторону аннелирования с образованием аддукта **3ai** (схема 91). Образования азиридинов типа **36** в этой реакции зафиксированы не были.

Схема 91



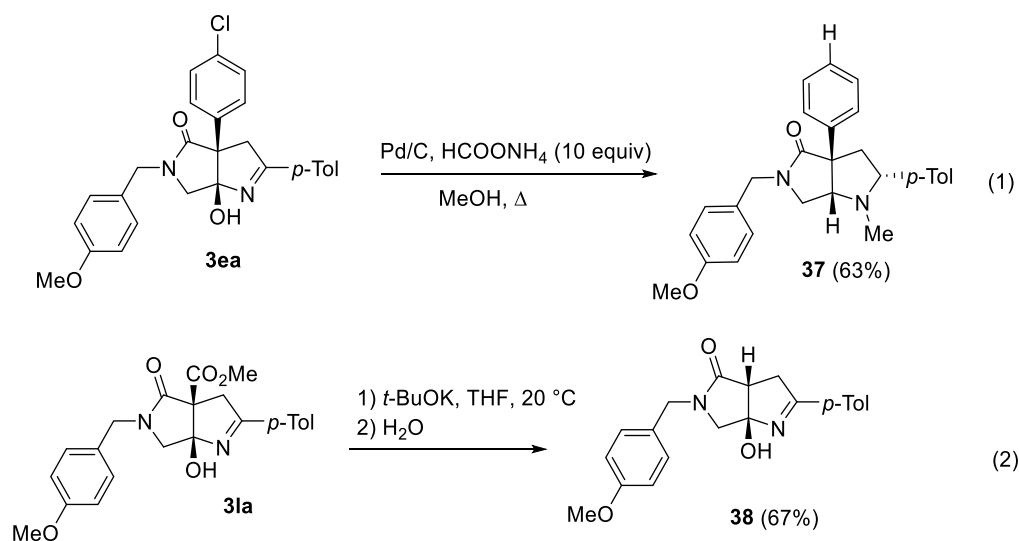
К сожалению, реакции азирина с карбоксильной группой **2p** с тетрамовыми кислотами **1b** и **1i** привели к сложной смеси продуктов (схема 92). Вероятно, это связано с координацией азирина медным комплексом с помощью карбоксильной группы, а не через атом азота азирина, что как показано на схеме 96 (стр. 66), является необходимым условием для раскрытия цикла.

Схема 92



В завершение этой части работы нами были проведены эксперименты, показавшие, что синтезированные пирролопирролы **3** могут успешно подвергаться дальнейшим трансформациям с сохранением бициклической системы. Так, при действии на **3ea** Pd/C в присутствии формиата аммония происходит одновременное восстановление гидроксильной группы при узловом атоме и хлора в ароматическом кольце, а также гидрируется связь C=N, в результате чего с хорошим выходом образуется соединение **37** (схема 93, реакция 1). Было также показано, что при действии *трет*-бутилата калия на соединение **3la** по реакции Крапчо с хорошим выходом может быть селективно удалена метоксикарбонильная группа (схема 93, реакция 2).

Схема 93

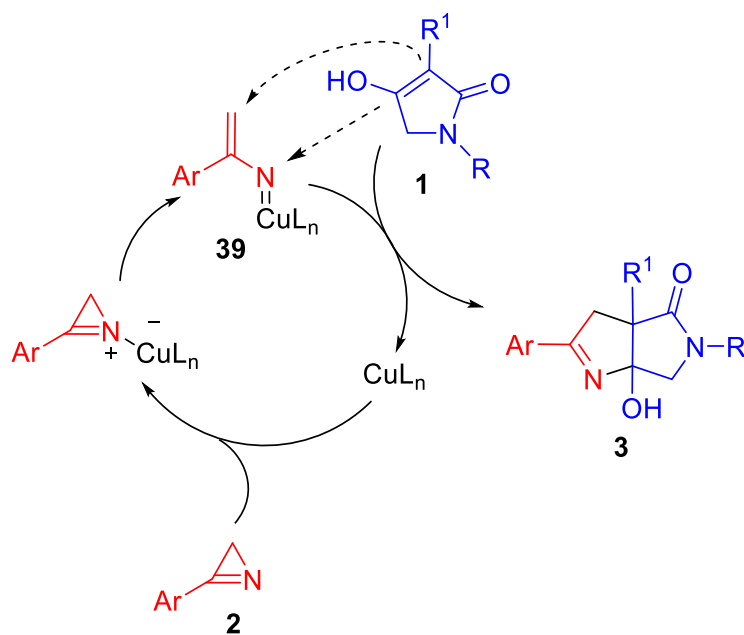


3.2.3. Обсуждение механизма реакции

В работе [19] был предложен следующий механизм реакции 3-арилазирина с тетрамовой кислотой (схема 94).

Предполагалось раскрытие азиринового цикла по связи N–C² с образованием комплекса винилнитрена **39**. Подобное раскрытие цикла может протекать как при термолитзе, так и при катализе металлокомплексами (см. литературный обзор, например: схема 4, стр. 12).

Схема 94



Далее происходит присоединение комплекса винилнитрена **39** по двойной связи тетрамовой кислоты **1** с образованием бициклического продукта **3**.

Однако если металл способен выступать донором электрона, то раскрытие азиринового комплекса может протекать и по другому пути, а именно, через образование радикала **40** (схема 95).

Схема 95



Как было показано выше (табл. 2), реакция 3-фенилзамещённой тетрамовой кислоты **1c** с азирином **2a** проходит за 5 мин и даёт продукт аннелирования **3ca** с выходом 78%. Эта же реакция в присутствии 0.3 экв гидрохинона, как ингибитора радикальных процессов, протекает иначе: после часового нагревания реакционной смеси были зафиксированы следовые количества соединения **3ca**, отсутствие димера тетрамовой кислоты **33c** и большое количество побочных продуктов. Существенно то, что среди них не было обнаружено продукта окислительного гомосочетания тетрамовой кислоты **33**. Этот результат свидетельствует в пользу радикального механизма образования аддуктов **3** из 3-фенилзамещённых тетрамовых кислот. Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 96. Образующийся на первой стадии из тетрамовой кислоты

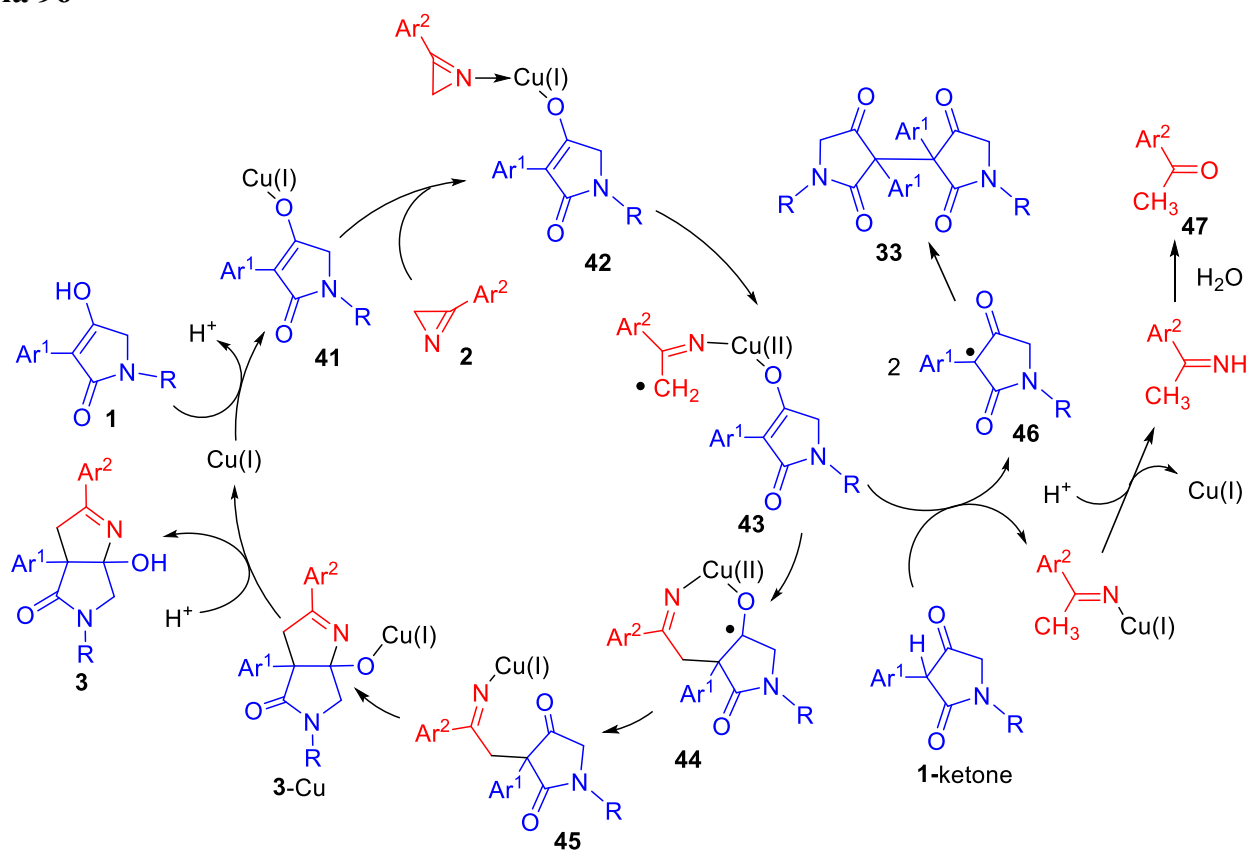
медный комплекс **41** координирует азириин, давая комплекс **42**. Раскрытие азиринового цикла по связи N–C² дает радикальный комплекс **43**. Примеры раскрытия азиринов с образованием похожих комплексов иминильного радикала были представлены в литературном обзоре (см. схему 45 на стр. 30). Интермедиат **43** далее может циклизироваться с образованием радикала **44**, который после рециклизации образует пирролопиррольный комплекс меди 3-Cu. Вероятней всего именно эта циклизация контролирует стереохимический исход реакции тетрамовых кислот с дизамещенными азиринами с образованием единственного стереоизомера.

Образование продукта сочетания **33** может быть объяснено конкурирующей реакцией промежуточного соединения **43** с кето-формой тетрамовой кислоты, с образованием радикала **46** и последующей димеризацией. Этот нежелательный путь становится доминирующим при использовании стерически затрудненных азиринов. В поддержку радикального пути образования соединения **33с** выступает факт ингибирования данного процесса гидрохиноном (0.3 экв.) в реакции **1с** и **2b**. Помимо этого позже стали известны реакции димеризации 1,3-дикарбонильных соединений через радикалы, аналогичные по строению радикалам **46** [116]. Отметим, что соединения **33** и **47** были обнаружены в реакционных смесях некоторых проведенных реакций. Причиной неспособности некоторых ациклических енолов реагировать с азиринами через радикальный путь может быть, как хелатная структура енолятов металлов **41**, которые не могут образовывать промежуточные соединения **42**, так и отсутствие дополнительного радикал-стабилизирующего заместителя при атоме углерода C³ исходной тетрамовой кислоты.

Протеканию побочной реакции интермедиата **43** с кетонной формой **1** и, соответственно снижению выхода пирролопирролов должно способствовать увеличение доли кетоформы исходного соединения в реакционной смеси. Действительно, как было упомянуто выше, реакция незамещенной тетрамовой кислоты **1r** (схема 86 на стр. 57), для которой доля кетонной формы высока, дает неудовлетворительные результаты.

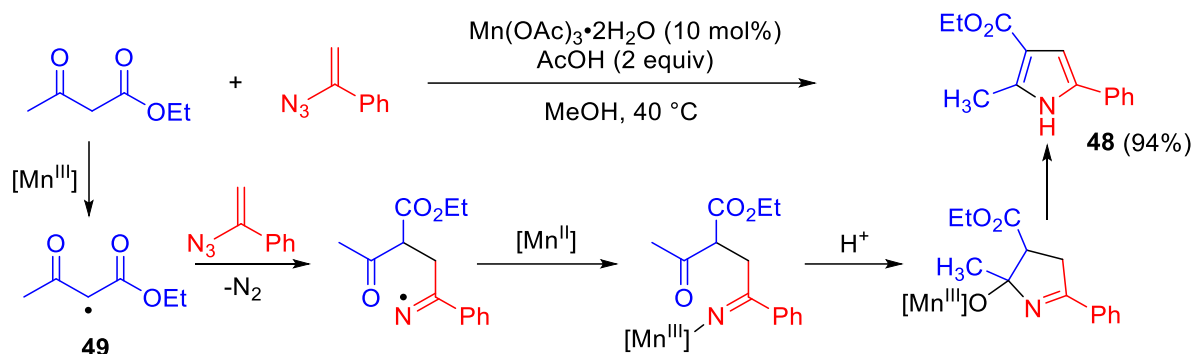
В поддержку такого механизма выступает тот факт, что образование радикалов типа **46** из тетрамовых кислот возможно в присутствии ацетата марганца(III) [86]. Как видно из представленного механизма, в ходе реакции происходят взаимные переходы Cu(I) и Cu(II), поэтому обе они могут использоваться в качестве катализатора.

Схема 96



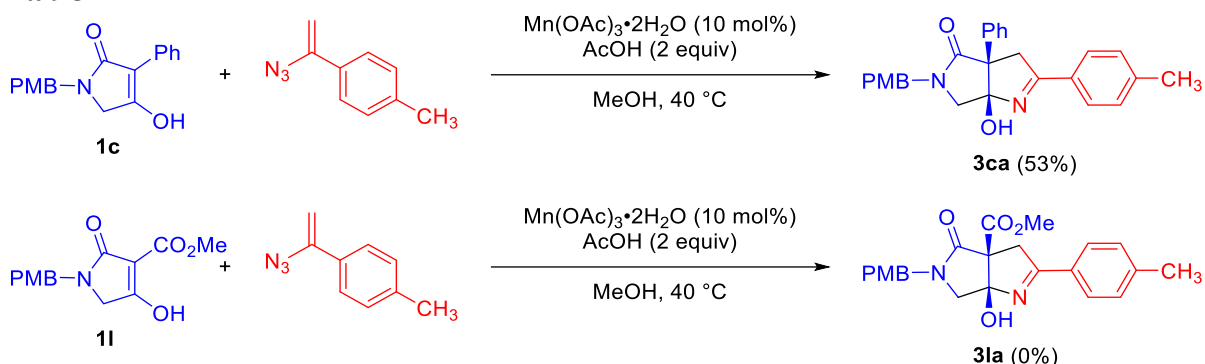
Вместе с тем было показано, что реакция 3-метоксикарбонилзамещённой тетрамовой кислоты **11** с азирином **2a** не ингибируется гидрохиноном, и даже в его присутствии проходит за 3 мин, давая аддукт **31a** в качестве единственного продукта. Это свидетельствует о том, что реакция с 3-метоксикарбонилзамещёнными тетрамовыми кислотами, вероятнее всего, реализуется через комплекс винилнитрена **39**, как изображено на схеме 94. Такое изменение механизма реакции связано с тем, что тетрамовые кислоты с акцепторным заместителем менее склонны к окислению. Свидетельством тому служит отсутствие в реакционных смесях продуктов их окислительной димеризации. Еще одним доводом в пользу различных механизмов реакции 3-фенил- и 3-метоксикарбонилзамещённых тетрамовых кислот служат кардинально разные выходы бициклических продуктов **3** в радикальных условиях. Так, согласно литературным данным из ацетоуксусного эфира и винилазида при катализе $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ происходит образование пиррола **48** (схема 97) [136]. Авторы предполагают, что реакция протекает через присоединение образующегося радикала **49** по кратной связи винилазида, с последующей циклизацией.

Схема 97



Нами из тетрамовой кислоты **1c** и α -толилвинилазида пирролопиррол **3ca** (схема 98) был получен с выходом 53% (в реакции енола **1c** с азирином и IPrCuCl выход **3ca** составил 78%), а образования продукта **3la** в аналогичной реакции зафиксировано не было (был выделен исходный енол **1l**). Данный результат еще раз подтверждает возможность протекания реакции аннелирования по радикальному пути для 3-арилзамещенных тетрамовых кислот и низкую вероятность протекания реакции по радикальному пути для 3-алкоксикарбонилзамещенных производных.

Схема 98

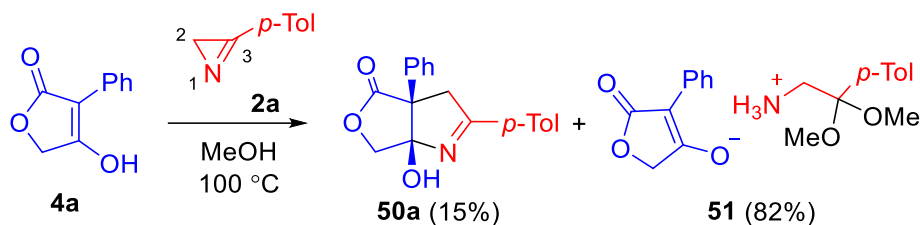


Таким образом, в $\text{Cu}(\text{I})$ -катализируемую реакцию с азиринами могут вступать только C^3 -замещенные тетрамовые кислоты, не имеющие объемных заместителей при атоме C^5 . Выход продуктов аннелирования падает при переходе от моно- к ди- и тризамещенным азиринам, причем использование азиринов с электроноакцепторными заместителями при атоме C^3 возможна смена направления реакции с аннелирования на нуклеофильное присоединение по $\text{C}=\text{N}$ связи азирина. Есть все основания предполагать, что 3-арилзамещенные тетрамовые кислоты аннелируются азиринами по радикальному механизму, тогда как 3-метоксикарбонилзамещенные аналоги – через винилнитреновые комплексы.

3.3. Реакции азиринов с тетроновыми и тиотетроновыми кислотами [137]

Тетроновые и тиотетроновые кислоты являются ближайшими аналогами тетрамовых и отличаются только гетероатомом в пятичленном цикле. 3-Фенилтетроновая кислота **4a** не реагирует с 3-(*n*-толил)азирином (**2a**) в метаноле при комнатной температуре, однако при нагревании этой смеси при 100 °С в метаноле в течение 45 мин приводит к образованию продукта аннелирования **50a** с выходом 15% (схема 99). Основным же продуктом реакции оказалась соль **51**, образование которой, очевидно, происходит через разрыв N=C³ связи азиринового цикла. Аналогичная реакция, проведенная в 1,2-дихлорэтаноле, приводит лишь к следовым количествам фурупиррола **50a**.

Схема 99



Нами показано, что карбеновый комплекс IPrCuCl, хорошо катализирующий реакции азиринов с тетрамовыми кислотами (табл. 2, стр. 56), успешно катализирует реакцию и с тетроновыми кислотами, полностью подавляя образование соли **51**. Так, реакция тетроновой кислоты **4a** с азирином **2a** при 100 °С приводит к образованию фурупиррола **50a** с выходом в 97%. Примечательно, что реакция протекает при комнатной температуре, но гораздо дольше (18 ч) и с немного меньшим выходом (87%). Другие катализаторы, такие как CuCl, фенилацетиленид меди(I) и Cu(OAc)₂ показали неудовлетворительные результаты. Была синтезирована серия фурупирролов **50a–p** и выявлены следующие закономерности. Было в частности установлено, что DCE также может быть использован в качестве растворителя, и реакции в нем часто приводят к сравнимым выходам фурупирролов **50** (табл. 4, строки 3–5, 8, 10–14 на стр. 70). Более того, аннелирование тетроновых кислот 3-(4-нитрофенил)азирином (**2i**) возможно только в DCE из-за нестабильности этого азирина в метаноле (табл. 4, строки 4, 8, 13). Введение заместителя в положение C² азирина резко снижает выход целевого продукта (табл. 4, строки 9, 14, 15). Как правило, природа заместителя в арильном кольце тетроновых кислот мало влияет на результат реакции. Тетроновая кислота **4d**, содержащая сложноэфирную

группу, при обработке азирином и IPrCuCl в стандартных условиях (MeOH , $100\text{ }^\circ\text{C}$) не дает продукта аннелирования (табл. 4, строка 16): конверсия енола не наблюдалась, в то время как азирин превращался в 2,5-ди(*n*-толил)пиразин (**35**). Этот результат можно объяснить повышенной кислотностью соединения **4d**, которое инициирует раскрытие азиринового цикла с последующей димеризацией. Снижение кислотности этого субстрата путем замены протонного растворителя, метанола, на апротонный 1,2-дихлорэтан позволило получить фуропиррол **50p** с выходом 57%. Строение соединения **50a** было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 5).

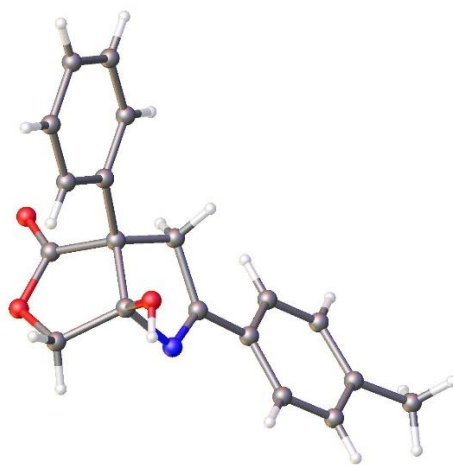


Рис. 5. Структура соединения **50a** по данным РСА (CCDC 1532390)

Было показано, что переход от тетроновых кислот к их тио-аналогам, тиотетроновым кислотам, сопровождается снижением выходов продуктов аннелирования. Так, выходы тиенопирролов **52a,b** (табл. 4, строки 17,18), полученных из тиотетроновой кислоты **5** и азиринов **2a,i**, значительно ниже, чем у соответствующих фуропирролов **50e,h** (табл. 4, строки 5,8).

Побочные продукты, аналоги азиридинов **36** (схема 90, стр. 61) или спиросоединений **34** (схема 85, стр. 57), выделенные в реакциях тетрамовых кислот, в реакциях тетроновых кислот **4**, а также тиотетроновой кислоты **5** не образуются.

Наиболее вероятный механизм образования продуктов аннелирования **50** и соли **51** приведен на схеме 100. В отсутствие катализатора (некаталитический путь, помеченный синим цветом) в метаноле происходит протонирование азирина тетроновой кислотой, с образованием катиона **2-H⁺**, который далее претерпевает два превращения. Основное направление – это раскрытие кольца в амин **53** и образование в конечном итоге соли **51**.

Таблица 4. Preparative yields of products **50** and **52**^a

$\text{X=O } \mathbf{4a-d}$
 $\text{X=S } \mathbf{5}$

$\mathbf{2a,b,d,i,l,q}$

IPrCuCl (5 mol\%)
 $\text{MeOH or DCE, } 100\text{ }^\circ\text{C}$

$\text{X=O } \mathbf{50a-p}$
 $\text{X=S } \mathbf{52a,b}$

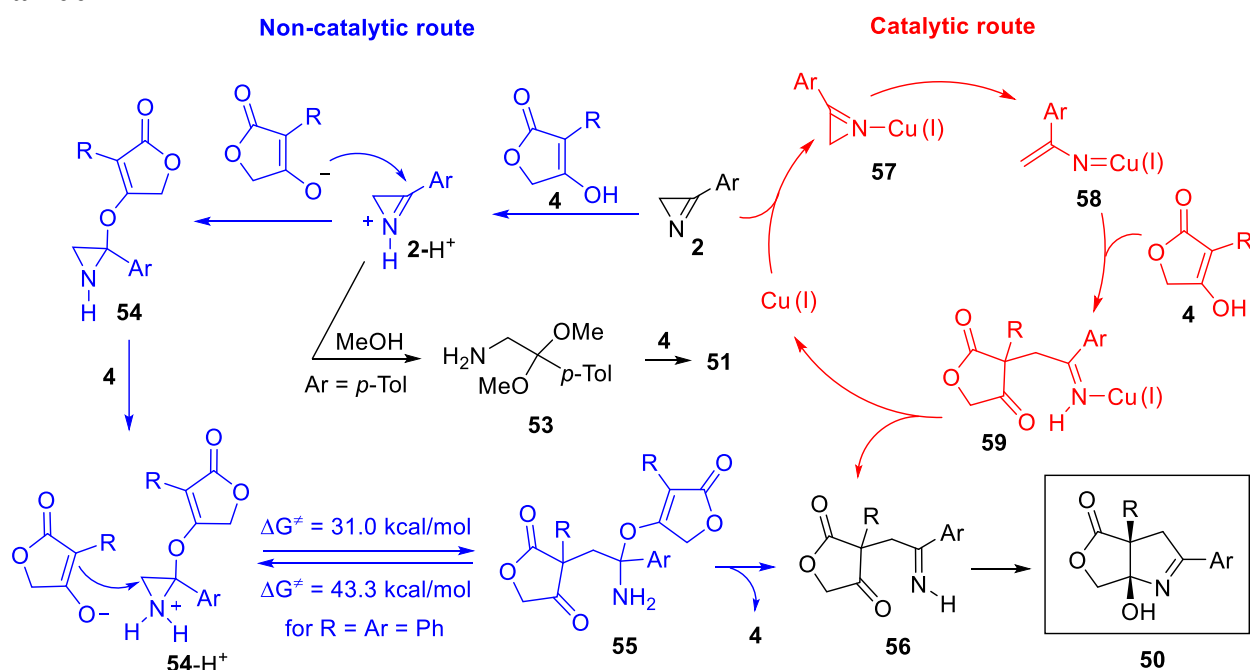
№	Енол	X	R ¹	Азирин	R ²	R ³	R ⁴	Растворитель	Выход 50, 52 , %
1	4a	O	Ph	2a	4-MeC ₆ H ₄	H	H	MeOH	97 (50a)
2	4a	O	Ph	2b	Ph	H	H	MeOH	92 (50b)
3	4a	O	Ph	2d	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	DCE	87 (50c)
4	4a	O	Ph	2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	DCE	88 (50d)
5	4b	O	4-MeOC ₆ H ₄	2a	4-MeC ₆ H ₄	H	H	DCE	90 (50e)
6	4b	O	4-MeOC ₆ H ₄	2b	Ph	H	H	MeOH	85 (50f)
7	4b	O	4-MeOC ₆ H ₄	2d	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	MeOH	87 (50g)
8	4b	O	4-MeOC ₆ H ₄	2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	DCE	73 (50h)
9	4b	O	4-MeOC ₆ H ₄	2l	Ph	Ph	H	MeOH	36 (50i)
10	4c	O	4-ClC ₆ H ₄	2a	4-MeC ₆ H ₄	H	H	DCE	90 (50j)
11	4c	O	4-ClC ₆ H ₄	2b	Ph	H	H	DCE	84 (50k)
12	4c	O	4-ClC ₆ H ₄	2d	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	DCE	82 (50l)
13	4c	O	4-ClC ₆ H ₄	2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	DCE	80 (50m)
14	4c	O	4-ClC ₆ H ₄	2l	Ph	Ph	H	DCE	42 (50n)
15	4c	O	4-ClC ₆ H ₄	2q	Ph	Me	Me	MeOH	2 (50o)
16	4d	O	CO ₂ Me	2a	4-MeC ₆ H ₄	H	H	DCE	57 (50p)
17	5	S	4-MeOC ₆ H ₄	2a	4-MeC ₆ H ₄	H	H	MeOH	28 (52a)
18	5	S	4-MeOC ₆ H ₄	2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	DCE	40 (52b)

^a Условия реакций: 0.067 М раствор **4** или **5** в MeOH или DCE, азирин **2** (1.6 экв.), IPrCuCl (0.05 экв.), 3–15 мин, 100 °С.

Одновременно в незначительной степени реализуется присоединение енолята по связи C=N катиона с образованием азиридина **54**. Его протонирование и раскрытие трехчленного цикла под действием второй молекулы енолята приводит к полуаминалу

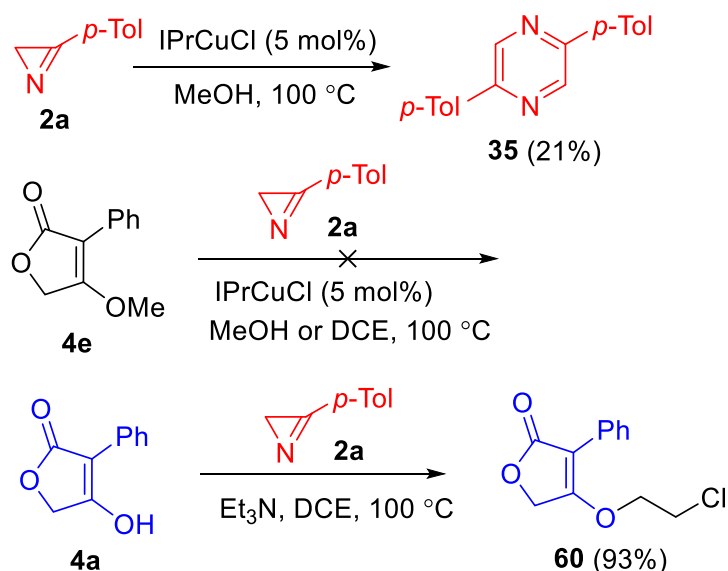
55, циклизация которого, возможно через промежуточный имин **56**, приводит в итоге к продукту аннелирования **50**. Согласно DFT расчетам (B3LYP/6-31+G(d,p), PCM для MeOH) свободная энергия стадии образования полуаминала **55** ($R = Ar = Ph$) и ее свободная энергия активации составляют соответственно -12.3 и 31.0 ккал/моль, из чего следует, что эта стадия реализуется необратимо и вполне согласуется с экспериментальными условиями проведения этой реакции. Одним из аргументов в пользу участия иминного инермедиата **56** в образовании продукта **50** служит известная циклоконденсация этил-2-оксо-1-(2-оксо-2-фенилэтил)циклопентанкарбоксилата в жидком аммиаке, которая приводит к образованию углеродного аналога **50**, этил-6а-гидрокси-2-фенил-4,5,6,6а-тетрагидроциклопента[*b*]пиррол-3а(3*H*)-карбоксилата [138]. Указанное выше превращение азиринов в фуropипирролы является первым примером разрыва связи N–C² азирина в 2-незамещенных 3-арилазиринах в отсутствие соединений переходных металлов. Этот тип раскрытия известен только для 3-арилазиринов с двумя заместителями при атоме C², которые обеспечивают делокализацию положительного заряда во время разрыва связи N–C² [129,139]. Образование фуropипиррола из 2-незамещенного азирина выявило существование альтернативного пути для разрыва связи N–C², который не требует присутствия донорных заместителей у атома C² и протекает через последовательность: нуклеофильное присоединение–протонирование–раскрытие цикла при нуклеофильном содействии.

Схема 100



Для прояснения механизма реакции в условиях медного катализа были проведены дополнительные эксперименты (схема 101). Было показано, что азириин **2a** довольно стабилен в метаноле при комнатной температуре, но разлагается в присутствии IPrCuCl, давая 2,5-ди(*n*-толил)пиразин (**35**) в качестве основного продукта. Эта реакция протекает гораздо быстрее при 100 °С (5 мин) и приводит к пиразину **35** с выходом 21%. По данным спектроскопии ЯМР ¹Н тетрановая кислота в метаноле в присутствии IPrCuCl не претерпевает никаких превращений и начинает исчезать только при добавлении азирина **2a**. Было также обнаружено, что *O*-метилвый эфир кислоты **4a**, соединение **4e**, инертно по отношению к азирину **2a** в стандартных условиях. Если в реакцию, проведенную в DCE, вместо медного катализатора добавить основание, например, Et₃N или NaN, то продукта аннелирования не наблюдается даже в следовых количествах. Например, реакция енола **4a** с азирином **2a** (1.6 экв.) в присутствии Et₃N (1.6 экв.) в DCE дает хлорид **60** в качестве единственного продукта (схема 101). Только небольшое снижение выхода фуropипиррола **50a** (с 97 до 77%) наблюдалось в IPrCuCl-катализируемой реакции **4a** с **2a**, проведенной в присутствии 1.5 экв TEMPO, используемой в качестве ловушки свободных радикалов. Этот результат является аргументом в пользу нерадикального механизма реакции.

Схема 101



С учетом этих фактов был предложен механизм каталитической версии реакции (схема 100, красный цвет). На первой стадии азириин **2** координируется с катализатором, образуя азириновый комплекс **57**, который далее через разрыв связи N–C² превращается в нитреновый комплекс **58**. Его присоединения к енолу **4** сопровождается

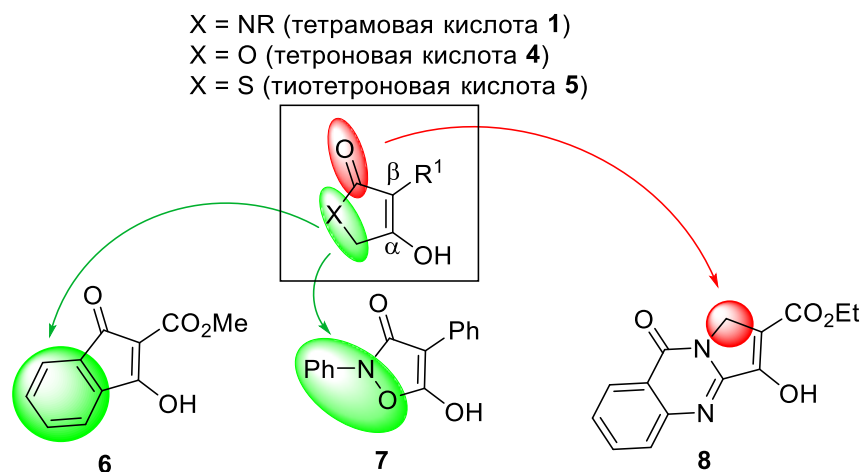
переносом протона от енола к атому азота нитренового комплекса. Образовавшийся иминиевый комплекс **59** высвобождает катализатор Cu(I) с образованием имида **56**, который затем далее циклизуется в фуропиррол **50**.

Таким образом, реакция тетроновых и тиотетроновых кислот с 3-арилазиринами, катализируемая карбеновым комплексом $I\text{PrCuCl}$, может быть использована для получения фуро[3,4-*b*]пирролов и тиено[3,4-*b*]пирролов.

3.4. Реакции азиринов с другими пятичленными неароматическими енолами [137]

Тетрамовые, тетроновые и тиотетроновые кислоты в составе своей циклической системы помимо енольного фрагмента содержат оксо-группу, гетероатом и sp^3 -гибридный атом углерода, причем последние два фрагмента структуры непосредственно соседствуют с енольной $C=C$ связью. В этом разделе мы попытались выяснить, насколько эти структурные элементы важны для реализации аннелирования пиролинового цикла к $C=C$ связи пятичленного неароматического енола с помощью азиринового реагента. Для этого был синтезирован карбоциклический аналог **6**, в котором отсутствует гетероатом в цикле, а также изменена гибридизация эндоциклического углеродного атома, соседнего с α -атомом углерода енольного фрагмента. Кроме того, были синтезированы гетероциклический аналог тетрамовой кислоты, изоксазолон **7**, у которого sp^3 -гибридный атом углерода заменен на кислород, и трициклический енол **8**, не содержащий эндоциклическую оксо-группу при β -енольном атоме (схема 102).

Схема 102



Оказалось, что наличие или отсутствие гетероатома, несоседнего с енольным фрагментом циклического енола, не принципиально для гладкого протекания его реакции с азиринами. Так, карбоциклический енол инденового ряда **6** в реакции с азиринами **2a,b,d,i** в системе IPrCuCl/MeOH/100 °C дал аддукты **61** с выходами 56–70% (табл. 5). Для синтеза соединения **61d** был использован DCE в качестве растворителя, поскольку 4-нитрофенилазирин в метаноле не стабилен. Для реакций енола **6** с остальными азиринами метанол является оптимальным растворителем, а использование в них DCE дает неудовлетворительные результаты. Например, выход аддукта **61a** в реакции азирина **2a** с енолом **6** в DCE составил лишь 23%.

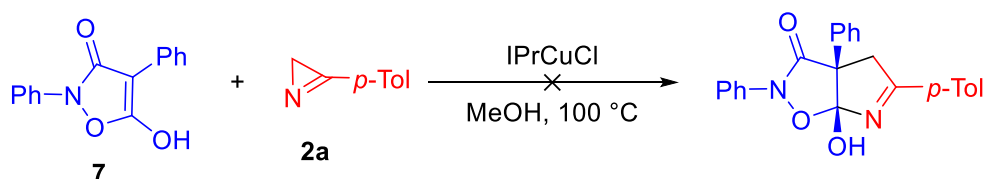
Таблица 5. Препаративные выходы продуктов **55**^a

№	Азирин	Ar	Растворитель	Выход 61 , %
1	2a	4-MeC ₆ H ₄	MeOH	70 (61a)
2	2b	Ph	MeOH	59 (61b)
3	2d	4-MeOC ₆ H ₄	MeOH	56 (61c)
4	2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	DCE	60 (61d)

^a Условия реакции: 0.067 М р-р **6** в MeOH или DCE, азирин **2** (1.6 экв.), IPrCuCl (0.05 экв.), 3–15 мин, 100 °C.

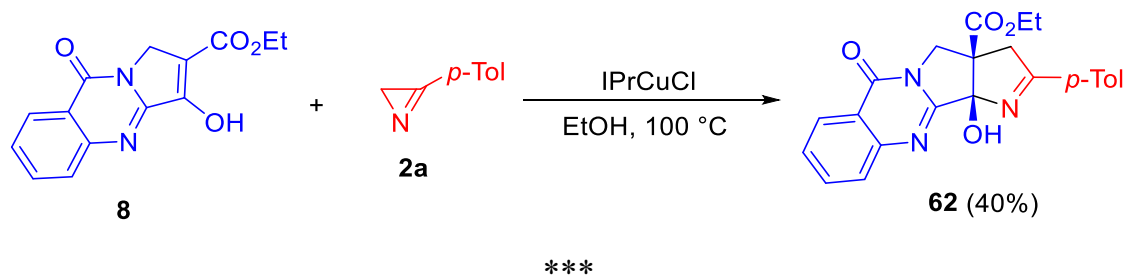
Вместе с тем введение гетероатома к α-атому енольного фрагмента драматическим образом сказывается на протекании процесса. Так, реакция окса-аналога тетроновой кислоты **4a**, изоксазолон **7**, приводит к сложной смеси трудно идентифицируемых продуктов (схема 103). Этот результат можно объяснить сильной стабилизацией промежуточного радикала **44** (схема 96, стр. 66) и, как следствие, изменением его свойств и направлений дальнейших превращений.

Схема 103



Было также показано, что оксо-группа при β -атоме енольного фрагмента не является обязательным условием для реализации аннелирования циклического енола азирином. Трициклический енол **8** реагирует с азирином **2a** в присутствии IPrCuCl в этаноле с образованием тетрациклического аддукта **62** с выходом 40% (схема 104).

Схема 104



Таким образом, в каталитическую реакцию аннелирования 3-арилазиринами помимо тетрамовых, тетроновых и тиотетроновых кислот могут вступать и другие пятичленные неароматические енолы, как содержащие, так и не содержащие гетероатом в соседнем положении к оксо-группе при β -атоме енольной связи. Гибридизация атома углерода при α -атоме енольной связи также не сказывается принципиальным образом на протекании реакции, тогда как его замена на гетероатом полностью блокирует реакцию аннелирования.

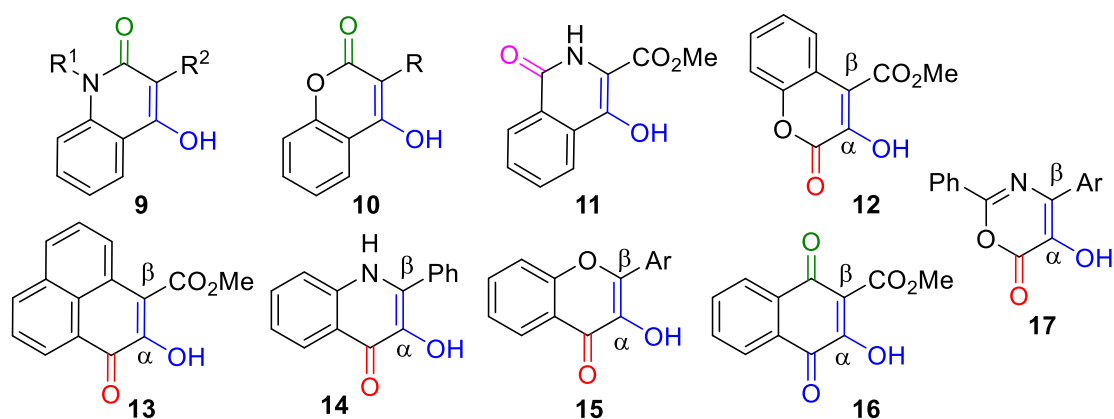
3.5. Реакции азиринов с 6-членными неароматическими енолами

Исследуемая реакция каталитического циклоприсоединения азиринов к циклическим енолам представляет особый интерес для структурной модификации гетероциклических систем, часто встречающихся в природных объектах и лекарственных препаратах. К таким системам, в частности, относятся хинолоновые, изохинолоновые и хроменоновые производные. Для тестирования реакций с участием соединений этих гетероциклических рядов были синтезированы бензоконденсированные гетеро- и карбоциклические системы **9–16** с встроенным в цикл енольным фрагментом (схема 105). Кроме того, в рассмотрение была включена серия моноциклических енолов 1,3-оксазинового ряда **17**, очень удобный метод синтеза которых был разработан нами в параллельной работе.

Как выяснилось, для ряда 6-членных циклических енолов направление реакции сильно зависит от природы эндоциклического, а иногда и экзоциклического заместителя при β -атоме углерода енольного фрагмента, и может приводить как к целевому

пирролиноконденсированному аддукту, так и к другим продуктам, образование которых хорошо согласуется с предложенной схемой механизма основной реакции (схема 96, стр. 66).

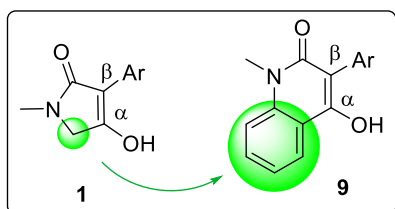
Схема 105



3.5.1. Реакции азиринов с 4-гидроксихинолин-2-онами 9

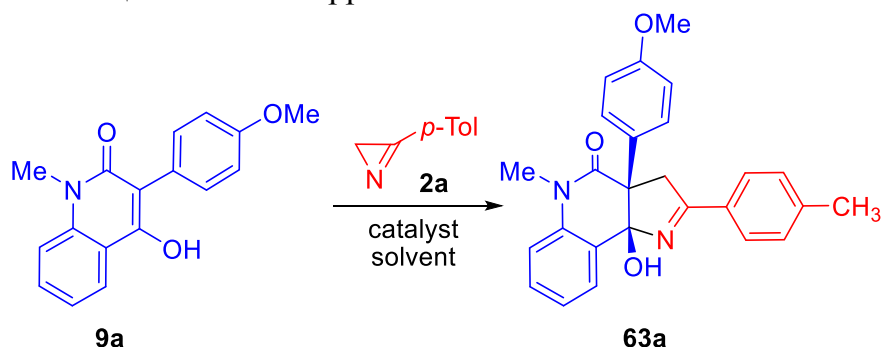
3.5.1.1. Синтез производных пирроло[3,2-с]хинолина и фуоро[3,2-с]хинолина [140]

Замена метиленовой группы в тетрамовой кислоте **1** на углерод-углеродную связь ароматической системы, превращающая ее в шестичленный енол **9**, не влияет на результат каталитического аннелирования 3-арилазиринами. Так, выход трициклического аддукта **63a** в реакции енола **9a** и азирина **2a** при катализе комплексом IPrCuCl в метаноле при 100 °C составил 98% (табл. 6). Без катализатора происходит лишь разложение азирина при отсутствии конверсии енола. Соединения Fe(III), Co(II), Ni(II) также катализируют реакцию, но менее эффективно – выход пирролохинолина **63a** в этих случаях не достигает 70%. Более эффективными показали себя соединения Cu(II). Оказалось, что при катализе 5 мол% Cu(асас)₂ или Cu(OAc)₂·H₂O реакция протекает также гладко и быстро, как и в присутствии IPrCuCl, обеспечивая почти количественные выходы пирролохинолинов **63a**. Также эффективно работает и водный CuCl₂, однако в этом случае для достижения полной конверсии енола требуется больший избыток азирина. Было показано, что реакция протекает как при комнатной температуре в метаноле, так и при 100 °C в 80% этаноле, однако с меньшими выходами (составившими 53 и 77%, соответственно (табл. 6, строки 9,10)). Таким образом, Cu(OAc)₂-гидрат как самый дешевый и эффективный катализатор (5 мол%), MeOH в



качестве растворителя и температурный режим 100 °С были нами далее использованы для синтеза производных пирролохинолина **63** из хинолонов **9** и азиринов **2**.

Таблица 6. Оптимизация синтеза пирролохинолина **63**^a

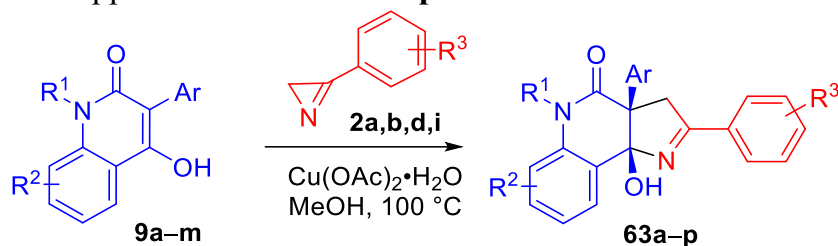


№	Катализатор	Растворитель	Температура, °С	Выход 63a , %
1	-	MeOH	100	0
2	IPrCuCl	MeOH	100	98
3	Fe(асас) ₃	MeOH	100	70
4	Co(OAc) ₂ ·4H ₂ O	MeOH	100	17
5	Ni(асас) ₂	MeOH	100	64
6	CuCl ₂ ·2H ₂ O	MeOH	100	95 ^b
7	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	MeOH	100	98
8	Cu(асас) ₂	MeOH	100	98
9	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	EtOH(aq)	100	77 ^c
10	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	MeOH	rt	53
11	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	MeOH	100	65 ^d

^a Условия реакций: **9a** (0.07 ммоль), азиринов **2a** (1.6 экв.), катализатор (0.05 экв.), 1 мл растворителя, 20–30 мин. ^b Было использовано 2 экв азирина **2a**. ^c Время реакции 24 ч. ^d Был использован 1 экв азирина **2a**, неполная конверсия енола **9a**.

Из представленных в таблице 22 результатов экспериментов, видно, что реакция малочувствительна к заместителям как в 3-арильном кольце азирина, так и в еноле. Было синтезировано шестнадцать 3,3a,5,9b-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-онов **63** и во всех случаях выход попадал в диапазон 80–99%.

Строение пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-онов **63** установлено на основании спектральных методов, а структура соединения **63c** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа монокристалла (рис. 6).

Таблица 7. Синтез пирролохинолинов **63a–p**^a

№	Енол	R ¹	R ²	Ar	Азири́н	R ³	Выход 63 , %
1	9a	Me	H	4-MeOC ₆ H ₄	2a	4-CH ₃	97 (63a)
2	9b	Me	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2a	4-CH ₃	98 (63b)
3	9c	Me	H	4-ClC ₆ H ₄	2a	4-CH ₃	99 (63c)
4	9d	Me	H	4-FC ₆ H ₄	2a	4-CH ₃	98 (63d)
5	9e	Me	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2a	4-CH ₃	85 ^b (63e)
6	9f	Me	H	Ph	2a	4-CH ₃	99 (63f)
7	9g	Me	9-Cl	Ph	2a	4-CH ₃	80 (63g)
8	9h	Me	8-Cl	Ph	2a	4-CH ₃	99 (63h)
9	9i	Me	7-Cl	Ph	2a	4-CH ₃	95 (63i)
10	9j	Me	6-Cl	Ph	2a	4-CH ₃	99 (63j)
11	9k	Me	H	2-тиенил	2a	4-CH ₃	92 (63k)
12	9l	Bn	H	Ph	2a	4-CH ₃	95 (63l)
13	9m	-(CH ₂) ₄ -	H	Ph	2a	4-CH ₃	96 (63m)
14	9a	Me	H	Ph	2b	Ph	99 (63n)
15	9a	Me	H	Ph	2d	4-MeO	91 (63o)
16	9a	Me	H	Ph	2i	4-NO ₂	87 (63p)

^a Условия реакций: **9c** (0.2 ммоль), **2a** (0.32 ммоль), Cu(OAc)₂·H₂O (0.05 экв.), MeOH (3 мл), 15–20 мин, 100 °C. ^b DCE использован в качестве растворителя.

Введение заместителей к атому C² азирина оказывает крайне негативное влияние на протекание реакции. Так, реакции хинолинона **9a** с азиринами **2l,m,q** (см. азирины на схеме 76, стр. 48), проведенные в стандартных условиях, привели к сложным смесям продуктов.

В целом, механизм реакции енолов **9a–m** с 3-арилазиринами **2** (схема 107, стр. 82) аналогичен механизму аннелирования тетрамовых кислот, представленному на схеме 96 (стр. 66). Ограничение метода на использование ди- и тризамещенных азиринов для

конденсирования пирролинового цикла можно объяснить стерическими факторами как при циклизации радикала **43**, так и при его образовании.

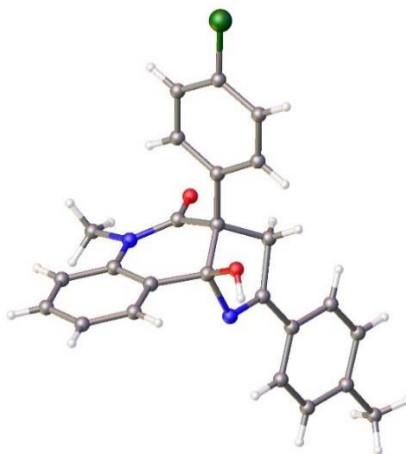
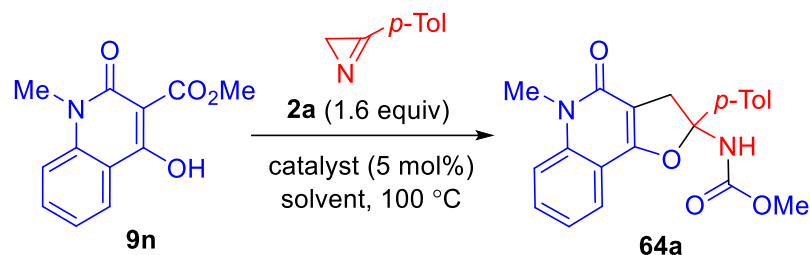


Рис. 6. Структура соединения **63c** по данным PCA (CCDC 1535459)

Кардинальное изменение хода процесса наблюдается при замене арильного заместителя при атоме C³ хинолинона на метоксикарбонильную группу. Так, реакция азирина **2a** с хинолиноном **9n**, проведенная в MeOH при 100 °С в присутствии IPrCuCl, привела к образованию дигидрофуро[3,2-*c*]хинолина **64a** с выходом 65% (табл. 8, строка 2). Эта реакция, в которой азирин привносит двухуглеродный структурный фрагмент в образующийся новый цикл, является первым примером использования азиринов для формирования безазотистых гетероциклов вообще и фуранового цикла в частности. В литературе известна только одна реакция, в которой азирин выступает в качестве C₂-синтона при построении гетероциклической системы. Это синтез 2-фенил-1-(пирид-2-ил)индола путем Pd(II)-катализируемой реакции 3-фенилазирина с *N*-фенилпиридин-2-амином (схема 68, стр. 41) [83]. Это обстоятельство побудило нас более подробно исследовать этот процесс, начав с оптимизации методики на примере реакции хинолинона **9n** с азирином **2a**. Без добавления катализатора дигидрофуорохинолинон **64** не образуется (табл. 8, строка 1). Анализ спектров ЯМР ¹H реакционных смесей показал, что среди соединений Cu(I) и Cu(II) наибольший выход целевого продукта обеспечивается при использовании в качестве катализатора ацетилацетоната меди(II). Из протестированных растворителей (MeOH, MeCN, 1,4-диоксан, DCE, толуол) метанол опять дал наилучшие результаты. В итоге оптимальными условиями проведения реакции оказалось нагревание хинолинона **9** с избытком азирина **2** и Cu(acac)₂ (5 мол%) в MeOH при 100 °С.

Таблица 8. Оптимизация синтеза дигидрофуорохинолинона **64a**^a

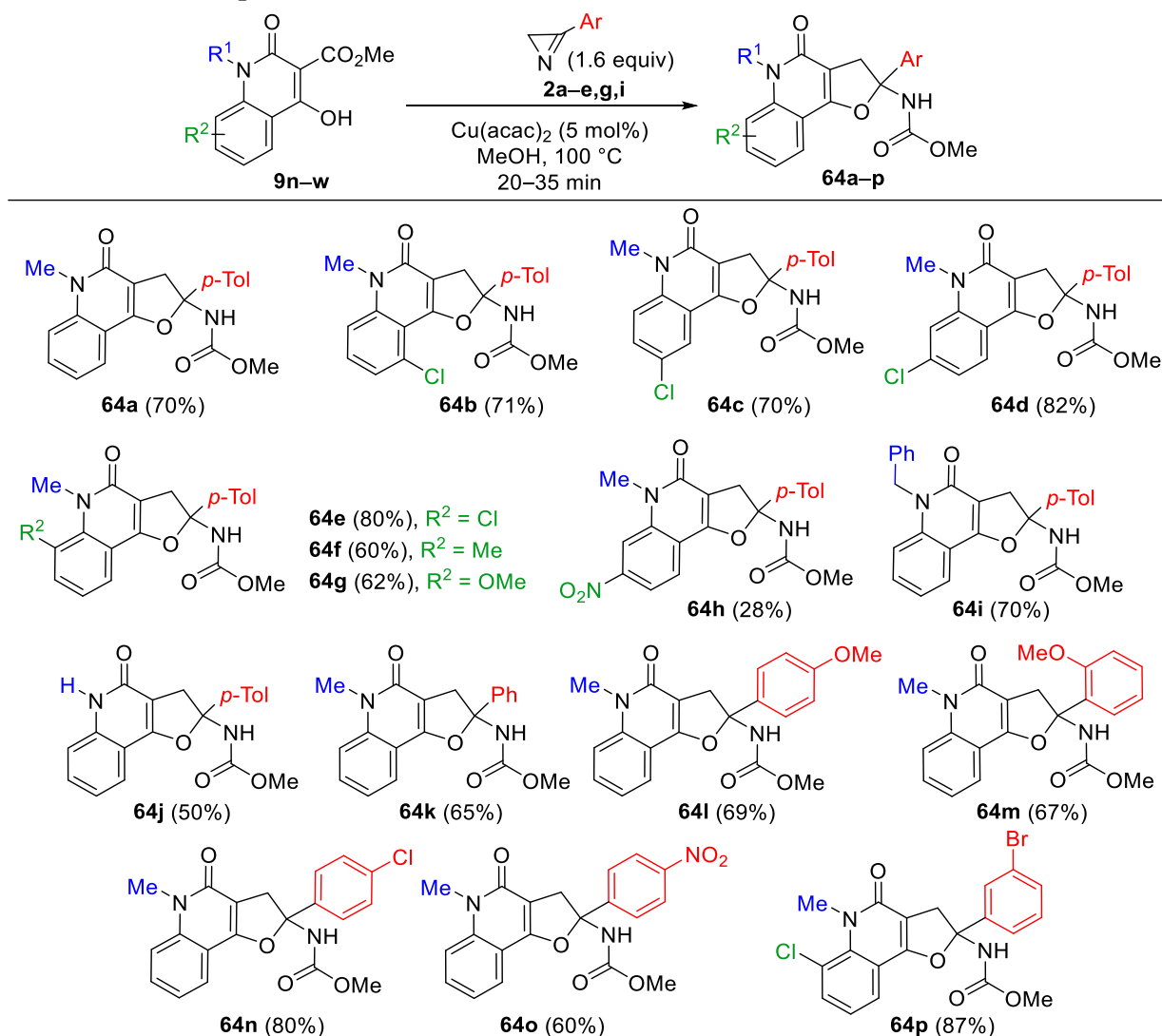
№	Катализатор	Растворитель	Выход 64a , % ^b
1	–	MeOH	0
2	IPrCuCl	MeOH	65
3	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	MeOH	60
4	Cu(acac) ₂	MeOH	77
5	Cu(hfacac) ₂	MeOH	73
6	Cu(tfacac) ₂	MeOH	76
7	Cu(acac) ₂	MeOH	40 ^c
8	Cu(acac) ₂	MeOH	75 ^d
9	Cu(acac) ₂	MeCN	27
10	Cu(acac) ₂	1,4-диоксан	0
11	Cu(acac) ₂	DCE	0
12	Cu(acac) ₂	толуол	0

^a Условия реакций: **9n** (0.08 ммоль), **2a** (0.13 ммоль), катализатор (0.004 ммоль), растворитель (1.0 мл), 100 °С, 30 мин. ^b Выходы определены с помощью ЯМР ¹H спектроскопии. ^c Было использовано 1.2 экв азирина **2a**. ^d Было использовано 3.2 экв азирина **2a**. Температура реакции 60 °С.

В оптимизированных условия были проведены реакции замещенных хинолинонов **9n–w** с азиринами **2a–e,g,i**. Продукты аннелирования были получены со всеми перечисленными субстратами и выходы дигидрофуорохинолинонов **64a–p** оказались хорошими почти во всех случаях (схема 106). Стерические помехи, создаваемые заместителем в *peri*-положении по отношению к гидроксилу в хинолиноне, не влияют на выход продукта (соединение **64b**). Однако выход значительно снижается, если хинолинон содержит нитрогруппу в 7 положении (соединение **64h**). Удалось также ввести в реакцию N-незамещенный хинолинон **9v**, из которого был получен дигидрофуорохинолинон **64j** с умеренным выходом. Азирины как с электрондонорными, так и с электронакцепторными арильными группами дают хорошие выходы продуктов (**64k–p**). Введение *ortho*-

заместителя в фенильное кольцо азирина не снижает выход продукта (соединение **64m**). Масштабируемость методики была продемонстрирована синтезами на 0.2 ммоль (45 мг, 60%) и на 1.25 ммоль (308 мг, 65%) хинолона **9s**. Также было обнаружено, что хинолиноны **9n–w** неактивны по отношению к 2,3-дизамещенному азирину **2i** и 2,2,3-тризамещенному азирину **2q** в стандартных условиях (см. азирины на схеме 76, стр. 48).

Схема 106. Синтез карбаматов **64^{a,b}**



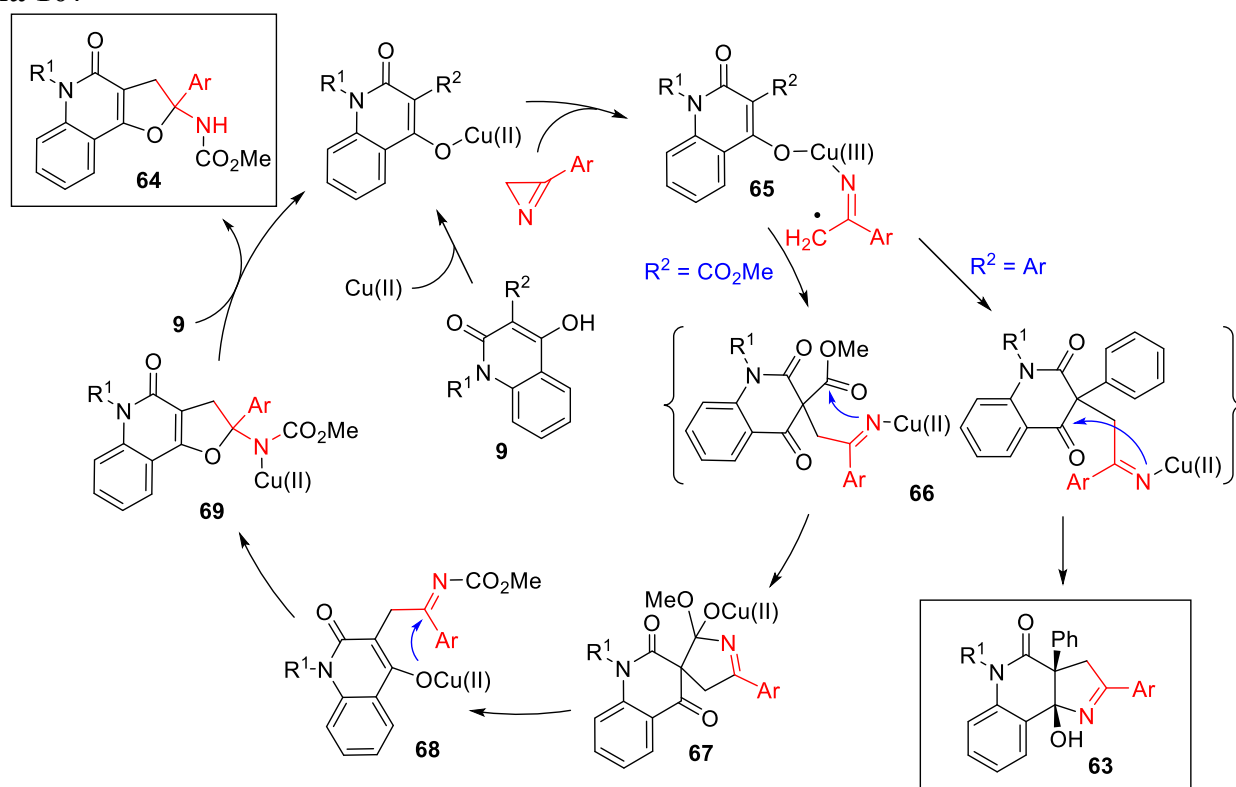
^a Условия реакции: **9** (0.2 ммоль), **2** (0.32 ммоль), $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (0.01 ммоль), MeOH (3 мл), 100 °C, 20–35 мин. ^b Препаративный выход.

Изменение хода процесса при замене арильного заместителя при атоме C^3 хинолинона на метоксикарбонильную группу, хорошо объясняется в рамках общего механизма медь-катализируемых реакций циклических енолов с азиринами (схема 96 на стр. 66) и обусловлено включением этой функциональной группы в трансформацию радикального интермедиата типа **43**. Общий механизм образования пирролохинолинов **63**

и дигидрофуорохинолинонов **64** представлен на схеме 107. Образование пирролино-конденсированного аддукта **63** из 3-арилзамещенных хинолинонов **9a–m** (схема 107, $R^2 = \text{Ar}$) происходит аналогично аннелированию пятичленных енолов (см. схему 96 на стр. 66). При замене арильного заместителя R^2 на CO_2Me интермедиат **66** циклизуется не по кето группе, а претерпевает циклизацию по сложноэфирной группе с образованием спироконденсированного промежуточного соединения **67**. Раскрытие пирролинового цикла приводит к образованию енолята **68**. Дальнейшая циклизация с образованием промежуточного соединения **69** в конечном итоге приводит к карбамату **64**. Циклизация интермедиата **66** протекающая через атаку по менее электрофильному сложноэфирному карбонилу, а не по кетонной карбонильной группе, может быть объяснена обратимым характером процесса с участием кетонной группы.

Предложенный механизм не противоречит результату реакции енола **9n** с азирином **2a**, проводимой в присутствии TEMPO в качестве ловушки свободных радикалов. При добавлении в реакцию азирина **2a** с хинолиноном **9n** TEMPO (0.55 экв.) выход карбамата **64a** снижался с 80 до 14%. Такое резкое снижение выхода служит веским аргументом в пользу образования радикальных интермедиатов, например, соединения **65**, в ходе реакции.

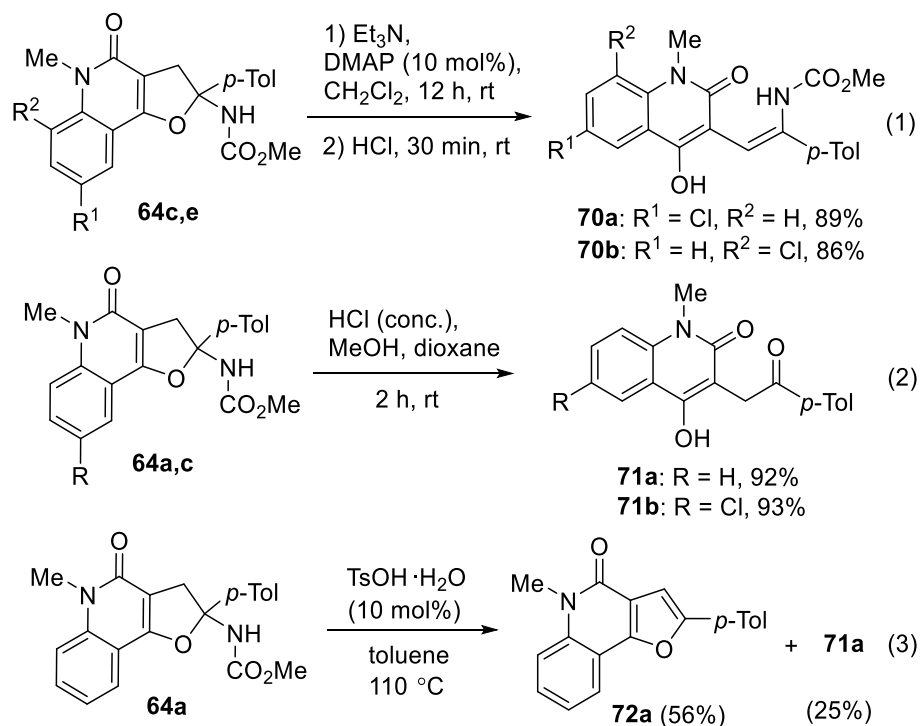
Схема 107



3.5.1.2. Превращения карбаматов **64** [140]

Соединения **64** содержат карбаматную группу при атоме C², которая может быть использована для дальнейшей модификации молекулы. В частности, соединения **64** можно рассматривать как предшественники фурухинолинонов, которые, как известно, проявляют разнообразную биологическую активность [141–143], а также представляют интерес для нужд аналитической химии [144]. Мы попытались найти условия дегидрокарбамоилирования соединений **64**. В результате было установлено, что в основных условиях дигидрофурановый цикл соединений **64** склонен раскрываться по связи O–C². Например, обработка соединений **64c,e** Et₃N в присутствии каталитических количеств DMAP дала 3-(2-аминовинил)-замещенные хинолоны **70** с высокими выходами (схема 108, реакция 1). В кислых водных условиях (HCl–H₂O–MeOH–диоксан) раскрытие кольца сопровождается гидролизом, с образованием кетонов **71a,b** (схема 108, реакция 2). Однако, кипячение толуольного раствора соединения **64a** с каталитическими количествами гидрата TsOH (10 мол%) дало желаемый фурухинолинон **72a** и кетон **71a** в соотношении 2 : 1 (схема 108, реакция 3). Строение соединения **72a** было подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа (CCDC 1900721).

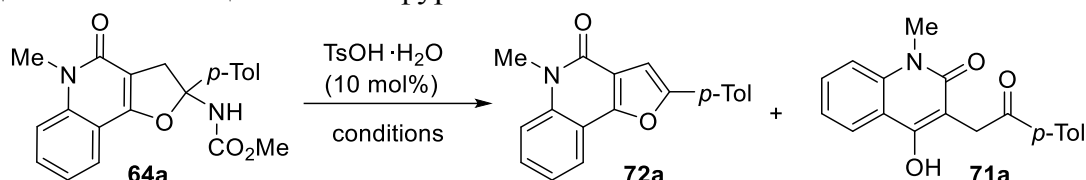
Схема 108



Оптимизация условий показала, что отсутствие влаги и повышение температуры способствует образованию фурухинолинона **72** (табл. 9). В результате, фурухинолинон

72a был получен с выходом 85% кипячением в безводном ксилоле в присутствии безводной TsOH (10 мол%) в атмосфере аргона. В тех же условиях были получены фурухинолиноны **72b–j** с выходами 73–88% (схема 109). Как видно из схемы 109, выход продуктов декарбамоилирования слабо зависит от заместителей как на атоме азота, так и в ароматических кольцах.

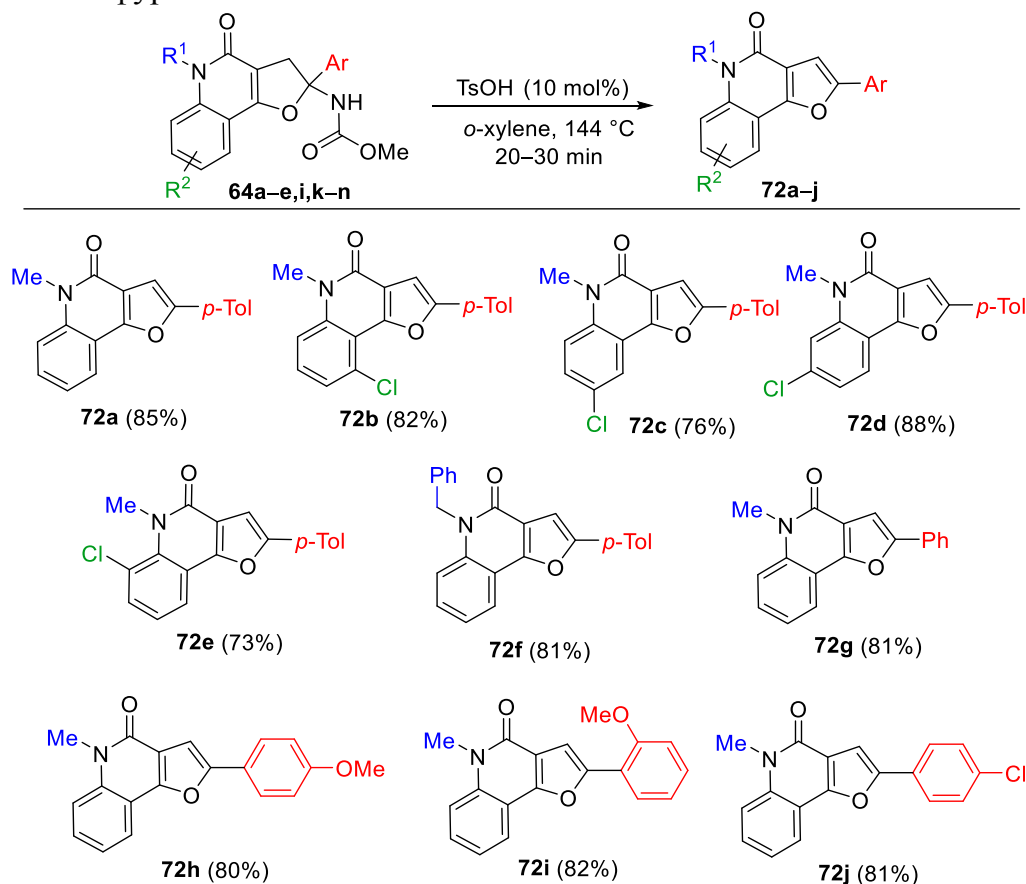
Таблица 9. Оптимизация синтеза фурухинолинона **72a**



№	Растворитель	Темп., °C	Время, ч	Выход 72a , % ^a	Выход 71a , % ^a
1	PhMe	110	1	56	25
2	PhMe	25	12	0	95
3	<i>o</i> -ксилол	144	0.5	65	15
4 ^b	<i>o</i> -ксилол	144	0.5	85	следы

^a Препаративный выход. ^b Использовался безводный TsOH (10 мол%).

Схема 109. Синтез фурухинолинонов **72a,b**



^a Условия реакции: **64** (0.2 ммоль), TsOH (0.02 ммоль), *o*-ксилол (4 мл), 144 °C, 20–30 мин. ^b Препаративный выход.

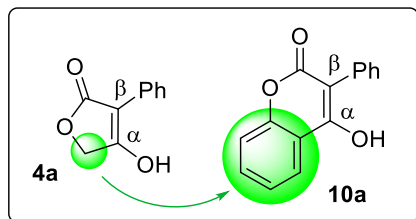
Фурохинолиноны **72** в растворах проявляют люминесцентные свойства. Максимумы излучения в спектрах флуоресценции этих соединений в ацетонитриле лежат пределах 360–390 нм. Квантовые выходы флуоресценции достигают 86%. Фотофизические данные соединений **72** приведены в таблице 10.

Таблица 10. Квантовые выходы люминесценции, время жизни возбужденного состояния, максимумы полос испускания и поглощения для соединений **72a–j**

Соединение	Квантовый выход, %	Время жизни, с	$\lambda_{\text{макс}}(\text{абс}), \text{нм} (\epsilon, 10^3 \text{М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1})$	$\lambda_{\text{макс}}(\text{эм}), \text{нм}$
72a	48	1.59E-09	313 (28.3), 337 (26), 355 (23.7)	362, 380
72b	20	8.49E-10	319 (32.6), 341 (30.7), 357 (30.1)	369, 385
72c	33	9.63E-10	317 (33.8), 346 (29.2), 363 (29.3)	390
72d	60	1.35E-09	315 (37.5), 342 (35.6), 360 (33.6)	374, 388
72e	2	5.63E-10	321 (4.03), 340 (3.49), 355 (3.07)	388
72f	31	1.63E-09	313 (8.65), 337 (8.12), 354 (7.24)	360, 377
72g	41	1.42E-09	311 (6.87), 336 (6.27), 353 (5.77)	359, 377
72h	36	1.83E-09	315 (28.4), 340 (28.5), 357 (24.7)	386
72i	86	1.62E-09	317 (18.4), 340 (21.9), 358 (20.9)	366, 385
72j	31	1.36E-09	314 (35.8), 338 (36.0), 355 (34.4)	361, 381

3.5.2. Реакции азиринов **2** с 4-гидроксикумаринами **10**

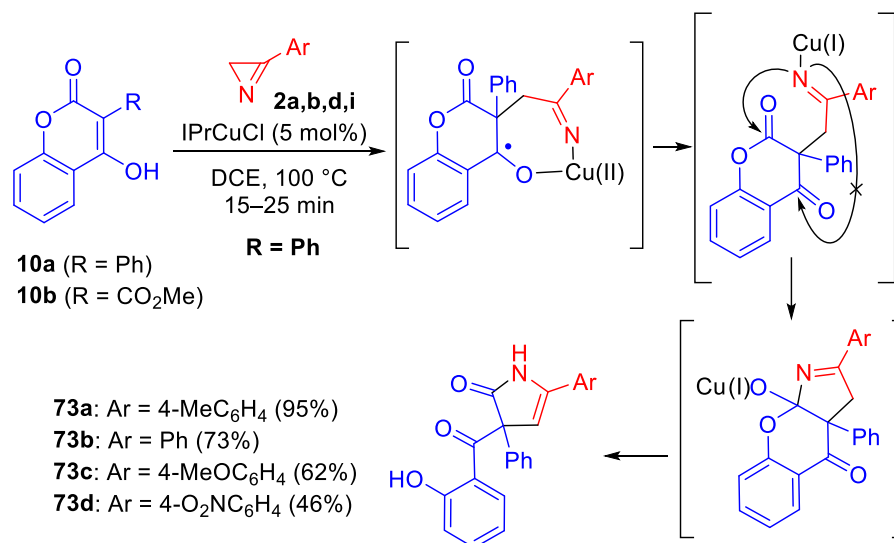
Как было показано в начале предыдущего раздела, 3-арил-4-гидроксихинолиноны **9**



(6-членные енолы) в медь-катализируемой реакции с 3-арилазиринами ведут себя аналогично тетрамовым кислотам **1** (5-членные енолы). Логично было бы предположить, что такая же аналогия в реакционной

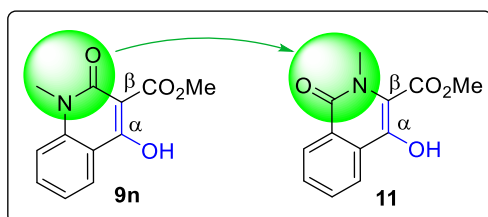
способности между 5- и 6-членными енолами будет наблюдаться и для их кислородных аналогов: тетроновых кислот **4** и 3-арил-4-гидроксикумаринов **10**. Однако, как было показано в конце предыдущего раздела, при наличии сложноэфирной группы при β -атоме енольного фрагмента возможно изменение направления реакции. И если с тетроновыми кислотами (содержат эндоциклическую сложноэфирную группу, т.е. лактонную) такого не происходит, то для 6-членных енолов типа 4-гидроксикумарина такого исключать нельзя. Согласно механизму, приведенному выше (схема 107 на стр. 82), увеличение электрофильности атома C^2 циклических енолов может привести к появлению другого конкурентного превращения промежуточного соединения **66**, а именно атаки азота на атом C^2 и последующего раскрытия лактонного цикла. Для проверки этой гипотезы были синтезированы 4-гидроксикумарины **10a,b** и проведены их реакции с азирином **2a**. Обе реакции в метаноле дали сложные смеси продуктов независимо от того, используется ли $Cu(acac)_2$ или $IPrCuCl$ в качестве катализатора. Замена MeOH на DCE не привела к повышению селективности реакции кумарина **10b**, однако кумарин **10a** в системе $IPrCuCl/DCE$ практически с количественным выходом дал только один продукт, пирролинон **73a** (схема 110). Аналогично из кумарина **10a** и азиринов **2b,d,i** были получены пирролиноны **73b–d**. Как мы и предполагали, переход от δ -лактаманной системы типа **9a** к δ -лактонной **10a** приводит к смене направления реакции на стадии циклизации интермедиата **66** (схема 110). Эти результаты служат веским аргументом в пользу вышеупомянутого механизма, включающего нуклеофильную циклизацию промежуточного иминиевого комплекса **66** (схема 107 на стр. 82). Весьма вероятно, что ранее описанная $Mn(OAc)_2$ -катализируемая реакция 4-гидроксикумарина с винилазидами, используемыми в качестве предшественников азиринов, и приводящая к образованию спиропирролинонов, проходит через аналогичную стадию циклизации (схема 64 на стр. 39) [12].

Схема 110



3.5.3. Реакция азирина 2а с изохинолином 11

Было обнаружено, что если в амидном фрагменте хинолин-2-онов **9** атом азота и



карбонильную группу поменять местами, т.е. перейти к изохинолин-1-онам **11**, у которых появляется гетероатомный заместитель при β -атоме енольного фрагмента, то это существенно не сказывается на

самой реакции аннелирования, однако оказывает сильное влияние на стабильность продуктов аннелирования. Так, реакция изохинолина **11** с азирином **2a** в присутствии IPrCuCl или Cu(acac)₂ в MeOH приводит к образованию пирролоизохинолина **74**, который был выделен с выходом 32 и 27% соответственно (схема 111). Эта реакция начинается аналогично реакции метоксикарбонилзамещенных енолов **9** с азирином **2a** в условиях медного катализа (схема 107 на стр. 82) с той разницей, что интермедиат **75** претерпевает внутримолекулярный сдвиг метоксикарбонильной группы с образованием изохинолина **76** (аналогичные по строению соединения **70** были получены из дигдрофуорохинолинонов на схеме 108 (стр. 83)), который, в свою очередь, аннелируется еще одной молекулой азирина, давая конечный продукт **74**.

Следующие подразделы работы посвящены медь-катализируемым реакциям азиринов с 6-членными енолами **12–17** (схема 112), содержащих карбонильную группу у α -атома углерода енольного фрагмента. Эти реакции объединяет то, что независимо от природы эндоциклического заместителя при β -атоме енольного фрагмента они все реализуются через *орто*-конденсирование пирролинового цикла и различаются только

стабильностью аддукта аннелирования, который в некоторых случаях может претерпевать изомеризацию.

Схема 111

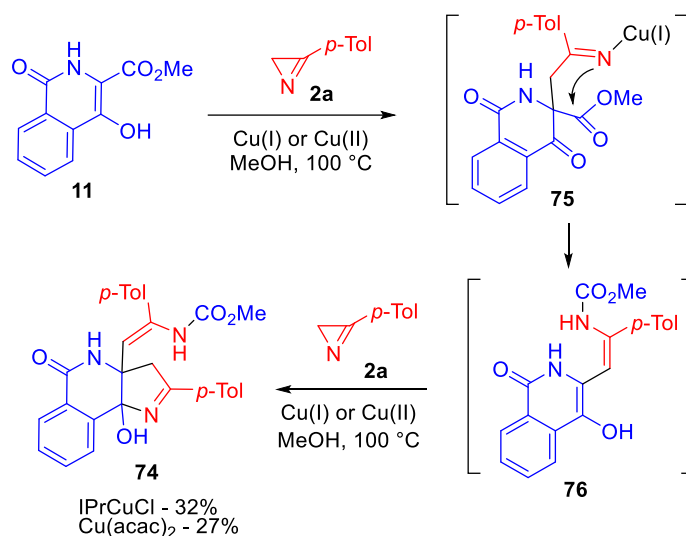
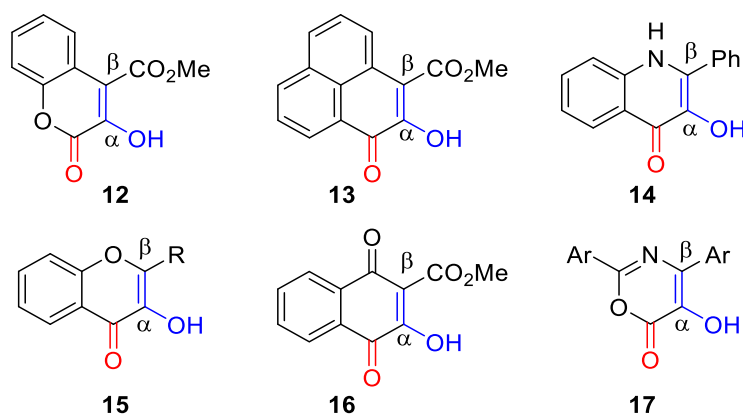


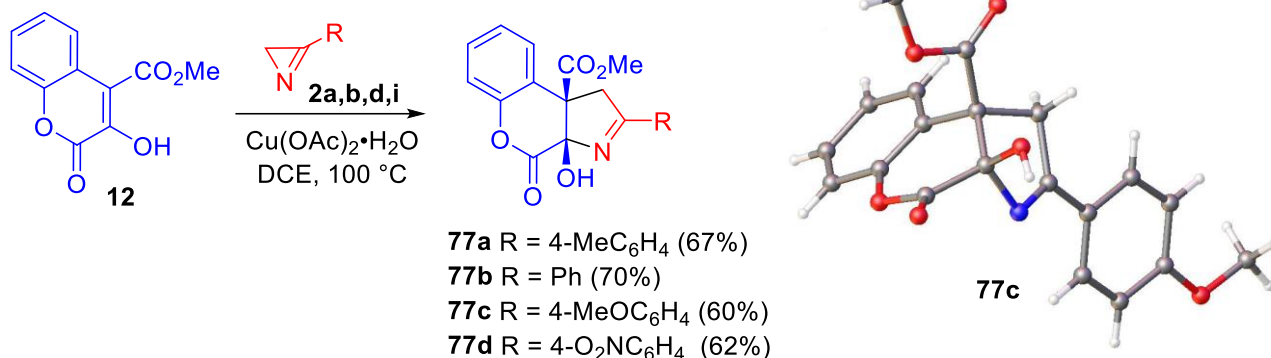
Схема 112



3.5.4. Реакции азиринов с хромен-2-оном **12**, феналеноном **13** и хинолин-4-оном **14**

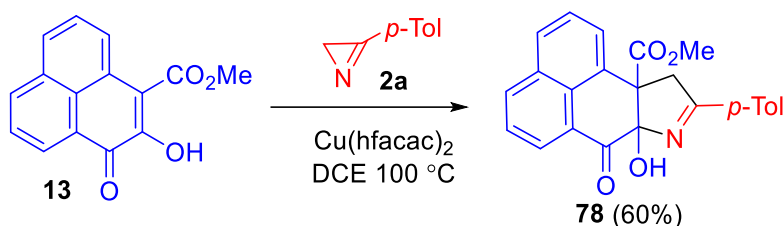
Было установлено, что реакции хромен-2-она **12** с азирином **2a**, проведенные в присутствии Cu(OAc)₂ или IPrCuCl в MeOH, привели к сложным смесям продуктов. Комплекс одновалентной меди IPrCuCl в DCE не катализирует данную реакцию вовсе, в то время как реакции, проведенные в этом же растворителе в присутствии Cu(OAc)₂ или Cu(acac)₂, дали продукт аннелирования **77a** (схема 113) с выходами соответственно 67 и 60%. Было обнаружено, что характер замещения в арильном заместителе азирина слабо влияет на выход продукта. Структура соединения **77c** была доказана с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла.

Схема 113



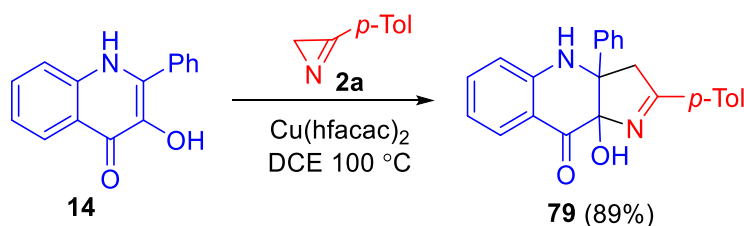
Аналогично ведет себя в этой реакции феналенон **13**, из которого аддукт аннелирования **78** удалось получить с выходом 60% при использовании Cu(hfacac)₂ в качестве катализатора (схема 114).

Схема 114



Очень гладко протекает в аналогичных условиях реакция азирина **2a** с хинолин-4-оном **14**. В результате с высоким выходом был получен продукт аннелирования, пирролохинолиновое производное **79** (схема 115).

Схема 115

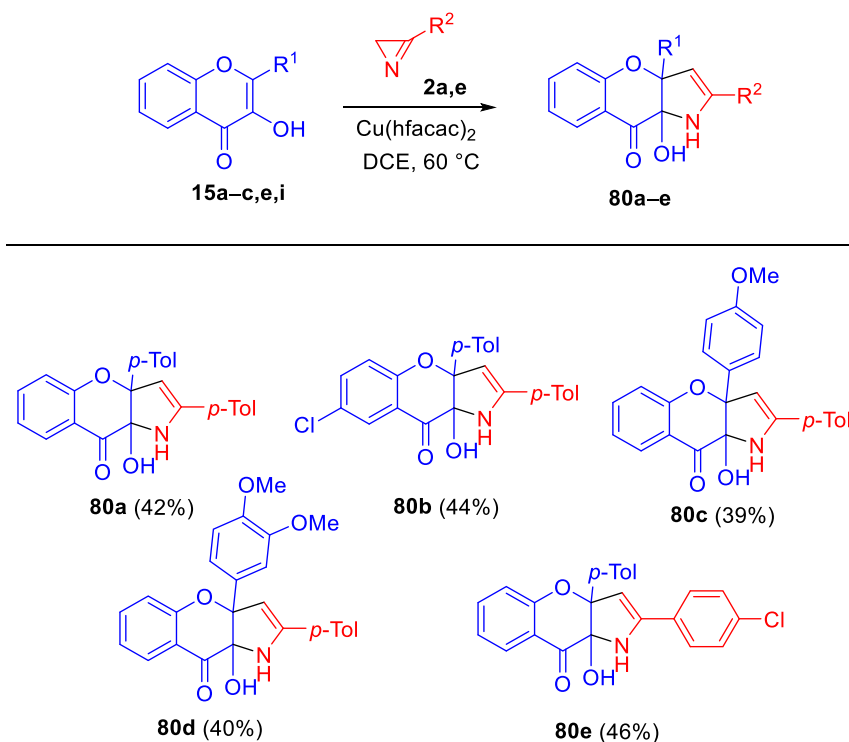
3.5.5. Реакции азиринов **2** с хромен-4-онами **15**

Исследование каталитической реакции хроменона **15** с азирином **2a** показало, что в этой реакции в общем случае наблюдается образование двух продуктов, хроменопиррола **80a** и бензофуropyридина **81a** (табл. 11), причем второе соединение образуется из первого в условиях реакции. В поиске эффективных катализаторов были протестированы различные соединения Cu(I), Cu(II), Ni(II), Co(II), Co(III), Cr(III), Fe(II) и Fe(III) и было установлено, что соединения Ni(II), Cr(III), Co(II), Co(III), Fe(II) и Fe(III) неактивны в этой

реакции (табл. 11). Среди протестированных соединений одновалентной меди только при использовании CuOAc в DCE было зафиксировано образование незначительных количеств бензофуоропиридина **81a** (табл. 11, строка 12).

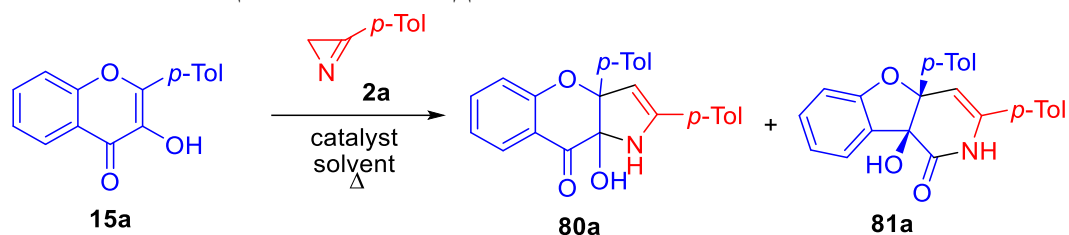
Резкое повышение общего выхода соединений **80a** и **81a** наблюдалось при переходе к катализаторам на основе двухвалентной меди. Максимальных выходов при наименьшем времени реакции удалось добиться при использовании $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ в DCE, причем соотношение продуктов сильно зависит от температуры реакции. Если реакцию проводить при $60\text{ }^\circ\text{C}$, то основным продуктом является аддукт аннелирования **80a**, который был выделен с выходом 42% (табл. 11, строка 22). В аналогичных условиях были синтезированы хроменопирролы **80b–e** с умеренными выходами (схема 116).

Схема 116. Синтез хроменопирролов **80^{a,b}**



^a Условия реакции: **15** (0.2 ммоль), **2** (0.32 ммоль), $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ (0.02 ммоль), DCE (3 мл), $60\text{ }^\circ\text{C}$, 6 ч. ^b Препаративный выход.

Если реакцию хроменона **15** с азирином **2a** и $\text{Cu}(\text{acac})_2$ или $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ проводить в растворе DCE при более высокой температуре ($100\text{ }^\circ\text{C}$) то единственным продуктом становится бензофуоропиридин **81a**. Выходы продукта составляют около 68–70% (схема 117, табл. 11, строки 7,20,21).

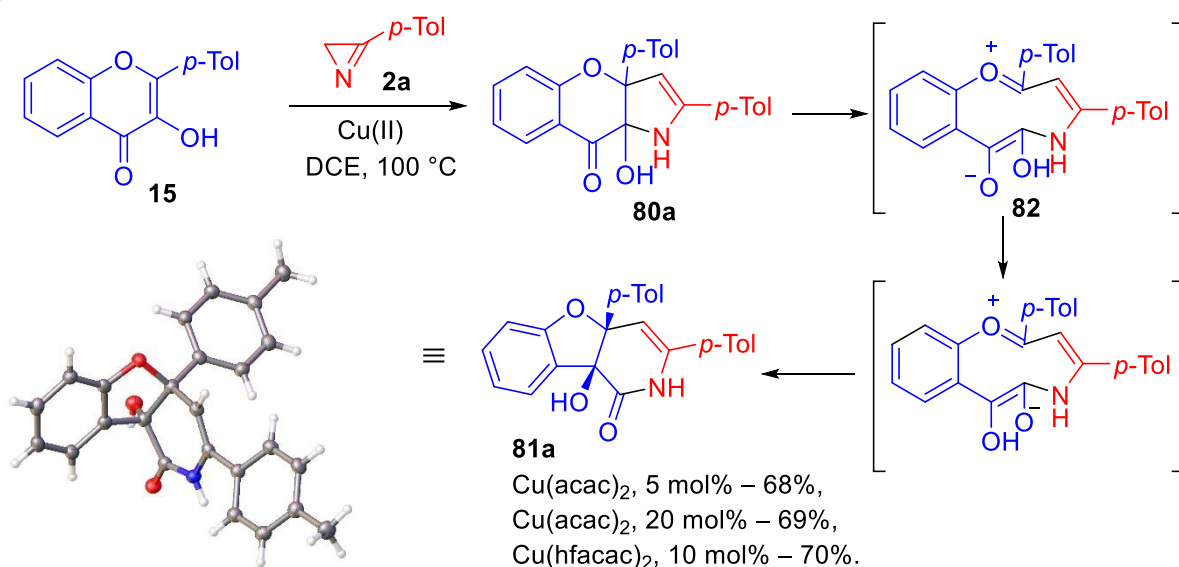
Таблица 11. Оптимизация синтеза соединений **80a** и **81a**

№	Катализатор (мол%)	Растворитель	Температура, °C	Выход 80a , % ^a	Выход 81a , % ^a
1	Ni(acac) ₂ (5)	DCE	100	0	0
2	Cr(acac) ₃ (5)	DCE	100	0	0
3	Co(acac) ₃ (5)	DCE	100	0	0
4	Co(OAc) ₂ (5)	DCE	100	0	0
5	Fe(acac) ₃ (5)	DCE	100	0	0
6	FeCl ₂ (5)	DCE	100	0	0
7	Cu(acac) ₂ (5)	DCE	100	0	(68) ^b
8	Cu(OAc) ₂ (5)	DCE	100	0	52 ^b
9	Cu(hfacac) ₂ (5)	DCE	100	7	65
10	IPrCuCl (5)	DCE	100	0	0
11	CuBr(PPh ₃) ₃ (5)	DCE	100	0	0
12	CuOAc (5)	DCE	100	0	25
13	Cu(OTf) ₂ (5)	DCE	100	27	54
14	Cu(hfacac) ₂ (5)	MeOH	100	0	0
15	Cu(hfacac) ₂ (5)	ТГФ	100	0	2
16	Cu(hfacac) ₂ (5)	MeCN	100	0	3
17	Cu(hfacac) ₂ (5)	ацетон	100	3	58
18	Cu(hfacac) ₂ (5)	PhMe	100	33	23
19	Cu(hfacac) ₂ (5)	DMF	100	0	7
20	Cu(acac) ₂ (20)	DCE	100	5	(69)
21	Cu(hfacac) ₂ (10)	DCE	100	5	(70) ^c
22	Cu(hfacac) ₂ (10)	DCE	60	(42) ^b	19
23	Cu(hfacac) ₂ (10)	DCE	120	0	10
24	Cu(OTf) ₂ (5)	DCE	40	34 ^d	0
25	Cu(OTf) ₂ (5)	PhMe	60	7	0
26	Cu(OTf) ₂ (5)	DCE	60	23	3

^a Выход по данным спектра ЯМР ¹H. В скобках указан препаративный выход. Условия реакции: **15** (0.1 ммоль), **2** (0.16 ммоль), катализатор, растворитель (1 мл), 2 ч. ^b Время реакции 12 ч. ^c Время реакции 3 ч. ^d Время реакции 96 ч.

Объяснить образование соединения **81a** можно, предположив, что образовавшийся продукт аннелирования **80a** претерпевает перециклизацию через промежуточное образование циклического 9-членного бетаина **82**. Наличие кислорода при β -атоме енольного фрагмента, обуславливающего легкий гетеролитический разрыв связи C–C на сочленении колец в **80a** за счет резонансной стабилизации катионного центра в образовавшемся пирролиновом интермедиате **82**, и является причиной неустойчивости первичного аддукта **80a** и его быстрой перегруппировки в производное бензофуоро[3,2-*c*]пиридина **81a**. Структура бензофуоро[3,2-*c*]пиридина **81a** была доказана с помощью рентгеноструктурного анализа (схема 117).

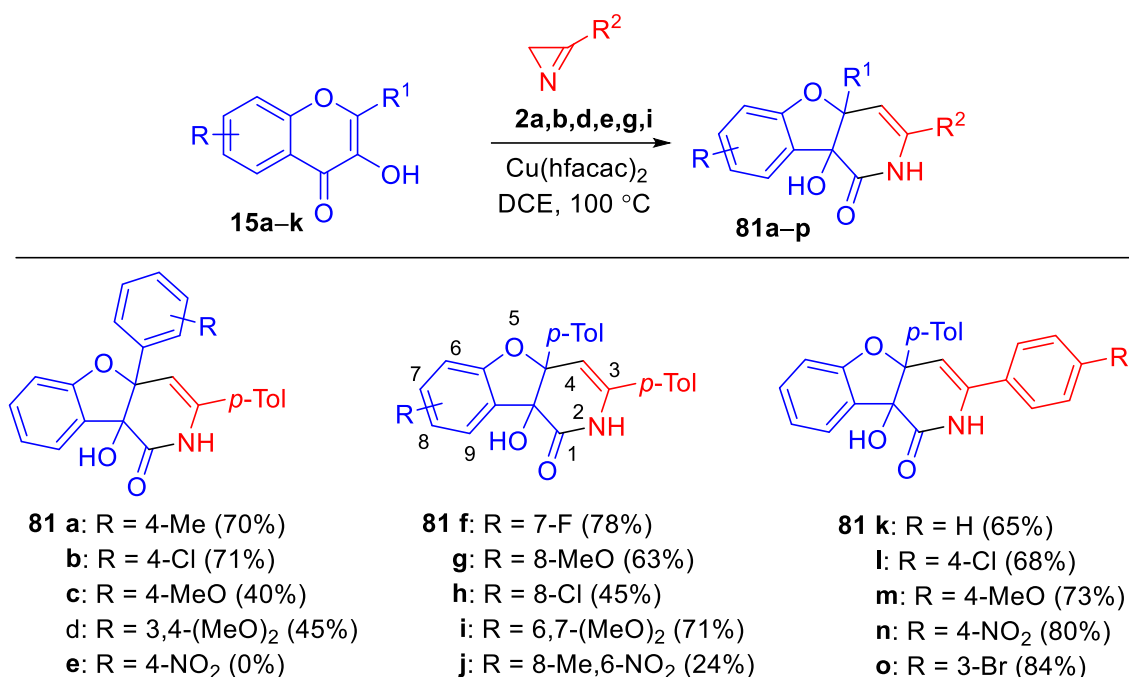
Схема 117



В оптимизированных условиях были проведены реакции различных 3-гидрокси-4*H*-хромен-4-онов **15a–k** с азиринами **2a,b,d,e,g,i** (схема 118). Бензофуоро[3,2-*c*]пиридины **81** были получены во всех случаях, за исключением бензофуоро[3,2-*c*]пиридина **81e** из 4-нитрофенил замещенного хроменона **15d**. Этот результат можно объяснить сильной дестабилизацией положительного заряда в бетаиновой структуре **82**. Очевидно, по аналогичной причине значительно ниже оказался выход и для бензофуоро[3,2-*c*]пиридина **81j**, полученного из хромена-4-она **15g**, содержащего нитрогруппу в *орто*-положении бензольного кольца хромена по отношению к атому кислорода. Немного ниже выходы продуктов перециклизации **81c,d** для хроменонов, содержащих донорные 4-метоксифенильный и 3,4-диметоксифенильный заместители, что, по-видимому, связано с побочными процессами, протекающими из-за большей делокализации положительного заряда по ароматическому кольцу в бетаине **82**. Смена заместителя в арильном кольце

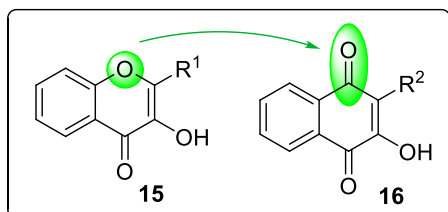
азирин мало влияет на выходе продукта, что, видимо, объясняется слабым влиянием этих заместителей на стабилизацию зарядов в промежуточном бетаине **82**.

Схема 118. Синтез бензофуropyридинов **81**^{a,b}



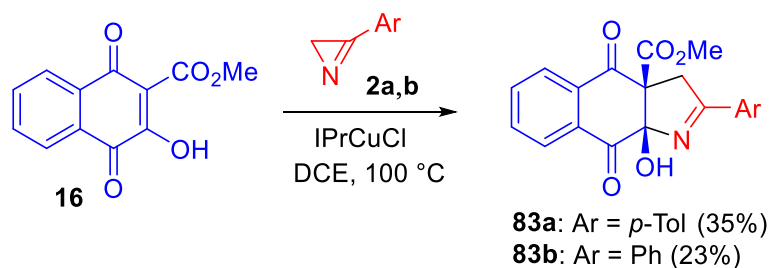
^a Условия реакции: **15** (0.2 ммоль), **2** (0.32 ммоль), Cu(hfacac)₂ (0.02 ммоль), DCE (3 мл), 100 °С, 2–8 ч. ^b Препаративный выход.

3.5.6. Реакции азиринов **2** с 3-гидроксиинфтохиноном **16**



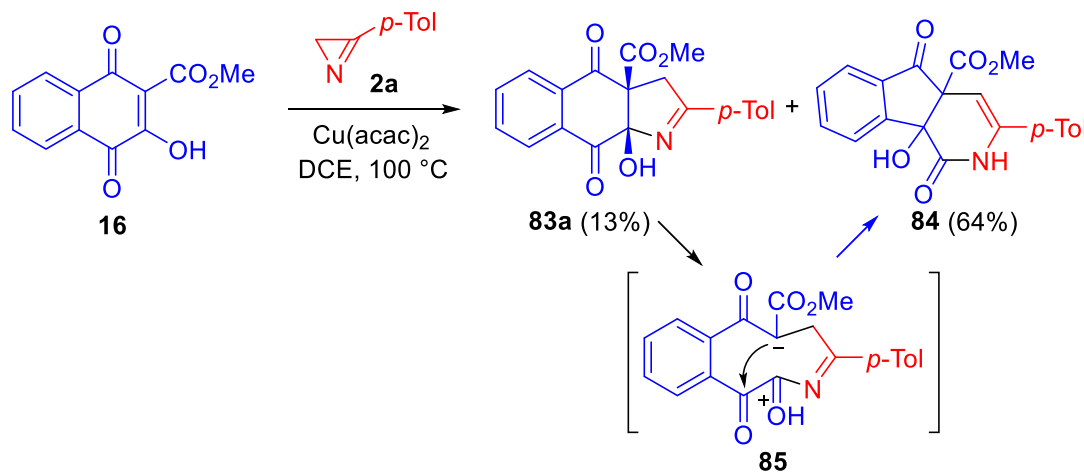
Следующие эксперименты с использованием 3-гидроксиинфтохинона **16** были проведены с целью выяснить, сказывается ли на протекании самой реакции аннелирования 6-членного енола, а также на последующей перециклизации первичного аддукта аннелирования замена мезомерного донорного *эндо*-циклического окси-заместителя при β-углеродном атоме енольного фрагмента, на мезомерный акцепторный *эндо*-циклический заместитель, карбонильную группу. Оказалось, что аннелирование енола **16** 3-арилазиринами вполне возможно. Как и в предыдущем случае, наиболее пригодным растворителем для проведения этой реакции оказался DCE. Реакция катализируется как соединениями Cu(II), так и Cu(I). Так, используя карбеновый комплекс IPrCuCl, с невысокими выходами были синтезированы производные бензо[*f*]индола **83a,b** (схема 119).

Схема 119



При переходе к катализу этой реакции соединениями Cu(II) резко повышается доля продукта перегруппировки, производного индено[1,2-*c*]пиридина **84**. Так, в реакции хинона **16** с азирином **2a**, проведенной в присутствии Cu(acac)₂ в DCE при 100 °C, был выделен продукт аннелирования хинона, аддукт **83a**, с выходом 13% и продукт его перегруппировки, индено[1,2-*c*]пиридин **84**, с выходом 64% (схема 120). Очевидно, что возможность перегруппировки **83** в **84** обусловлена стабилизацией зарядов в промежуточном бетаине **85**, обратной той, которая реализуется в бетаине **82** (схема 117), образующемся в реакции хроменонов **15**.

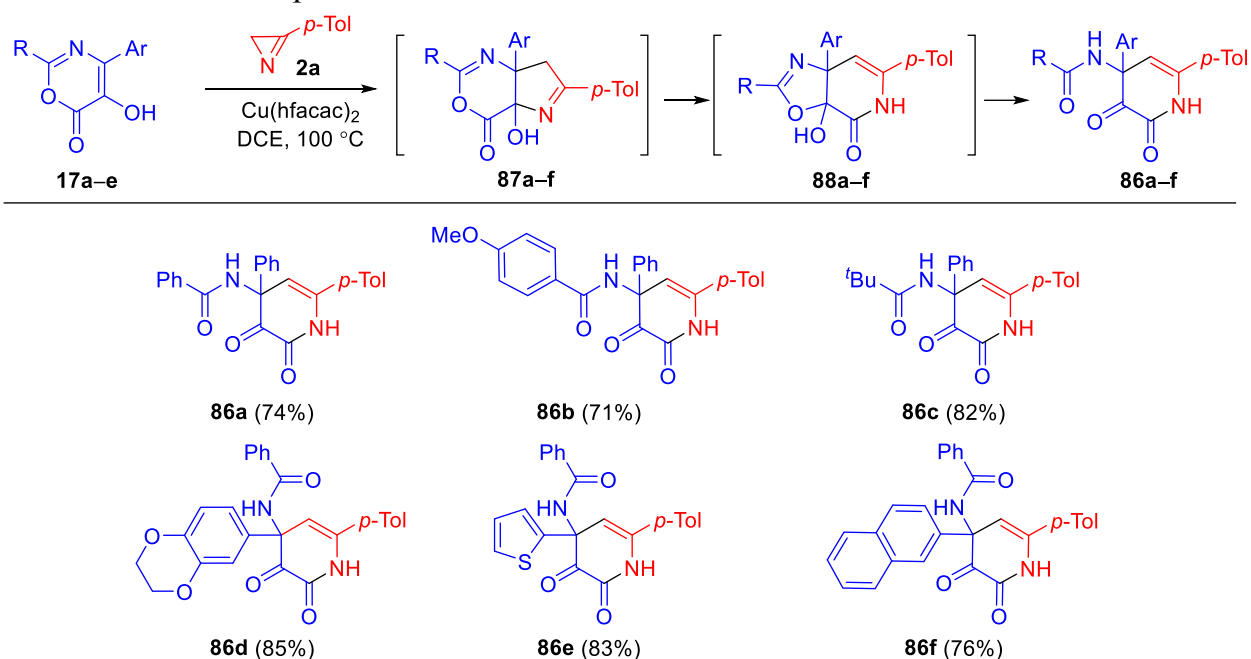
Схема 120

3.5.7. Реакции азирина **2a** с 1,3-оксазинами **17**

Следующими протестированными 6-членными неароматическими енольными субстратами для аннелирования стали моноциклические енолы 1,3-оксазинового ряда **17**. Было установлено, что нагревание оксазина **17a** с азирином **2a** при 100 °C в DCE в присутствии каталитических количеств IPrCuCl приводит к образованию сложной смеси продуктов, тогда как при катализе Cu(hfacac)₂ (0.1 экв.) эта реакция в этих же условиях протекает гладко, давая пиридиндион **86a** в качестве единственного продукта (74%) (схема 121). Также с хорошими выходами были синтезированы пиридиндионы **86b–f** из оксазинов **17b–f**. Соединения **86a–f** – это продукты перегруппировки первичных

аддуктов аннелирования **87a–f** (схема 121), которые в данном случае крайне неустойчивы и претерпевают перециклизацию с последующим раскрытием оксазольного цикла, и даже понижение температуры реакции не позволяет их зафиксировать методами ЯМР и ТСХ.

Схема 121. Синтез пиридиндионов **86^{a,b}**



^a Условия реакции: **17** (0.2 ммоль), **2** (0.32 ммоль), $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ (0.02 ммоль), DCE (3 мл), $100\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5–2 ч. ^b Препаративный выход.

Был проведен квантово-химический расчет этой перегруппировки с использованием оксазоло[5,4-*c*]пиридина **88g** ($\text{Ar} = \text{R} = \text{Ph}$) в качестве модельного соединения (рис. 7). Оказалось, что для этой системы перециклизация реализуется в одну стадию с барьером активации $\Delta G^\ddagger = 28.4$ ккал/моль, что не противоречит наблюдаемым экспериментальным условиям, в которых протекают подобные реакции ($100\text{ }^\circ\text{C}$, 30–120 мин). Движущей силой перегруппировки **87** в **89**, очевидно, является более высокая термодинамическая стабильность 7,7а-дидрооксазоло[5,4-*c*]пиридиновой системы **89** относительно 7,7а-дигидропирроло[3,2-*d*][1,3]оксазиновой **87**, что и подтверждается расчетом.

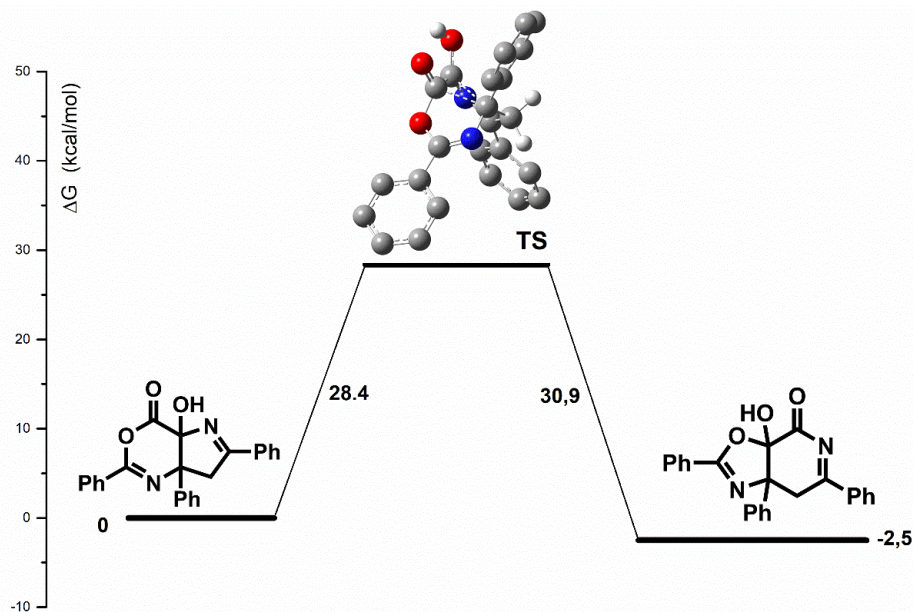


Рис. 7. Энергетический профиль (DFT B3LYP/6-31+G(d,p), ккал/моль, РСМ для 1,2-дихлорэтана, 383К) превращения дигидропирроло[3,2-*d*][1,3]оксазина **86g** в оксазоло[5,4-*c*]пиридин **89g**

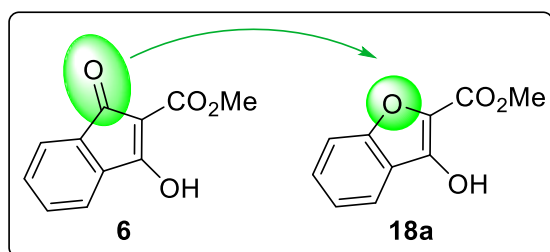
Таким образом, реакции 6-членных енолов **9,12–17** с 3-арилазиринами наиболее эффективно катализируются соединениями меди(II): $\text{Cu}(\text{acac})_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$. Аннелирование 1-пирролинового цикла к енольному фрагменту субстрата при действии 3-арилазирина гладко протекает с 3-арил-4-гидроксихинолин-2-онами **9a–t**, 3-гидроксихромен-2-оном **12**, гидроксифеналеноном **13** и 3-гидроксихинолин-4-оном **14**. Пирролоконденсированные аддукты, образующиеся из 6-членных енолов ряда хромен-4-она **15** и 1,4-нафтохинона **16**, уже в процессе реакции могут перегруппировываться в более термодинамически стабильные пиридоконденсированные изомеры. Аналогичная реакция 1,3-оксазин-6-онов **17**, протекающая через аннелирование 1-пирролинового цикла, изомеризацию и раскрытие оксазолинового цикла, является эффективным методом получения 4-амидозамещенных пиридин-2,3(1H,4H)-дионов. В реакциях хинолин-3-оновых енолов (**9n–w**), содержащих экзоциклический алкоксикарбонильный заместитель при β -атоме углерода енольного фрагмента, в условиях $\text{Cu}(\text{II})$ -катализа в результате смены карбонильного реакционного центра при циклизации ключевого интермедиата **66** (схема 107) происходит изменение направления реакции в сторону образования аддуктов фурананнелирования. В реакциях 4-гидроксикумаринов **10** с

азиринами происходит аналогичная смена реакционного центра при циклизации ключевого интермедиата **66** (схема 107), однако в данном случае участвует эндоциклический алкоксикарбонильный заместитель при β -атоме углерода енольного фрагмента.

3.6. Реакции азиринов с ароматическими енолами

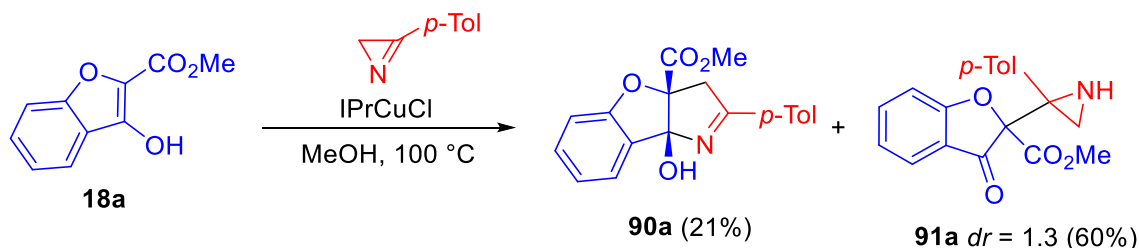
В этом разделе анализируются результаты исследования металл-катализируемых реакций азиринов с 5-членными циклическими енолами, у которых енольный фрагмент является частью ароматической системы. Как мы и ожидали, такие системы гораздо хуже под действием азиринов аннелируют по своей енольной связи С–С пирролиновый цикл. Однако трансформации, которые с ними при этом происходят, в ряде случаев представляют определенный синтетический интерес, и поэтому им уделено в этом разделе особое внимание.

3.6.1. Реакции азиринов с 3-гидроксибензофуранами **18** [145]



Выяснилось, что замена карбонильной группы в инденовом еноле **6**, который показал хороший результат в реакции аннелирования (табл. 5), на кислород и переход к ароматическому бензофурановому енолу **18a** заметно снижает выход продукта аннелирования. Так, в результате нагревания бензофурана **18a** с азирином **2a** в присутствии IPrCuCl в MeOH трициклический аддукт **90a** был получен с выходом всего 21% (схема 122). Причиной снижения выхода целевого продукта является протекание конкурентной реакции образования стереоизомерных азиридинов **91a**, которые были выделены в виде смеси стереоизомеров с суммарным выходом 60%.

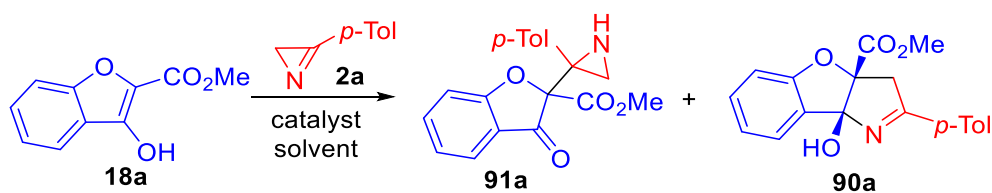
Схема 122



Оптимизация условий протекания реакции, а именно использование различных катализаторов, растворителей, проведение реакции при различной температуре, к

сожалению, не привела к заметному увеличению выхода продукта аннелирования **90**. Вместе с тем, удалось найти условия, обеспечивающие хорошие выходы азиридинов **91**. Поскольку эти кумаранон-содержащие азиридиновые скаффолды являются нетривиальными структурами, представляющими интерес как для синтетической, так и медицинской химии, мы решили более подробно исследовать эту реакцию. Было установлено, что бензофуран **18a** не реагирует с азирином **2a** в отсутствие катализатора при комнатной температуре. Образование азиридинов наблюдается при повышении температуры реакционной смеси до 100 °С. Таким образом в DCE диастереомерные азиридины **91** были получены с общим выходом 48% (табл. 12, строка 4). С целью повышения выхода продукта были протестированы различные соединения Cu(I), Cu(II), Co(III), Fe(III), Ni(II), Au(I) при различных температурах с использованием MeOH и DCE в качестве растворителей. В результате было установлено, что лучше всего катализирует реакцию Ni(hfacac)₂, причем реакция в MeOH при 65 °С дает диастереомерные азиридины **91** с почти количественным суммарным выходом (табл. 12, строка 18). Неплохую каталитическую активность проявил также Ph₃PAuNTf₂ (табл. 12, строка 24). Исходя из этого, Ni(hfacac)₂ (5 мол%) и Ph₃PAuNTf₂ (5 мол%), показавшие наилучшие результаты в MeOH при 65 °С, были использованы в дальнейших экспериментах. Важно, чтобы реакция была остановлена сразу после исчезновения бензофурана в реакционной смеси, поскольку сразу после этого начинается быстрое осмоление и выход азиридина значительно снижается.

В оптимизированных условиях из бензофуранов **18a–p** и азиринов **2a–j** с использованием Ni(hfacac)₂ в качестве катализатора было синтезировано 22 азиридина (табл. 13). Реакция почти во всех случаях позволяет добиваться высоких общих выходов азиридинов, однако протекает с относительно невысокой диастереоселективностью. Соотношение диастереомеров (*RS,SR*)/(*RS,RS*)-**91a–s,u–w** варьируется от 0.3 до 2.7. Относительная конфигурация стереоцентров устанавливалась на основании данных спектров ЯМР ¹H: сигналы обоих протонов группы CH₂ в изомере (*RS,RS*)-**91** смещены в более слабое поле в среднем на 0.5 – 1.0 м. д. относительно сигналов второго изомера. Строение соединения (*RS,RS*)-**91j** была подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (CCDC 1902293).

Таблица 12. Оптимизация синтеза азиридинов **91**^a

№	Катализатор	Растворитель	Темп., °C	Выход 91a , % (91a : 90a) ^b
1	-	MeOH	20	0
2	-	DCE	20	0
3	-	MeOH	100	10 (1 : 2.6)
4	-	DCE	100	48 (только 91a)
5	IPrCuCl	MeOH	20	43 (3 : 1)
6	IPrCuCl	DCE	100	30 (1 : 1)
7	IPrCuCl	MeOH	100	60 (2.3 : 1) ^c
8	IMesCuCl	MeOH	100	47 (4 : 1)
9	(IPr) ₂ CuBF ₄	MeOH	100	46 (1.3 : 1)
10	PhC≡CCu	MeOH	100	64 (6 : 1)
11	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	MeOH	100	46 (8 : 1)
12	Co(acac) ₃	MeOH	100	7 (3 : 1)
13	Fe(acac) ₃	MeOH	100	73 (1 : 1)
14	NiCl ₂ ·H ₂ O	MeOH	100	9 (9 : 1)
15	Ni(TPP)	MeOH	100	5 (1 : 3)
16	Ni(NTf ₂) ₂	MeOH	100	54 (только 91a)
17	Ni(salen)	MeOH	100	18 (2 : 1)
15	Ni(acac) ₂	MeOH	100	7 (9 : 1)
16	Ni(tfacac) ₂	MeOH	100	91 (59 : 1)
17	Ni(hfacac) ₂	MeOH	20	77 (39 : 1)
18	Ni(hfacac) ₂	MeOH	65	98 (только 91a)
19	Ni(hfacac) ₂	MeOH	100	95 (только 91a)
20	Ni(hfacac) ₂	MeOH	100	75 (35 : 1) ^d
21	IPrAuCl	MeOH	20	30 (только 91a)
22	Ph ₃ PAuNTf ₂	MeOH	20	89 (только 91a) ^e
23	Ph ₃ PAuNTf ₂	DCE	20	58 (только 91a) ^f
24	Ph ₃ PAuNTf ₂	MeOH	65	90 (только 91a)

^a Условия реакции: **18a** (0.067 М раствор), катализатор (5 мол%), **2a** (1.6 экв.).

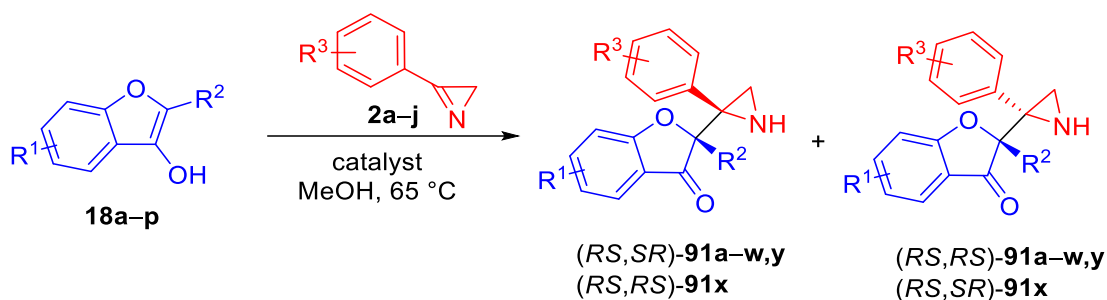
^b Выход определен с помощью ЯМР ¹H спектроскопии. ^c Препаративные выходы: **91a** (60%), **90a** (21%). ^d Было использовано 1 мол% катализатора. ^e Было использовано 3.2 экв **2a**. ^f Неполная конверсия **18a**.

Умеренная стереоселективность в пользу (*RS,SR*)-изомера наблюдалась лишь в нескольких случаях (табл. 13, строки 8, 14). Неожиданно, реакция нафто[1,2-*b*]фурана **18o** в тех же условиях показала противоположную стереоселективность со значительным преобладанием (*RS,RS*)-изомера (табл. 13, строка 22). Увеличение размера сложноэфирной группы у атома C² бензофурановой системы (*трет*-бутиловый эфир, соединение **18c**) не привело к значительным изменениям стереоселективности реакции (табл. 13, строка 23).

Введение электроноакцепторного заместителя CF₃ в положение C⁶ бензофурана привело к заметному снижению выхода азиридина (табл. 13, строка 14), тогда как нитрогруппа в положении C⁵ бензофурана или цианогруппа в положении C² полностью ингибировала реакцию (табл. 13, строки 20, 24). Реакция, вероятнее всего, протекает через присоединение никелевого енолята по связи C=N азирина. Неактивность бензофуранов **18g** и **18b** в реакции может быть объяснено снижением нуклеофильности Ni-енолята, имеющего сильный электроноакцепторный заместитель. Эта проблема была решена путем замены катализатора. Когда вышеупомянутые реакции провели в присутствии Ph₃PAuNTf₂ (5 мол%), азиридины **91t** и **91x** были получены в виде одного изомера с выходом 47 и 90% соответственно (табл. 13, строки 20,24). Реакция 2-бензоилзамещенного бензофурана **18d** дала сложную смесь неидентифицированных продуктов как при катализе комплексом никеля, так и золота (табл. 13, строка 25).

При использовании Ph₃PAuNTf₂ в других реакциях наблюдалось небольшое снижение общего выхода азиридинов и, к счастью, наблюдалось значительное увеличение диастереоселективности (табл. 13). Au-катализируемая реакция во всех случаях показала одинаковую стереоселективность: преимущественно образовывался (*RS,SR*)-изомер ((*RS,RS*)-изомер для соединения **91x**). Примечательно то, что в некоторых случаях (табл. 13, строки 1,5,11,12,22) замена Ni(hfacac)₂ на Ph₃PAuNTf₂ приводит к инверсии стереоселективности. Этот факт можно объяснить различными механизмами катализа Ni(II) и Au(I) для присоединения бензофуранов **18** к азиринам **2**.

Предполагаемые механизмы этих реакций представлены на схеме 123. Соединения **18** относятся к классу β-кетозэфиров, которые легко образуют Ni(II)-еноляты в присутствии солей и хелатов [146].

Таблица 13. Синтез азиридинов **91a–y** из монозамещенных азиринов **2a–j**^a

№	18	R ¹	R ²	R ³	Выход 91 , ^b %	Выход 91 , ^d %
					(<i>dr</i>) ^c	(<i>dr</i>) ^c
					кат. Ni(hfacac) ₂	кат. Ph ₃ PAuNTf ₂
1	18a	H	CO ₂ Me	4-Me (2a)	98, 91a (0.8)	89, 91a (5.0)
2	18a	H	CO ₂ Me	H (2b)	98, 91b (0.8)	
3	18a	H	CO ₂ Me	2-MeO (2c)	88, 91c (1.4) ^e	88, 91c (12.0)
4	18a	H	CO ₂ Me	4-MeO (2d)	85, 91d (1.4)	60, 91d (6.0)
5	18a	H	CO ₂ Me	4-Cl (2e)	98, 91e (0.8)	89, 91e (6.7)
6	18a	H	CO ₂ Me	2-Br (2f)	98, 91f (1.3)	
7	18a	H	CO ₂ Me	3-Br (2g)	98, 91g (0.9)	91, 91g (5.7)
8	18a	H	CO ₂ Me	2-NO ₂ (2h)	91, 91h (2.7) ^e	
9	18a	H	CO ₂ Me	4-NO ₂ (2i)	98, 91i (1.6) ^e	95, 91i (7.5)
10	18a	H	CO ₂ Me	3,4-(MeO) ₂ (2j)	98, 91j (1.4) ^e	
11	18e	5-Me	CO ₂ Me	4-Me (2a)	98, 91k (0.7)	74, 91k (4.0)
12	18i	6-Me	CO ₂ Me	4-Me (2a)	98, 91l (0.8)	80, 91l (5.3)
13	18m	7-Me	CO ₂ Me	4-Me (2a)	98, 91m (0.4)	
14	18l	6-CF ₃	CO ₂ Me	4-Me (2a)	38, 91n (2.5) ^e	37, 91n (8.0)
15	18j	6-MeO	CO ₂ Me	4-Me (2a)	98, 91o (1.0)	84, 91o (4.0)
16	18n	7-MeO	CO ₂ Me	4-Me (2a)	86, 91p (1.0)	75, 91p (7.0)
17	18f	5-Cl	CO ₂ Me	4-Me (2a)	80, 91q (1.0) ^e	54, 91q (8.0)
18	18k	6-Cl	CO ₂ Me	4-Me (2a)	65, 91r (0.9) ^e	67, 91r (5.5)
19	18h	5-Br	CO ₂ Me	4-Me (2a)	81, 91s (1.0) ^e	
20	18g	5-NO ₂	CO ₂ Me	4-Me (2a)	0, 91t	47, 91t ^f (8.5)
21	18p	5,6-(CH) ₄	CO ₂ Me	4-Me (2a)	97, 91u (1.1) ^e	92, 91u (6.0)
22	18o	6,7-(CH) ₄	CO ₂ Me	4-Me (2a)	90, 91v (0.3)	89, 91v (7.5)
23	18c	H	CO ₂ <i>t</i> -Bu	4-Me (2a)	95, 91w (1.0) ^e	68, 91w (7.2)
24	18b	H	CN	4-Me (2a)	0, 91x	90, 91x ^g
25	18d	H	COPh	4-Me (2a)	0, 91y	0, 91y

^a Условия реакции: **18** (0.067 M раствор в MeOH), **2** (1.6 экв.), катализатор (5 мол%), 4–240 мин. ^b Препаративный выход обоих изомеров. ^c *dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) определено с помощью ЯМР ¹H спектроскопии. ^d Выход обоих изомеров определен с помощью ЯМР ¹H спектроскопии. ^e *dr* после хроматографического разделения изомеров. ^f Препаративный выход (*RS,SR*)-изомера. ^g Препаративный выход (*RS,RS*)-изомера.

Реакция **18** с **2** в присутствии $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$ происходит даже при комнатной температуре (табл. 12, строка 17), хотя 3-арилазирины относительно устойчивы в присутствии $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$ при комнатной температуре и разлагаются только при повышенной температуре. Все это указывает на то, что реакция, скорее всего, протекает через атаку $\text{Ni}(\text{II})$ -енолята **92** на $\text{C}=\text{N}$ связь азирина с образованием обоих диастереомеров азиридина **91a**, как правило, с низкой стереоселективностью. Отметим, что в литературе описано несколько внутри- и межмолекулярных реакций азиринов с алкинами, протекающими при катализе комплексами $\text{Au}(\text{I})$ [36,57,147]. Принято считать, что роль $\text{Au}(\text{I})$ -катализатора заключается в активации алкина. Однако в ходе этой работы мы обнаружили, что азирины **2** очень чувствительны к $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$. Этот комплекс вызывает их неселективное разложение даже при комнатной температуре, предположительно через образование промежуточного комплекса $\text{Au}(\text{I})$ -азиринов **93** (схема 123). Последний, имеющий крайне реакционноспособную связь $\text{C}=\text{N}$, координированную с металлом, реагирует с енолом **18a** с образованием азиридина **91a**. Предпочтительное образование (*RS,SR*)-изомера в этих условиях может быть объяснено стерическими помехами, создаваемыми группой CH_2 азиринового кольца и лигандом PPh_3 , при сближении с енолом. В результате реакция протекает через более благоприятное переходное состояние TS^{Au} , в котором гидроксильный водород может координироваться с азириновым азотом, а конденсированное бензольное кольцо направлено в сторону от объемного фосфинового лиганда.

Наиболее драматическое влияние катализатора наблюдалось в реакции азирина **2a** с 7-бром-5-хлорзамещенным бензофураном **18q** (схема 124). Неожиданно, $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$ оказался неактивным в этой реакции – даже следов желаемого азиридина **91z** в реакционной смеси обнаружить не удалось. Однако реакция гладко протекала в присутствии карбенового комплекса IPrCuCl , давая не азиридин, а продукт аннелирования, бензофурупиррол **90b**, причем почти с количественным выходом. И совсем неожиданным оказалось то, что при замене комплекса IPrCuCl на $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ азиридин (*RS,SR*)-**91z** был получен с хорошим выходом при полном отсутствии продукта аннелирования **90b**.

Схема 123

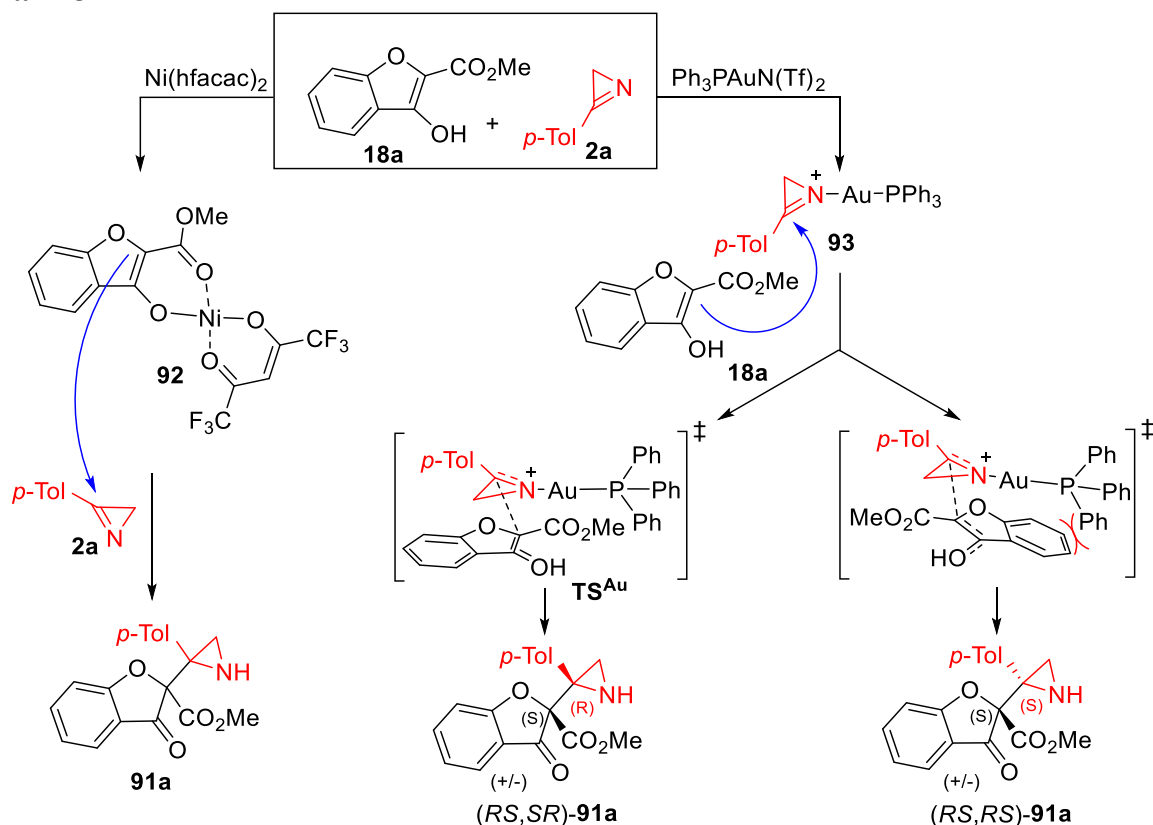
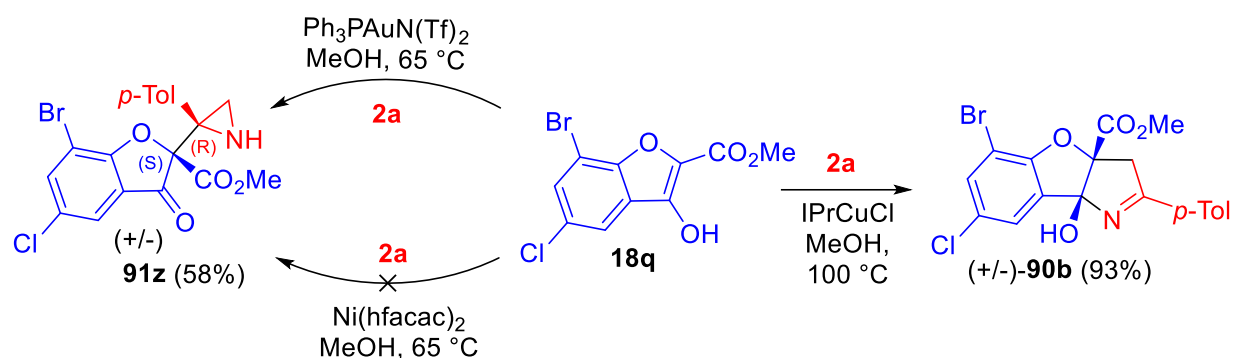


Схема 124



С использованием арил- и алкилзамещенных азиринов **2k–o,q** было исследовано влияние характера замещения азиринового кольца на результат реакции, катализируемой $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$. Реакции 2,3-дизамещенных азиринов протекали через атаку Ni -енолята на связь $\text{C}=\text{N}$ азирина со стороны, противоположной C^2 -заместителю, и давали азиридины **91za,91zb,91zd**⁴ с высокими выходами (схема 125, опыты 1,2,4). Во всех этих случаях были получены легко разделяемые смеси диастереомеров. Относительная конфигурация стереоцентров в диастереомерах **91za**, **91zd** была определена методом

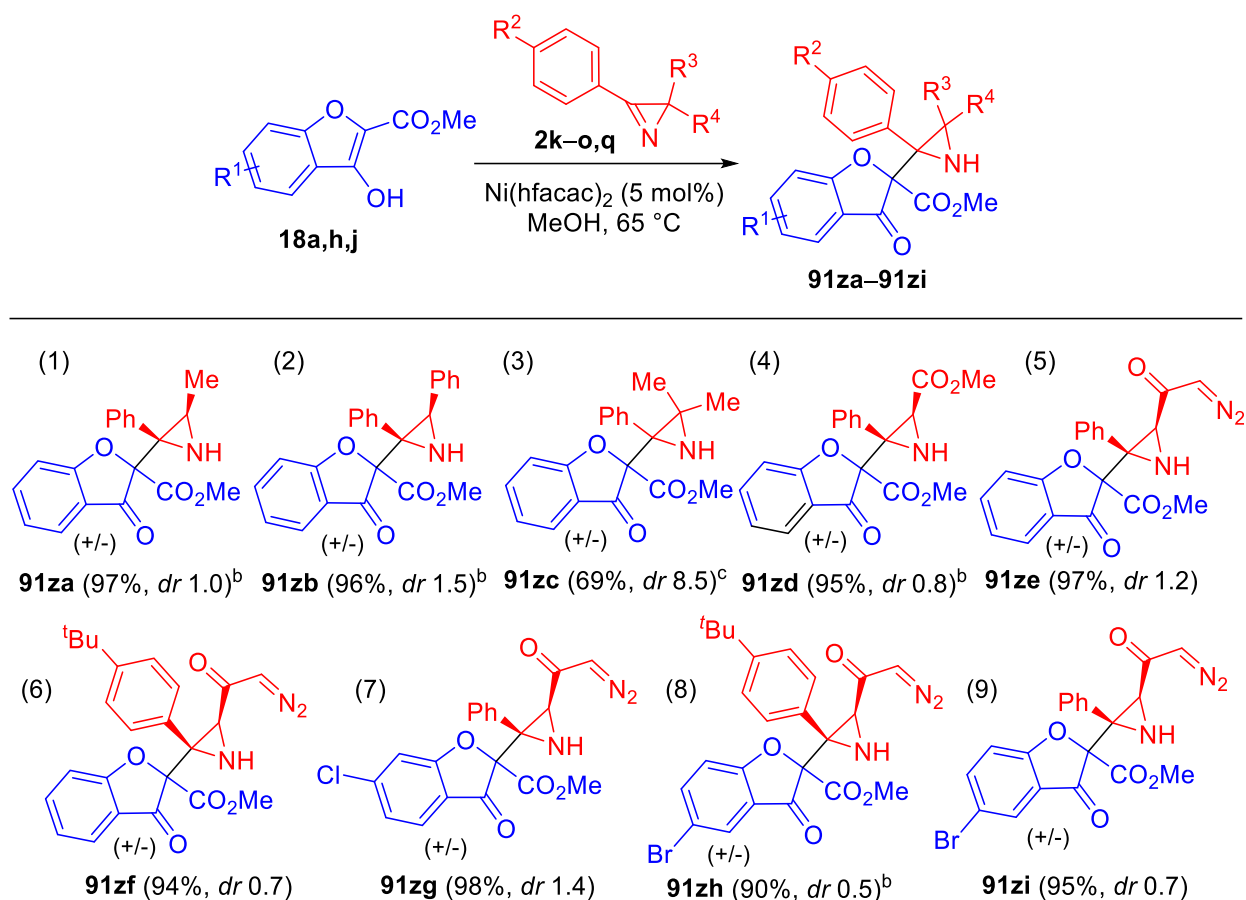
⁴ Для обозначения соединений, следующих за соединением **91z**, использована двухбуквенная система: **91za**, **91zb**, **91zc** и т.д.

рентгеноструктурного анализа монокристаллов ((*2RS,2'RS,3'SR*)-**91za** (CCDC 1902294), (*2RS,2'SR,3'RS*)-**91za** (CCDC 1902295), (*2RS,2'SR,3SR*)-**91zd** (CCDC 1902419), (*2RS,2'RS,3RS*)-**91zd** (CCDC 1902420)). 2,2,3-Тризамещенный азириин **2q** оказался неактивен в аналогичной реакции с **18a**, вероятней всего, из-за стерических препятствий, создаваемых заместителями при атоме C² подходу енолята к реакционному центру. Однако, когда смесь **18a**, **2q** и Ph₃PAuNTf₂ нагревали в метаноле при 65 °С, желаемый азиридин **91zc** был получен с хорошим выходом и высокой диастереоселективностью (схема 125, опыт 3).

Диазогруппа является уникальной функциональной группой, которая обеспечивает широкий спектр превращений в молекуле в чрезвычайно мягких условиях [148]. Большинство из этих реакций проводятся в условиях катализа переходного металла. В данной работе мы поставили задачу ввести бензофураноновый фрагмент в 2-диазоацетилазамещенное азиридиновое кольцо с сохранением диазогруппы, используя разработанные Ni(II)- или Au(I)-катализируемые реакции азиринов. Для этой цели были получены диазоацетилазирины **2n,o**. К сожалению, диазогруппа азиринов **2n,o** оказалась очень чувствительной к Ph₃PAuNTf₂, который вызывал элиминирование N₂ как в присутствии, так и в отсутствие бензофурана **18a** даже при комнатной температуре, давая сложную смесь продуктов. Напротив, Ni(hfacac)₂ эффективно катализировал реакцию бензофуранов **18a,h,j** с диазоацетилазиринами **2n,o**, давая азиридины **91ze–91zi** с высокими выходами и умеренной диастереоселективностью (схема 125, опыты 5–9).

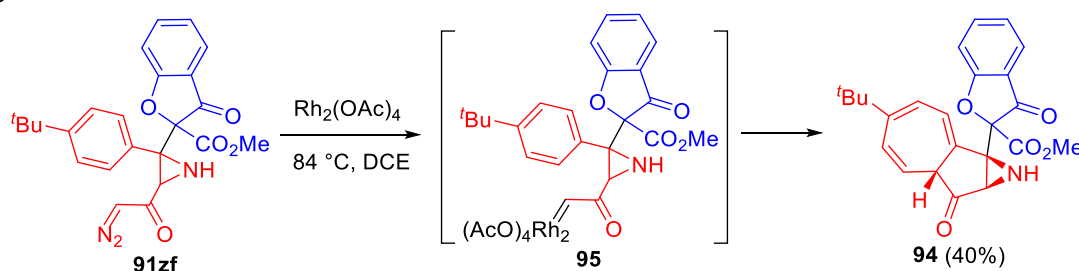
Чтобы оценить синтетический потенциал диазоацетильной группы в соединениях **91ze–91zi** для синтеза новых производных азиридина, мы попытались провести генерирование Rh(II)-карбеноида **95** из соединения **91zf** (схема 126). Предполагалось, что этот интермедиат будет претерпевать расширение бензольного кольца по Бюхнеру с сохранением трехчленного цикла [149–152]. При нагревании диастереомерной смеси **91zf** с Rh₂(OAc)₄ (2 мол%) в DCE был получен азиридин **94** в виде одного диастереомера с выходом 40%. Относительная конфигурация стереоцентров в трициклической системе соединения **94** была подтверждена данными двумерного спектра ¹H-NOESY, содержащего кросс-пик протона NH с протоном при узловом атоме C^{6a}.

Схема 125. Синтез азиридинов **91** из 2,3-ди- и 2,2,3-тризамещенных азиринов **2^a**



^a Препаративные выходы, *dr* определено с помощью ЯМР ¹H спектроскопии. ^b *dr* после хроматографического разделения изомеров. ^c Препаративный выход (*RS,SR*)-изомера. $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (5 мол%) был использован в качестве катализатора.

Схема 126

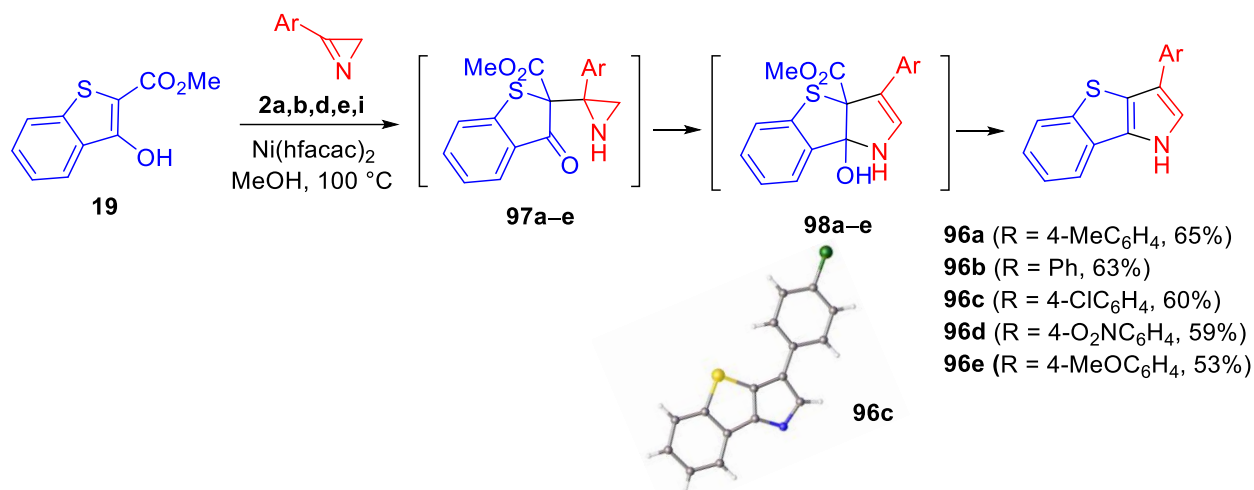


3.6.2. Реакции азиринов с 3-гидроксибензотиофеном **19**

Исследование каталитических реакций азиринов **2a,b,d,e,i** с бензотиофеном **19** показало, что они приводят к образованию продукта иного типа, нежели описанные выше аналогичные реакции бензофуранов **18**, а приемлемая селективность реакции наблюдается только при катализе $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$ (MeOH, 100 °C) (схема 127). Конечными продуктами этих реакций оказываются замещенные бензо[4,5]тиено[3,2-*b*]пирролы

96a–e, которые были выделены с выходами 53–65%. При этом следует отметить, что реакция **19** с **2a** протекает также и с соединениями кобальта, а именно $\text{Co}(\text{OAc})_2$ и $\text{Co}(\text{acac})_3$, однако дает более низкие выходы продукта **96a**: 48 и 46%, соответственно. Примечательно, что при катализе комплексом золота(I) $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$, успешно примененного для получения бензофуоро-замещенных азиридинов **91** (табл. 13), в реакционной смеси как азиридины **97**, так и дигидропиррол **98** методами ТСХ и ЯМР ^1H зафиксированы не были. Строение соединения **96c** была подтверждено данными рентгеноструктурного анализа. Соединения **96** – это продукты аннелирования азиридами бензотиофена **19**, однако при этом расположение арильного заместителя в пиррольном цикле указывает на то, что этот процесс идет по другому механизму нежели аннелирования неароматических енолов (см. разделы 3.2–3.5), а именно через разрыв двойной $\text{N}=\text{C}^3$ связи азирина. Мы полагаем, что реакция начинается также как и реакция с участием бензофуранов **18**, и на первой стадии образуется азиридин **97**. Далее, происходит раскрытие азиридинового цикла по связи $\text{N}-\text{C}(\text{Ar})$, вероятней всего с участием катализатора (координация с атомом азота), с последующим замыканием пирролинового цикла интермедиата **98**. Последняя стадия деструктивной ароматизации в продукт **96**, вероятней всего, реализуется по внутримолекулярному варианту реакции Крапчо.

Схема 127

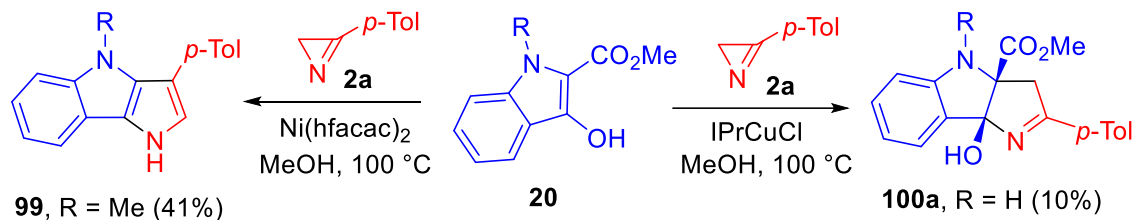


3.6.3. Реакции азиринов с гидроксиндолами 20,21

Аналогичная реакция 3-гидрокси-1-метилиндола-2-карбоксилата **20a** с азирином **2a** в присутствии $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$ дает такой же продукт аннелирования через разрыв кратной связи азирина, соединение **99**, но с несколько меньшим выходом (41%) (схема 128). К

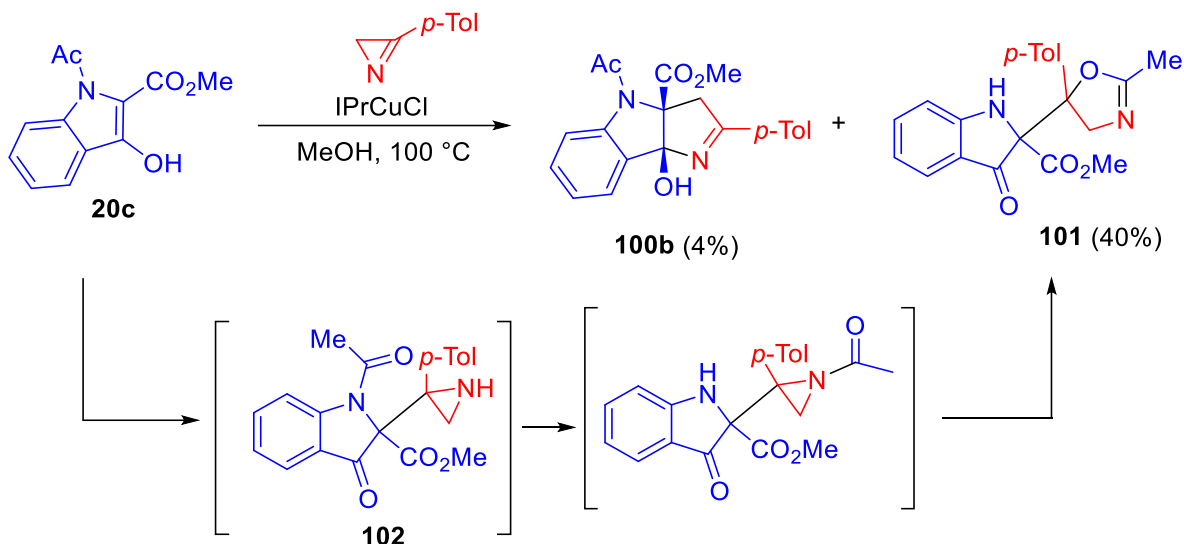
сожалению, для аналогичного аннелирования *N*-незамещенного индола **20b** условия подобрать не удалось. Однако, когда в этой реакции $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$ был заменен на IPrCuCl , с выходом 10% был выделен продукт аннелирования через разрыв одинарной связи N–C² азирина, соединение **100a**.

Схема 128



Для оценки электронного влияния заместителя при азоте на протекания этой реакции был синтезирован *N*-ацетилированный аналог енола **20a**, енол **20c**. Оказалось, что такое изменение структуры привело к еще большему снижению выхода аддукта аннелирования, **100b** который был выделен с выходом всего 4% (схема 129). Наряду с ним в реакции было зафиксировано образование соединения **101** в виде одного изомера, неустойчивого при комнатной температуре. Соединение **101**, вероятно, образуется из азиридина **102** путем переноса ацетильной группы и последующей изомеризации *N*-ацетилазиридинильного заместителя.

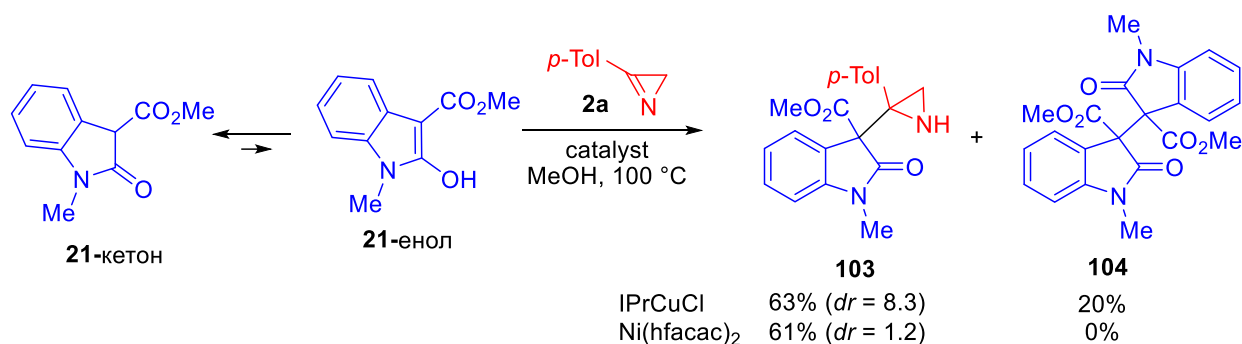
Схема 129



Индол **21**, в котором гетероатом непосредственно связан с α-атомом углерода енольного фрагмента, в реакции с азирином **2a** в присутствии IPrCuCl проявляет нуклеофильные свойства и, присоединяясь к C=N связи азирина, дает азиридин **103**. Он является основным продуктом реакции, а побочным продуктом оказался бисиндолинон

104 (схема 130), который, вероятней всего, образуется по радикальному механизму согласно механистической схеме 96 (стр. 66), аналогично димеру тетрамовой кислоты **33**. Доказательством радикального пути образования бисиндолинона **104** служит метод синтеза **104** из енола **21** по радикальному пути путем окислительной димеризации с помощью *t*BuOK-I₂ [116]. Примечательно, что образование обоих соединений протекает диастереоселективно с большим превалярованием одного из изомеров (для **92** *dr* = 8.3, схема 130), в то время как Ni(hfacac)₂-катализируемая реакция протекает с низкой диастереоселективностью и смесь диастереомеров **92** (*dr* = 1.2) была получена с выходом 61%.

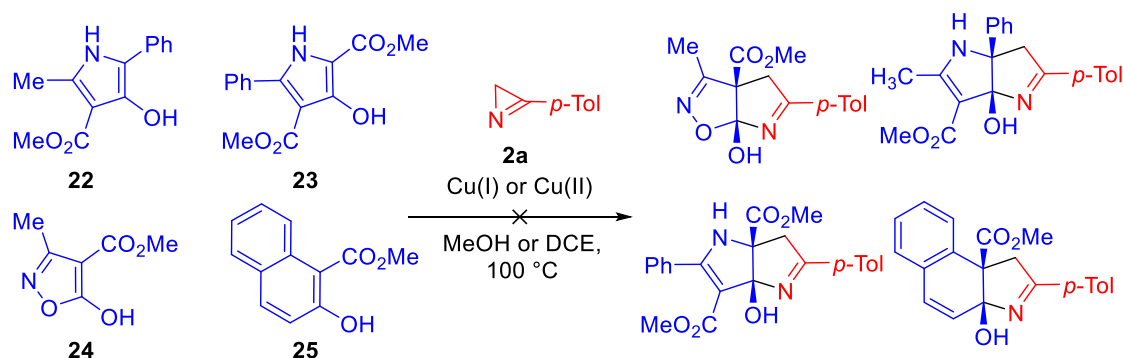
Схема 130



3.6.4. Реакции азиринов с ароматическими енолами 22–25

К сожалению, не все енолы, двойная связь которых входит в состав ароматической системы, пригодны для аннелирования пирролинового цикла азиринами. Были также протестированы пирролы **22**, **23**, изоксазол **24** и нафтол **25** в реакции с азирином **2a**. Однако ни в стандартных условиях, ни в модифицированных (с использованием других катализаторов и растворителей) образования продуктов аннелирования пирролинового цикла или продуктов присоединения по двойной связи азирина обнаружено не было (схема 131).

Схема 131



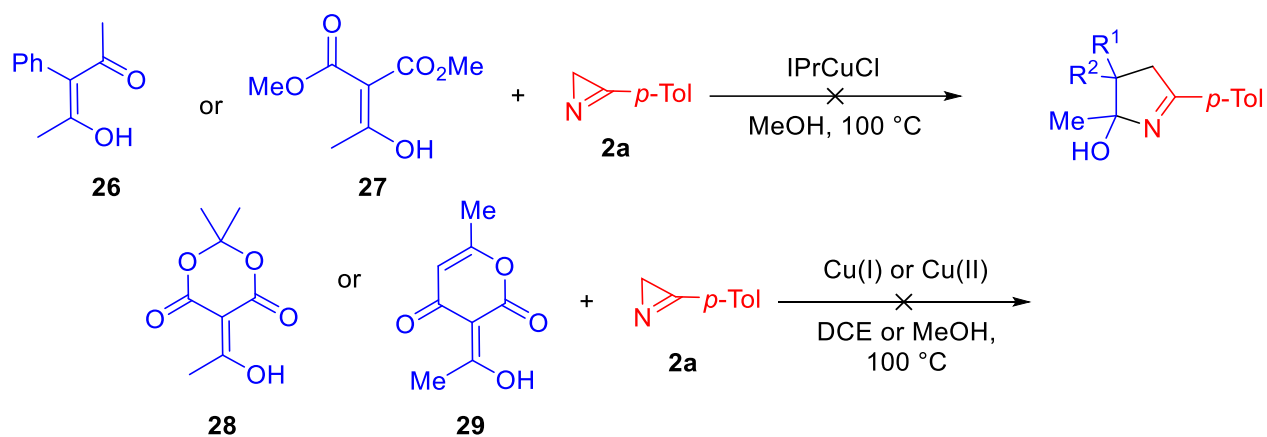
Таким образом, металл-катализируемое аннелирование 3-арилазиринами ароматических енолов с конденсированием пирролинового/пиррольного цикла оказалось возможным только для производных ряда бензофурана, бензотиофена и индола, но протекает чаще всего с низким выходом продукта аннелирования. В зависимости от природы катализатора (Cu(I) или Ni(II)) могут реализовываться два типа аннелирования енола, одно из которых протекает через разрыв двойной связи $N=C^3$, а другое – одинарной связи $N-C^2$ азирина. Первый путь на первой стадии домино-процесса включает промежуточное образование продукта нуклеофильного присоединения енолята к связи $N=C^3$ азирина с образованием азиридинового интермедиата. В реакциях 3-гидоксибензофуранов и 2-гидроксииндола с 3-арилазиринами азиридины представляют собой устойчивые соединения. С учетом их высоких выходов, низкой чувствительности к варьированию заместителей и катализатор-регулируемой стереоселективности эта реакция может служить удобным методом синтеза кумаранон-содержащих NH-азиридинов.

3.7 Реакции азиринов с ациклическими β -замещенными енолами

Примеры каталитических реакций азиринов с енолами ациклических 1,3-дикарбонильных соединений, приводящих к образованию пирролов, хорошо известны (см. раздел 2.2.2.5.1, стр. 37). Они протекают в присутствии соединений Cu(II), Cu(I), Ni(I), Co(II) по совершенно другому механизму – через разрыв связи $N=C^3$ азирина. Еще одним важным отличием этих субстратов от циклических аналогов, исследованных в настоящей работе, является отсутствие заместителя при енольном β -углеродном атоме. В этой части работы мы решили проверить, не является ли именно этот заместитель, а именно, Ph, CO_2Me , Me, тем ключевым фактором, который определяет смену механизма реакции. С этой целью были проведены реакции двух ациклических енолов **26** и **27** с азирином **2a** в стандартных условиях, однако следов соответствующих пирролинов или продуктов их превращений обнаружить не удалось (схема 132). Как было отмечено ранее, причиной неспособности ациклических енолов реагировать с азиринами через радикальный путь может быть хелатная структура енолятов металлов **41** (схема 96 на стр. 66), которые не могут образовывать промежуточные соединения **43**.

Аналогично вели себя и енолы **28** и **29** с экзоциклической $C=C$ связью (схема 132).

Схема 132



Таким образом, енолы ациклических 1,3-дикарбонильных соединений, енолы с экзоциклической енольной связью на основе лактонов непригодны в качестве субстратов для Cu(I)-катализируемой реакции аннелирования пирролинового цикла азиринами.

4. Выводы

1. Реакция аннелирования азиринами тетрамовых кислот, катализируемая IPrCuCl , является удобным методом синтеза производных 3а,5,6,6а-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррола. Выход циклоаддуктов снижается с увеличением объема заместителей при атоме C^5 тетрамовой кислоты и степени замещенности атома C^2 азирина. Введение электроноакцепторного заместителя при атоме C^3 азирина может изменить направление реакции с циклоприсоединения на нуклеофильное присоединение по $\text{C}=\text{N}$ связи азирина. 3-Арилзамещенные тетрамовые кислоты аннелируются азиринами по радикальному механизму, тогда как 3-метоксикарбонилзамещенные аналоги – через винилнитреновые комплексы.

2. IPrCuCl -Катализируемая реакция 3-арилазиринов с такими 5-членными циклическими енолами, как тетроновые и тиотетроновые кислоты, а также с метил-3-гидрокси-1-оксо-1*H*-инден-2-карбоксилатом и этил-3-гидрокси-9-оксо-1,9-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-2-карбоксилатом, дает продукты аннелирования: 3,3а,6,6а-тетрагидро-4*H*-фууро[3,4-*b*]пирролы, 3,3а,6,6а-тетрагидро-4*H*-тиено[3,4-*b*]пирролы, 4,8*b*-дигидроиндено[1,2-*b*]пирролы и пирроло[2',3':3,4]пирроло[2,1-*b*]хиназолин, соответственно. На примере тетроновых кислот впервые показано, что реакция может протекать и в отсутствие соединений переходных металлов, но с низкими выходами продуктов аннелирования.

3. Аннелирование 1-пирролинового цикла к углерод-углеродной связи енольного фрагмента 6-членного неароматического циклического енола при действии 3-арилазирина эффективно катализируется соединениями Cu(II) (Cu(OAc)_2 , Cu(hfacac)_2), чувствительна к выбору растворителя (MeOH , DCE) и протекает с хорошими выходами аддуктов для 3-арил-4-гидроксихинолин-2(1*H*)-онов, метил-3-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-карбоксилата, метил-2-гидрокси-1-оксо-1*H*-фенален-3-карбоксилата и 3-гидрокси-2-фенилхинолин-4(1*H*)-она.

4. Пирролиноконденсированные аддукты, образующиеся при Cu(II) -катализируемом аннелировании 3-арилазиринами 6-членных енолов ряда 3-гидроксихромен-4-она и 2-гидрокси-1,4-нафтохинона, в процессе реакции перегруппировываются в более термодинамически стабильные пиридоконденсированные изомеры. Аналогичная реакция 2,4-диарил-5-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов, протекающая через аннелирование

1-пирролинового цикла, изомеризацию и раскрытие оксазолинового цикла, является эффективным методом получения 4-амидозамещенных пиридин-2,3(1*H*,4*H*)-дионов.

5. При наличии экзо- или эндоциклической сложноэфирной группы при β-атоме углерода енольного фрагмента 6-членного циклического енола (4-гидроксихинолин-2-оны, 4-гидроксиизохинолин-1-оны и 4-гидроксикумарины) его реакция с 3-арилазиринами, катализируемая соединениями Cu(I) или Cu(II), реализуется с участием этой функциональной группы: 3-метоксикарбонилзамещенные 4-гидроксихинолин-2-оны образуют продукты фураннелирования, а именно, 2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-*c*]хинолин-4-оны, из 4-гидроксикумаринов получают производные 4-пирролин-2-она, а 4-гидроксиизохинолин-1-оны дают с азиринами пирролиноконденсированные 1 : 2 аддукты.

6. Металл-катализируемое аннелирование пирролинового/пиррольного цикла 3-арилазиринами к енолам, двойная связь которых входит в ароматическую систему, может быть реализована для 3-гидроксизамещенных производных бензофурана, бензотиофена и индола. В зависимости от природы катализатора гидроксизамещенный гетероарен может реагировать с 3-арилазирином двумя путями, ведущими к региоизомерным продуктам аннелирования: в условиях Ni(hfacac)₂-катализа реакция протекает через нуклеофильное присоединение енолята по кратной связи азирина с образованием азиридинового интермедиата и сопровождается разрывом связи N=C³ азирина, тогда как в условиях IPrCuCl-катализа происходит разрыв связи N-C² азирина. Реакция 2-гидроксииндол-3-карбоксилата с 3-арилазиринами приводит к образованию индолилзамещенных азиридинов как при катализе IPrCuCl, так и Ni(hfacac)₂.

7. Разработан диастереоселективный метод синтеза кумаранонсодержащих NH-азиридинов металл-катализируемой реакцией метил-3-гидроксибензофуран-2-карбоксилата с 3-моно- и 2,3-ди- и 2,2,3-тризамещенными азиринами. Управление стереоселективностью процесса может осуществляться путем выбора одного из двух катализаторов: Ni(hfacac)₂ или Ph₃PAuNTf₂, что обеспечивается различным механизмом их каталитического действия.

8. Алкил-(2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-*c*]хинолин-2-ил)карбаматы при нагревании в безводной среде при кислотном катализе претерпевают декарбамоилирование и могут

служить удобными предшественниками фууро[3,2-*c*]хинолин-4(5*H*)-онов, обладающих люминесцентными свойствами.

9. Разработан двухстадийный метод синтеза неизвестных ранее 2-(диазоацетил)азиринов из 5-хлоризоксазолов.

10. Разработан новый одностадийный метод синтеза азирин-2-карбоновых кислот из 5-хлоризоксазолов.

5. Экспериментальная часть

Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30 Melting-point Apparatus. Спектры ЯМР записывали на приборах BrukerAvance III 400 и Bruker Avance III 500, рабочие частоты 500 (^1H), 400 (^1H), 125 (^{13}C), 100 (^{13}C) МГц. Для калибровки спектров ЯМР ^1H использовались сигналы остаточных протонов растворителей CDCl_3 ($\delta = 7.26$ м. д.), DMSO-d_6 ($\delta = 2.50$ м. д.), ацетон- d_6 ($\delta = 2.05$ м. д.). Спектры $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР калибровались по сигналам атомов углерода растворителей CDCl_3 ($\delta = 77.0$ м. д.), DMSO-d_6 ($\delta = 40.0$ м. д.), ацетон- d_6 ($\delta = 30.0$ м. д.). Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией методом электроспрея зарегистрированы на приборе Bruker Maxis HRMS-QTOF. Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристаллических дифрактометрах AgilentTechnologies Supernova и AgilentTechnologies Xcalibur Eos. UV-спектры были зарегистрированы на приборе Shimadzu UV-1800. Спектры эмиссии и возбуждения были записаны для растворов в ацетонитриле на спектрофлуориметре FluoroMax-4P. Абсолютный квантовый выход эмиссии измерены для растворов в ацетонитриле на спектрофлуориметре Fluorolog-3 с интегральной сферой Quanta-phi. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Macherey-Nagel Alugram Sil G/UV254 и Polygram Sil G/UV254. Для разделения реакционных смесей использовали силикагель Merck 60 и Macherey-Nagel Silica 60M.

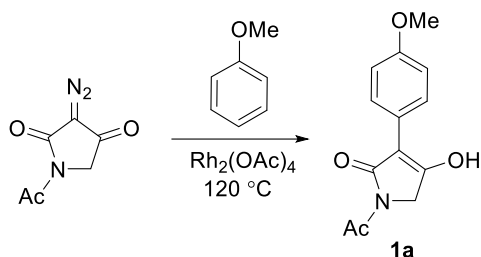
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 17-13-01078, 16-13-10036), Российского фонда фундаментальных исследований (№ 18-33-00699, 16-03-00596, 14-03-31117), Совета по науке при Президенте РФ (МК-2698.2019.3) с использованием оборудования ресурсных центров СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Оптические и лазерные методы исследования вещества», «Вычислительный центр» и «Образовательный ресурсный центр по направлению химия».

5.1 Синтез исходных соединений

5.1.1 Синтез тетрамовых кислот 1

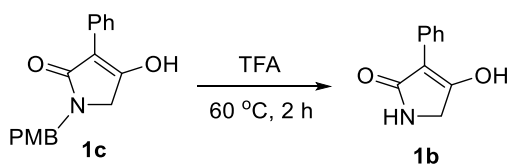
Синтез 1-ацетил-4-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она (1a)

Соединение **1a** было получено по известной методике [19] из 1-ацетил-3-дiazо-пирролидин-2,4-диона (116 мг, 0.69 ммоль), анизола (14 мл) и $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3 мг, 0.01 ммоль). Выход 140 мг (82%). Бежевые кристаллы. Т. пл. 150–201 °С (MeOH, с разлож.) (лит. т. пл. 153–203 °С [19]). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ацетон- d_6), δ , м. д.: 2.49 (s, 3H), 3.11 (br. s, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.93 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [19].



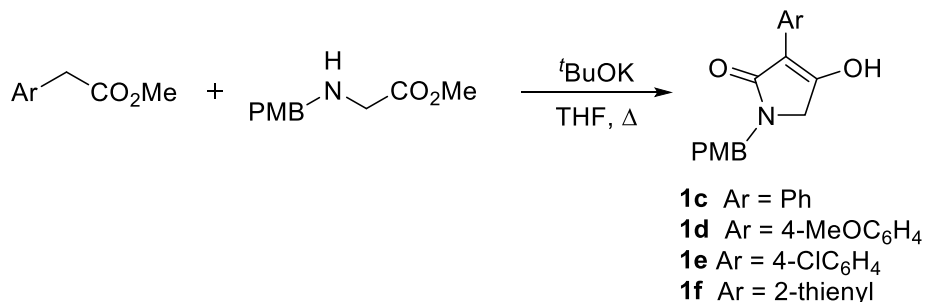
Синтез 4-гидрокси-3-фенил-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она (1b)

Соединение **1b** было получено по известной методике [85] из тетрамовой кислоты **1c** (40 мг, 0.14 ммоль) и трифторуксусной кислоты (2 мл). Выход 21 мг (90%). Бежевые кристаллы. Т. пл. 186–187 °С (MeOH) (лит. т. пл. 187–188 °С [85]). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.86 (s, 2H), 7.15 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.31 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 11.66 (br. s). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [85].



Синтез тетрамовых кислот 1c–1f (общая методика A1)

Тетрамовые кислоты **1c–1f** были получены аналогично известной методике [85] из соответствующих эфиров уксных кислот и метил-*N*-(4-метоксибензил)глицината [153] под действием *t*BuOK в кипящем ТГФ.



4-Гидрокси-1-(4-метоксибензил)-3-фенил-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-он (1c)

Енол **1c** (3.5 г, 59%) был получен по общей методике А1 из метилфенилацетата (3.0 г, 20 ммоль), метил-*N*-(4-метоксибензил)глицината (6.3 г, 30 ммоль) и *t*BuOK (5.6 г, 50 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 193–195 °С (MeOH/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.14–7.22 (m, 3H), 7.30–7.35 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 11.64 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 43.9, 48.5, 55.0, 102.9, 114.0, 125.5, 126.7, 127.7, 128.9, 130.0, 132.4, 158.4, 166.9, 171.0. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₁₈NO₃⁺ 296.1281, найдено 296.1284.

4-Гидрокси-1-(4-метоксибензил)-3-(4-метоксифенил)-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-он (1d)

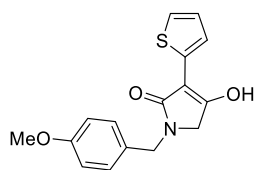
Енол **1d** (454 мг, 23%) был получен по общей методике А1 из метил-2-(4-метоксифенил)ацетата (1.11 г, 6.1 ммоль), метил-*N*-(4-метоксибензил)глицината (1.93 г, 9.2 ммоль) и *t*BuOK (1.72 г, 15.4 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 207–210 °С (ацетон/гексан, с разлож.). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.90 (m, 4H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Гц, 2H), 11.43 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 43.9, 48.4, 54.9, 55.0, 102.7, 113.2, 114.0, 124.9, 127.9, 128.9, 130.0, 157.1, 158.4, 165.3, 171.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₉H₁₉NNaO₄⁺ 348.1206, найдено 348.1215.

4-Гидрокси-1-(4-метоксибензил)-3-(4-хлорфенил)-1H-пиррол-2(5H)-он (1e)

Енол **1e** (549 мг, 30%) был получен по общей методике А1 из метил-2-(4-хлорфенил)ацетата (1.04 г, 5.6 ммоль), метил-*N*-(4-метоксибензил)глицината (1.76 г, 8.4 ммоль) и *t*BuOK (1.6 г, 14.3 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 230–232 °С (ацетон/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Гц, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Гц, 2H), 11.90 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 43.9, 48.5, 55.0, 101.6, 114.0, 127.8, 128.1, 128.9, 129.77, 129.85, 131.3, 158.4, 167.7, 170.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₁₇ClNO₃⁺ 330.0891, найдено 330.0897.

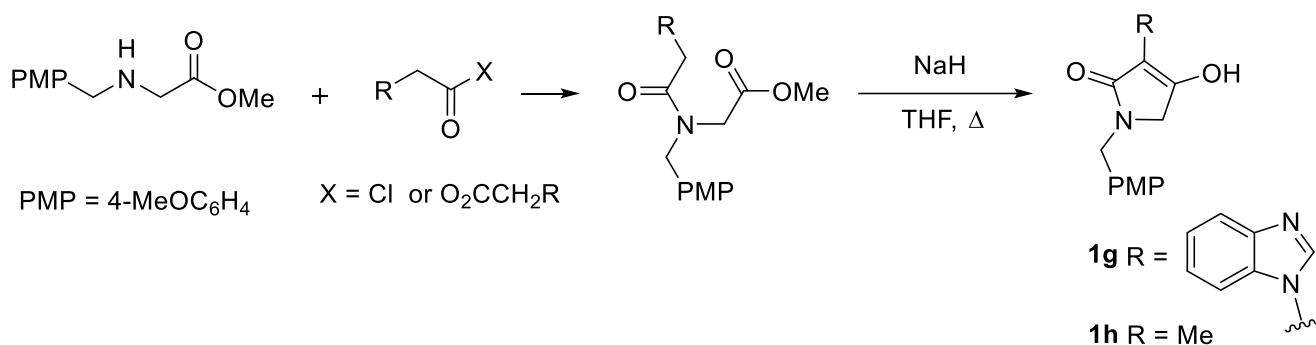
4-Гидрокси-1-(4-метоксибензил)-3-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиррол-2(5*H*)-он (**1f**)

Енол **1f** (480 мг, 23%) был получен по общей методике A1 из метил-2-(тиофен-2-ил)ацетата (1.09 г, 7.0 ммоль), метил-*N*-(4-метоксибензил)глицината (2.2 г, 10.5 ммоль) и *t*BuOK (1.96 г, 17.5 ммоль) в виде светло-серых кристаллов. Т. пл. 220–227 °С (ацетон/гексан, с разлож.). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.03 (dd, *J* = 5.0, 3.7 Гц, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.34 (d, *J* = 5.0 Гц, 1H), 7.58 (d, *J* = 3.7 Гц, 1H), 11.91 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 44.0, 48.7, 55.0, 100.4, 113.0, 122.8, 123.2, 126.3, 128.9, 129.8, 133.1, 158.4, 164.3, 169.9. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₆H₁₆NO₃S⁺ 302.0845, найдено 302.0848.



Синтез тетрамовых кислот **1g,h** (общая методика A2)

Енолы **1g,h** были получены аналогично известной методике [86] из замещенного метилглицината [153], хлорангидрида или ангидрида соответствующей кислоты, триэтиламина и гидроксида натрия.



Раствор свежеполученного хлорангидрида бензимидазолуксусной кислоты (1.0 г, 5.3 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ был добавлен по каплям при 0 °С к раствору метил-*N*-(4-метоксибензил)глицината (1.0 г, 4.8 ммоль) и триэтиламина (1.2 г, 12 ммоль) в безводном CH₂Cl₂. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре 2–5 ч (контроль методом ТСХ). Полученную смесь промывали водой до pH 7 и сушили над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя получили метил-*N*-(2-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)ацетил)-*N*-(4-метоксибензил)глицинат, который был использован в следующей стадии без дополнительной очистки.

Раствор пропионового ангидрида (0.68 г, 5.2 ммоль) в 3 мл ТГФ был по каплям добавлен к раствору *N*-(4-метоксибензил)глицината (1.0 г, 4.8 ммоль) и триэтиламина (0.97 г, 9.6 ммоль) в 13 мл ТГФ при 0 °С в течение 15 мин. После перемешивания в течение

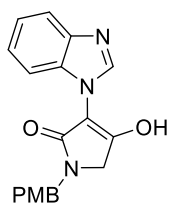
1.5 ч при комнатной температуре растворитель удалили при пониженном давлении. К полученной смеси добавили EtOAc, органический слой промыли водой и насыщенным раствором NaCl. Полученный раствор сушили над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя получили метил-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-пропионилглицинат, который был использован в следующей стадии без дополнительной очистки.

Раствор амида (1 экв.) в 15 мл безводного ТГФ порциями был добавлен к суспензии NaN (1.2 экв.) в 15 мл безводного ТГФ. Полученную суспензию кипятили 12 ч в атмосфере аргона.

В синтезе тетрамовой кислоты **1g** после охлаждения реакционной смеси до 0 °С выпавший осадок отфильтровали, растворили в воде, добавляли 10%-ный раствор HCl до pH 2~3. Выпавший осадок отфильтровали, перекристаллизовали из MeOH. Получили 201 мг (25%) тетрамовой кислоты **1g** в виде бесцветных кристаллов.

3-(1*H*-Бензо[*d*]имидазол-1-ил)-4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиррол-2(5*H*)-он (**1g**)

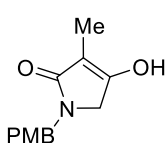
Т. пл. 250–251 °С (MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.75 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H) 7.24 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.51–7.53 (m, 2H), 7.60–7.62 (m, 1H), 7.85–7.87 (m, 1H), 9.25 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 44.4, 48.2, 55.1, 99.8, 112.9, 114.1, 116.8, 124.8, 125.0, 129.0, 129.3, 132.3, 143.1, 158.6, 165.5, 166.5. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₉H₁₈N₃O₃⁺ 336.1342, найдено 336.1336.



В синтезе тетрамовой кислоты **1h** после охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры в нее добавляли 10%-ный раствор HCl до pH 2~3, после чего экстрагировали тремя порциями EtOAc. Объединенные органические слои промыли водой и сушили над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя и перекристаллизации из MeOH получили 560 мг (50%) тетрамовой кислоты **1h** в виде бесцветных кристаллов.

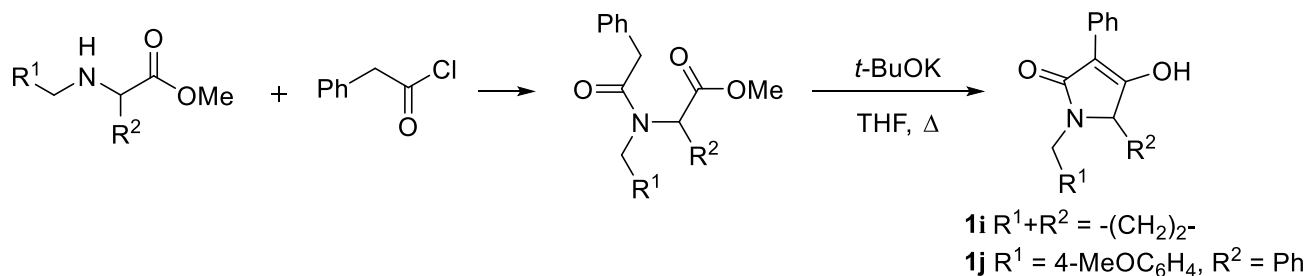
4-Гидрокси-3-метил-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиррол-2(5*H*)-он (**1h**)

Т. пл. 148–149 °С (MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.56 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.87–6.89 (m, 2H), 7.09–7.11 (m, 2H), 10.56 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 6.4, 43.9, 48.7, 55.0, 100.1, 113.9, 128.8, 130.2, 158.3, 164.5, 172.9. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₃H₁₆NO₃⁺ 234.1125, найдено 234.1128.



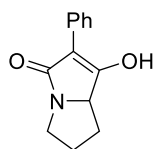
Синтез тетрамовых кислот **1i,j** (общая методика А3)

Енолы **1i,j** были получены аналогично известной методике [87] из вторичного амина, хлорангирида фенилуксусной кислоты и *t*BuOK.



1-Гидрокси-2-фенил-5,6,7,7а-тетрагидро-3H-пирролизин-3-он (**1i**)

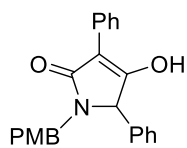
Соединение **1i** (380 мг, 57%) было получено по общей методике А3 из метилпропината (400 мг, 3.1 ммоль), хлорангирида фенилуксусной кислоты (525 мг, 3.4 ммоль), триэтиламина (783 мг, 7.8 ммоль) и *t*BuOK (301 мг, 2.7 ммоль) после перекристаллизации из смеси ацетон/гексан в виде бесцветных кристаллов.



Т. пл. 218–219 °С (MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 1.30–1.42 (m, 1H), 2.00–2.10 (m, 2H), 2.16–2.25 (m, 1H), 3.00–3.08 (m, 1H), 3.37–3.46 (m, 1H), 4.12–4.18 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Гц, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.6 Гц, 2H), 12.05 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 28.2, 29.0, 43.6, 63.3, 103.3, 126.0, 127.1, 128.2, 132.8, 173.5, 177.3. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₃H₁₄NO₂⁺ 216.1019, найдено 216.1018.

4-Гидрокси-1-(4-метоксибензил)-3,5-дифенил-1H-пиррол-2(5H)-он (**1j**)

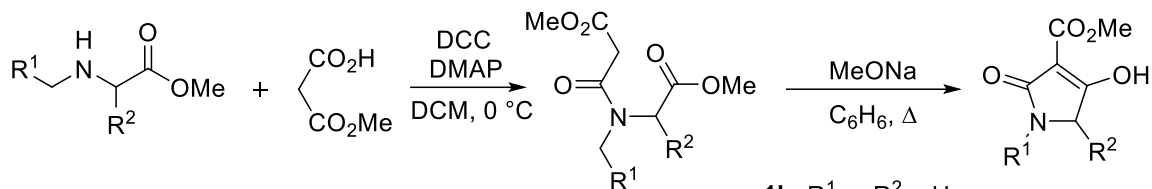
Соединение **1j** (579 мг, 34%, смесь енольной и двух кето-форм в соотношении 1 : 0.4 : 0.3)



было получено по общей методике А3 из метил-2-(4-метоксибензиламино)-2-фенилацетата [153] (1.3 г, 4.6 ммоль), хлорангирида фенилуксусной кислоты (0.79 г, 5.1 ммоль), триэтиламина (1.18 г, 11.67 ммоль) и *t*BuOK (0.37 г, 3.3 ммоль) в виде бледно-желтого маслообразного вещества. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) сигналы енольной формы, δ, м. д.: 3.44 (d, *J* = 15.0 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.66 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 15.0 Гц, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.08–7.38 (m, 8H), 7.83 (d, *J* = 7.4 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃) сигналы енольной формы, δ, м. д.: 42.5, 55.3, 60.4, 105.5, 113.9, 126.6, 128.0, 128.1, 128.5, 128.8, 129.6, 130.7, 134.3, 158.8, 168.0, 171.6 (2C). HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₄H₂₁NNaO₃⁺ 394.1414 найдено 394.141.

Синтез тетрамовых кислот **1k–n,p,q** (общая методика **A4**)

Енолы **1k–n,p,q** были получены аналогично известной методике [88] из вторичного амина [153], монометилмалоновой кислоты [154] и метилата натрия.



- 1k:** R¹ = R² = H
1l: R¹ = PMB, R² = H
1m: R¹ = Bn, R² = H
1n: R¹ = 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH₂, R² = H
1p: R¹ = PMB, R² = Ph
1q: R¹ = PMB, R² = Me

Метил-4-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (**1k**)

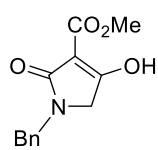
Соединение **1k** (4.14 г, 44%) было получено по общей методике **A4** из гидрохлорида метилглицината (7.65 г, 0.06 моль), триэтиламина (6.3 г, 0.06 моль), монометилового эфира малоновой кислоты (7.15 г, 0.06 моль), DCC (12.6 г, 0.06 моль), натрия (0.84 г, 0.037 моль) и MeOH (25 мл) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. >250 °С (лит. т. пл. >360 °С [155]). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.60 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 7.50 (br. s, 1H), 8.51 (br. s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [156]

Метил-4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (**1l**)

Соединение **1l** (4.62 г, 67%) было получено по общей методике **A4** из метил-*N*-(4-метоксибензил)глицината (5.13 г, 24.5 ммоль), монометилмалоната (2.90 г, 24.4 ммоль), DCC (5.12 г, 25.0 ммоль), DMAP (0.15 г, 1.2 ммоль), натрия (0.58 г, 25.2 ммоль) и MeOH (16 мл) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 135–140 °С (ацетон/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.64 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 43.7, 49.1, 50.4, 55.0, 97.0, 114.0, 128.9, 129.6, 158.4, 162.4, 167.7, 179.4. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₁₆NO₅⁺ 278.1023, найдено 278.1025.

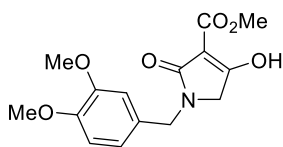
Метил-1-бензил-4-гидрокси-1*H*-пиррол-2(5*H*)-он-3-карбоксилат (**1m**)

Соединение **1m** (0.99 г, 66%) было получено по общей методике А4 из метил-*N*-бензилглицината (1.04 г, 5.8 ммоль), монометилмалоната (0.69 г, 5.8 ммоль), DCC (1.21 г, 5.8 ммоль), DMAP (0.036 г, 0.3 ммоль), натрия (0.13 г, 5.8 моль) и MeOH (4 мл) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 110–112 °С (ацетон/гексан) (лит. т. пл. 116 °С [157]). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.87 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.25–7.35 (m, 5H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 45.3, 48.5, 52.1, 99.4, 127.7, 128.0, 128.8, 136.7, 166.0, 166.7, 183.9. HRMS–ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₃H₁₃NNaO₄⁺ 270.0737, найдено 270.0740.



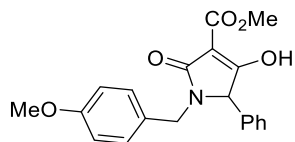
Метил-4-гидрокси-1-(3,4-диметоксибензил)-2-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (**1n**)

Соединение **1n** (0.64 г, 44%) было получено по общей методике А4 из метил-*N*-(3,4-диметоксибензил)глицината (1.12 г, 4.7 ммоль), монометилмалоната (0.55 г, 4.7 ммоль), DCC (0.97 г, 4.7 ммоль), DMAP (0.03 г, 0.25 ммоль), натрия (0.11 г, 4.8 ммоль) и MeOH (3 мл) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 131–135 °С (ацетон/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.85 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.76–6.84 (m, 3H), 11.03 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 45.1, 48.4, 52.1, 55.85, 55.92, 99.4, 111.1, 111.2, 120.5, 129.1, 148.7, 149.3, 165.8, 167.7, 183.9. HRMS–ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₅H₁₇NNaO₆⁺ 330.0948, найдено 330.0953.



Метил-4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-5-фенил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (**1p**)

Соединение **1p** (0.61 г, 39%) было получено по общей методике А4 из метил-2-(4-метоксибензиламино)-2-фенилацетата (1.26 г, 4.4 ммоль), монометилмалоната (0.52 г, 4.4 ммоль), DCC (0.93 г, 4.5 ммоль), DMAP (0.027 г, 0.22 ммоль), натрия (0.1 г, 4.4 ммоль) и MeOH (3 мл) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 205–210 °С (ацетон/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.40 (d, *J* = 15.2 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.14 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 15.2 Гц, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.08 (d, *J* = 6.6 Гц, 2H), 7.20–7.55 (m, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 41.9, 49.2, 55.0, 65.5, 87.3, 113.8,

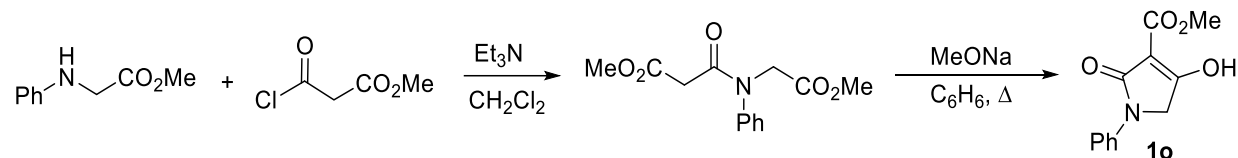


127.3, 127.4, 128.3, 128.8, 130.2, 137.7, 158.2, 165.8, 172.9, 189.2. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{20}H_{19}NNaO_5^+$ 376.1155, найдено 376.1162.

Метил-4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-5-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (1q)

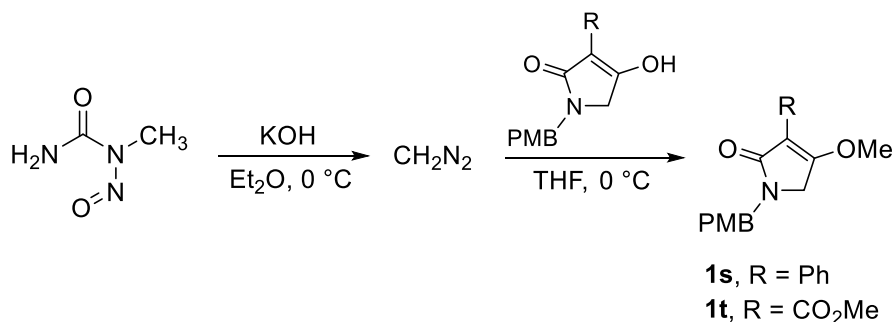
Соединение **1q** (0.83 г, 73%) было получено по общей методике А4 из метил-*N*-(4-метоксибензил)аланината (0.87 г, 3.9 ммоль), монометилмалоната (0.46 г, 3.9 ммоль), DCC (0.81 г, 3.9 ммоль), DMAP (0.024 г, 0.2 ммоль), натрия (0.09 г, 3.9 ммоль) и MeOH (3 мл) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 112–117 °С (ацетон/гексан). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.37 (d, $J = 6.9$ Гц, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.84–3.95 (m, 4H), 4.01 (d, $J = 15.0$ Гц, 1H), 5.08 (d, $J = 15.0$ Гц, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 11.12 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 15.0, 42.3, 52.1, 53.9, 55.2, 98.0, 114.1, 129.1, 129.3, 159.1, 165.3, 167.9, 187.5. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{15}H_{17}NNaO_5^+$ 314.0999, найдено 314.1000.

Синтез метил-4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (1o)



Соединение **1o** (833 мг, 41%) было получено аналогично известной методике [88] из амида [87], синтезированного из метилмалонилхлорида [158] (4.0 г, 29.5 ммоль), *N*-фенилглицината [159] (1.44 г, 8.7 ммоль) и Et_3N (2.2 г, 21.8 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 212–215 °С (ацетон/гексан). ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 3.68 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 7.06 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 49.7, 50.5, 98.1, 118.5, 122.8, 128.7, 139.2, 162.1, 166.3, 178.9. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{12}H_{11}NNaO_4^+$ 256.0580, найдено 256.0583.

Синтез тетрамовых кислот **1s,t** (общая методика A5)



Соединения **1s,t** были получены по известной методике [90]. Водный раствор KOH (1.15 г в 1.8 мл воды) был добавлен к Et₂O (8 мл), затем порциями при перемешивании добавляли *N*-метил-*N*-нитрозомочевину (0.7 г, 6.8 ммоль) при 0 °С. Органический слой отделили, сушили над KOH и по каплям добавили к тетрамовой кислоте (1 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, растворитель и избыток диазометана удалили при пониженном давлении. Дальнейшую очистку проводили с помощью колоночной хроматографии.

4-Метокси-1-(4-метоксибензил)-3-фенил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (**1s**)

Соединение **1s** было получено по общей методике A5 в виде светло-желтого маслообразного вещества (200 мг, 65%) с использованием колоночной хроматографии для очистки (SiO₂, EtOAc–бензол 1 : 7).

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.82 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.87–6.92 (m, 2H), 7.22–7.27 (m, 3H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Гц, 2H), 7.94–7.98 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ацетон-*d*₆), δ, м. д.: 45.2, 47.0, 55.5, 57.6, 107.0, 114.8, 127.0, 128.3, 128.5, 130.1, 131.0, 133.0, 160.0, 168.8, 171.3. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₉H₂₀NO₃⁺ 310.1438, найдено 310.1439.

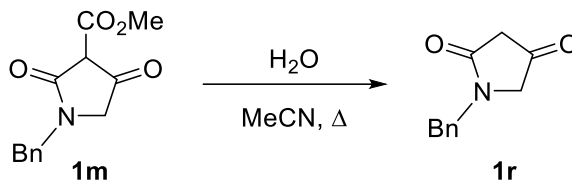
Метил-4-метокси-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (**1t**)

Соединение **1t** было получено по общей методике A5 в виде светло-желтого маслообразного вещества (137 мг, 47%) с использованием колоночной хроматографии для очистки (SiO₂, EtOAc–гексан, 1 : 1).

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 44.8, 47.1, 51.6, 55.2, 58.5, 101.9, 114.2, 128.7, 129.4, 159.2,

162.3, 167.4, 176.7. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{15}H_{18}NO_5^+$ 292.1179, найдено 292.1190.

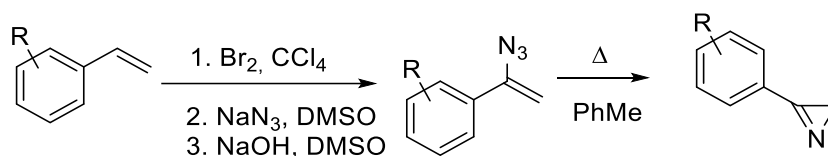
Синтез 1-бензилпирролидин-2,4-диона (**1r**)



Соединение **1r** было получено по известной методике [89]. Раствор метил-1-бензил-4-гидрокси-1*H*-пиррол-2(5*H*)-он-3-карбоксилата (1.0 г, 4 ммоль) в 100 мл водного ацетонитрила (1*V* H₂O : 20*V* MeCN) кипятили в течение 8 ч. После удаления растворителя и хроматографического разделения получившейся смеси на силикагеле (элюент EtOAc : петролейный эфир 1 : 3) получили соединение **1r** в виде желтого масла (420 мг, 55%). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 3.12 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.28–7.40 (m, 5H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [89].

5.1.2 Синтез азиринов **2**

Синтез **2a–j** (общая методика А6)

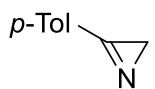


2a R = 4-Me, **2b** R = H, **2c** R = 2-MeO, **2d** R = 4-MeO, **2e** R = 4-Cl,
2f R = 2-Br, **2g** R = 3-Br, **2h** R = 2-NO₂, **2i** R = 4-NO₂, **2j** R = 3,4-(MeO)₂

Монозамещенные 3-арилазирины **2a–j** были получены термолизом винилазидов, полученных из соответствующих стиролов (0.1 моль) [126]. Все замещенные стиролы были получены из соответствующих замещенных бензальдегидов по реакции Виттига [160].

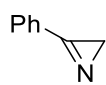
3-(4-Метилфенил)-2*H*-азирин (**2a**)

Соединение **2a** было получено по общей методике А6. Бесцветное масло (7.2 г, 55%).

 Т. кип.: 88–89 °С (6.8 torr) (лит. т. кип.: 74.8–76.3 °С (5 torr) [126]). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.74 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [126].

3-Фенил-2H-азириин (2b)

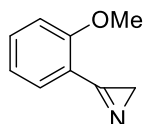
Соединение **2b** было получено по общей методике А6. Бесцветное масло (7.0 г, 60%).



Т. кип.: 58–59 °С (2.8 torr). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.81 (s, 2H), 7.55–7.61 (m, 3H), 7.91–7.93 (m, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [126].

3-(2-Метоксифенил)-2H-азириин (2c)

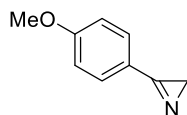
Соединение **2c** было получено по общей методике А6. Бесцветное масло (7.5 г, 51%). ЯМР



^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.64 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.13 (td, $J = 7.5$ и 0.7 Гц, 1H), 7.53–7.58 (m, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.5$ и 1.7 Гц, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [40].

3-(4-Метоксифенил)-2H-азириин (2d)

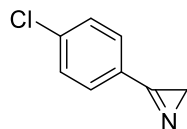
Соединение **2d** было получено по общей методике А6. Бесцветное масло (7.9 г, 54%).



Т. кип.: 101–102 °С (2.8 torr). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.76 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.07–7.09 (m, 2H), 7.86–7.88 (m, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [126].

3-(4-Хлорфенил)-2H-азириин (2e)

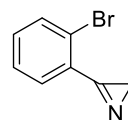
Соединение **2e** было получено по общей методике А6. Бесцветные кристаллы (9.1 г, 60%).



Т. пл. 42–43 °С (гексан) (лит. т. пл.: 42.5–44.5 °С [126]). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.81 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [126].

3-(2-Бромфенил)-2H-азириин (2f)

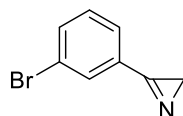
Соединение **2f** было получено по общей методике А6. Желтые кристаллы (8.8 г, 45%).



Т. пл. 35–37 °С (гексан). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.92 (s, 2H), 7.46 (td, $J = 7.6$ и 1.8 Гц, 1H), 7.53 (td, $J = 7.5$ и 1.2 Гц, 1H), 7.74–7.80 (m, 1H), 7.88 (dd, $J = 7.6$ и 1.8 Гц, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [161].

3-(3-Бромфенил)-2H-азириин (2g)

Соединение **2g** было получено по общей методике А6. Бесцветное масло (7.8 г, 40%).

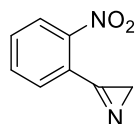


Т. кип.: 75–77 °С (0.2 torr). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.82 (s, 2H), 7.44 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.0, 2.0, 1.1$ Гц, 1H), 7.83–7.85 (m, 1H), 8.04 (t, $J = 1.7$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 20.1, 123.0, 127.4, 127.8, 130.6,

132.3, 135.7, 165.2. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_8H_6^{79}BrNNa^+$ 219.9576, найдено 219.9578.

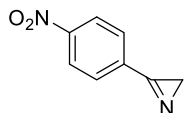
3-(2-Нитрофенил)-2*H*-азириин (2h)

Соединение **2h** было получено по общей методике А6. Светло-желтые кристаллы (5.7 г, 35%). Т. пл. 37–38 °С (гексан). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 2.02 (s, 2H), 7.78 (td, $J = 7.8$ и 1.6 Гц, 1H), 7.84 (td, $J = 7.5$ и 1.3 Гц, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.6$ и 1.5 Гц, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.0$ и 1.2 Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 24.0, 121.5, 124.7, 130.0, 132.9, 133.6, 148.2, 165.7. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_8H_6N_2O_2Na^+$ 185.0321, найдено 185.0324.



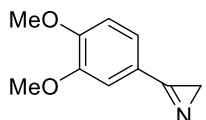
3-(4-Нитрофенил)-2*H*-азириин (2i)

Соединение **2i** было получено по общей методике А6. Светло-желтые кристаллы (6.5 г, 40%). Т. пл. 103–104 °С (гексан). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.95 (s, 2H), 8.12 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 8.45 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [127].

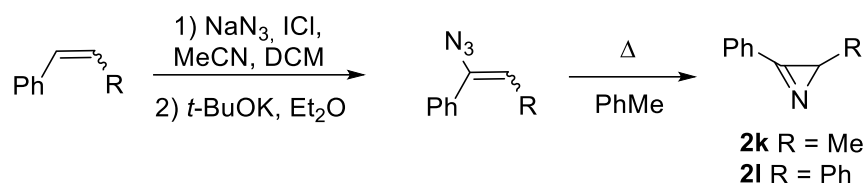


3-(3,4-Диметоксифенил)-2*H*-азириин (2j)

Соединение **2j** было получено по общей методике А6. Бесцветные кристаллы (7.6 г, 43%). Т. пл. 60–61 °С (гексан). Т. кип.: 115–117 °С (0.2 torr). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.76 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.02 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J = 8.2$ и 1.8 Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 19.7, 56.0 (2C), 110.7, 110.9, 118.2, 124.3, 149.4, 152.9, 146.7. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{10}H_{11}NO_2Na^+$ 200.0682, найдено 201.0716.



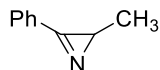
Синтез азиринов **2k,l** (общая методика А7)



Азирины **2k,l** были получены термоллизом вилазидов, полученных из соответствующих замещенных стиролов (0.1 моль) [127].

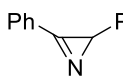
2-Метил-3-фенил-2*H*-азириин (2k)

Соединение **2k** было получено по общей методике А7. Бесцветное масло (7.9 г, 60%). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.39 (d, $J = 4.8$ Гц, 3H), 2.33 (q, $J = 4.8$ Гц,

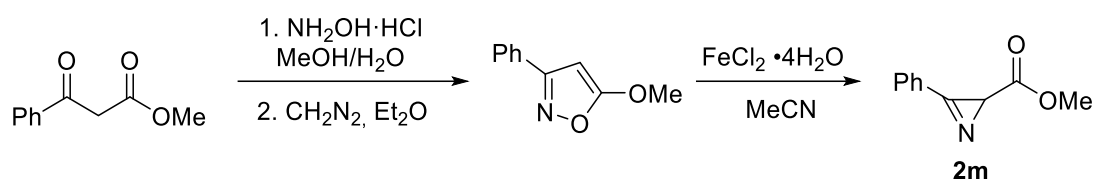


1H), 7.38 (m, 1H), 7.57–7.59 (m, 2H), 7.87–7.90 (m, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [127].

2,3-Дифенил-2H-азириин (2l)

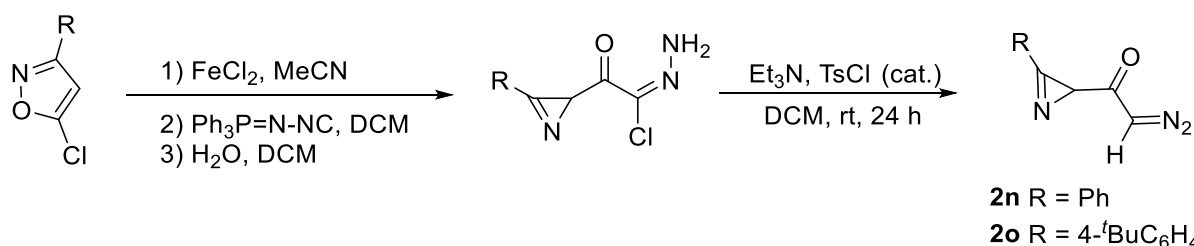
Соединение **2l** было получено по общей методике A7. Бесцветные кристаллы (10.0 г,  52%). Т. пл. 59–61 °С (гексан) (лит. т. пл.: 60–62 °С [162]). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.35 (s, 1H), 7.17–7.19 (m, 2H), 7.26–7.33 (m, 3H), 7.56–7.63 (m, 3H), 7.93–7.95 (m, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [127].

Синтез метил-3-фенил-2H-азириин-2-карбоксилата (2m)



Азириин **2m** был получен в три стадии из бензоилацетата (8.9 г, 0.05 моль) по известной методике [128]. Бесцветные кристаллы (5.4 г, 62%). Т. пл. 44–46 °С (гексан) (лит. т. пл.: 44–46 °С [128]). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.89 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 7.59–7.63 (m, 2H), 7.66–7.68 (m, 1H), 7.91–7.93 (m, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [128].

Синтез азиринов 2n,o (общая методика A8)

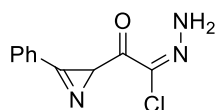


Стадия 1. Безводный FeCl₂ (0.2 экв, 140 мг) добавили к раствору 3-замещенного 5-хлоризоксазола (5.6 ммоль) [130] в безводном ацетонитриле (50 мл) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре, затем растворитель удалили при пониженном давлении и добавили безводного Et₂O (50 мл). Получившуюся смесь профильтровали через целит, растворитель удалили при пониженном давлении. Затем добавили безводный CH₂Cl₂ (100 мл) и *N*-изоцианотрифенилиминофосфоран (1.69 г, 5.6 ммоль). Раствор перемешивали 12 ч при комнатной температуре, добавили воду (3.5 мл) и перемешивали еще 12 ч. Органический слой отделили и сушили над безводным

Na₂SO₄. После фильтрования и удаления растворителя продукт, содержащий помимо 2-(3-арил-2*H*-азиридин-2-ил)-2-оксоацетогидразоноил хлорида Ph₃PO и небольшое количество 2-диазо-1-(3-арил-2*H*-азиридин-2-ил)этан-1-она, может быть использован в следующей стадии без дополнительной очистки без снижения выхода диазоацетил азирина, а может быть выделен в индивидуальном виде с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/гексан/CHCl₃, 1 : 2 : 3).

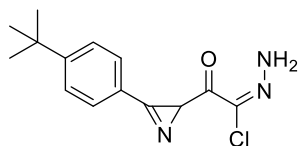
2-Оксо-2-(3-фенил-2*H*-азиридин-2-ил)ацетогидразоноил хлорид

Светло-коричневое маслообразное вещество (864 мг, 70%). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.98 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 7.53–7.57 (m, 2H), 7.60–7.64 (m, 1H), 7.84–7.87 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 32.9, 122.1, 127.2, 129.2, 130.5, 133.8, 157.2, 187.7. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₀H₈ClN₃NaO⁺, 244.0248; найдено 244.0251.



2-(3-(4-(трет-Бутил)фенил)-2*H*-азиридин-2-ил)-2-оксоацетогидразоноил хлорид

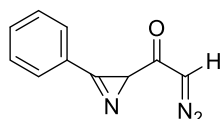
Светло-коричневое маслообразное вещество (849 мг, 72%). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.35 (s, 9H), 3.95 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 30.9, 32.7, 35.2, 119.2, 126.2, 127.1, 130.4, 156.7, 157.8, 187.8. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₁₇ClN₃O⁺, 278.1055; найдено, 278.1051.



Стадия 2. *n*-Толуолсульфонилхлорид (149 мг, 0.78 ммоль) добавили к смеси 2-(3-арил-2*H*-азиридин-2-ил)-2-оксоацетогидразоноил хлорида (3.92 ммоль), безводного CH₂Cl₂ (50 мл) и Et₃N (396 мг, 3.92 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (EtOAc/гексан/CHCl₃, 1 : 2 : 3). 2-(Диазометилкарбонил)-2*H*-азиридин-2-ил)этан-1-она **2п,о** кристаллизовали в смеси гексан/Et₂O.

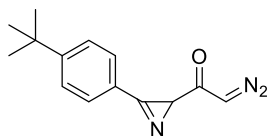
2-Диазо-1-(3-фенил-2*H*-азиридин-2-ил)этан-1-он (2п)

Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 54–55 °C (Et₂O/гексан). Выход 398 мг (55%). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.92 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.59–7.63 (m, 2H), 7.66–7.70 (m, 1H), 7.90–7.92 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 36.3, 52.9, 122.3, 129.4, 130.5, 134.2, 160.3, 192.3. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₀H₈N₃O⁺ 186.0662, найдено 186.0670.



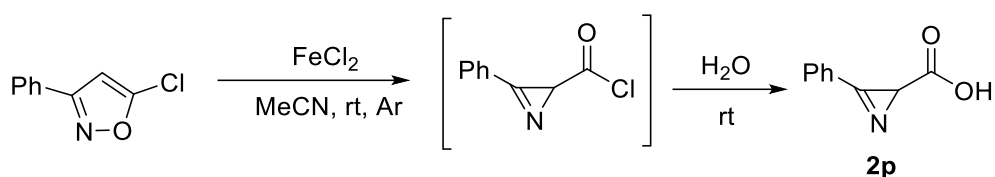
1-(3-(4-(*tert*-Бутил)фенил)-2*H*-азириин-2-ил)-2-диазоэтан-1-он (2o)

Светло-коричневое маслообразное вещество. Выход 450 мг (61%). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.37 (s, 9H), 2.87 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 30.9, 35.3, 36.1, 52.6, 119.3, 126.4, 130.3, 158.3, 159.6, 192.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}^+$ 264.1107, найдено 264.1115.



Данные азиринов **2r–y** доступны в статье [18].

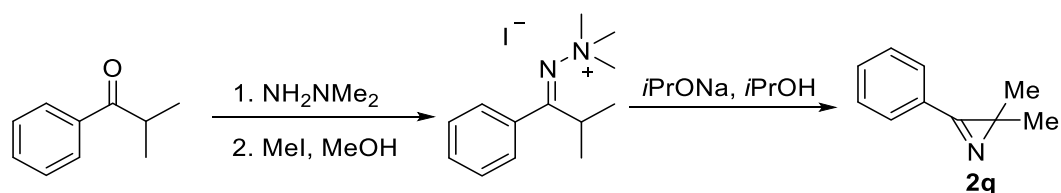
Синтез 3-фенил-2*H*-азириин-2-карбоновой кислоты (2p)



Безводный FeCl_2 (50 мг, 0.2 экв.) добавили к раствору 5-хлоризоксазола (358 мг, 2 ммоль) [130] в безводном ацетонитриле (25 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре 1.5 ч до полного исчезновения 5-хлоризоксазола (с помощью метода ТСХ). Затем добавили воду (25 мл) и перемешивали при комнатной температуре 15 мин. Продукт экстрагировали в EtOAc (3×25 мл), промыли водой (25 мл), насыщенным раствором NaCl (10 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили при пониженном давлении, и после промывки остатка смесью гексан/ Et_2O (10 : 1) получили кислоту **2p** в виде светло-желтых кристаллов (315 мг, 98%). Т. пл. 105–107 °С (Et_2O /гексан, разл.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.87 (s, 1H), 7.58–7.62 (m, 2H), 7.65–7.69 (m, 1H), 7.90–7.92 (m, 2H), 11.06 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 29.1, 121.7, 129.4, 130.6, 134.1, 157.7, 178.1. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [132].

Данные азиринов **2z,za–zr** доступны в статье [130].

Синтез 2,2-диметил-3-фенил-2*H*-азирина (2q)

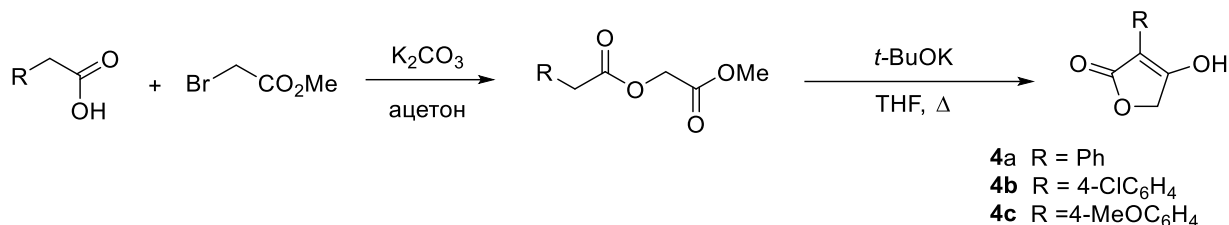


Азирин **2q** был получен в три стадии из изобутирофенона (14.8 г, 0.1 моль) [129]. Бесцветное маслообразное вещество (5.9 г, 41%). Т. кип.: 86–87 °С (10 torr). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.44 (s, 6H), 7.54–7.59 (m, 3H), 7.82–7.84 (m, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [129].

5.1.3 Синтез енолов 4–8

Синтез тетроновых кислот 4a–с (общая методика А9)

Енолы **4a–с** были получены аналогично известной методике [91] из арилукусных кислот или калиевой соли монометилмалоновой кислоты [154], метилбромацетата, безводного карбоната калия, *t*BuOK.



4-Гидрокси-3-фенилфуран-2(5H)-он (4a)

Соединение **4a** (475 мг, 45%) было получено по общей методике А9 из фенилукусной кислоты (0.82 г, 6 ммоль), K₂CO₃ (1.24 г, 9 ммоль), метилбромацетата (1 г, 6.6 ммоль) и *t*BuOK (1.34 г, 12 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 254–256 °С (ацетон) (лит. т. пл.: 253 °С [94]). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 4.78 (s, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.7 Гц, 2H), 7.91–7.93 (m, 2H), 12.79 (br. s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [94].

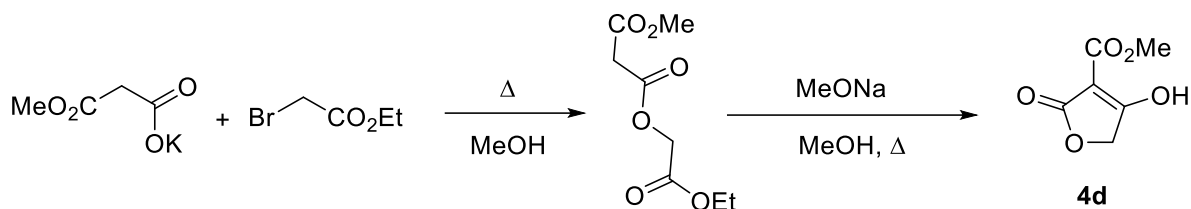
4-Гидрокси-3-(4-хлорфенил)фуран-2(5H)-он (4b)

Соединение **4b** (516 мг, 41%) было получено по общей методике А9 из 4-хлорфенилукусной кислоты (1.02 г, 6 ммоль), K₂CO₃ (1.24 г, 9 ммоль), метилбромацетата (1 г, 6.6 ммоль) и *t*BuOK (1.34 г, 12 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 274–275 °С (ацетон) (лит. т. пл.: 275 °С [94]). ЯМР ¹H (400 МГц, ацетон-d₆), δ, м. д.: 4.82 (s, 2H), 7.41–7.44 (m, 2H), 8.05–8.08 (m, 2H), 11.41 (br. s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [94].

4-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)фуран-2(5H)-он (4c)

Соединение **4c** (618 мг, 50%) было получено по общей методике А9 из 4-метоксифенилуксусной кислоты (0.99 г, 6 ммоль), K_2CO_3 (1.24 г, 9 ммоль), метилбромацетата (1 г, 6.6 ммоль) и *t*BuOK (1.34 г, 12 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 227–228 °С (ацетон) (лит. т. пл.: 228 °С [94]). ЯМР 1H (400 МГц, ацетон- d_6), δ , м. д.: 3.82 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.95 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 10.92 (br. s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [94].

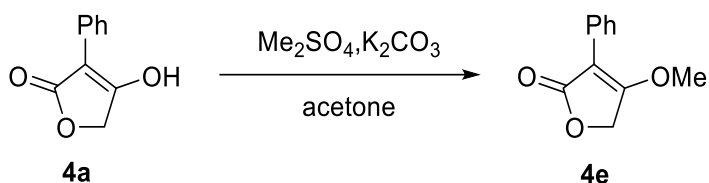
Синтез метил-4-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилата (4d)



Смесь этилбромацетата (1.52 г, 10 ммоль) и монокалийевой соли монометилмалоната (1.56 г, 10 ммоль) в 12 мл MeOH кипятили в течение 3 ч. Получившуюся суспензию профильтровали через целит, растворитель удалили при пониженном давлении. К остатку добавили 15 мл Et_2O , после фильтрования и удаления растворителя получили 2-метокси-2-оксоэтил метилмалонат, который использовали далее без дополнительно очистки.

Получившийся эфир циклизовали по известной методике [92]. Получили енол **4d** в виде бесцветных кристаллов (48 мг, 5%). Т. пл. 162–163 °С (лит. т. пл.: 162–163 °С [92]). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 3.98 (s, 3H), 4.82 (s, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [92].

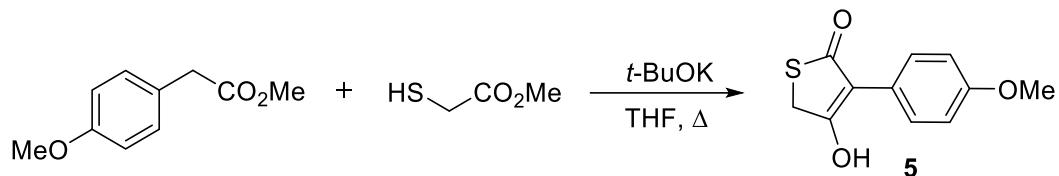
Синтез 4-метокси-3-фенилфуран-2(5H)-она (4e)



Соединение **4e** (0.77 г, 71%) было получено по известной методике [93] из тетрамовой кислоты **4a** (1 г, 5.7 ммоль), диметилсульфата (0.8 г, 6.8 ммоль) и K_2CO_3 (1.1 г, 8 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 123–124 °С (лит. т. пл.: 123–124 °С [163]). ЯМР 1H

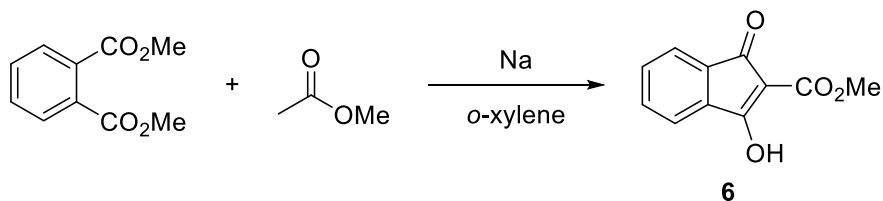
(400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.99 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 7.30–7.33 (m, 1H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.85–7.87 (m, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [163].

Синтез 4-гидрокси-3-(4-метоксифенил)тиофен-2(5H)-она (5)



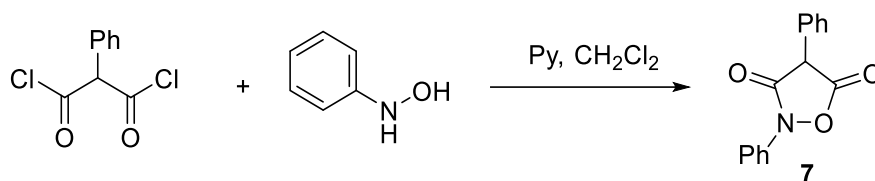
Соединение **5** (400 мг, 25%) было получено по известной методике [94], из метилового эфира тиогликолевой кислоты (0.92 г, 8.7 ммоль), метилового эфира *n*-метоксифенилуксусной кислоты (1.3 г, 7.2 ммоль), *t*BuOK (1.78 г, 15.9 ммоль) в виде сероватых кристаллов. Т. пл. 233–234 °С (MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, ацетон-d₆), δ, м. д.: 3.82 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 6.92–6.96 (m, 2H), 7.55–7.59 (m, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [94].

Синтез метил-3-гидрокси-1-оксо-1H-инден-2-карбоксилата (6)



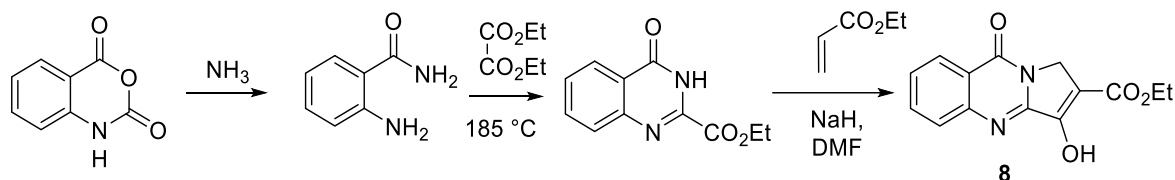
Соединение **6** было получено по известной методике [95]. Из метилацетата (50 мл), диметилфталата (21.3 г, 0.11 ммоль), натрия (5.0 г, 0.21 ммоль) была получена натриевая соль енола **6**. Соль растворили в воде, подкислили концентрированной HCl до pH 2. После фильтрования и высушивания при пониженном давлении получили 9 г (40%) енола **6** в виде желтых кристаллов. Т. пл. 128–130 °С (H₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) енол : кетон = 5 : 1; енольная форма, δ, м. д.: 3.97 (s, 3H), 7.55–7.66 (m, 4H), 11.60 (br. s, 1H); кето-форма, δ, м. д.: 3.81 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 7.90–7.93 (m, 2H), 8.06–8.09 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃) енольная форма, δ, м. д.: 52.0, 99.4, 121.1, 122.5, 132.7, 133.6, 133.8, 135.0, 168.6, 186.8, 189.0; кето-форма, δ, м. д.: 53.1, 60.3, 124.0, 136.1, 142.8, 164.4, 192.0. HRMS–ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₁H₈NaO₄⁺ 227.0315, найдено 227.0321.

Синтез 2,4-дифенилизоксазолидин-3,5-диона (7) [96]



К раствору в CH_2Cl_2 дихлорангирида фенолмалоновой кислоты, полученному из фенолмалоновой кислоты (526 мг, 3 ммоль) и оксалилхлорида (1.1 г, 9 ммоль), добавили раствор *N*-фенилгидроксиламина (0,821 г, 7.5 ммоль) и пиридина (1.2 г, 15 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре удалили большую часть растворителя и добавили раствор 5М раствор HCl . Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из MeOH . Получили 37 мг (5%) енола **7** в виде светло-коричневых кристаллов. Т. пл. 107–108 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 108–109 °С [96]). ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 5.82 (br. s, 1H), 6.84–6.87 (m, 1H), 6.99–7.03 (m, 1H), 7.14–7.18 (m, 2H), 7.29–7.33 (m, 2H), 7.51–7.54 (m, 2H), 8.13–8.15 (m, 2H) [164]. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}^+$ 276.0631, найдено 276.0632.

Синтез этил-3-гидрокси-9-оксо-1,9-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-2-карбоксилата (8)

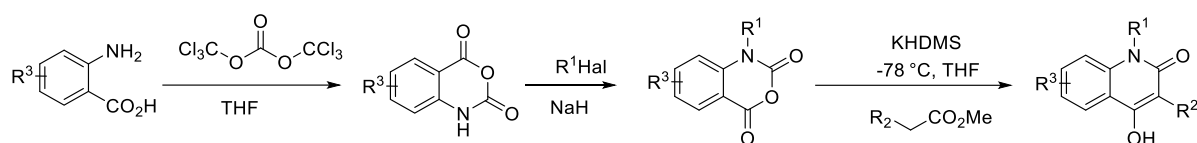


Енол **8** синтезировали из амида антраниловой кислоты в две стадии: путём конденсации его с диэтилоксалатом [165], а затем реакцией с этилакрилатом [97]. Выход на две стадии составил 5%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 167–169 °С (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 1.30 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.59–7.62 (m, 1H), 7.82–7.84 (m, 1H), 7.88–7.91 (m, 1H), 8.24–8.26 (m, 1H), 11.98 (br. s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [166].

5.1.4 Синтез 4-гидроксихинолинонов 9

Синтез енолов 9a–l (общая методика A10)

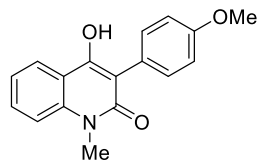
Енолы **9a–l** были синтезированы по известной методике [98] из изотоевых ангидридов, полученных из антралиловых кислот и трифосгена [167] с последующим алкилированием [168].



- 9a** R¹ = Me, R² = 4-MeOC₆H₄, R³ = H
9b R¹ = Me, R² = 4-MeC₆H₄, R³ = H
9c R¹ = Me, R² = 4-ClC₆H₄, R³ = H
9d R¹ = Me, R² = 4-FC₆H₄, R³ = H
9e R¹ = Me, R² = 4-NO₂C₆H₄, R³ = H
9f R¹ = Me, R² = Ph, R³ = H
9g R¹ = Me, R² = Ph, R³ = 5-Cl
9h R¹ = Me, R² = Ph, R³ = 6-Cl
9i R¹ = Me, R² = Ph, R³ = 7-Cl
9j R¹ = Me, R² = Ph, R³ = 8-Cl
9k R¹ = Me, R² = 2-thienyl, R³ = H
9l R¹ = Bn, R² = Ph, R³ = H

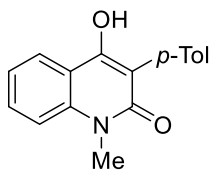
4-Гидрокси-1-метил-3-(4-метоксифенил)хинолин-2(1H)-он (9a)

Соединение **9a** (1.07 г, 76%) было получено по общей методике A10 из *N*-метилизотоевого ангидрида (0.89 г, 5 ммоль), метил-4-метоксифенилацетата (0.90 г, 5 ммоль) и KHDMS (1.99 г, 10 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 167–169 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 168–170 °С [99]). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.60 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.25–7.29 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.61–7.65 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.3 Гц, 1H), 9.89 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 29.7, 55.5, 112.4, 113.8, 114.8, 116.8, 121.7, 124.0, 126.1, 131.3, 132.8, 139.3, 156.4, 158.8, 162.6. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [99].



4-Гидрокси-1-метил-3-(4-метилфенил)хинолин-2(1H)-он (9b)

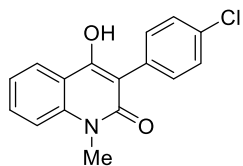
Соединение **9b** (1.09 г, 82%) было получено по общей методике A10 из *N*-метилизотоевого ангидрида (0.89 г, 5 ммоль), метил-4-метилфенилацетата (0.82 г, 5 ммоль) и KHDMS (1.99 г, 10 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 204–205 °С (MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.35 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 7.20–7.29 (m, 5H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.61–7.65 (m, 1H), 8.02–8.04 (m, 1H), 9.92 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.:



21.4, 29.7, 112.6, 114.8, 116.8, 121.7, 124.0, 128.9, 131.1, 131.3, 131.5, 136.5, 139.3, 156.5, 162.5. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{17}H_{16}NO_2^+$ 266.1176, найдено 216.1187.

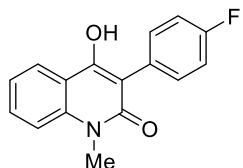
4-Гидрокси-1-метил-3-(4-хлорфенил)хинолин-2(1H)-он (9c)

Соединение **9c** (1.24 г, 87%) было получено по общей методике А10 из *N*-метилизатоевого ангидрида (0.89 г, 5 ммоль), метил-4-хлорфенилацетата (0.92 г, 5 ммоль) и КНДМС (1.99 г, 10 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 279–281 °С (MeOH). ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.60 (s, 3H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.65 (t, $J = 7.3$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 10.21 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 29.7, 111.5, 114.9, 116.7, 121.9, 124.1, 128.2, 131.6, 132.1, 133.1, 133.5, 139.5, 156.9, 162.2. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{16}H_{13}^{35}ClNO_2^+$ 286.0629, найдено 286.0639.



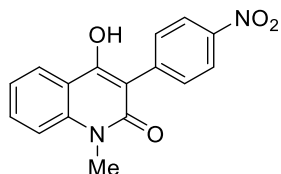
4-Гидрокси-1-метил-3-(4-фторфенил)хинолин-2(1H)-он (9d)

Соединение **9d** (0.89 г, 66%) было получено по общей методике А10 из *N*-метилизатоевого ангидрида (0.89 г, 5 ммоль), метил-4-фторфенилацетата (0.84 г, 5 ммоль) и КНДМС (1.99 г, 10 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 288–290 °С (MeOH). ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.61 (s, 3H), 7.20–7.24 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.36–7.39 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 10.11 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 29.7, 111.7, 114.9, 115.1 (d, $J = 21.2$ Гц), 116.7, 121.8, 124.0, 130.4 (d, $J = 3.2$ Гц), 131.5, 133.6 (d, $J = 8.1$ Гц), 139.4, 156.8, 161.8 (d, $J = 243.0$ Гц), 162.4. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{16}H_{13}FNO_2^+$ 270.0925, найдено 270.0931.



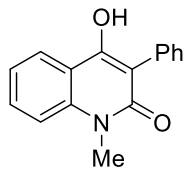
4-Гидрокси-1-метил-3-(4-нитрофенил)хинолин-2(1H)-он (9e)

Соединение **9e** (0.77 г, 52%) было получено по общей методике А10 из *N*-метилизатоевого ангидрида (0.89 г, 5 ммоль), метил-4-нитрофенилацетата (0.98 г, 5 ммоль) и КНДМС (1.99 г, 10 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 339–340 °С (MeOH). ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.62 (s, 3H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.67–7.71 (m, 3H), 8.10 (d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 8.26 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 10.61 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 29.3, 110.9, 114.5, 116.4, 121.5, 122.6, 123.9, 131.6, 132.6, 139.5, 141.8, 146.5, 157.3, 161.5. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{16}H_{13}N_2O_4^+$ 297.0870, найдено 297.0885.

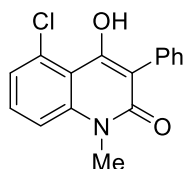


4-Гидрокси-1-метил-3-фенилхинолин-2(1H)-он (9f)

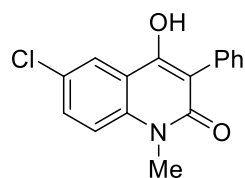
Соединение **9f** (1.0 г, 80%) было получено по общей методике А10 из *N*-метилизатоевого ангидрида (0.89 г, 5 ммоль), метилфенилацетата (0.75 г, 5 ммоль) и КНДМС (1.99 г, 10 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 221–222 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 221–223 °С [98]) ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.77 (s, 3H), 6.09 (br. s, 1H), 7.28–7.32 (m, 1H), 7.41–7.49 (m, 4H), 7.53–7.57 (m, 2H), 7.63–7.67 (m, 1H), 8.06–8.09 (m, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [98].

**4-Гидрокси-1-метил-3-фенил-5-хлорхинолин-2(1H)-он (9g)**

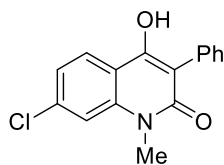
Соединение **9g** (1.05 г, 74%) было получено по общей методике А10 из *N*-метил-5-хлоризатоевого ангидрида (1.06 г, 5 ммоль), метилфенилацетата (0.75 г, 5 ммоль) и КНДМС (1.99 г, 10 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 208–209 °С (MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.61 (s, 3H), 7.31–7.57 (m, 8H), 9.78 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 30.7, 114.3, 114.6, 114.8, 125.7, 127.8, 128.5, 131.1 (2C), 131.7, 133.6, 141.8, 157.0, 161.6. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₆H₁₃³⁵ClNO₂⁺ 286.0629, найдено 286.0636.

**4-Гидрокси-1-метил-3-фенил-6-хлорхинолин-2(1H)-он (9h)**

Соединение **9h** (0.97 г, 68%) было получено по общей методике А10 из *N*-метил-6-хлоризатоевого ангидрида (1.06 г, 5 ммоль), метилфенилацетата (0.75 г, 5 ммоль) и КНДМС (1.99 г, 10 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 265–267 °С (MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.60 (s, 3H), 7.32–7.36 (m, 3H), 7.40–7.44 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 9.1 Гц, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.0 и 2.4 Гц, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 10.29 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 29.9, 113.8, 117.0, 118.2, 123.1, 126.2, 127.6, 128.2, 131.0, 131.5, 133.8, 138.2, 155.6, 162.2. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₆H₁₃³⁵ClNO₂⁺ 286.0629, найдено 286.0640.

**4-Гидрокси-1-метил-3-фенил-7-хлорхинолин-2(1H)-он (9i)**

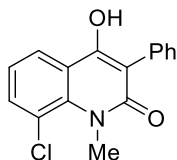
Соединение **9i** (1.0 г, 70%) было получено по общей методике А10 из *N*-метил-7-хлоризатоевого ангидрида (1.06 г, 5 ммоль), метилфенилацетата (0.75 г, 5 ммоль) и КНДМС (1.99 г, 10 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 230–231 °С (MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.58 (s, 3H), 7.29–7.35 (m, 4H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 10.22



(s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 29.9, 113.0, 114.5, 115.7, 121.8, 125.9, 127.6, 128.3, 131.6, 133.8, 136.1, 140.4, 156.2, 162.4. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}^{35}\text{ClNO}_2^+$ 286.0629, найдено 286.0638.

4-Гидрокси-1-метил-3-фенил-8-хлорхинолин-2(1H)-он (9j)

Соединение **9j** (0.87 г, 61%) было получено по общей методике А10 из *N*-метил-8-

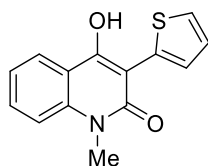


хлоризатоевого ангидрида (1.06 г, 5 ммоль), метилфенилацетата (0.75 г, 5 ммоль) и KHDMS (1.99 г, 10 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 238–239 °С (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.77 (s, 3H), 7.25

(t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.31–7.43 (m, 5H), 7.69 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 10.32 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 37.3, 113.0, 119.8, 121.0, 123.1, 123.6, 127.6, 128.3, 131.5, 133.7, 134.4, 137.8, 156.5, 164.2. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}^{35}\text{ClNNO}_2^+$ 308.0449, найдено 308.0461.

4-Гидрокси-1-метил-3-(тиофен-2-ил)хинолин-2(1H)-он (9k)

Соединение **9k** (0.71 г, 55%) было получено по общей методике А10 из *N*-

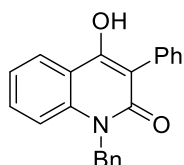


метилизатоевого ангидрида (0.89 г, 5 ммоль), метил-2-(тиофен-2-ил)ацетата (0.78 г, 5 ммоль) и KHDMS (1.99 г, 10 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 175–176 °С (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.68 (s, 3H), 7.13 (dd, $J = 5.1$ и 3.8 Гц, 1H), 7.33 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J = 5.2$ и 1.0 Гц, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.64–7.68 (m, 1H), 8.01 (dd, $J = 3.7$ и 1.0 Гц, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.1$ и 1.0 Гц, 1H), 11.08 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 30.1, 107.0, 115.1, 116.4, 121.1, 123.9, 126.2, 126.6, 128.7, 131.5, 135.1, 138.4, 156.4, 161.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}^+$ 258.0583, найдено 258.0595.

1-Бензил-4-гидрокси-3-фенилхинолин-2(1H)-он (9l)

Соединение **9l** (1.31 г, 80%) было получено по общей методике А10 из *N*-

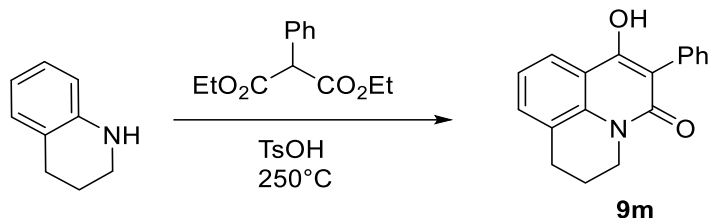


бензилизатоевого ангидрида (1.27 г, 5 ммоль), метилфенилацетата (0.75 г, 5 ммоль) и KHDMS (1.99 г, 10 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 161–163 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 161–163 °С [99]). ЯМР ^1H (400 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м. д.: 5.52 (s, 2H), 7.21–7.26 (m, 4H), 7.29–7.38 (m, 4H), 7.42–7.43 (m, 4H), 7.50–7.54 (m, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.0$ и 1.1 Гц, 1H), 10.21 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 45.3, 112.6, 115.3, 117.1, 122.0, 124.2, 127.0, 127.4, 127.5, 128.2, 129.0,

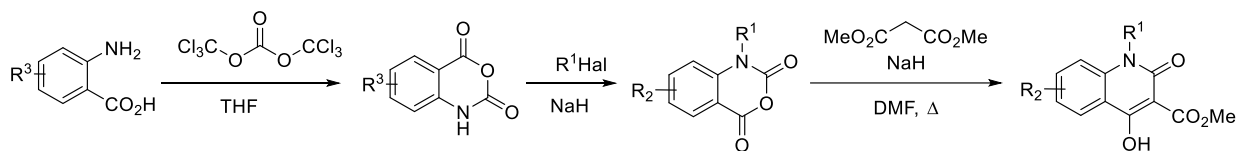
131.4, 131.7, 134.1, 137.8, 138.7, 157.0, 162.7. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [99].

Синтез 7-гидрокси-6-фенил-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиrido[3,2,1-*ij*]хинолин-5-она (**9m**)



Соединение **9m** (2.2 г, 37%) было получено по известной методике [99] из диэтил-2-фенилмалоната (5.00 г, 21.2 ммоль), 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (2.82 г, 21.2 ммоль) и *n*-толуолсульфокислоты (0.38 мг, 2.2 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 189–191 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 190–192 °С [99]). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.00–2.03 (m, 2H), 2.94–2.97 (m, 2H), 4.02–4.05 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.31–7.43 (m, 6H), 7.88 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H), 9.94 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [99].

Синтез енолов **9n–w** (общая методика A11)

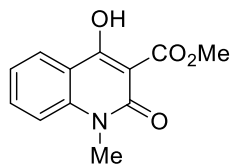


- 9n** R¹ = Me, R² = H
- 9o** R¹ = Me, R² = 5-Cl
- 9p** R¹ = Me, R² = 6-Cl
- 9q** R¹ = Me, R² = 7-Cl
- 9r** R¹ = Me, R² = 8-Cl
- 9s** R¹ = Me, R² = 8-Me
- 9t** R¹ = Me, R² = 8-MeO
- 9u** R¹ = Me, R² = 7-NO₂
- 9v** R¹ = H, R² = H
- 9w** R¹ = Bn, R² = H

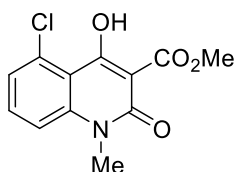
Енолы **9n–w** были синтезированы по известной методике [100] из изотоевых ангидридов, полученных из антралиловых кислот и трифосгена [167] с последующим алкилированием [168], диметилмалоната и NaH.

Метил-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (9n)

Соединение **9n** (0.41 г, 89%) было получено по общей методике A11 из *N*-метилизатоевого ангидрида (0.35 г, 2 ммоль), диметилмалоната (2.64 г, 20 ммоль) и 60%-ной суспензии NaH в минеральном масле (0.08 г, 2 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 164–166 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 165–167 °С [169]). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.67 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.69–7.73 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 14.08 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [169].

**Метил-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-5-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (9o)**

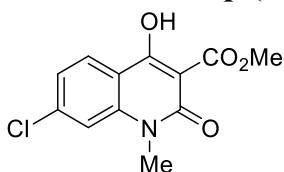
Соединение **9o** (0.47 г, 88%) было получено по общей методике A11 из *N*-метил-5-хлоризатоевого ангидрида (0.42 г, 2 ммоль), диметилмалоната (2.64 г, 20 ммоль) и 60%-ной суспензии NaH в минеральном масле (0.08 г, 10 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 158–159 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 158.8–159.7 °С [170]). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.67 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.26–7.32 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 8.2 Гц, 1H), 14.94 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [170].

**Метил-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-6-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (9p)**

Соединение **9p** (0.46 г, 87%) было получено по общей методике A11 из *N*-метил-6-хлоризатоевого ангидрида (0.42 г, 2 ммоль), диметилмалоната (2.64 г, 20 ммоль) и 60%-ной суспензии NaH в минеральном масле (0.08 г, 2 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 206–208 °С (MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.64 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.62 (dd, *J* = 9.0 и 2.4 Гц, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.3 Гц, 1H), 14.06 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 29.3, 53.1, 98.4, 115.7, 115.8, 125.0, 127.7, 134.4, 139.7, 159.1, 170.4, 172.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₂H₁₁³⁵ClNO₄⁺ 268.0371, найдено 268.0382.

Метил-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-7-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (9q)

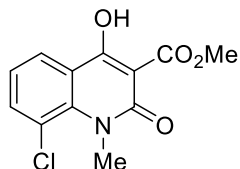
Соединение **9q** (0.45 г, 85%) было получено по общей методике A11 из *N*-метил-6-хлоризатоевого ангидрида (0.42 г, 2 ммоль), диметилмалоната (2.64 г, 20 ммоль) и 60%-ной суспензии NaH в минеральном масле (0.08 г, 2 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 200–202 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 201.9–202.5 °С [170]). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.60 (s, 3H), 4.03 (s,



3H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 14.07 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 29.2, 53.0, 97.7, 113.2, 114.1, 122.4, 127.0, 140.8, 141.9, 159.3, 171.0, 172.8. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [170].

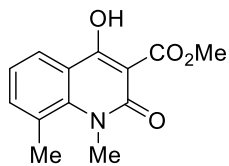
Метил-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-8-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (9r)

Соединение **9r** (0.48 г, 90%) было получено по общей методике A11 из *N*-метил-8-хлоризатоевого ангидрида (0.42 г, 2 ммоль), диметилмалоната (2.64 г, 20 ммоль) и 60%-ной суспензии NaH в минеральном масле (0.08 г, 2 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 140–141 °С (MeOH). ЯМР



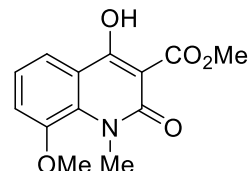
^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.87 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.8$ и 1.5 Гц, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0$ и 1.5 Гц, 1H), 14.04 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 36.7, 53.1, 98.0, 118.4, 120.6, 122.8, 124.6, 137.4, 139.8, 160.8, 170.9, 172.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}^{35}\text{ClNNaO}_4^+$ 290.0191, найдено 290.0196.

Соединение **9s** (0.35 г, 70%) было получено по общей методике A11 из 1,8-диметилизатоевого ангидрида (0.38 г, 2 ммоль), диметилмалоната (2.64 г, 20 ммоль) и 60%-ной суспензии NaH в минеральном масле (0.08 г, 2 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 145–146 °С (MeOH). ЯМР



^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.65 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.15 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 13.96 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 23.6, 36.7, 52.8, 97.3, 116.8, 122.3, 123.6, 125.0, 138.5, 142.8, 161.5, 171.8, 172.8. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NNaO}_4^+$ 270.0737, найдено 270.0744.

Соединение **9t** (0.41 мг, 78%) было получено по общей методике A11 из *N*-метил-8-метоксиизатоевого ангидрида (0.41 г, 2 ммоль), диметилмалоната (2.64 г, 20 ммоль) и 60%-ной суспензии NaH в минеральном масле (0.08 г, 2 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 134–136 °С (MeOH). ЯМР

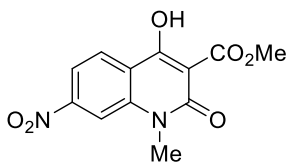


^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.16–7.17 (m, 2H), 7.79–7.81 (m, 1H), 13.95 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 35.1, 52.9, 56.6, 97.8, 117.0 (2C), 117.7, 122.4, 133.2, 148.2, 160.6, 171.3, 172.9. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NNaO}_5^+$ 286.0686, найдено 286.0679.

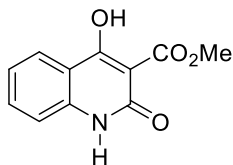
Соединение **9t** (0.41 мг, 78%) было получено по общей методике A11 из *N*-метил-8-метоксиизатоевого ангидрида (0.41 г, 2 ммоль), диметилмалоната (2.64 г, 20 ммоль) и 60%-ной суспензии NaH в минеральном масле (0.08 г, 2 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 134–136 °С (MeOH). ЯМР

Метил-4-гидрокси-1-метил-7-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (9u)

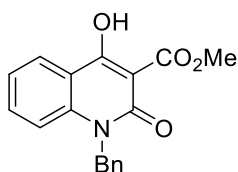
Соединение **9u** (0.39 г, 70%) было получено по общей методике A11 из *N*-метил-7-нитроизатоевого ангидрида (0.44 г, 2 ммоль), диметилмалоната (2.64 г, 20 ммоль) и 60%-ной суспензии NaH в минеральном масле (0.08 г, 2 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 236–238 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 238–239 °С [169]). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.63 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 8.03–8.24 (m, 3H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [169].

**Метил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (9v)**

Соединение **9v** (0.31 г, 71%) было получено по общей методике A11 из изатоевого ангидрида (0.33 г, 2 ммоль), диметилмалоната (2.64 г, 20 ммоль) и 60%-ной суспензии NaH в минеральном масле (0.08 г, 2 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 296–298 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 298–299 °С [171]). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.86 (s, 3H), 7.19–7.23 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.60–7.65 (m, 1H), 7.93–7.95 (m, 1H), 11.53 (s, 1H), 13.33 (br. s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [171].

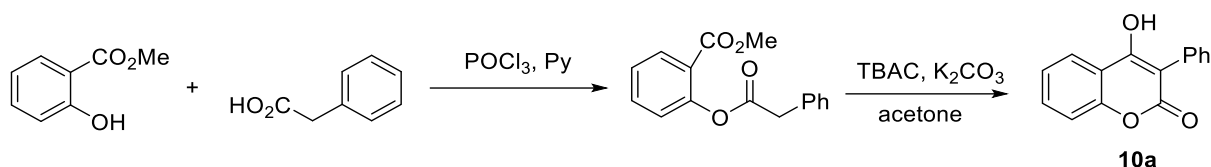
**Метил-1-бензил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (9w)**

Соединение **9w** (0.42 г, 68%) было получено по общей методике A11 из *N*-бензилизатоевого ангидрида (0.51 г, 2 ммоль), диметилмалоната (2.64 г, 20 ммоль) и 60%-ной суспензии NaH в минеральном масле (0.08 г, 2 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 147–149 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 149–152 °С [169]). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.89 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.19–7.36 (m, 7H), 7.60–7.64 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 13.18 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 44.9, 52.9, 101.2, 115.2, 115.7, 122.5, 125.2, 126.9, 127.5, 129.1, 134.3, 137.4, 140.3, 159.4, 166.6, 170.1. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [169].



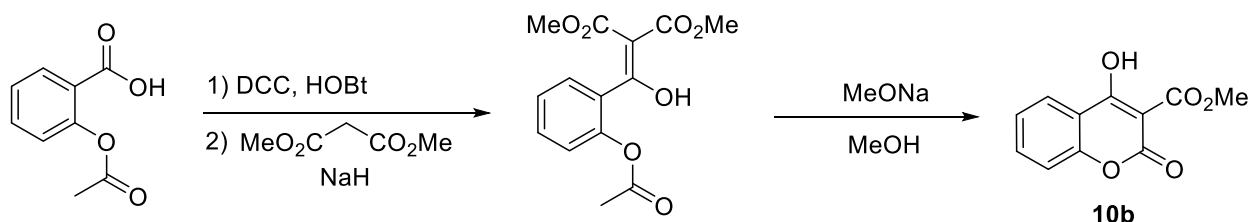
5.1.5 Синтез енолов 10–14

Синтез 4-гидрокси-3-фенил-2*H*-хромен-2-она (10a)



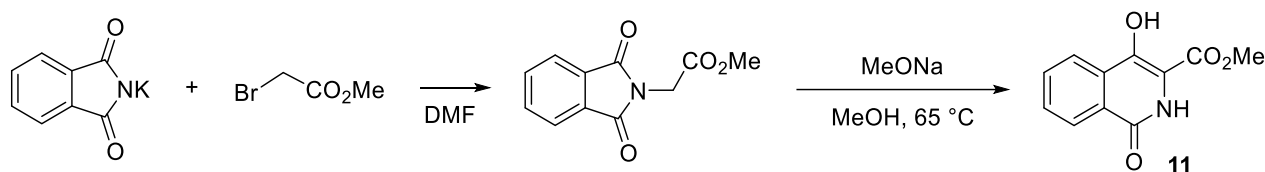
Соединение **10a** (0.52 г, 20%) было получено по известной методике [101] циклизацией метил-2-(2-фенилацетокси)бензоата, полученного из фенилуксусной кислоты (1.50 г, 11 ммоль), POCl_3 (1.1 мл, 12 ммоль) и метилсалицилата (1.52 г, 10 ммоль) [102], в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 232–233 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 232–233 °С [172]). ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 7.33–7.45 (m, 7H), 7.64–7.68 (m, 1H), 8.02–8.03 (m 1H), 11.39 (br. s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [172].

Синтез метил-4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбоксилата (10b)



Соединение **10b** (1.19 г, 54%) было получено аналогично известной методике [103] из ацетилсалициловой кислоты (1.9 г, 10 ммоль), HOBT (1.35 г, 10 ммоль), DCC (2.47 г, 12 ммоль), диметилмалоната (2.3 г, 15.1 ммоль), 60%-ной суспензии NaH в минеральном масле (0.60 г, 15.1 ммоль) и натрия (0.35 г, 15.1 ммоль) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 139–141 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 139–140 °С [103]). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 4.06 (s, 3H), 7.32–7.38 (m, 2H), 7.70 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 8.04 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 14.63 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [103].

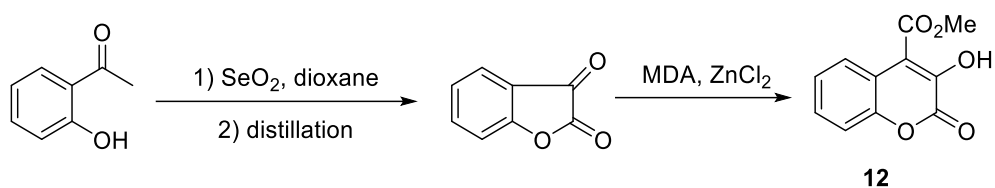
Синтез метил-4-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбоксилата (11)



Енол **11** (0.62 г, 52%) был синтезирован через перегруппировку Габриэля-Колмана амида [104], полученного из фталимида калия (1 г, 5.4 ммоль) и метилбромацетата (0.91 г, 6

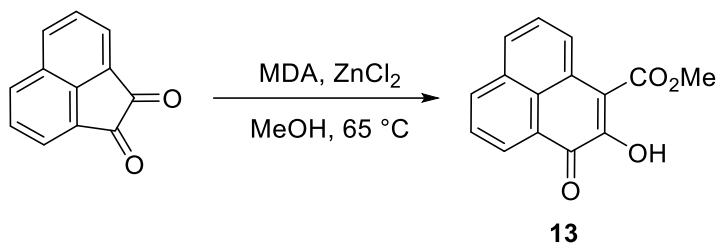
ммоль) [105], в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 218–219 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 217–219 °С [173]). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.91 (s, 3H), 7.75–7.79 (m, 1H), 7.87–7.91 (m, 1H), 8.09–8.11 (m, 1H), 8.27–8.29 (m, 1H), 10.40 (br. s, 1H), 10.54 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , T = 80 °C), δ , м. д.: 52.5, 108.1, 122.7, 126.8, 128.6, 130.0, 130.6, 132.2, 144.2, 157.7, 164.5. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NNaO}_4^+$ 242.0424, найдено 242.0433.

Синтез метил-3-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-4-карбоксилата (12)



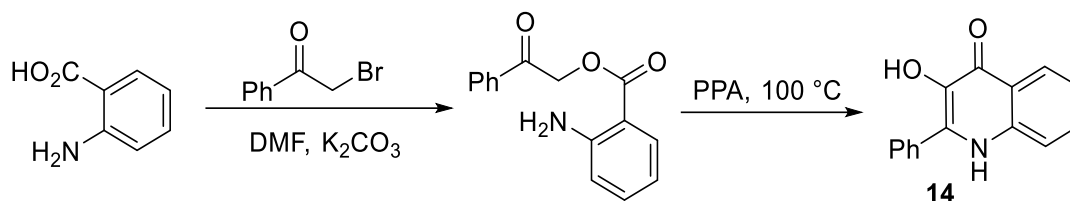
Енол **12** был синтезирован из кумарандиона (3 г, 20.3 ммоль), полученного из *o*-гидроксиацетофенона по методике [106], и метилдиазоцетата (10 мл) при катализе безводным ZnCl_2 (0.2 г, 1.5 ммоль) по методике [107], в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 140–142 °С (MeOH). Выход на две стадии 2.7 г (36%). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.94 (s, 3H), 7.32–7.35 (m, 1H), 7.41–7.48 (m, 3H), 11.14 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 53.2, 116.8, 117.8, 118.3, 124.6, 125.5, 128.8, 140.3, 148.7, 158.7, 165.0. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NaO}_5^+$ 243.0264, найдено 243.0266.

Синтез метил-2-гидрокси-1-оксо-1H-фенален-3-карбоксилата (13)



Енол **13** (0.8 г, 10%) был получен из аценафтенхинона (5.6 г, 30.8 ммоль) и метилдиазоцетата (5.2 г, 52.6 ммоль) при катализе безводным ZnCl_2 (5 г, 37.3 ммоль) [108] в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 135–136 °С (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.91–3.92 (m, 4H), 7.61–7.63 (m, 2H), 7.88–7.92 (m, 2H), 8.48–8.50 (m, 1H), 8.70 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 45.6, 52.2, 115.3, 121.4, 126.1, 126.9, 127.4, 127.6, 128.0, 128.6, 132.2, 138.6, 169.1, 185.9, 197.0. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NaO}_4^+$ 277.0471, найдено 277.0468.

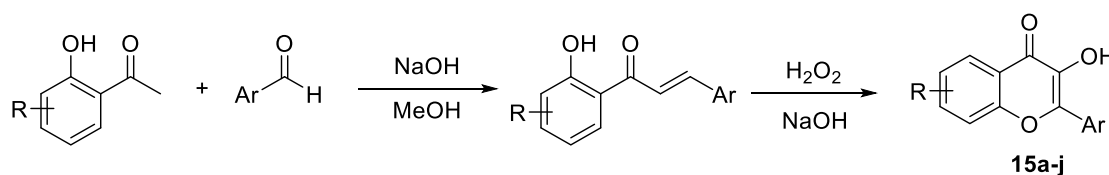
Синтез 3-гидрокси-2-фенилхинолин-4(1H)-она (14)



Енол **14** (1.2 г, 51%) был синтезирован циклизацией в полифосфорной кислоте амина [109], полученного из антралиловой кислоты (1.37 г, 10 ммоль), K_2CO_3 (0.98 г, 7 ммоль) и фенацилбромид (1.65 г, 8 ммоль) [109], в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 274–276 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 273–275 °С [174]). ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 7.28 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.50–7.62 (m, 4H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.82 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 8.17 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 11.58 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [174].

5.1.6 Синтез 3-гидроксихромен-4-онов 15

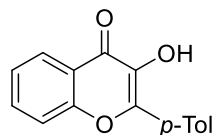
Синтез енолов 15 (общая методика A12)



Енолы **15** были получены по реакции Альгара-Флинна-Оямады [110] из халкона, полученного из бензальдегида (7 ммоль) и *o*-гидроксиацетофенона (7 ммоль) [110].

3-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-4H-хромен-4-он (15a)

Соединение **15a** было получено по общей методике A12. Бесцветные кристаллы (0.92 г, 52%). Т. пл. 190–192 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 192–194 °С [110]). ЯМР 1H

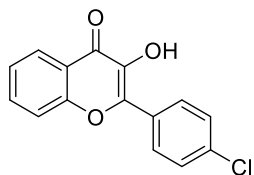


(400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 2.47 (s, 3H), 7.04 (br. s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.70–7.74 (m, 1H), 8.18

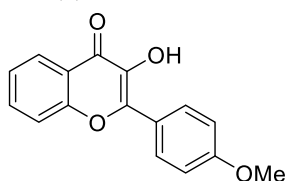
(d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 8.27–8.29 (m, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [110].

3-Гидрокси-2-(4-хлорфенил)-4H-хромен-4-он (15b)

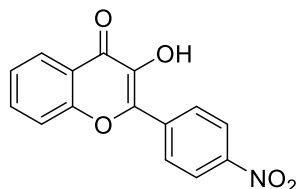
Соединение **15b** было получено по общей методике А12. Бесцветные кристаллы (1.05 г, 55%). Т. пл. 199–201 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 200–202 °С [110]). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.44–7.48 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.80 (t, $J = 7.1$ Гц, 1H), 8.11 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 8.24 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 9.81 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [110].

**3-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)-4H-хромен-4-он (15c)**

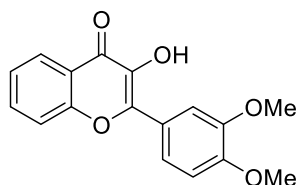
Соединение **15c** было получено по общей методике А12. Бесцветные кристаллы (0.79 г, 42%). Т. пл. 230–232 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 234–236 °С [110]). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.86 (s, 3H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.45–7.49 (m, 1H), 7.75–7.82 (m, 2H), 8.12 (dd, $J = 8.0$ и 1.1 Гц, 1H), 8.22 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 9.43 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [110].

**3-Гидрокси-2-(4-нитрофенил)-4H-хромен-4-он (15d)**

Соединение **15d** было получено по общей методике А12. Бесцветные кристаллы (0.55 г, 28%). Т. пл. 250–252 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 254–256 °С [175]). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 7.50 (t, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.80 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 8.31 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 8.41 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 8.50 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [175].

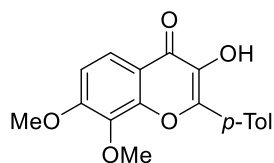
**3-Гидрокси-2-(3,4-диметоксифенил)-4H-хромен-4-он (15e)**

Соединение **15e** было получено по общей методике А12. Бесцветные кристаллы (0.98 г, 47%). Т. пл. 200–201 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 200–202 °С [110]). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.86 (s, 6H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.45–7.46 (m, 1H), 7.77–7.88 (m, 4H), 8.11 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H), 9.44 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [110].



3-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-7,8-диметокси-4H-хромен-4-он (15f)

Соединение **15f** было получено по общей методике A12. Бесцветные кристаллы (0.92 г,

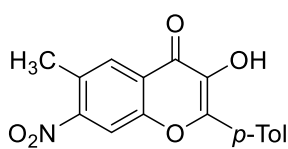


42%). Т. пл. 214–215 °С (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.40 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.25 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 8.95 (br.

s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.0, 56.8, 61.1, 111.2, 116.5, 120.1, 127.4, 128.9, 129.2, 136.8, 138.1, 139.7, 145.2, 149.1, 156.1, 172.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NaO}_5^+$ 335.0890, найдено 335.0892.

3-Гидрокси-6-метил-2-(4-метилфенил)-7-нитро-4H-хромен-4-он (15g)

Соединение **15g** было получено по общей методике A12. Бесцветные кристаллы (0.83 г,

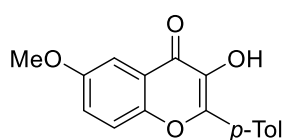


38%). Т. пл. 271–272 °С (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.42 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 7.40 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 8.17 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.56 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.1, 21.0, 123.3, 127.7, 128.2, 129.3, 130.5, 130.6, 134.1, 138.1, 139.1, 140.3, 145.1, 146.1, 171.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NNaO}_5^+$ 334.0686, найдено 334.0684.

3-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-6-метокси-4H-хромен-4-он (15h)

Соединение **15h** было получено по общей методике A12. Бесцветные кристаллы (0.99 г,

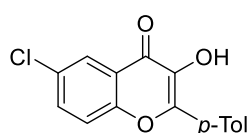


50%). Т. пл. 198–200 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 197–199 °С [176]). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.38 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.35–7.44 (m, 4H), 7.70 (d, $J = 9.1$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 9.44 (s, 1H).

Полученные спектральные данные соответствуют литературным [176].

3-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-6-хлор-4H-хромен-4-он (15i)

Соединение **15i** было получено по общей методике A12. Бесцветные кристаллы (0.96 г,

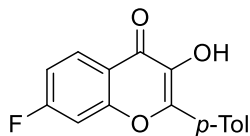


48%). Т. пл. 198–200 °С (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.38 (s, 3H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.79 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 9.69 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.5,

121.3, 122.9, 124.0, 128.1, 128.7, 129.4, 129.6, 133.9, 139.4, 140.4, 146.4, 153.4, 172.2. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}^{35}\text{ClNaO}_3^+$ 309.0289, найдено 309.0293.

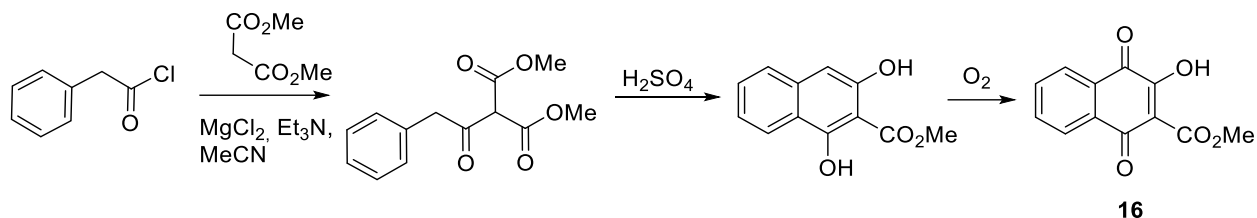
3-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-7-фтор-4*H*-хромен-4-он (15j)

Соединение **15j** было получено по общей методике A12. Бесцветные кристаллы (1 г, 53%).



Т. пл. 156–158 °С (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.38 (s, 3H), 7.33–7.37 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.10–8.15 (m, 3H), 9.59 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.5, 105.3 (d, $J = 25.7$ Гц), 113.9 (d, $J = 23.4$ Гц), 119.0, 127.9, 128.0 (d, $J = 11.1$ Гц), 128.7, 129.6, 139.2, 140.3, 146.2 (d, $J = 1.8$ Гц), 155.9 (d, $J = 14.3$ Гц), 165.2 (d, $J = 251.2$ Гц), 172.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FNaO}_3^+$ 293.0584, найдено 293.0585.

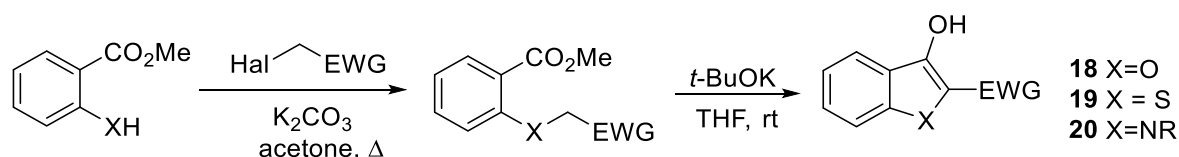
5.1.7 Синтез 3-гидрокси-1,4-нафтохинона 16



Метил-3-гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (**16**) синтезировали в три стадии. Ацилирование диметилмалоната хлорангидридом фенилуксусной кислоты проводилось по известной методике [177], полученный эфир использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Ацилированный диметилмалонат (2.5 г, 10 ммоль) циклизовали по литературной методике [178]. Полученный 1,3-дигидроксиафталин окисляли кислородом воздуха [111]. Получили 348 мг (15% на две стадии) енола **16** в виде оранжевых кристаллов. Т. пл. 123–125 °С (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.79 (s, 3H), 7.83 (td, $J = 7.5$ и 1.4 Гц, 1H), 7.88 (td, $J = 7.5$ и 1.4 Гц, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.6$ и 1.2 Гц, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.6$ и 1.2 Гц, 1H), 11.15 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 52.1, 116.1, 125.7, 126.1, 130.1, 131.4, 133.5, 134.9, 157.0, 164.2, 181.0, 181.2. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [179].

5.1.8 Синтез бензофуранов 18, бензотиофена 19 и индолов 20,21

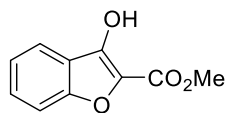
Синтез енолов 20–22 (общая методика A13)



Бензофураны **18a,c,e–q** синтезированы циклизацией эфира под действием *t*BuOK (2 экв.) [112], полученного из эфира салициловой кислоты (10 ммоль), K₂CO₃ (4.1 г, 30 ммоль) и бромацетата (10 ммоль) [112]. Аналогично из хлорацетонитрила [113], фенацилбромида (по one-pot методике) [114] были получены бензофураны **18b,d**. Бензотиофен **19** был получен по аналогичной методике [112], с использованием метилового эфира тиосалициловой кислоты (1.7 г, 10 ммоль) и метилбромацетата (1.5 г, 10 ммоль). Индол **20b** был синтезирован аналогичным образом [115], путем конденсации Дикмана диэфира, полученного из метилового эфира антралиновой кислоты (1.5 г, 10 ммоль) и метилбромацетата (2.1 г, 13.6 ммоль) [115]. Синтез индолов **20a,c** отличался от синтеза **20a** только дополнительной стадией алкилирования/ацилирования метил-2-((2-метокси-2-оксоэтил)амино)бензоата [180].

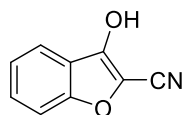
Метил-3-гидроксибензофуран-2-карбоксилат (**18a**)

Соединение **18a** было получено по общей методике A13. Бесцветные кристаллы (1.47 г, 77%). Т. пл. 112–113 °С (Et₂O/гексан) (лит. т. пл.: 109–110 °С [181]). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 4.03 (s, 3H), 7.31 (ddd, *J* = 8.0, 6.7, 1.4 Гц, 1H), 7.46–7.53 (m, 2H), 7.75–7.77 (m, 1H), 8.08 (br. s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [182].



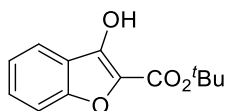
3-Гидроксибензофуран-2-карбонитрил (**18b**)

Соединение **18b** было получено по общей методике A13. Бесцветные кристаллы (1.13 г, 71%). Т. пл. 144–146 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 145–147 °С [113]). ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д.: 7.33–7.40 (m, 1H), 7.56–7.57 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 12.05 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [182].



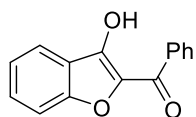
трет-Бутил 3-гидроксибензофуран-2-карбоксилат (**18c**)

Соединение **18c** было получено по общей методике A13. Светло-желтое маслообразное вещество (1.52 г, 65%). ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д.: 1.56 (s, 9H), 7.30 (t, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 10.46 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [183].



(3-Гидроксибензофуран-2-ил)(фенил)метанон (18d)

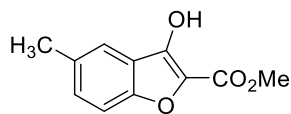
Соединение **18d** было получено по общей методике А13. Желтые кристаллы (1.90 г, 80%).



Т. пл. 80–82 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 82–83 °С[184]). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 7.34–7.38 (m, 1H), 7.56–7.68 (m, 5H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 8.02–8.04 (m, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [185].

Метил-3-гидрокси-5-метилбензофуран-2-карбоксилат (18e)

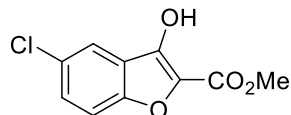
Соединение **18e** было получено по общей методике А13. Бесцветные кристаллы (1.73 г,



84%). Т. пл. 107–108 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.40 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.31–7.33 (m, 1H), 7.42–7.44 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 10.62 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.3, 51.6, 112.3, 120.8, 122.1, 127.3, 130.7, 132.4, 147.5, 151.7, 160.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₁H₁₀O₄Na⁺ 229.0471, найдено 229.0470. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [186].

Метил-5-хлор-3-гидроксибензофуран-2-карбоксилат (18f)

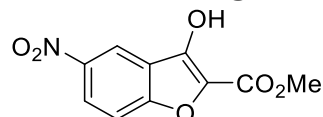
Соединение **18f** было получено по общей методике А13. Бесцветные кристаллы (1.7 г,



75%). Т. пл. 152–153 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 4.03 (s, 3H), 7.38–7.46 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 8.00 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 52.2, 113.8, 120.1, 121.2, 127.2, 129.0, 129.6, 149.9, 151.8, 162.4. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₀H₇³⁵ClO₄Na⁺ 248.9925, найдено 248.9933. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [186].

Метил-3-гидрокси-5-нитробензофуран-2-карбоксилат (18g)

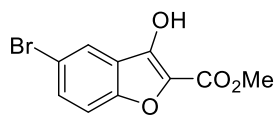
Соединение **18g** было получено по общей методике А13. Бесцветные кристаллы (0.95 г,



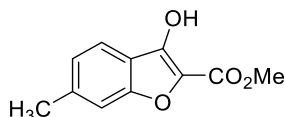
40%). Т. пл. 213–214 °С (MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.89 (s, 3H), 7.50 (d, *J* = 9.1 Гц, 1H), 8.25 (dd, *J* = 9.1 и 2.2 Гц, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 10.57 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 50.9, 112.2, 117.7, 121.4, 122.6, 128.7, 142.7, 147.0, 154.5, 159.1. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₀H₇NNaO₆⁺ 260.0166, найдено 260.1670.

Метил-5-бром-3-гидроксибензофуран-2-карбоксилат (18h)

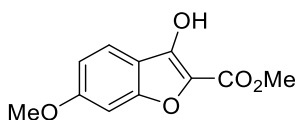
Соединение **18h** было получено по общей методике А13. Бесцветные кристаллы (2.16 г, 80%). Т. пл. 162–163 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.81 (s, 3H), 7.56(d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.9 и 2.0 Гц, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.8 Гц, 1H), 10.97 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 51.8, 115.0, 115.4, 124.0, 124.1, 128.3, 131.8, 146.5, 151.9, 159.8. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₀H₈⁷⁹BrO₄⁺ 279.9600, найдено 279.9588. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [186].

**Метил-3-гидрокси-6-метилбензофуран-2-карбоксилат (18i)**

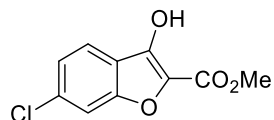
Соединение **18i** было получено по общей методике А13. Бесцветные кристаллы (1.54 г, 75%). Т. пл. 101–102 °С (MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.43 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.13 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 10.69 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.9, 51.5, 112.5, 119.6, 121.2, 124.9, 126.7, 139.7, 147.9, 153.7, 160.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₁H₁₀NaO₄⁺ 229.0471, найдено 229.0482.

**Метил-3-гидрокси-6-метоксибензофуран-2-карбоксилат (18j)**

Соединение **18j** было получено по общей методике А13. Бесцветные кристаллы (1.77 г, 80%). Т. пл. 97–98 °С (MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.92 (dd, *J* = 8.8 и 2.0 Гц, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 10.69 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 51.4, 56.2, 96.3, 113.3, 115.1, 122.1, 126.6, 148.2, 154.9, 160.1, 161.5. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₁H₁₀NaO₅⁺ 245.0420, найдено 245.0410.

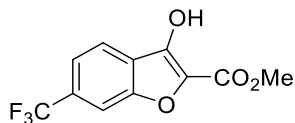
**Метил-3-гидрокси-6-хлор-бензофуран-2-карбоксилат (18k)**

Соединение **18k** было получено по общей методике А13. Бесцветные кристаллы (1.83 г, 81%). Т. пл. 135–136 °С (MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.83 (s, 3H), 7.34 (dd, *J* = 8.5 и 1.6 Гц, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 10.99 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 51.8, 113.1, 121.1, 122.9, 124.0, 128.0, 133.8, 147.2, 153.2, 159.9. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₀H₇³⁵ClNaO₄⁺ 248.9925, найдено 248.9934.

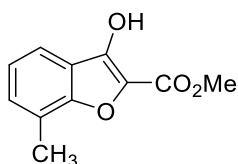


Метил-3-гидрокси-6-(трифторметил)бензофуран-2-карбоксилат (18l)

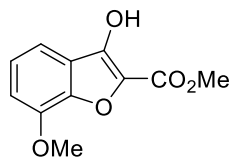
Соединение **18l** было получено по общей методике А13. Бесцветные кристаллы (1.43 г, 55%). Т. пл. 108–109 °С (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 4.06 (s, 3H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 8.05 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 52.3, 110.3 (q, $J = 4.4$ Гц), 120.0 (q, $J = 3.7$ Гц), 121.5, 122.9, 123.9 (q, $J = 272.6$ Гц), 128.1, 131.2 (q, $J = 32.8$ Гц), 149.9, 152.4, 162.4. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{O}_4^+$ 261.0369, найдено 261.0367.

**Метил-3-гидрокси-7-метилбензофуран-2-карбоксилат (18m)**

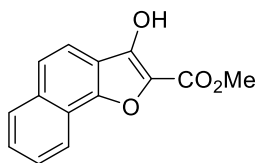
Соединение **18m** было получено по общей методике А13. Бесцветные кристаллы (1.65 г, 80%). Т. пл. 93–94 °С (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.54 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.21 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.30–7.32 (m, 1H), 7.57–7.59 (m, 1H), 8.13 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 14.7, 51.9, 118.0, 119.6, 122.9, 123.2, 130.0, 139.2, 139.8, 151.5, 152.8. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NaO}_4^+$ 229.0471, найдено 229.0473.

**Метил-3-гидрокси-7-метоксибензофуран-2-карбоксилат (18n)**

Соединение **18n** было получено по общей методике А13. Бесцветные кристаллы (1.86 г, 84%). Т. пл. 109–110 °С (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 4.00 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.96–6.98 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.0$ и 0.9 Гц, 1H), 8.09 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 51.8, 56.0, 110.3, 112.3, 121.6, 123.8, 126.3, 143.4, 146.0, 151.2, 162.8. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NaO}_5^+$ 245.0420, найдено 245.0416.

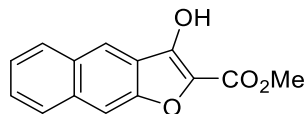
**Метил-3-гидроксиафто[1,2-*b*]фуран-2-карбоксилат (18o)**

Соединение **18o** было получено по общей методике А13. Бесцветные кристаллы (1.35 г, 56%). Т. пл. 128–129 °С (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 3.88 (s, 3H), 7.63–7.72 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.27 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 10.87 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 51.6, 117.5, 118.6, 120.5, 121.0, 124.0, 127.5, 127.7, 127.8, 129.1, 133.6, 148.7, 149.6, 160.0. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NaO}_4^+$ 265.0471, найдено 265.0460.



Метил-3-гидроксинафто[2,3-*b*]фуран-2-карбоксилат (18p)

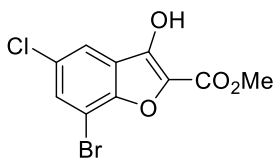
Соединение **18p** было получено по общей методике А13. Бесцветные кристаллы (1.6 г, 65%). Т. пл. 158–159 °С (MeOH). (лит. т. пл.: 159.5–160.5 °С [181]).



ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.88 (s, 3H), 7.47 (t, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.53 (t, $J = 7.1$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.98 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 51.8, 108.0, 120.7, 123.5, 125.0, 126.9, 128.2, 128.4, 129.1, 129.8, 133.8, 147.3, 151.0, 160.3. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NaO}_4^+$ 265.0471, найдено 265.0478.

Метил-7-бром-5-хлор-3-гидроксибензофуран-2-карбоксилат (18q)

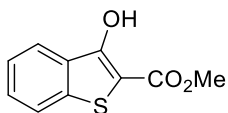
Соединение **18q** было получено по общей методике А13. Бесцветные кристаллы (2.6 г,



87%). Т. пл. 187–188 °С (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 4.05 (s, 3H), 7.66 и 7.68 (AB-*q*, $J = 1.9$ Гц, 2H), 8.06 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 52.3, 106.1, 119.3, 122.0, 127.9, 129.4, 131.9, 149.1, 149.9, 162.4. HRMS-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^-$ вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_5^{79}\text{Br}^{35}\text{ClO}_4^-$ 302.9065, найдено 302.9052.

Метил-3-гидроксибензо[*b*]тиофен-2-карбоксилат (19)

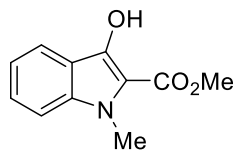
Соединение **19** было получено по общей методике А13. Светло-розовые кристаллы (1.52 г, 73%). Т. пл. 105–107 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 103–106 °С [187]). ЯМР



^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.98 (s, 3H), 7.41–7.45 (m, 1H), 7.51–7.55 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 10.15 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [187].

Метил-3-гидрокси-1-метил-1*H*-индол-2-карбоксилат (20a)

Соединение **20a** было получено по общей методике А13. Серые кристаллы (1.15 г, 56%).

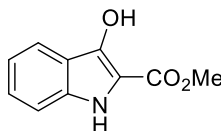


Т. пл. 148–150 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 150–151 °С [188]). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.88 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.09 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 8.61 (s, 1H).

Полученные спектральные данные соответствуют литературным [189].

Метил-3-гидрокси-1*H*-индол-2-карбоксилат (20b).

Соединение **20b** было получено по общей методике А13. Серые кристаллы (0.50 г, 26%).

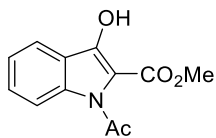


Т. пл. 160–161 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 163 °С [190]). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.99 (s, 1H), 7.11–7.15 (m, 1H), 7.28–7.30 (m, 1H), 7.35–

7.40 (m, 1H), 7.76–7.79 (m, 1H), 7.81 (br. s, 1H), 7.97 (br. s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [115].

Метил-1-ацетил-3-гидрокси-1*H*-индол-2-карбоксилат (20с)

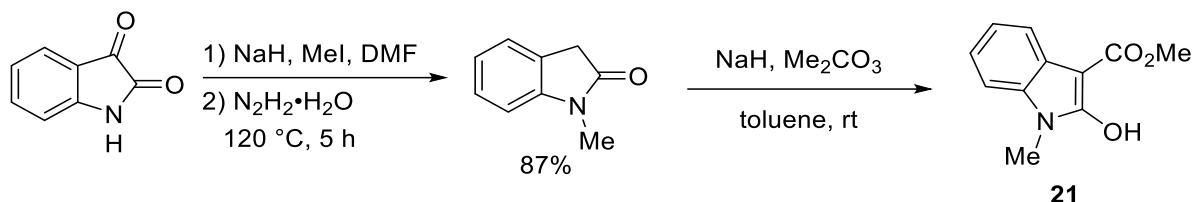
Соединение **20с** было получено по общей методике А13. Серые кристаллы (0.82 г, 35%).



Т. пл. 128–129 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 130 °С [190]). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) кето- и енольные формы, δ, м. д.: 2.23–2.26 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.02–5.12 (m, 1H), 7.24–7.80 (m, 3H), 8.63–8.65 (m, 1H). HRMS-ESI:

[M+Na]⁺ вычислено для C₁₂H₁₁NNaO₄⁺ 256.0580, найдено 256.0584. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [190].

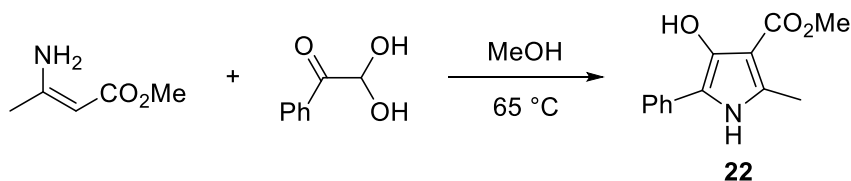
Синтез метил-2-гидрокси-1-метил-1*H*-индол-3-карбоксилата (21)



Енол **21** синтезировали метилированием изатина (1.5 г, 10 ммоль), далее восстановлением кето-группы по Кижнеру-Вольфу до индолин-2-она с последующей конденсацией с диметилкарбонатом [116]. Светло-коричневые кристаллы (1.1 г, 53%). Т. пл. 117–118 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 117–119 °С [116]). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) кетон:енол = 5.3 : 1, кето-форма, δ, м. д.: 3.26 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.35–7.39 (m, 2H); енольная форма, δ, м. д.: 3.64 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.16–7.25 (m, 3H), 7.74–7.76 (m, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [116].

5.1.9 Синтез енолов 22, 24–28

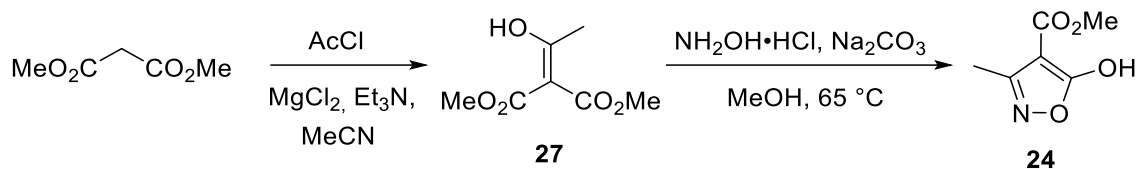
Синтез метил-4-гидрокси-2-метил-5-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (22)



Гидроксипиррол **22** получен из гидрата фенилглиоксаля (0.60 г, 4 ммоль) и енамина ацетоуксусного эфира (0.45 г, 4 ммоль) с выходом 0.41 г (44%) [117]. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 173–174 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 173–175 °С [117]). ЯМР ¹H (400 МГц,

CDCl₃), δ, м. д.: 2.35 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 7.27–7.28 (m, 3H), 7.73–7.75 (m, 2H), 10.53 (s, 1H).
Полученные спектральные данные соответствуют литературным [117].

Синтез енолов **24** и **27**



Енол **24** был получен в две стадии из диметилмалоната (1.3 г, 10 ммоль): ацилированием ацетилхлоридом был получен малонат **27** [122], который на второй стадии конденсировали с гидроксиламином [118].

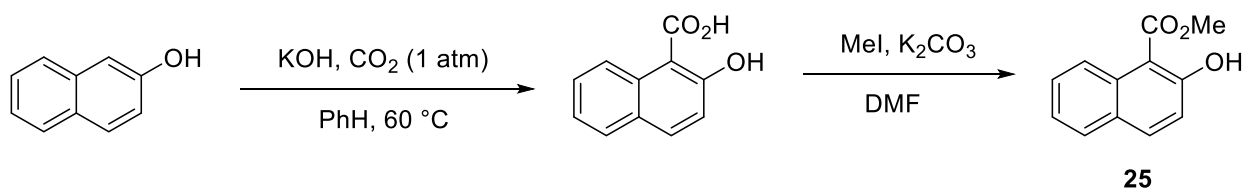
Диметил-2-(1-гидроксэтилиден)малонат (**27**)

Бесцветное маслообразное вещество (1.0 г, 60%). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) кетон : енол = 1 : 3.5, енол, δ, м. д.: 2.22 (s, 3H), 3.83–3.83 (m, 6H), 13.56 (s, 1H); кетон, δ, м. д.: 2.36 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 4.49 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [122].

Метил-5-гидрокси-3-метилизоксазол-4-карбоксилат (**24**)

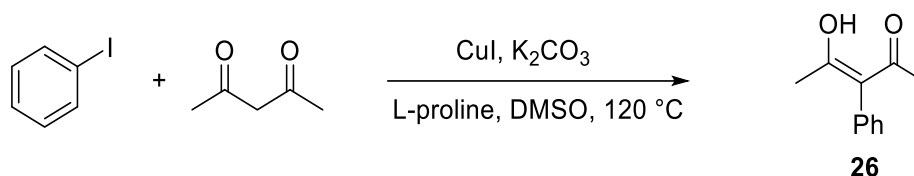
Бесцветные кристаллы (0.45 г, 58%). Т. пл. 125–127 °С (MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.33 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 13.55 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 12.4, 50.5, 84.8, 162.2, 162.9, 168.3. HRMS–ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₆H₇NNaO₄⁺ 180.0267, найдено 180.0272.

Синтез метил-2-гидрокси-1-нафтолата (**25**)



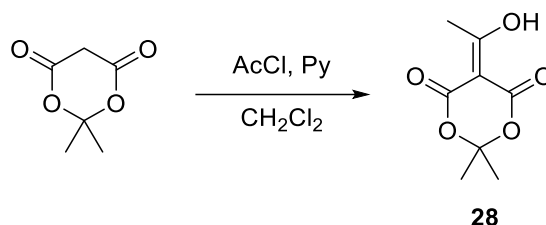
Енол **25** был синтезирован из 2-нафтола (1.4 г, 10 ммоль) по реакции Кольбе-Шмидта при атмосферном давлении [119] с последующим метилированием [120]. Выход 81 мг (4%). Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 79–80 °С (MeOH) (лит. т. пл.: 80–82 °С [191]). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.99 (s, 3H), 7.28 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 8.42 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 12.00 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [120].

Синтез 4-гидрокси-3-фенилпент-3-ен-2-она (**26**)



Енол **26** (0.62 г, 35%) был получен из ацетилацетона (3 г, 30 ммоль), K_2CO_3 (5.5 г, 40 ммоль), CuI (0.2 г, 1 ммоль), L-пролина (0.23 г, 2 ммоль) и иодбензола (2 г, 10 ммоль) в виде светло-желтое маслообразного вещества [121]. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.91 (s, 6H), 7.19–7.21 (m, 2H), 7.33–7.43 (m, 3H), 16.98 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [192].

Синтез 5-(1-гидроксиэтилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**28**)



Енол **28** был получен по известной методике [123] ацилированием кислоты Мельдрума (1.44 г, 10 ммоль) ацетилхлоридом (0.78 г, 10 ммоль) с выходом 1.12 г (60%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 83–84 °С (EtOAc) (лит. т. пл.: 83–84 °С [123]). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.76 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 15.14 (s, 1H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [123].

5.2 Реакции азиринов с енолами

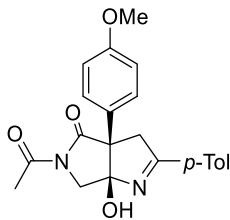
5.2.1 Реакции тетрамовых кислот **1** с азиринами

Общая методика A14 каталитической реакции тетрамовых кислот с 2*H*-азиринами

Тетрамовую кислоту **1** (0.2 ммоль), IPrCuCl (4.9 мг, 0.01 ммоль), азирин **2** (0.32 ммоль) и MeOH (если не указан другой, 3 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С в течение 3–15 мин до полного исчезновения тетрамовой кислоты (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2) с последующей перекристаллизацией продуктов **3**.

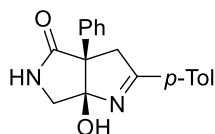
(3aRS,6aSR)-5-Ацетил-6a-гидрокси-2-(4-метилфенил)-3a-(4-метоксифенил)-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (3aa)

Соединение **3aa** было получено по общей методике А14 из тетрамовой кислоты **1a** (60 мг, 0.243 ммоль), азирина **2a** (51 мг, 0.389 ммоль) и IPrCuCl (5.9 мг) в виде бесцветных кристаллов (73 мг, 80%). Т. пл. 194–196 °С (гексан) (лит. т. пл.: 192–197 °С [19]). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.44 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 17.5 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (d, *J* = 17.5 Гц, 1H), 3.95 (d, *J* = 12.3 Гц, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.3 Гц, 1H), 5.74 (br. s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H). Полученные спектральные данные соответствуют литературным [19].



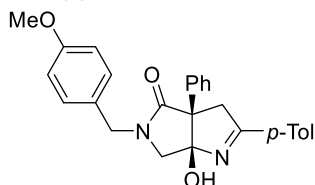
(3aRS,6aSR)-6a-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-3a-фенил-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (3ba)

Соединение **3ba** было получено по общей методике А14 из тетрамовой кислоты **1b** (60 мг, 0.342 ммоль), азирина **2a** (72 мг, 0.550 ммоль) и IPrCuCl (8.3 мг) в виде бесцветных кристаллов (48 мг, 46%). Т. пл. 210–211 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д.: 2.37 (s, 3H), 3.50 (d, *J* = 10.4 Гц, 1H), 3.53 и 3.58 (AB-q, *J* = 17.4 Гц, 2H), 3.65 (d, *J* = 10.4 Гц, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.22–7.40 (m, 7H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 8.03 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д.: 21.1, 43.1, 51.4, 59.6, 105.7, 126.5, 127.9, 127.99, 128.04, 129.2, 130.6, 137.3, 141.4, 172.6, 177.2. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₉H₁₉N₂O₂⁺ 307.1441, найдено 307.1449.



(3aRS,6aSR)-6a-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-5-(4-метоксибензил)-3a-фенил-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (3ca)

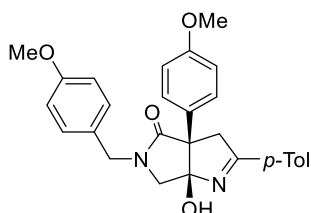
Соединение **3ca** было получено по общей методике А14 из тетрамовой кислоты **1c** (60 мг, 0.203 ммоль), азирина **2a** (43 мг, 0.328 ммоль) и IPrCuCl (4.9 мг) в виде бесцветных кристаллов (68 мг, 78%). Т. пл. 203–204 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.45 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 17.7 Гц, 1H), 3.57 и 3.65 (AB-q, *J* = 10.7 Гц, 2H), 3.71–3.84 (m, 4H), 4.19 (d, *J* = 14.5 Гц, 1H), 4.64 (d, *J* = 14.5 Гц, 1H), 5.39 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.3 Гц, 2H), 7.33–7.41 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.6, 44.5, 45.9, 55.2, 56.7, 60.5, 103.6, 114.0, 127.4,



127.69, 127.71, 128.3, 128.4, 129.3, 129.4, 129.6, 136.1, 142.6, 159.1, 174.6, 175.1. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{27}H_{27}N_2O_3^+$ 427.2016; найдено 427.2016.

(3aRS,6aSR)-6a-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-5-(4-метоксибензил)-3a-(4-метоксифенил)-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (3da)

Соединение **3da** было получено по общей методике A14 из тетрамовой кислоты **1d** (50



мг, 0.154 ммоль), азирина **2a** (30 мг, 0.229 ммоль) и $IPrCuCl$ (3.8 мг)

в виде бесцветных кристаллов (46 мг, 65%). Т. пл. 200–202 °С

(EtOAc/Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.45 (s, 3H), 3.46

(d, $J = 17.9$ Гц, 1H), 3.57 (d, $J = 10.7$ Гц, 1H), 3.66 (d, $J = 10.7$ Гц, 1H),

3.77–3.86 (m, 7H), 4.21 (d, $J = 14.6$ Гц, 1H), 4.55 (br. s, 1H), 4.67 (d, $J = 14.6$ Гц, 1H), 6.82

(d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.18–7.25 (m, 4H), 7.69

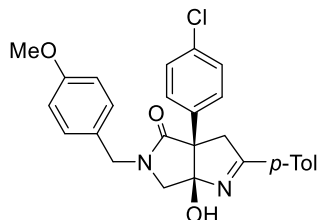
(d, $J = 7.9$ Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.6, 44.9, 46.0, 55.3 (2C). 56.8, 60.1,

103.5, 114.0, 114.1, 127.8, 128.0, 128.3, 128.8, 129.3, 129.4, 129.8, 142.6, 158.9, 159.1, 174.8,

175.2. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{28}H_{29}N_2O_4^+$ 457.2122, найдено 457.2129.

(3aRS,6aSR)-6a-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-5-(4-метоксибензил)-3a-(4-хлорфенил)-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (3ea)

Соединение **3ea** было получено по общей методике A14 из тетрамовой кислоты **1e** (60 мг,



0.182 ммоль), азирина **2a** (38 мг, 0.290 ммоль) и $IPrCuCl$ (4.4 мг) в

виде бесцветных кристаллов (74 мг, 88%). Т. пл. 245–247 °С

(EtOAc/Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.38 (s, 3H),

3.48 (d, $J = 11.6$ Гц, 1H), 3.55–3.67 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.35 и 4.45

(AB-q, $J = 14.6$ Гц, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.29–

7.34 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-

d₆), δ, м. д.: 21.1, 43.7, 44.8, 55.0, 55.7, 60.0, 103.4, 113.9, 127.9, 128.0, 128.1, 129.0, 129.2,

129.9, 130.5, 131.5, 136.3, 141.5, 158.6, 172.6, 174.2. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для

$C_{27}H_{26}ClN_2O_3^+$ 461.1626, найдено 461.1628.

(3a*RS*,6a*SR*)-6a-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-5-(4-метоксибензил)-3a-(тиофен-2-ил)-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-он (3fa)

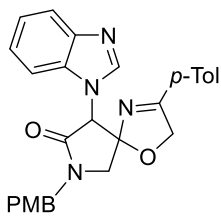
Соединение **3fa** было получено по общей методике А14 из тетрамовой кислоты **1f** (60 мг, 0.199 ммоль), азирина **2a** (42 мг, 0.321 ммоль) и IPrCuCl (4.8 мг) в виде светло-коричневого масла (40 мг, 46%). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.43 (s, 3H), 3.36 (d, $J = 17.6$ Гц, 1H), 3.60 и 3.66 (AB-q, $J = 10.8$ Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 17.6$ Гц, 1H), 4.13 (d, $J = 14.4$ Гц, 1H), 4.68 (d, $J = 14.4$ Гц, 1H), 5.52 (br. s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.97–7.00 (m, 1H), 7.03–7.05 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.29–7.33 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.6, 45.7, 46.1, 55.2, 55.9, 57.9, 103.2, 114.1, 125.1, 125.9, 126.8, 127.5, 128.4, 129.3 (2C), 129.4, 138.9, 142.8, 159.1, 173.4, 175.2. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$ 433.1580, найдено 433.1587.

(3a*RS*,6a*RS*)-3a-(1*H*-Бензо[*d*]имидазол-1-ил)-6a-гидрокси-2-(4-метилфенил)-5-(4-метоксибензил)-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-он (3ga) и 9-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-3-(4-метилфенил)-7-(4-метоксибензил)-1-окса-4,7-дiazоспиро[4.4]нон-3-ен-8-он (34)

Соединения **3ga** (19 мг, 20%) и **36** (14 мг, 15%) были получены по общей методике А14 из тетрамовой кислоты **1g** (67 мг, 0.2 ммоль), азирина **2a** (42 мг, 0.32 ммоль) и IPrCuCl (4.9 мг).

Соединение **3ga**. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 196–197 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 2.40 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 10.9$ Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 10.9$ Гц, 1H), 3.87 (d, $J = 18.3$ Гц, 1H), 4.39 (d, $J = 14.4$ Гц, 1H), 4.41 (d, $J = 18.3$ Гц, 1H), 4.60 (d, $J = 14.4$ Гц, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.03 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.16–7.21 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 8.45 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 21.1, 43.2, 45.5, 55.1, 57.0, 69.9, 101.1, 112.4, 114.0, 119.5, 121.6, 122.4, 127.1, 128.2, 129.3, 129.9, 129.9, 133.7, 142.0, 143.4, 143.8, 158.9, 169.3, 170.5. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3^+$ 467.2078, найдено 467.2094.

Соединение **34**. Смесь изомеров 1 : 1.8. Светло-желтое маслообразное вещество. ЯМР ^1H

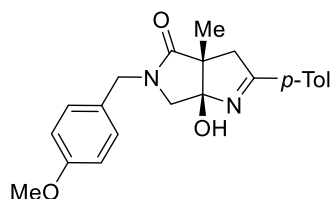


(400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.33–2.36 (m, 10H), 3.42–3.51 (m, 3.6H), 3.75–3.88 (m, 14.5H), 4.03 (d, $J = 10.9$ Гц, 1.9H), 4.47–4.91 (m, 10.6H), 5.48 (s, 1H), 5.59 (s, 1.8H), 6.94–7.37 (m, 44H), 7.66–7.74 (m, 3H), 8.00–8.01 (m, 2.6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.5, 21.6, 46.6, 46.7, 53.7, 53.9,

55.3, 62.3, 63.5, 74.7, 74.9, 109.7, 110.1, 111.5, 112.3, 113.7, 113.8, 114.3, 114.4, 120.1, 120.3, 122.1, 122.1, 122.9, 123.0, 126.6, 127.0, 127.1, 127.7, 127.7, 128.4, 129.0, 129.1, 129.4, 129.5, 129.6, 129.7, 142.9, 143.0, 159.4, 159.5, 166.1, 166.2, 169.7, 171.5. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{NaO}_3^+$ 489.1897, найдено 489.1900.

(3aRS,6aRS)-6a-Гидрокси-3a-метил-2-(4-метилфенил)-5-(4-метоксибензил)-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (3ha)

Соединение **3ha** было получено по общей методике A14 из тетрамовой кислоты **1h** (47



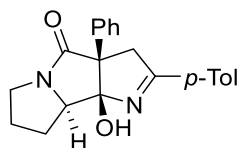
мг, 0.2 ммоль), азирина **2a** (42 мг, 0.32 ммоль) и IPrCuCl (4.9 мг) в виде бесцветных кристаллов (29 мг, 40%). Т. пл. 163–165 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.37 (s, 3H), 2.42

(s, 3H), 2.78 (d, $J = 17.7$ Гц, 1H), 3.43 (d, $J = 10.6$ Гц, 1H), 3.76 (d, $J = 17.7$ Гц, 1H), 3.55 (d, $J = 10.6$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.12 (d, $J = 14.7$ Гц, 1H), 4.54 (d, $J = 14.7$ Гц, 1H), 5.20 (br. s, 1H), 6.78–6.81 (m, 2H), 7.01–7.03 (m, 2H), 7.19–7.21 (m, 2H), 7.60–7.62 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 16.5, 21.5, 45.6, 45.6, 51.4, 55.2, 55.6, 102.9, 114.0, 127.9, 128.3, 129.1, 129.3, 129.7, 142.5, 159.0, 175.2, 176.5. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 365.1860, найдено 365.1863.

8b-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-3a-фенил-3a,6,7,8,8a,8b-гексагидропирроло[2,3-a]пирролизин-4(3H)-он (3ia)

Соединения (3aRS,8aSR,8bSR)-**3ia** (49 мг, 51%) и (3aRS,8aRS,8bSR)-**3ia** (11 мг, 11%) были получены по общей методике A14 из тетрамовой кислоты **1i** (60 мг, 0.279 ммоль), азирина **2a** (58 мг, 0.443 ммоль) и IPrCuCl (6.8 мг).

Соединение (3aRS,8aSR,8bSR)-**3ia**. (CCDC 1061136). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 83–

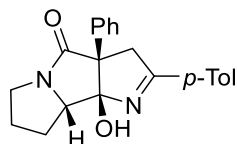


84 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.79–1.93 (m, 1H), 1.94–2.10 (m, 2H), 2.11–2.24 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.13–3.38 (m, 2H), 3.71 (d, $J = 18.6$ Гц, 1H), 3.84–3.97 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.25–

7.42 (m, 6H), 7.80 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.6, 25.0, 26.0,

42.2, 47.6, 64.6, 70.5, 106.7, 127.6, 128.0, 128.2, 128.6, 129.5, 129.8, 136.3, 142.5, 172.5, 175.4. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{22}H_{23}N_2O_2^+$ 347.1754, найдено 347.1760.

Соединение (3*aRS*,8*aRS*,8*bSR*)-**3ia**. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 82–83 °С (EtOAc/Et₂O).

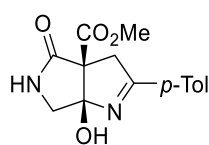


ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.94–2.10 (m, 3H), 2.15–2.26 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.11–3.17 (m, 1H), 3.24 (d, *J* = 17.9 Гц, 1H), 3.53–3.60 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 17.9 Гц, 1H), 4.20–4.24 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H),

7.31–7.36 (m, 2H), 7.40–7.45 (m, 3H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.6, 24.1, 26.6, 42.4, 44.8, 65.6, 69.4, 105.6, 127.5, 127.7, 128.4, 128.5, 129.3, 130.0, 135.8, 142.7, 174.7, 177.0. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{22}H_{23}N_2O_2^+$ 347.1754, найдено 347.1767.

(3*aRS*,6*aSR*)-Метил-6*a*-гидрокси-2-(4-метилфенил)-4-оксо-3*a*,5,6,6*a*-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3*a*-карбоксилат (3ка**)**

Соединение **3ка** было получено по общей методике А14 из тетрамовой кислоты **1к** (60

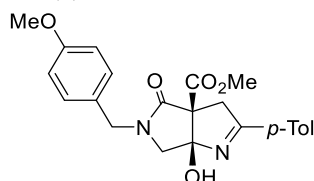


мг, 0.382 ммоль), азирина **2а** (80 мг, 0.611 ммоль) и IPrCuCl (9.3 мг) в виде бесцветных кристаллов (96 мг, 87%). Т. пл. 194–198 °С (EtOAc/Et₂O).

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.36 (s, 3H), 3.29 (d, *J* = 18.0, 1H), 3.54 и 3.60 (AB-*q*, *J* = 10.1 Гц, 2H), 3.63–3.73 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.82 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 8.12 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 21.1, 40.1, 51.9, 52.4, 62.7, 107.4, 128.1, 129.3, 130.0, 141.7, 168.0, 172.0, 172.6. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{15}H_{17}N_2O_4^+$ 289.1183, найдено 289.1189.

(3*aRS*,6*aSR*)-Метил-6*a*-гидрокси-2-(4-метилфенил)-5-(4-метоксибензил)-4-оксо-3*a*,5,6,6*a*-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3*a*-карбоксилат (3la**) (CCDC 1061210)**

Соединение **3la** было получено по общей методике А14 из тетрамовой кислоты **1л** (60 мг,



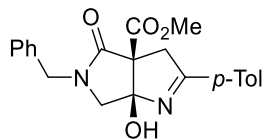
0.217 ммоль), азирина **2а** (45 мг, 0.344 ммоль) и IPrCuCl (5.3 мг) или Cu(асас)₂ (2.8 мг) в виде бесцветных кристаллов (81 мг, 91% в реакции с IPrCuCl и 71 мг, 80% в реакции с Cu(асас)₂). Т. пл.

180–190 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.42 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 3.59 и 3.62 (AB-*q*, *J* = 10.5 Гц, 2H), 3.74–3.86 (m, 7H), 4.05 (d, *J* = 14.6 Гц, 1H), 4.74 (d, *J* = 14.6 Гц, 1H), 5.94 (br. s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.6, 41.0, 45.9, 52.9, 55.2, 56.6, 63.4, 105.0, 113.9, 127.4, 128.4, 128.8, 129.2, 129.3, 143.0, 159.1,

167.8, 170.5, 175.2. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{23}H_{24}N_2NaO_5^+$ 431.1577, найдено 431.1584.

(3aRS,6aSR)-Метил-5-бензил-6a-гидрокси-2-(4-метилфенил)-4-оксо-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3a-карбоксилат (3ma)

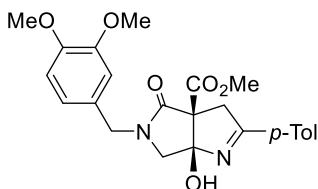
Соединение **3ma** было получено по общей методике A14 из тетрамовой кислоты **1m** (60



мг, 0.243 ммоль), азирина **2a** (51 мг, 0.389 ммоль) и $IPrCuCl$ (5.9 мг) в виде бесцветных кристаллов (83 мг, 90%). Т. пл. 175–187 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.37 (s, 3H), 3.38 (d, $J = 17.9$ Гц, 1H), 3.57 и 3.63 (AB-q, $J = 10.2$ Гц, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 17.9$ Гц, 1H), 4.27 (d, $J = 15.1$ Гц, 1H), 4.66 (d, $J = 15.1$ Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.24–7.36 (m, 5H), 7.82 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.1, 40.3, 45.3, 52.5, 56.4, 63.4, 104.9, 127.3, 127.3, 128.2, 128.5, 129.3, 129.9, 136.1, 141.8, 167.8, 170.6, 172.3. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{22}H_{22}N_2NaO_4^+$ 401.1472, найдено 401.1482.

(3aRS,6aSR)-Метил-6a-гидрокси-5-(3,4-диметоксибензил)-2-(4-метилфенил)-4-оксо-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3a-карбоксилат (3na)

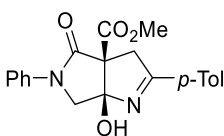
Соединение **3na** было получено по общей методике A14 из тетрамовой кислоты **1n** (60



мг, 0.195 ммоль), азирина **2a** (41 мг, 0.313 ммоль) и $IPrCuCl$ (4.7 мг) в виде бесцветных кристаллов (83 мг, 97%). Т. пл. 159–162 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.42 (s, 3H), 3.49 (d, $J = 18.0$ Гц, 1H), 3.61 и 3.65 (AB-q, $J = 10.5$ Гц, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.75–3.85 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.16 (d, $J = 14.8$ Гц, 1H), 4.66 (d, $J = 14.8$ Гц, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.70–6.81 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.6, 41.2, 46.2, 52.9, 55.7, 55.8, 56.5, 63.4, 105.0, 110.7, 111.0, 120.3, 127.8, 128.4, 128.7, 129.4, 143.1, 148.5, 149.2, 167.8, 170.6, 175.2. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{24}H_{27}N_2O_6^+$ 439.1864, найдено 439.1868.

(3aRS,6aSR)-Метил-6a-гидрокси-2-(4-метилфенил)-4-оксо-5-фенил-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-b]пиррол-3a-карбоксилат (3oa)

Соединение **3oa** было получено по общей методике A14 из тетрамовой кислоты **1o** (60 мг,



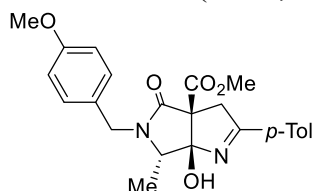
0.257 ммоль), азирина **2a** (54 мг, 0.412 ммоль) и $IPrCuCl$ (6.3 мг) в виде бесцветных кристаллов (74 мг, 79%). Т. пл. 110–112 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.44 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 18.2$ Гц, 1H),

3.88 (s, 3H), 3.93 (d, $J = 18.2$ Гц, 1H), 4.30 и 4.31 (AB-q, $J = 10.8$ Гц, 2H), 6.03 (br. s, 1H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.57–7.66 (m, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.6, 42.0, 53.2, 58.5, 64.6, 103.8, 120.6, 125.4, 128.6, 128.7, 128.9, 129.5, 138.3, 143.3, 167.6, 169.7, 175.8. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4^+$ 365.1496, найдено 365.1495.

Метил-6а-гидрокси-6-метил-2-(4-метилфенил)-5-(4-метоксибензил)-4-оксо-3а,5,6,6а-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3а-карбоксилат (3qa)

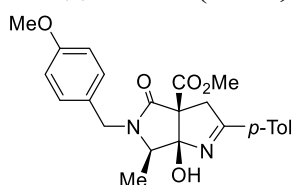
Соединения (3a*RS*,6*RS*,6a*SR*)-**3qa** (30 мг, 35%) и (3a*RS*,6*SR*,6a*SR*)-**3qa** (43 мг, 49%) были получены по общей методике А14 из тетрамовой кислоты **1q** (60 мг, 0.206 ммоль), азирина **2a** (43 мг, 0.328 ммоль) и IPrCuCl (5.0 мг).

Соединение (3a*RS*,6*RS*,6a*SR*)-**3qa**. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 190–192 °С (EtOAc/Et₂O).



ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.36 (d, $J = 6.7$ Гц, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 18.0$ Гц, 2H), 3.72 (d, $J = 18.0$ Гц, 2H), 3.74 (d, $J = 15.0$ Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.92 (q, $J = 6.7$ Гц, 1H), 4.19 (br. s, 1H), 5.15 (d, $J = 15.0$ Гц, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.22–7.29 (m, 4H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 12.4, 21.7, 41.4, 43.1, 52.8, 55.3, 60.4, 63.1, 107.4, 113.9, 127.6, 128.5, 129.27, 129.31, 129.4, 143.0, 159.1, 168.0, 170.8, 175.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5^+$ 423.1914, найдено 423.1934.

Соединение (3a*RS*,6*SR*,6a*SR*)-**3qa**. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 195–197 °С (EtOAc/Et₂O).



ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.28 (d, $J = 6.7$ Гц, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 18.1$ Гц, 1H), 3.73–3.80 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (d, $J = 18.1$ Гц, 1H), 4.11 (d, $J = 15.0$ Гц, 1H), 4.83 (d, $J = 15.0$ Гц, 1H), 5.25 (br. s, 1H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 13.9, 21.6, 42.5, 44.3, 52.9, 55.2, 61.9, 63.0, 105.9, 114.0, 127.9, 128.4, 128.7, 129.0, 129.3, 142.9, 158.9, 168.5, 170.0, 174.4. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5^+$ 423.1914, найдено 423.1932.

(3a*RS*,6a*SR*)-6a-Гидрокси-5-(4-метоксибензил)-2,3a-дифенил-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-он (3cb)

Соединение **3cb** было получено по общей методике A14 из тетрамовой кислоты **1c** (60 мг, 0.203 ммоль), азирина **2b** (38 мг, 0.325 ммоль) и IPrCuCl (4.9 мг) в виде светло-желтого маслообразного вещества (70 мг, 84%). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.36 (d, $J = 17.9$ Гц, 1H), 3.46 и 3.55 (AB-q, $J = 10.8$ Гц, 2H), 3.68 (d, $J = 17.9$ Гц, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.07 (d, $J = 14.5$ Гц, 1H), 4.54 (d, $J = 14.5$ Гц, 1H), 5.08 (br. s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.20–7.33 (m, 5H), 7.40–7.45 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 44.6, 46.0, 55.2, 56.6, 60.6, 103.7, 114.1, 127.4, 127.6, 127.7, 128.3, 128.5, 128.6, 129.4, 132.0, 132.4, 135.9, 159.1, 174.6, 175.3. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 413.1860, найдено 413.1860.

(3a*RS*,6a*SR*)-6a-Гидрокси-5-(4-метоксибензил)-2-(4-метоксифенил)-3a-фенил-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-он (3cd) (CCDC 1061124)

Соединение **3cd** было получено по общей методике A14 из тетрамовой кислоты **1c** (60 мг, 0.203 ммоль), азирина **2d** (48 мг, 0.327 ммоль) и IPrCuCl (4.9 мг) в виде бесцветных кристаллов (63 мг, 70%). Т. пл. 166–167 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.57 (d, $J = 17.6$ Гц, 1H), 3.60 и 3.69 (AB-q, $J = 10.7$ Гц, 2H), 3.79 (br. s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 17.6$ Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.25 (d, $J = 14.5$ Гц, 1H), 4.72 (d, $J = 14.5$ Гц, 1H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.28–7.43 (m, 5H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 44.5, 46.0, 55.2, 55.4, 56.8, 60.6, 103.5, 113.9, 114.0, 125.0, 127.3, 127.7 (2C), 128.4, 129.4, 130.2, 136.2, 159.1, 162.6, 174.4, 174.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4^+$ 443.1965, найдено 443.1965.

(3*RS*,3a*SR*,6a*RS*)-6a-Гидрокси-5-(4-метоксибензил)-2,3,3a-трифенил-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-он (3cl) (CCDC 1061125)

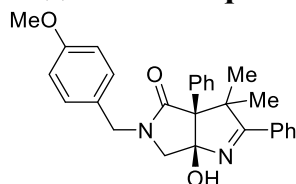
Соединение **3cl** было получено по общей методике A14 из тетрамовой кислоты **1c** (60 мг, 0.203 ммоль), азирина **2l** (65 мг, 0.337 ммоль) и IPrCuCl (4.9 мг) в виде бесцветных кристаллов (40 мг, 40%). Т. пл. 202–203 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.64 (d, $J = 10.2$ Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 10.2$ Гц, 1H), 4.42 и 4.48 (AB-q, $J = 14.8$ Гц, 2H), 5.0 (br. s, 1H),

5.42 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.05–7.14 (m, 6H), 7.17–7.22 (m, 2H), 7.30–7.46 (m, 5H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 46.0, 55.2, 55.6, 62.8, 64.2, 103.1, 114.0, 126.8, 127.1, 127.3, 127.5, 128.4, 128.5, 129.1, 129.4, 129.8, 130.1, 131.7, 132.1, 133.5, 136.2, 159.0, 174.6, 177.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 489.2173, найдено 489.2173.

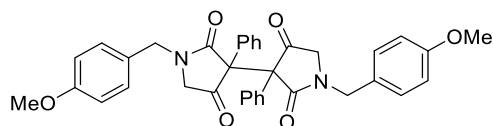
(3a*RS*,6a*RS*)-6a-Гидрокси-3,3-диметил-5-(4-метоксибензил)-2,3a-дифенил-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-он (3сq) и 1,1'-бис(4-метоксибензил)-3,3'-дифенил-[3,3'-бипирролидин]-2,2',4,4'-тетраоны (33с) и (33с')

Соединение **3сq** (6 мг, 7%), диастереомер **33с** (12 мг, 20%) и диастереомер **33с'** (12 мг, 20%) были получены по общей методике А14 из тетрамовой кислоты **1с** (60 мг, 0.203 ммоль), азирина **2q** (47 мг, 0.33 ммоль) и IPrCuCl (4.9 мг).

Соединение **3сq**. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 155–162 °С ($\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$). ЯМР ^1H (400



МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.20 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.49 и 3.50 (AB-q, $J = 10.4$ Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.27 (d, $J = 14.5$ Гц, 1H), 4.55 (d, $J = 14.5$ Гц, 1H), 4.56 (br. s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.29–7.51 (m, 6H), 7.62–7.65 (m, 2H), 7.93–7.97 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 23.2, 26.0, 45.6, 55.2, 55.6, 56.7, 64.6, 101.0, 114.0, 127.3, 127.9, 128.2, 128.3, 128.4, 129.2, 129.4, 130.6, 133.5, 134.8, 159.1, 172.2, 184.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 441.2173, найдено 441.2173.



Диастереомер **33с**. Бесцветное маслообразное вещество. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.55 (d, $J = 16.9$ Гц, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.92 (d, $J = 16.9$ Гц, 2H), 4.59 и 4.71 (AB-q, $J = 14.7$ Гц, 4H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Гц, 4H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Гц, 4H), 7.20–7.24 (m, 4H), 7.25–7.31 (m, 4H), 7.35–7.40 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 45.8, 55.2, 55.3, 62.0, 114.2, 126.6, 127.5, 128.5, 128.6, 129.4, 130.5, 159.4, 172.0, 199.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6^+$ 589.2333, найдено 589.2342.

Диастереомер **33с'**. Бесцветное маслообразное вещество. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.59 и 3.72 (AB-q, $J = 17.1$ Гц, 4H), 3.79 (s, 6H), 4.54 и 4.67 (AB-q, $J = 14.7$ Гц, 4H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Гц, 4H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Гц, 4H), 7.18–7.22 (m, 4H), 7.27–7.33 (m, 4H), 7.35–7.41 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 45.6, 53.5, 55.2, 61.5, 114.1, 127.0, 127.6, 128.6,

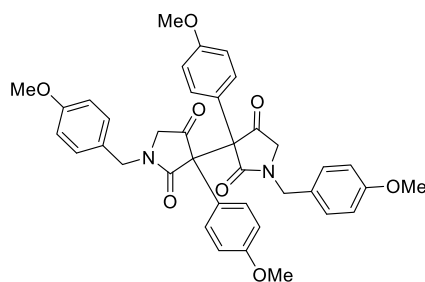
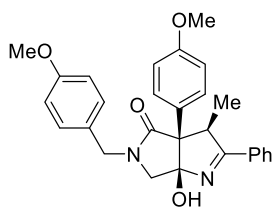
128.7, 129.5, 130.6, 159.3, 170.0, 203.8. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{36}H_{33}N_2O_6^+$ 589.2333, найдено 589.2346.

(3*RS*,3*aSR*,6*aRS*)-6*a*-Гидрокси-3-метил-5-(4-метоксибензил)-3*a*-(4-метоксифенил)-2-фенил-3*a*,5,6,6*a*-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-он (3*dk*) и 1,1'-бис(4-метоксибензил)-3,3'-бис(4-метоксифенил)-[3,3'-бипирролидин]-2,2',4,4'-тетраон (33*d*)

Соединения **3*dk*** (37 мг, 26%) и **33*d*** (2 : 1 смесь диастереомеров, 33 мг, 33%) были получены по общей методике A14 из тетрамовой кислоты **1*d*** (100 мг, 0.307 ммоль), азирина **2*k*** (60 мг, 0.458 ммоль) и $IPrCuCl$ (7.5 мг).

Соединение **3*dk***. (CCDC 1407546). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 162–163 °C

(CH_2Cl_2 /гексан). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.18 (d, $J = 7.4$ Гц, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.23 (d, $J = 14.8$ Гц, 1H), 4.25 (q, $J = 7.4$ Гц, 1H), 4.38 (d, $J = 14.8$ Гц, 1H), 5.72 (br. s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.39–7.57 (m, 3H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.94 (d, $J = 7.4$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 16.5, 45.7, 48.7, 55.17, 55.18, 55.3, 61.2, 102.5, 113.6, 113.9, 126.6, 127.7, 128.7, 128.8, 128.9, 130.5, 131.8 (2C), 158.6, 158.9, 174.9, 181.3. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{28}H_{29}N_2O_4^+$ 457.2122, найдено 457.2130.

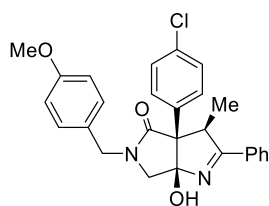


Соединение **33*d*** (2 : 1 смесь диастереомеров). Бесцветные кристаллы. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 3.52–3.60 (m, 2H), 3.69 (d, $J = 17.0$ Гц, 0.67H), 3.77–3.85 (m, 12H), 3.90 (d, $J = 16.9$ Гц, 1.33H), 4.49–4.60 (m, 2H), 4.63–4.74 (m, 2H), 6.80–6.87 (m, 8H), 7.10–7.19 (m, 8H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 45.5, 45.7, 53.5, 55.1, 55.15, 55.22, 55.25, 60.8, 61.4, 112.89, 112.94, 114.1, 114.2, 120.2, 120.3, 126.7, 127.1, 129.4, 129.5, 131.8 (2C), 159.2, 159.3, 159.8 (2C), 170.3, 172.3, 199.9, 204.0 (1 сигнал перекрывается). HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{36}H_{33}N_2O_6^+$ 589.2333, найдено 589.2342.

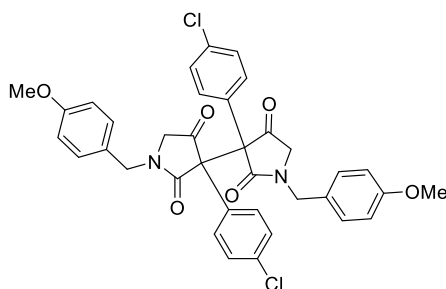
(3*RS*,3*aSR*,6*aRS*)-6*a*-Гидрокси-3-метил-5-(4-метоксибензил)-2-фенил-3*a*-(4-хлорфенил)-3*a*,5,6,6*a*-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-он (3*ek*) и 1,1'-бис(4-метоксибензил)-3,3'-бис(4-хлорфенил)-[3,3'-бипирролидин]-2,2',4,4'-тетраон (33*e*)

Соединения **3ek** (34 мг, 41%) и **33e** (6 : 1 смесь диастереомеров, 12 мг, 20%) были получены по общей методике А14 из тетрамовой кислоты **1e** (60 мг, 0.182 ммоль), азирина **2k** (38 мг, 0.290 ммоль) и IPrCuCl (4.4 мг).

Соединение **3ek**. Светло-желтое маслообразное вещество. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ ,



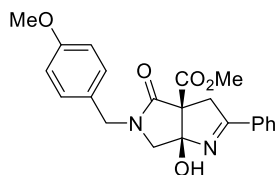
м. д.: 1.14 (d, $J = 7.5$ Гц, 3H), 3.61 и 3.63 (AB-q, $J = 10.4$ Гц, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.22 (d, $J = 14.8$ Гц, 1H), 4.23 (q, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.36 (d, $J = 14.8$ Гц, 1H), 5.60 (br. s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.51–7.56 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.91 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 16.5, 45.8, 48.7, 55.18, 55.22, 61.3, 102.3, 114.0, 127.5, 128.3, 128.8 (2C), 129.0, 130.8, 131.6, 132.1, 133.0, 133.3, 159.0, 174.2, 181.2. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_3^+$ 461.1626, найдено 461.1634.



Соединение **33e** (6 : 1 смесь диастереомеров). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 155–162 °С ($\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.51–3.57 (m, 2H), 3.72 (d, $J = 17.4$ Гц, 0.29H), 3.80 (s, 6H), 3.93 (d, $J = 17.1$ Гц, 1.71H), 4.50–4.58 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 14.6$ Гц, 0.29H), 4.70 (d, $J = 14.6$ Гц, 1.71H), 6.82–6.89 (m, 4H), 7.09–7.19 (m, 8H), 7.23–7.30 (m, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) сигналы мажорного изомера δ 45.9, 55.2, 55.3, 61.2, 114.3, 126.3, 126.8, 127.9, 129.4, 131.8, 135.3, 159.5, 171.4, 199.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_6^+$ 679.1373, найдено 679.1383.

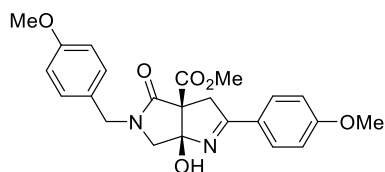
(3a*RS*,6a*SR*)-Метил-6a-гидрокси-5-(4-метоксибензил)-4-оксо-2-фенил-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3a-карбоксилат (31b)

Соединение **31b** было получено по общей методике А14 из тетрамовой кислоты **11** (60 мг, 0.217 ммоль), азирина **2b** (41 мг, 0.350 ммоль) и IPrCuCl (5.3 мг) в виде бесцветных кристаллов (82 мг, 96%). Т. пл. 193–195 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.41 (d, *J* = 17.9 Гц, 1H), 3.54 и 3.61 (AB-*q*, *J* = 10.2 Гц, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 17.9 Гц, 1H), 4.17 (d, *J* = 14.8 Гц, 1H), 4.61 (d, *J* = 14.8 Гц, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.45–7.59 (m, 3H), 7.92 (d, *J* = 7.3 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 40.4, 44.8, 52.5, 55.1, 56.2, 63.5, 104.9, 113.9, 127.9, 128.2, 128.7, 128.8, 131.8, 132.6, 158.6, 167.8, 170.4, 172.4. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₂H₂₂N₂NaO₅⁺ 417.1421, найдено 417.1425.



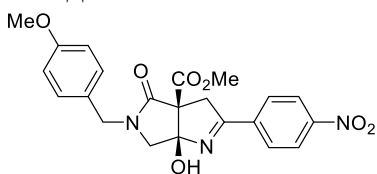
(3a*RS*,6a*SR*)-Метил-6a-гидрокси-5-(4-метоксибензил)-2-(4-метоксифенил)-4-оксо-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3a-карбоксилат (31d)

Соединение **31d** было получено по общей методике А14 из тетрамовой кислоты **11** (60 мг, 0.217 ммоль), азирина **2d** (51 мг, 0.347 ммоль) и IPrCuCl (5.3 мг) в виде бесцветных кристаллов (71 мг, 77%). Т. пл. 195–197 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.43 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 3.57 и 3.62 (AB-*q*, *J* = 10.5 Гц, 2H), 3.73 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.04 (d, *J* = 14.7 Гц, 1H), 4.75 (d, *J* = 14.7 Гц, 1H), 6.11 (br. s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 40.9, 45.9, 52.8, 55.2, 55.4, 56.6, 63.5, 104.9, 113.95, 113.99, 124.1, 127.4, 129.2, 130.3, 159.1, 162.9, 167.9, 170.6, 174.5. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₃H₂₄N₂NaO₆⁺ 447.1527, найдено 447.1535.



(3a*RS*,6a*SR*)-Метил-6a-гидрокси-5-(4-метоксибензил)-2-(4-нитрофенил)-4-оксо-3a,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3a-карбоксилат (31i)

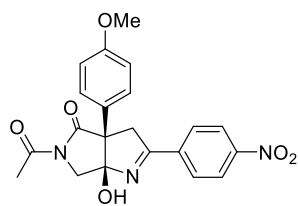
Соединение **31i** было получено по общей методике А14 (DCE в качестве растворителя) из тетрамовой кислоты **11** (60 мг, 0.217 ммоль), азирина **2i** (56 мг, 0.346 ммоль) и IPrCuCl (5.3 мг) в виде коричневых кристаллов (72 мг, 76%). Т. пл. 203–207 °С (MeOH/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.47 (d, *J* = 18.2 Гц, 1H), 3.55 и 3.64 (AB-*q*, *J* = 10.5 Гц, 2H), 3.71



(s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.83 (d, $J = 18.2$ Гц, 1H), 4.18 (d, $J = 14.8$ Гц, 1H), 4.60 (d, $J = 14.8$ Гц, 1H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 8.18 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 8.31 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 40.6, 44.8, 52.6, 55.1, 56.0, 63.5, 105.0, 114.0, 123.8, 127.8, 128.8, 129.6, 138.2, 149.2, 158.6, 167.6, 170.0, 171.3. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_7^+$ 462.1272, найдено 462.1281.

(3*aRS*,6*aSR*)-5-Ацетил-6*a*-гидрокси-3*a*-(4-метоксифенил)-2-(4-нитрофенил)-3*a*,5,6,6*a*-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-он (3*a*i)

Соединение **3*a*i** было получено по общей методике A14 (DCE в качестве растворителя) из тетрамовой кислоты **1a** (60 мг, 0.243 ммоль), азирина **2i** (63 мг, 0.389 ммоль) и IPrCuCl (5.9 мг) в виде бесцветных кристаллов (79 мг, 79%). Т. пл. 190–193 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.38 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.84 (d, $J = 12.0$ Гц,

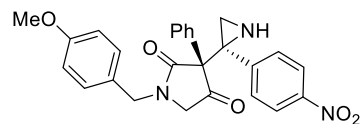


1H), 4.29 (d, $J = 12.0$ Гц, 1H), 6.58 (br. s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 8.23 и 8.33 (AB-*q*, $J = 8.5$ Гц, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 25.2, 44.8, 53.9, 55.1, 62.2, 101.5, 113.7, 123.8, 127.5, 129.2, 129.5, 138.5, 149.2, 158.5, 170.4, 172.2, 176.4. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_6^+$ 432.1166, найдено 432.1166.

1-(4-Метоксибензил)-3-(2-(4-нитрофенил)азиридин-2-ил)-3-фенилпирролидин-2,4-дионы (3*b*a)

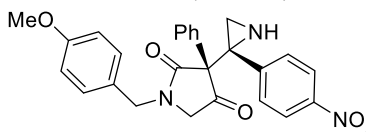
Соединения (*RS,SR*)-**3*b*a** (42 мг, 45%) и (*RS,RS*)-**3*b*a** (14 мг, 15%) были получены по общей методике A14 (DCE в качестве растворителя) из тетрамовой кислоты **1c** (60 мг, 0.203 ммоль), азирина **2i** (53 мг, 0.327 ммоль) и IPrCuCl (4.9 мг).

Соединение (*RS,SR*)-**3*b*a**. Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 160–163 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР



^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.75 (br. s, 1H), 1.92 (br. s, 1H), 3.27 (br. d, $J = 17.9$ Гц, 1H), 3.56 (d, $J = 17.9$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.24 (br. d, $J = 14.2$ Гц, 1H), 4.81 (d, $J = 14.2$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.42–7.46 (m, 3H), 7.61 (br. d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.78–7.82 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 27.6, 43.1, 45.6, 54.0, 55.2, 62.2, 114.1, 122.9, 126.2, 128.7, 129.0, 129.28, 129.35, 129.6, 131.4, 146.4, 147.2, 159.5, 170.2, 204.5. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5^+$ 458.1710, найдено 458.1717.

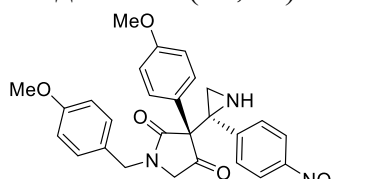
Соединение (*RS,RS*)-**36a**. Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 171–172 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР

 ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.71 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 3.32 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 3.63 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.96 (d, *J* = 14.6 Гц, 1H), 4.86 (d, *J* = 14.6 Гц, 1H), 6.68 и 6.72 (AB-q, *J* = 8.5 Гц, 4H), 7.41–7.50 (m, 3H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.80–7.88 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 27.0, 43.0, 45.3, 54.3, 55.2, 62.4, 114.0, 123.1, 126.1, 128.8 (2C), 129.1, 129.3, 129.5, 131.7, 146.6, 147.3, 159.4, 169.8, 205.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₂₄N₃O₅⁺ 458.1710, найдено 458.1710.

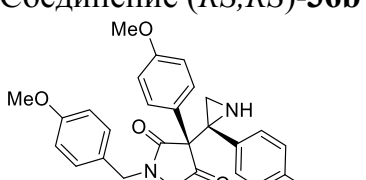
1-(4-Метоксибензил)-3-(4-метоксифенил)-3-(2-(4-нитрофенил)азирин-2-ил)пирролидин-2,4-дионы (**36b**)

Соединение (*RS,SR*)-**36b** (18 мг, 20%) и неразделенная 1 : 1 смесь соединений (*RS,RS*)-**36b** и (*RS,SR*)-**36b** были получены по общей методике A14 (DCE в качестве растворителя) из тетрамовой кислоты **1d** (60 мг, 0.185 ммоль), азирина **2i** (45 мг, 0.277 ммоль) и IPrCuCl (4.5 мг).

Соединение (*RS,SR*)-**36b**. (CCDC 1061137). Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 197–200 °С.

 ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.06 (br. s, 1H, NH), 1.73 (br. s, 1H), 1.89 (br. s, 1H), 3.22 (br. d, *J* = 17.0 Гц, 1H), 3.55 (d, *J* = 17.0 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.23 (br. d, *J* = 14.2 Гц, 1H), 4.80 (d, *J* = 14.2 Гц, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 6.91–6.98 (m, 4H), 7.62 (br. d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 27.3, 43.0, 45.5, 53.9, 55.2, 55.3, 61.8, 114.1, 114.4, 120.4, 123.0, 126.2, 129.5, 130.1, 131.4, 146.6, 147.2, 159.5, 160.3, 170.5, 204.8.

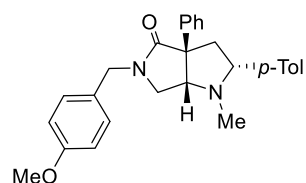
Соединение (*RS,RS*)-**36b** (не отделен от (*RS,SR*)-изомера). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.

 д.: 1.01 (br. s, 1H, NH), 1.68 (br. s, 1H), 1.88 (br. s, 1H), 3.30 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 3.62 (d, *J* = 18.0 Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.94 (d, *J* = 14.6 Гц, 1H), 4.84 (d, *J* = 14.6 Гц, 1H), 6.64–6.73 (m, 4H), 6.92–6.98 (m, 2H), 7.64–7.66 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.7 Гц, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 26.8, 42.9, 45.2, 54.2, 55.2, 55.3, 62.0, 114.0, 114.4, 120.1, 126.1, 129.2, 130.2, 131.6, 146.8, 147.3, 159.4, 160.4, 170.0, 205.9. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₇H₂₆N₃O₆⁺ 488.1816, найдено 488.1837.

Синтез (2*RS*,3*aSR*,6*aSR*)-1-метил-2-(4-метилфенил)-5-(4-метоксибензил)-3*a*-фенилгексагидро[3,4-*b*]пиррол-4(1*H*)-она (37)

К раствору соединения **3еа** (40 мг, 0.09 ммоль) в 5 мл MeOH добавили 5 мг Pd/C и 102 мг (18 экв., 1.62 ммоль) формиата аммония. После кипячения полученной смеси в течение 70 ч реакционную смесь профильтровали через целит и вылили в воду, экстрагировали EtOAc и сушили безводным Na₂SO₄. После фильтрования, удаления растворителя при пониженном давлении и хроматографической очистки на силикагеле получили 24 мг (63%) соединения **37**.

Светло-желтое маслообразное вещество. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.14 (s, 3H),



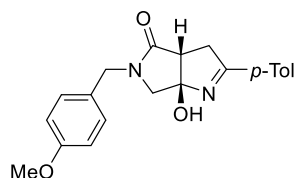
2.38 (s, 3H), 2.64–2.77 (m, 2H), 3.20–3.25 (m, 2H), 3.40–3.43 (m, 1H), 3.56–3.61 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.54 и 4.61 (AB-к, *J* = 14.8 Гц, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.17–7.29 (m, 5H), 7.37–7.41 (m, 4H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.1, 38.4, 46.2, 46.8, 48.4, 55.3, 59.3, 71.7, 71.9, 114.0, 126.6, 126.9, 127.5, 128.4, 128.7, 129.1, 137.1, 138.6, 141.8, 159.0, 176.8/

HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₈H₃₁N₂O₂⁺ 427.2380, найдено 427.2384.

Синтез (3*aRS*,6*aRS*)-6*a*-гидрокси-2-(4-метилфенил)-5-(4-метоксибензил)-3*a*,5,6,6*a*-тетрагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-она (38)

К раствору соединения **3Ia** (40 мг, 0.1 ммоль) в 5 мл безводного ТГФ добавили *t*BuOK (33 мг, 3 экв., 0.3 ммоль) и перемешивали смесь 6 ч при комнатной температуре. Добавили воду, подкислили 1М раствором HCl до нейтрального pH, экстрагировали EtOAc, сушили безводным Na₂SO₄. После фильтрования, удаления растворителя при пониженном давлении и хроматографической очистки на силикагеле получили 23 мг (67%) соединения **38**.

Светло-желтое маслообразное вещество. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.43 (s, 3H),



3.18 (dd, *J* = 8.9 и 2.2 Гц, 1H), 3.32 (dd, *J* = 17.9 и 2.3 Гц, 1H), 3.41 (dd, *J* = 18.0 и 9.0 Гц, 1H), 3.56 и 3.59 (AB-к, *J* = 10.7 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.12 (d, *J* = 14.6 Гц, 1H), 4.54 (d, *J* = 14.6 Гц, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.5, 38.6, 45.8, 49.1, 55.2, 58.5, 103.5, 114.0, 127.7, 128.4, 129.3, 129.5, 129.5, 142.7, 159.0, 173.1, 174.9. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₁H₂₃N₂O₃⁺ 351.1703, найдено 351.1712.

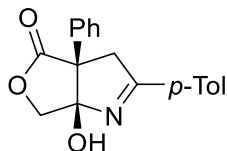
5.2.2 Реакции енолов 4–8 с азиринами

Общая методика A15 каталитической реакции енолов 4–8 с 2*H*-азиринами

Енол 4–8 (0.2 ммоль), IPrCuCl (4.9 мг, 0.01 ммоль), азирин 2 (0.32 ммоль) и MeOH , EtOH или DCE (3 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 3–15 мин до полного исчезновения енола (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/ EtOAc 4 : 1 – 1 : 2) с последующей перекристаллизацией продуктов.

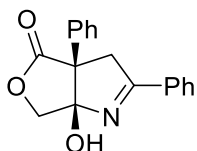
(3*aRS*,6*aSR*)-6*a*-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-3*a*-фенил-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-4*H*-фууро[3,4-*b*]пиррол-4-он (50*a*) (CCDC 1532390)

Соединение 50*a* (102 мг, 97%) было получено по общей методике A15 в MeOH из тетроновой кислоты 4*a* (60 мг, 0.341 ммоль) и азирина 2*a* (71 мг, 0.542 ммоль). Реакция в DCE при комнатной температуре привела к образованию соединения 50*a* с 87% выходом. Бесцветные кристаллы, т. пл. $174\text{--}176\text{ }^\circ\text{C}$ (гексан– Et_2O). R_f (50% EtOAc /гексан) 0.40. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.45 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 17.8$ Гц, 1H), 3.80 (d, $J = 17.8$ Гц, 1H), 4.42 (d, $J = 9.7$ Гц, 1H), 4.69 (d, $J = 9.7$ Гц, 1H), 5.93 (br. s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.36–7.48 (m, 5H), 7.64 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.6, 46.1, 58.5, 75.1, 105.7, 127.6, 128.1, 128.4, 128.7, 128.9, 129.5, 133.6, 143.4, 176.1, 178.3. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3^+$ 330.1101, найдено 330.1093.



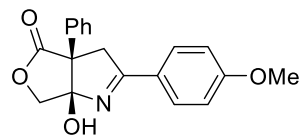
(3*aRS*,6*aSR*)-6*a*-Гидрокси-2,3*a*-дифенил-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-4*H*-фууро[3,4-*b*]пиррол-4-он (50*b*)

Соединение 50*b* (92 мг, 92%) было получено по общей методике A15 в MeOH из тетроновой кислоты 4*a* (60 мг, 0.341 ммоль) и азирина 2*b* (64 мг, 0.547 ммоль). Бесцветные кристаллы, т. пл. $138\text{--}140\text{ }^\circ\text{C}$ (гексан– Et_2O). R_f (50% EtOAc /гексан) 0.38. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.57 и 3.82 (AB-q, $J = 17.9$ Гц, 2H), 4.42 (d, $J = 9.8$ Гц, 2H), 4.70 (d, $J = 9.8$ Гц, 2H), 5.71 (br. s, 1H), 7.36–7.49 (m, 7H), 7.56–7.60 (m, 1H), 7.73–7.75 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 46.2, 58.5, 75.0, 105.8, 127.6, 128.2, 128.4, 128.8 (2C), 131.6, 132.7, 133.4, 176.3, 178.3. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3^+$ 316.0944, найдено 316.0947.



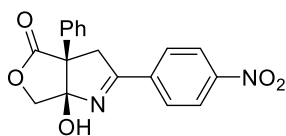
(3a*RS*,6a*SR*)-6a-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)-3a-фенил-3,3a,6,6a-тетрагидро-4*H*-фууро[3,4-*b*]пиррол-4-он (50c)

Соединение **50c** (94 мг, 85%) было получено по общей методике A15 в MeOH из тетроновой кислоты **4a** (60 мг, 0.341 ммоль) и азирина **2d** (80 мг, 0.544 ммоль). Реакция в DCE привела к образованию соединения **8c** с выходом 87%. Бесцветные кристаллы, т. пл. 161–163 °С (гексан–Et₂O). *R_f*(50% EtOAc/гексан) 0.26. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.71 и 3.77 (AB-*q*, *J* = 17.6 Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.40 (d, *J* = 9.5 Гц, 1H), 4.63 (d, *J* = 9.5 Гц, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.32–7.43 (m, 5H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 44.7, 55.4, 58.9, 74.3, 105.4, 114.0, 125.2, 127.3, 127.8, 128.4, 130.0, 134.7, 162.1, 173.0, 179.0. HRMS–ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₉H₁₇NNaO₄⁺ 346.1050, найдено 346.1050.



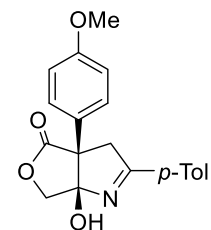
(3a*RS*,6a*SR*)-6a-Гидрокси-2-(4-нитрофенил)-3a-фенил-3,3a,6,6a-тетрагидро-4*H*-фууро[3,4-*b*]пиррол-4-он (50d)

Соединение **50d** (101 мг, 88%) было получено по общей методике A15 в DCE из тетроновой кислоты **4a** (60 мг, 0.341 ммоль) и азирина **2i** (88 мг, 0.543 ммоль). Бесцветные кристаллы, т. пл. 160–162 °С (гексан–Et₂O). *R_f*(50% EtOAc/гексан) 0.41. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 3.84 и 3.96 (AB-*q*, *J* = 17.9 Гц, 2H), 4.50 (d, *J* = 9.7 Гц, 1H), 4.74 (d, *J* = 9.7 Гц, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.19–7.44 (m, 5H), 8.22–8.40 (m, 4H). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 45.1, 58.9, 74.3, 105.9, 123.8, 127.5, 127.8, 128.5, 129.5, 134.3, 138.2, 149.3, 172.6, 178.7. HRMS–ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₁₅N₂O₅⁺ 339.0975, найдено 339.0963.



(3a*RS*,6a*SR*)-6a-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-3a-(4-метоксифенил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-4*H*-фууро[3,4-*b*]пиррол-4-он (50e)

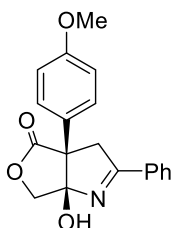
Соединение **50e** (74 мг, 75%) было получено по общей методике A15 в MeOH из тетроновой кислоты **4b** (60 мг, 0.291 ммоль) и азирина **2a** (61 мг, 0.466 ммоль). Реакция в DCE привела к образованию соединения **50e** с 90% выходом. Бесцветные кристаллы, т. пл. 173–174 °С (гексан–Et₂O). *R_f*(50% EtOAc/гексан) 0.33. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.39 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.41 (d, *J* = 9.5 Гц, 1H), 4.65 (d, *J* = 9.5 Гц, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.33–7.34 (m, 4H), 7.91 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ,



м. д.: 21.1, 45.0, 55.1, 58.1, 74.3, 105.2, 113.8, 126.5, 128.1, 129.0, 129.3, 130.0, 141.9, 158.5, 173.6, 179.2. HRMS–ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{20}H_{20}NO_4^+$ 338.1387, найдено 338.1376.

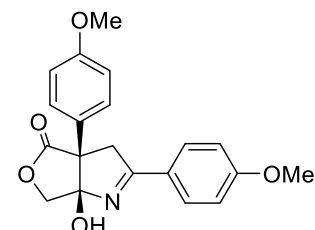
(3aRS,6aSR)-6a-Гидрокси-3a-(4-метоксифенил)-2-фенил-3,3a,6,6a-тетрагидро-4H-фууро[3,4-b]пиррол-4-он (50f)

Соединение **50f** (80 мг, 85%) было получено по общей методике A15 в MeOH из тетроновой кислоты **4b** (60 мг, 0.291 ммоль) и азирина **2b** (55 мг, 0.470 ммоль). Бесцветные кристаллы, т. пл. 151–153 °С (гексан–Et₂O). R_f (50% EtOAc/гексан) 0.30. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.73 и 3.75 (AB-q, $J = 17.8$ Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.40 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 4.65 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.50–7.60 (m, 3H), 7.99–8.01 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 45.0, 55.1, 58.1, 74.2, 105.3, 113.8, 126.4, 128.1, 128.7, 129.0, 131.9, 132.6, 158.5, 173.8, 179.1. HRMS–ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{19}H_{17}NNaO_4^+$ 346.1050, найдено 346.1044.



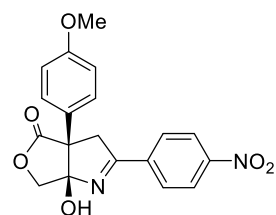
(3aRS,6aSR)-6a-Гидрокси-2,3a-бис(4-метоксифенил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-4H-фууро[3,4-b]пиррол-4-он (50g)

Соединение **50g** (89 мг, 87%) было получено по общей методике A15 в MeOH из тетроновой кислоты **4b** (60 мг, 0.291 ммоль) и азирина **2d** (69 мг, 0.469 ммоль). Бесцветные кристаллы, т. пл. 192–194 °С (гексан–Et₂O). R_f (50% EtOAc/гексан) 0.19. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.70 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 9.4$ Гц, 1H), 4.61 (d, $J = 9.4$ Гц, 1H), 6.46 (br. s, 1H), 6.90–7.10 (m, 4H), 7.25–7.37 (m, 2H), 7.88–8.03 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 44.9, 55.1, 55.4, 58.2, 74.3, 105.1, 113.8, 114.1, 125.2, 126.5, 129.0, 130.0, 158.5, 162.1, 173.0, 179.2. HRMS–ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{20}H_{20}NO_5^+$ 354.1336, найдено 354.1337.



(3aRS,6aSR)-6a-Гидрокси-3a-(4-метоксифенил)-2-(4-нитрофенил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-4H-фууро[3,4-b]пиррол-4-он (50h)

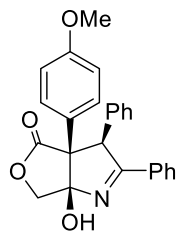
Соединение **50h** (78 мг, 73%) было получено по общей методике A15 в DCE из тетроновой кислоты **4b** (60 мг, 0.291 ммоль) и азирина **2i** (75 мг, 0.463 ммоль). Светло-желтое маслообразное вещество. R_f (50% EtOAc/гексан) 0.33. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.78 (s, 3H), 3.80 и 3.87 (AB-q, $J = 18.0$ Гц, 2H), 4.46 (d, $J = 9.7$ Гц, 1H), 4.70 (d, $J = 9.7$ Гц, 1H), 6.71 (s,



1H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 8.26 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 8.35 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 45.2, 55.1, 58.2, 74.2, 105.6, 113.9, 123.8, 126.1, 129.0, 129.5, 138.2, 149.3, 158.6, 172.6, 178.8. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6^+$ 369.1081, найдено 369.1084.

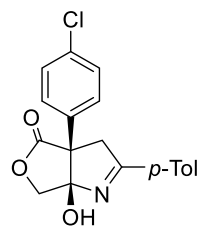
(3*RS*,3*aSR*,6*aRS*)-6*a*-Гидрокси-3*a*-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-4*H*-фуоро[3,4-*b*]пиррол-4-он (50*i*)

Соединение **50i** (42 мг, 36%) было получено по общей методике A15 в MeOH из тетроновой кислоты **4b** (60 мг, 0.291 ммоль) и азирина **2i** (90 мг, 0.466 ммоль). Бесцветные кристаллы, т. пл. 182–184 °С (гексан–Et₂O). R_f (50% EtOAc/гексан) 0.45. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.64 (s, 3H), 4.50 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 4.76 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 5.33 (s, 1H), 6.66–6.72 (m, 2H), 7.04–7.14 (m, 3H), 7.36–7.45 (m, 7H), 7.62 (br. s, 1H), 7.89–7.95 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 54.8, 60.9, 62.5, 74.0, 104.1, 113.0, 124.1, 127.1, 128.2, 128.6, 128.8, 130.3, 130.6, 131.6, 132.0, 135.4, 158.0, 175.4, 178.3. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$ 400.1543, найдено 400.1537.



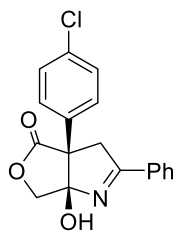
(3*aRS*,6*aSR*)-6*a*-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-3*a*-(4-хлорфенил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-4*H*-фуоро[3,4-*b*]пиррол-4-он (50*j*)

Соединение **50j** (60 мг, 62%) было получено по общей методике A15 в MeOH из тетроновой кислоты **4c** (60 мг, 0.286 ммоль) и азирина **2a** (60 мг, 0.458 ммоль). Реакция в DCE привела к образованию соединения **50j** с 90% выходом. Бесцветные кристаллы, т. пл. 206–207 °С (гексан–Et₂O). R_f (50% EtOAc/гексан) 0.42. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.39 (s, 3H), 3.75 и 3.79 (AB-q, $J = 17.8$ Гц, 2H), 4.42 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 4.66 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.1, 45.0, 58.4, 74.4, 105.5, 128.2, 128.4, 129.3, 129.77, 129.84, 132.3, 133.7, 142.0, 173.4, 178.6. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}^{35}\text{ClNO}_3^+$ 342.0891, найдено 342.0901.



(3a*RS*,6a*SR*)-6a-Гидрокси-2-фенил-3a-(4-хлорфенил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-4*H*-фууро[3,4-*b*]пиррол-4-он (50k)

Соединение **50k** (79 мг, 84%) было получено по общей методике A15 в DCE из тетроновой



кислоты **4c** (60 мг, 0.286 ммоль) и азирина **2b** (53 мг, 0.453 ммоль).

Бесцветные кристаллы, т. пл. 188–190 °С (гексан–Et₂O). *R_f* (50%

EtOAc/гексан) 0.41. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.80 и 3.84 (AB-

q, *J* = 17.8 Гц, 2H), 4.45 (d, *J* = 9.7 Гц, 1H), 4.70 (d, *J* = 9.7 Гц, 1H), 6.70 (s,

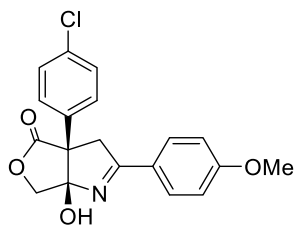
1H), 7.44–7.55 (m, 6H), 7.58–7.61 (m, 1H), 8.01–8.03 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-

*d*₆), δ, м. д.: 45.1, 58.5, 74.5, 105.6, 128.2, 128.4, 128.7, 129.8, 132.0, 132.3, 132.5, 133.6, 173.7,

178.6. HRMS–ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₁₅³⁵ClNO₃⁺ 328.0735, найдено 328.0727.

(3a*RS*,6a*SR*)-6a-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)-3a-(4-хлорфенил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-4*H*-фууро[3,4-*b*]пиррол-4-он (50l)

Соединение **50l** (84 мг, 82%) было получено по общей методике A15 в DCE из тетроновой



кислоты **4c** (60 мг, 0.286 ммоль) и азирина **2d** (67 мг, 0.456 ммоль).

Бесцветные кристаллы, т. пл. 203–205 °С (гексан–Et₂O). *R_f* (50%

EtOAc/гексан) 0.27. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.75 и

3.76 (AB-q, *J* = 18.4 Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.41 (d, *J* = 9.6 Гц, 1H), 4.65

(d, *J* = 9.6 Гц, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.6 Гц, 2H), 7.42 (d, *J* = 9.5 Гц, 2H), 7.48 (d, *J* =

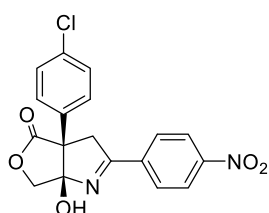
9.5 Гц, 2H), 7.96 (d, *J* = 9.6 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 45.0, 55.4, 58.6,

74.5, 105.4, 114.1, 125.1, 128.4, 129.8, 130.1, 132.3, 133.8, 162.2, 172.9, 178.7. HRMS–ESI:

[M+H]⁺ вычислено для C₁₉H₁₇³⁵ClNO₄⁺ 358.0841, найдено 358.0834.

(3a*RS*,6a*SR*)-6a-Гидрокси-2-(4-нитрофенил)-3a-(4-хлорфенил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-4*H*-фууро[3,4-*b*]пиррол-4-он (50m)

Соединение **50m** (85 мг, 80%) было получено по общей методике A15 в DCE из



тетроновой кислоты **4c** (60 мг, 0.286 ммоль) и азирина **2i** (74 мг, 0.457

ммоль). Бесцветные кристаллы, т. пл. 170–172 °С (гексан–Et₂O). *R_f*

(50% EtOAc/гексан) 0.45. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.83 и

3.94 (AB-q, *J* = 18.0 Гц, 2H), 4.48 (d, *J* = 9.8 Гц, 1H), 4.72 (d, *J* = 9.8 Гц,

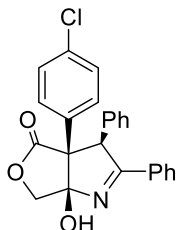
1H), 6.86 (br. s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H),

8.36 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 45.3, 58.5, 74.4, 105.9, 123.8,

128.4, 129.5, 129.8, 132.4, 133.4, 138.0, 149.3, 172.4, 178.3. HRMS–ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{18}H_{14}^{35}ClN_2O_5^+$ 373.0586, найдено 373.0570.

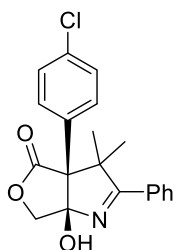
(3*RS*,3*aSR*,6*aRS*)-6*a*-Гидрокси-2,3-дифенил-3*a*-(4-хлорфенил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-4*H*-фуоро[3,4-*b*]пиррол-4-он (50*n*)

Соединение **50*n*** (43 мг, 37%) было получено по общей методике A15 в MeOH из тетроновой кислоты **4c** (60 мг, 0.286 ммоль) и азирина **2i** (88 мг, 0.456 ммоль). Реакция в DCE привела к образованию соединения **50*n*** с 42% выходом. Бесцветные кристаллы, т. пл. 183–184 °C (гексан–Et₂O). R_f (25% EtOAc в гексане) 0.49. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 4.44 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 4.85 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.91 (br. s, 1H), 7.09–7.15 (m, 7H), 7.34–7.38 (m, 4H), 7.45–7.49 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 61.3, 64.3, 74.0, 104.7, 128.0 (2C), 128.78, 128.83, 129.4, 129.5, 129.8, 131.0, 131.3, 132.5, 134.0, 134.6, 177.5, 178.8. HRMS–ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{24}H_{19}^{35}ClNO_3^+$ 404.1048, найдено 404.1057.



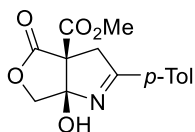
(3*aRS*,6*aRS*)-6*a*-Гидрокси-3,3-диметил-2-фенил-3*a*-(4-хлорфенил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-4*H*-фуоро[3,4-*b*]пиррол-4-он (50*o*)

Соединение **50*o*** (2 мг, 2%) было получено по общей методике A15 в MeOH из тетроновой кислоты **4c** (60 мг, 0.286 ммоль) и азирина **2q** (66 мг, 0.455 ммоль). Бесцветные кристаллы. R_f (50% EtOAc/гексан) 0.45. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.11 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 4.21 (d, $J = 9.2$ Гц, 1H), 4.53 (d, $J = 9.2$ Гц, 1H), 5.85 (br. s, 1H), 7.34–7.38 (m, 2H), 7.45–7.55 (m, 3H), 7.63–7.65 (m, 2H), 7.99–8.01 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 21.1, 25.8, 56.9, 60.0, 72.4, 102.5, 128.2, 128.5, 128.6, 130.4, 131.0, 131.3, 132.6, 134.4, 174.6, 186.8. HRMS–ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{20}H_{19}^{35}ClNO_3^+$ 356.1048, найдено 356.1054.



Метил-(3*aRS*,6*aRS*)-6*a*-гидрокси-2-(4-метилфенил)-4-оксо-6,6*a*-дигидро-3*H*-фуоро[3,4-*b*]пиррол-3*a*(4*H*)-карбоксилат (50*p*)

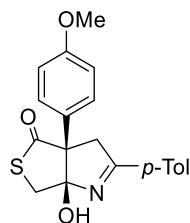
Соединение **50*p*** (63 мг, 57%) было получено по общей методике A15 в DCE из тетроновой кислоты **4d** (60 мг, 0.380 ммоль) и азирина **2a** (80 мг, 0.611 ммоль). Бесцветные кристаллы, т. пл. 205–207 °C (гексан–Et₂O). R_f (50% EtOAc/гексан) 0.52. ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ , м. д.: 2.35 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 17.7$ Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.91 (d, $J = 17.7$ Гц, 1H), 4.48 и 4.60 (AB-q, $J = 9.3$ Гц, 2H),



6.81 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, смесь CDCl_3 – DMCO-d_6), δ , м. д.: 20.6, 40.8, 52.2, 60.6, 74.7, 107.3, 127.4, 128.5, 128.7, 141.7, 165.2, 172.6, 173.5. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_5^+$ 290.1023, найдено 290.1011.

(3aRS,6aSR)-6a-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-3a-(4-метоксифенил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-4H-тиено[3,4-b]пиррол-4-он (52a)

Соединение **52a** (27 мг, 28%) было получено по общей методике A15 в MeOH из

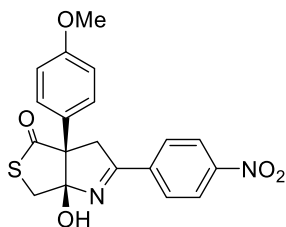


тиотетроновой кислоты **5** (60 мг, 0.270 ммоль) и азирина **2a** (57 мг, 0.435 ммоль). Светло-желтое маслообразное вещество. R_f (50% EtOAc/гексан) 0.47. ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д.: 2.38 (s, 3H), 3.65 и 3.70 (AB-q, $J = 17.2$ Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.81 и 3.98 (AB-q, $J = 11.7$ Гц, 2H), 6.43 (s, 1H),

6.95 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.31–7.37 (m, 4H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д.: 21.0, 39.8, 44.4, 55.1, 66.0, 106.0, 113.7, 127.6, 128.0, 129.1, 129.2, 130.2, 141.7, 158.4, 173.4, 209.2. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}^+$ 354.1158, найдено 354.1140.

(3aRS,6aSR)-6a-Гидрокси-3a-(4-метоксифенил)-2-(4-нитрофенил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-4H-тиено[3,4-b]пиррол-4-он (52b)

Соединение **52b** (42 мг, 40%) было получено по общей методике A15 в DCE из

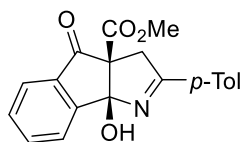


тиотетроновой кислоты **5** (60 мг, 0.270 ммоль) и азирина **2i** (70 мг, 0.432 ммоль). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 170–172 °С (гексан– Et_2O). R_f (50% EtOAc/гексан) 0.32. ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д.: 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.88 и 4.05 (AB-q, $J = 11.8$ Гц, 2H),

6.65 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.23 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H), 8.35 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д.: 39.6, 44.7, 55.1, 66.1, 106.3, 113.8, 123.8, 127.3, 129.1, 129.3, 138.4, 149.2, 158.5, 172.6, 208.7. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}^+$ 407.0672, найдено 407.0656.

Метил-(3aRS,8bRS)-8b-гидрокси-2-(4-метилфенил)-4-оксо-4,8b-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-3a(3H)-карбоксилат (61a)

Соединение **61a** (69 мг, 70%) было получено по общей методике A15 в MeOH из енола **6**

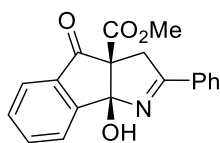


(60 мг, 0.294 ммоль) и азирина **2a** (62 мг, 0.473 ммоль). Бежевые кристаллы, т. пл. 193–195 °С (гексан– Et_2O). R_f (50% EtOAc/гексан) 0.27. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.40 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 18.6$ Гц, 1H),

3.79 (s, 3H), 4.10 (d, $J = 18.6$ Гц, 1H), 5.87 (br. s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.55–7.59 (m, 3H), 7.79–7.83 (m, 2H), 8.21–8.25 (m, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.6, 41.8, 53.1, 68.2, 110.7, 124.1, 125.7, 128.3, 129.1, 129.3, 130.3, 135.4, 136.3, 142.8, 154.1, 169.3, 172.6, 199.9. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4^+$ 336.1230, найдено 336.1239.

Метил-(3*aRS*,8*bRS*)-8*b*-гидрокси-4-оксо-2-фенил-4,8*b*-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-3*a*(3*H*)-карбоксилат (61*b*)

Соединение **61*b*** (56 мг, 59%) было получено по общей методике А15 в MeOH из енола **6**



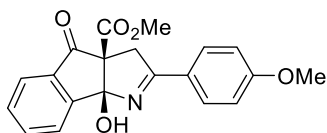
(60 мг, 0.294 ммоль) и азирина **2*b*** (55 мг, 0.470 ммоль). Бесцветные кристаллы, т. пл. 171–173 °С (гексан–Et₂O). R_f (50% EtOAc/гексан) 0.27.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.40 (d, $J = 18.7$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H),

4.06 (d, $J = 18.7$ Гц, 1H), 6.55 (br. s, 1H), 7.37–7.40 (m, 2H), 7.46–7.47 (m, 1H), 7.55–7.61 (m, 3H), 7.79–7.83 (m, 2H), 8.28–8.30 (m, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 41.6, 53.1, 68.2, 110.7, 124.0, 125.8, 128.2, 128.7, 130.4, 131.5, 132.2, 135.4, 136.3, 154.0, 169.1, 172.6, 199.8. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4^+$ 344.0893, найдено 344.0898.

Метил-(3*aRS*,8*bRS*)-8*b*-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-4-оксо-4,8*b*-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-3*a*(3*H*)-карбоксилат (61*c*)

Соединение **61*c*** (58 мг, 56%) было получено по общей методике А15 в MeOH из енола **6**



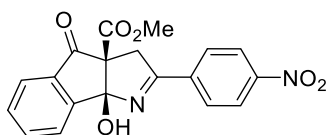
(60 мг, 0.294 ммоль) и азирина **2*d*** (69 мг, 0.469 ммоль).

Бесцветные кристаллы, т. пл. 195–197 °С (гексан–Et₂O). R_f (50% EtOAc/гексан) 0.18. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 3.40 (d,

$J = 18.5$ Гц, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (d, $J = 18.5$ Гц, 1H), 6.96–6.99 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.58–7.62 (m, 1H), 7.71–7.73 (m, 1H), 7.83–7.87 (m, 3H), 7.98–8.00 (m, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 41.3, 52.5, 55.3, 68.1, 110.6, 113.9, 123.5, 125.1, 125.6, 129.9, 130.1, 134.5, 136.2, 155.1, 161.9, 168.9, 169.3, 200.1. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NNaO}_5^+$ 347.0999, найдено 347.0983.

Метил-(3*aRS*,8*bRS*)-8*b*-гидрокси-2-(4-нитрофенил)-4-оксо-4,8*b*-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-3*a*(3*H*)-карбоксилат (61*d*)

Соединение **61*d*** (65 мг, 60%) было получено по общей методике А15 в DCE из енола **6**



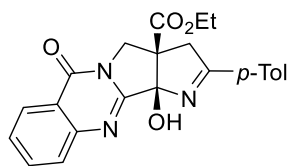
(60 мг, 0.294 ммоль) и азирина **2*i*** (76 мг, 0.469 ммоль). Бесцветные

кристаллы, т. пл. 191–193 °С (гексан–Et₂O). R_f (50% EtOAc/гексан) 0.29. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 3.55 (d,

$J = 18.8$ Гц, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.06 (d, $J = 18.8$ Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.61–7.65 (m, 1H), 7.74–7.76 (m, 1H), 7.86–7.90 (m, 1H), 8.01–8.03 (m, 1H), 8.13–8.15 (m, 2H), 8.26–8.28 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 41.5, 52.6, 68.0, 110.7, 123.6 (2C), 125.7, 129.5, 130.4, 134.8, 136.3, 138.3, 149.1, 154.3, 168.7, 169.0, 199.5. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_6^+$ 389.0744, найдено 389.0729.

Этил-(3a*RS*,11b*RS*)-11b-гидрокси-2-(4-метилфенил)-6-оксо-6,11b-дигидро-3*H*-пирроло[2',3':3,4]пирроло[2,1-*b*]хиназолин-3a(4*H*)-карбоксилат (62)

Соединение **62** (36 мг, 40%) было получено по общей методике А15 в EtOH из енола **8** (60



мг, 0.221 ммоль) и азирина **2a** (46 мг, 0.350 ммоль). Бесцветные кристаллы, т. пл. 125–128 °С (гексан–Et₂O). R_f (50% EtOAc/гексан)

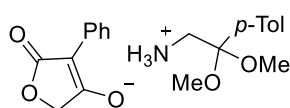
0.22. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.24 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 17.8$ Гц, 1H), 3.80 (d, $J = 13.0$ Гц, 1H), 4.24–4.29 (m, 3H), 5.05 (d, $J = 13.0$ Гц, 1H), 5.09 (br. s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.49–7.53 (m, 1H), 7.74–7.78 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 8.30–8.33 (m, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 14.1, 21.6, 45.1, 53.4, 55.8, 62.3, 110.5, 121.3, 126.4, 127.1, 127.9, 128.7, 129.4, 129.5, 134.3, 143.1, 149.3, 156.0, 160.4, 169.6, 176.1. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_4^+$ 426.1424, найдено 426.1435.

Реакция енола **4a** с азирином **2a** без катализатора

Енол **4a** (60 мг, 0.34 ммоль), азириин **2a** (71 мг, 0.55 ммоль) и MeOH (5 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С в течение 45 мин. Растворитель удалили при пониженном давлении, добавили EtOAc. Получившийся осадок (продукт **51**) отфильтровали (104 мг, 82%). Растворитель фильтрата удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 4 : 1 – 1 : 2). После хроматографии получили 16 мг (15%) **50a**.

2-(4-Метилфенил)-2,2-диметоксиэтан-1-аминия 5-оксо-4-фенил-2,5-дигидрофуран-3-олат (51)

Бесцветные кристаллы. Т. пл. 137–139 °С (EtOAc). ЯМР ^1H (400 МГц, смесь



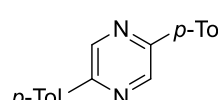
CDCl_3 –ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.28 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 3.11 (s, 6H), 4.33 (s, 2H), 6.90–7.09 (m, 4H), 7.13 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Гц,

2H), 7.29 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 8.03 (d, $J = 7.7$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, смесь CDCl_3 –ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.3, 43.5, 48.2, 67.7, 92.2, 100.3, 123.3, 124.7, 126.3, 126.9,

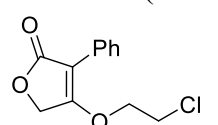
128.5, 133.1, 133.5, 137.7, 176.2, 183.5. HRMS–ESI: катион $[M-\text{MeOH}]^+$ вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}^+$ 164.1070, найдено 164.1067; анион $[M]^-$ вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3^-$ 175.0401, найдено 175.0396.

Реакция азирина **2a** с IPrCuCl

Азирин **2a** (24 мг, 0.18 ммоль), IPrCuCl (2.8 мг, 0.006 ммоль) и MeOH (1.7 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 5 мин. Реакционную смесь охладили до $0\text{ }^\circ\text{C}$ и отфильтровали 2,5-ди(4-метилфенил)пиразин **35** (10 мг, 21%). Бесцветные кристаллы, т. пл. $201\text{--}202\text{ }^\circ\text{C}$ (MeOH). ЯМР ^1H (400 МГц,

 CDCl_3), δ , м. д.: 2.46 (s, 6H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Гц, 4H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Гц, 4H), 9.06 (s, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.4, 126.6, 129.8, 133.6, 139.8, 140.9, 150.4.

Синтез 3-фенил-4-(2-хлорэтокси)фуран-2(5H)-она (**60**)

Енол **4a** (46 мг, 0.26 ммоль), Et_3N (42 мг, 0.42 ммоль), азирин **2a** (55 мг, 0.42 ммоль), и  DCE (4 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 24 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/ EtOAc 1 : 1). После хроматографии получили 58 мг (93%) соединения **60**. Бесцветные кристаллы, т. пл. $121\text{--}122\text{ }^\circ\text{C}$ (CHCl_3). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.79 (t, $J = 5.3$ Гц, 2H), 4.33 (t, $J = 5.3$ Гц, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.40–7.44 (m, 2H), 7.81–7.85 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 41.7, 64.9, 70.7, 103.7, 127.9, 128.0, 128.3, 128.9, 171.2, 172.3. HRMS–ESI: $[M+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}^{35}\text{ClNaO}_3$ 261.0289, найдено 261.0295.

5.2.3 Реакции 4-гидроксихинолинов **9** с азиринами

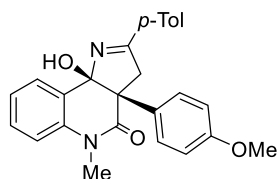
Синтез пирроло[3,2-c]хинолин-4-онов **63** (общая методика **A16**)

Хинолинон **9a–m** (0.2 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 мг, 0.01 ммоль), азирин **2** (0.32 ммоль) и MeOH (3 мл) (или DCE для соединения **63x**) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 15–20 мин до полного исчезновения хинолинона **9** (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/ EtOAc 2 : 1 – 1 : 2), с последующей перекристаллизацией продуктов **63**. После перекристаллизации все соединения **63** для снятия спектров ЯМР были перерастворены из CHCl_3 поскольку из их

невозможно полностью удалить растворитель (при нагревании 60 °С и вакууме $5 \cdot 10^{-3}$ torr), а спектры ЯМР ^1H и ^{13}C хлороформа представлены только одним сигналом. В спектрах соединений **63** содержится незначительное количество хлороформа (5–15 масс.%). Сигналы в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР записанных с растворов соединений **63** в CDCl_3 сильно уширены.

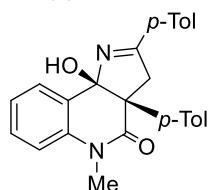
(3aRS,9bRS)-9b-Гидрокси-5-метил-2-(4-метилфенил)-3a-(4-метоксифенил)-3,3a,5,9b-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-он (63a) (CCDC 1535459)

Соединение **63a** было получено по общей методике A16. Бесцветные кристаллы (80 мг, 97%). Т. пл. 144–145 °С (Et_2O /гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 2.36 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 4.27 (d, $J =$ Гц, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.25–7.30 (m, 3H), 7.43–7.48 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.96 (dd, $J = 7.6$ и 1.3 Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 21.5, 30.5, 44.2, 55.4, 60.9, 97.5, 113.8, 115.0, 123.7, 127.2, 128.4 (2C), 129.4, 129.7, 129.9, 130.0, 131.3, 138.3, 142.0, 158.7, 171.5, 175.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 413.1860, найдено 413.1858.



(3aRS,9bRS)-9b-Гидрокси-5-метил-2,3a-ди(4-метилфенил)-3,3a,5,9b-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-он (63b)

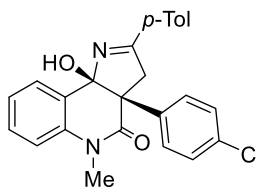
Соединение **63b** было получено по общей методике A16. Бесцветные кристаллы (78 мг, 98%). Т. пл. 178–179 °С (Et_2O /гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 2.22 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.84 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 4.30 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.11 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.29–7.31 (m, 3H), 7.46 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.85 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.99 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 21.0, 21.5, 30.5, 44.1, 61.3, 97.5, 115.0, 123.6, 127.2, 128.2, 128.4 (2C), 128.9, 129.7, 129.9, 131.3, 135.0, 136.6, 138.3, 142.0, 171.4, 175.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2^+$ 397.1911, найдено 397.1914



(3aRS,9bRS)-9b-Гидрокси-5-метил-2-(4-метилфенил)-3a-(4-хлорфенил)-3,3a,5,9b-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-он (63c)

Соединение **63c** было получено по общей методике A16. Бесцветные кристаллы (82 мг, 99%). Т. пл. 202–203 °С (Et_2O /гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 2.35 (s, 3H),

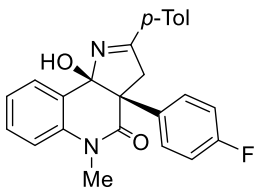
3.27 (s, 3H), 3.84 (d, $J = 16.2$ Гц, 1H), 4.29 (d, $J = 16.2$ Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.21–7.31 (m, 8H), 7.44–7.48 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.97 (dd, $J = 7.6$ и 1.4 Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.5, 30.7, 44.4, 61.2, 97.5, 115.2, 123.9, 127.2, 128.1, 128.4 (2C), 129.7, 130.0, 130.2, 131.1, 132.3, 137.0, 138.1, 142.2, 170.9, 175.4. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2^+$ 417.1364, найдено 417.1369.



Параметры рентгеноструктурного анализа: $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ ($M = 416.89$ г/моль): кристаллическая система моноклинная, пространственная группа $\text{P}2_1/\text{c}$ (но. 14), $a = 12.0877(6)$ Å, $b = 9.3537(4)$ Å, $c = 18.5922(10)$ Å, $\beta = 105.038(5)^\circ$, $V = 2030.15(18)$ Å 3 , $Z = 4$, $T = 100(2)$ К, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.213$ мм $^{-1}$, $D_{\text{calc}} = 1.364$ г/см 3 , 11952 отражений ($6.29^\circ \leq 2\Theta \leq 55^\circ$), 4647 независимых ($R_{\text{int}} = 0.0263$, $R_{\text{sigma}} = 0.0345$). Итоговое R_1 0.0373 ($I > 2\sigma(I)$) и wR_2 0.0957 (все значения).

(3aRS,9bRS)-9b-Гидрокси-5-метил-2-(4-метилфенил)-3a-(4-фторфенил)-3,3a,5,9b-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-он (63d)

Соединение **63d** было получено по общей методике А16. Бесцветные кристаллы (78 мг, 98%). Т. пл. 148–149 °С (Et $_2$ O/гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.36 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.82 (d, $J = 16.2$ Гц, 1H), 4.30 (d, $J = 16.2$ Гц, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.21–7.30 (m, 6H), 7.44–7.49 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.97 (dd, $J = 7.6$ и 1.4 Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.5, 30.6, 44.5, 61.0, 97.5, 115.1 (d, $J = 21.1$ Гц), 115.2, 123.8, 127.2, 128.2, 128.4, 129.7, 130.0, 130.3 (d, $J = 8.0$ Гц), 131.1, 134.3 (d, $J = 3.1$ Гц), 138.1, 142.1, 161.7 (d, $J = 243.7$ Гц), 171.1, 175.5. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_2^+$ 401.1660, найдено 401.1655.



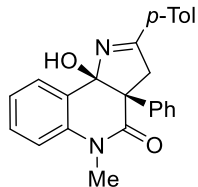
(3aRS,9bRS)-9b-Гидрокси-5-метил-2-(4-метилфенил)-3a-(4-нитрофенил)-3,3a,5,9b-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-он (63e)

Соединение **63e** было получено по общей методике А16. Бесцветные кристаллы (73 мг, 85%). Т. пл. 186–187 °С (Et $_2$ O/гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.36 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.93 (d, $J = 16.3$ Гц, 1H), 4.33 (d, $J = 16.3$ Гц, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.25–7.32 (m, 4H), 7.46–7.51 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.96 (dd, $J = 7.7$ и 1.4 Гц, 1H), 8.11 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.5, 30.8, 44.6, 61.9, 97.7, 115.4, 123.5, 124.1, 127.3, 127.8, 128.5, 129.7,

129.8, 130.2, 130.9, 137.9, 142.3, 145.5, 147.0, 170.2, 175.2. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{25}H_{22}N_3O_4^+$ 428.1605, найдено 428.1608.

(3aRS,9bRS)-9b-Гидрокси-5-метил-2-(4-метилфенил)-3a-фенил-3,3a,5,9b-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-он (63f)

Соединение **63f** было получено по общей методике А16. Светло-желтые кристаллы (76



мг, 99%). Т. пл. 165–167 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.

д.: 2.44 (s, 3H), 3.33 (br. s, 3H), 3.53–3.57 (m, 1H), 4.11 (br. s, 1H), 4.27–4.29 (m, 1H), 7.10–7.49 (m, 10H), 7.44–7.53 (m, 1H), 7.67–7.80 (m, 1H), 8.06–8.09

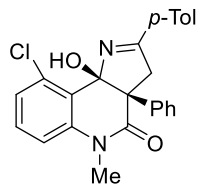
(m, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.5, 30.4, 44.1, 61.4, 97.7, 114.4, 123.8, 127.0,

127.6 (2C), 128.4 (3C), 129.1, 129.9, 130.1, 136.6, 138.0, 142.5, 170.9, 177.6. HRMS-ESI:

$[M+H]^+$ вычислено для $C_{25}H_{23}N_2O_2^+$ 383.1754, найдено 383.1748.

(3aRS,9bSR)-9b-Гидрокси-5-метил-2-(4-метилфенил)-3a-фенил-9-хлор-3,3a,5,9b-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-он (63g)

Соединение **63g** было получено по общей методике А16. Бесцветные кристаллы (67 мг,



80%). Т. пл. 146–148 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.

д.: 2.37 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 16.4 Гц, 1H), 4.29 (d, *J* = 16.4 Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.21–7.33 (m, 9H), 7.44 (t, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1

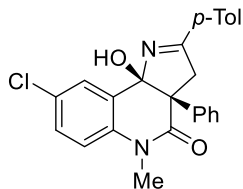
Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.6, 31.6, 43.2, 62.5, 98.4, 114.8, 125.5,

126.9, 127.4, 128.4, 128.5 (2C), 129.7, 130.5, 131.0, 134.3, 138.7, 141.0, 142.3, 170.8, 176.2.

HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{25}H_{22}^{35}ClN_2O_2^+$ 417.1364, найдено 417.1372.

(3aRS,9bRS)-9b-Гидрокси-5-метил-2-(4-метилфенил)-3a-фенил-8-хлор-3,3a,5,9b-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-он (63h)

Соединение **63h** было получено по общей методике А16. Бесцветные кристаллы (82 мг,



99%). Т. пл. 124–126 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.

д.: 2.36 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.86 (d, *J* = 16.3 Гц, 1H), 4.27 (d, *J* = 16.3 Гц, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.17–7.31 (m, 8H), 7.52 (dd, *J* = 8.7 и 2.6 Гц, 1H), 7.84

(d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.6 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.5,

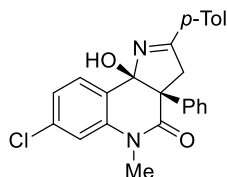
30.7, 44.2, 61.5, 97.1, 117.2, 126.8, 127.6, 128.0, 128.3, 128.5 (2C), 129.6, 129.7, 130.5, 131.0,

137.2, 137.6, 142.3, 171.1, 176.1. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{25}H_{22}^{35}ClN_2O_2^+$

417.1364, найдено 417.1376.

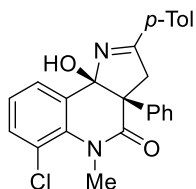
(3a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-5-метил-2-(4-метилфенил)-3a-фенил-7-хлор-3,3a,5,9b-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-он (63i)

Соединение **63i** было получено по общей методике А16. Бесцветные кристаллы (79 мг, 95%). Т. пл. 120–121 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.36 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.88 (d, *J* = 16.2 Гц, 1H), 4.29 (d, *J* = 16.2 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.22–7.36 (m, 9H), 7.85 (d, *J* = 7.7 Гц, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.5, 30.7, 44.2, 61.6, 97.2, 115.1, 123.5, 127.3, 127.6, 128.3, 128.4, 128.5, 128.9, 129.7, 131.0, 134.4, 137.7, 139.6, 142.2, 171.5, 175.8. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₅H₂₂³⁵ClN₂O₂⁺ 417.1364, найдено 417.1374.



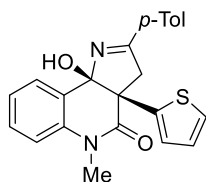
(3a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-5-метил-2-(4-метилфенил)-3a-фенил-6-хлор-3,3a,5,9b-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-он (63j)

Соединение **63j** было получено по общей методике А16. Бесцветные кристаллы (82 мг, 99%). Т. пл. 170–171 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.37 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 15.9 Гц, 1H), 4.31 (d, *J* = 15.9 Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.13–7.34 (m, 8H), 7.55 (d, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.85–7.90 (m, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.6, 38.1, 44.7, 62.3, 97.3, 122.1, 126.1, 126.2, 127.6, 128.2, 128.4, 128.5, 129.7, 131.2, 132.3, 134.1, 136.2, 137.2, 142.3, 173.3, 177.4. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₅H₂₂³⁵ClN₂O₂⁺ 417.1364, найдено 417.1372.



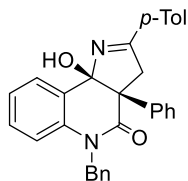
(3a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-5-метил-2-(4-метилфенил)-3a-(тиофен-2-ил)-3,3a,5,9b-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-он (63k)

Соединение **63k** было получено по общей методике А16. Бесцветные кристаллы (71 мг, 92%). Т. пл. 112–114 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.37 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 15.9 Гц, 1H), 4.29 (d, *J* = 15.9 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 3.1 Гц, 1H), 6.88–6.90 (m, 1H), 7.22–7.33 (m, 5H), 7.47 (t, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.5, 30.7, 45.0, 59.2, 97.6, 115.1, 123.8, 125.7, 126.3, 126.6, 127.3, 127.8, 128.4, 129.7, 130.1, 131.0, 138.2, 139.7, 142.2, 170.0, 176.1. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₃H₂₁N₂O₂S⁺ 389.1318, найдено 389.1333.



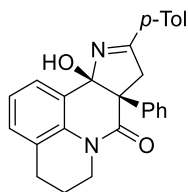
(3aRS,9bRS)-5-Бензил-9b-гидрокси-2-(4-метилфенил)-3a-фенил-3,3a,5,9b-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-он (63l)

Соединение **63l** было получено по общей методике А16. Бесцветные кристаллы (87 мг, 95%). Т. пл. 173–175 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.39 (s, 3H), 3.93 (d, *J* = 16.0 Гц, 1H), 4.35 (d, *J* = 16.0 Гц, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.92–6.93 (m, 2H), 7.08–7.12 (m, 4H), 7.22–7.35 (m, 9H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.98 (dd, *J* = 7.6 и 1.5 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.6, 44.2, 45.3, 61.9, 97.4, 115.7, 123.9, 126.5, 127.2 (2C), 127.6, 128.4 (2C), 128.5, 128.8, 129.0, 129.7, 129.8, 131.4, 137.1, 137.2, 137.8, 142.1, 171.8, 176.1. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₃₁H₂₆N₂NaO₂⁺ 481.1886, найдено 481.1896.



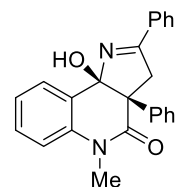
(3aRS,9bRS)-11a-Гидрокси-10-(4-метилфенил)-8a-фенил-5,6,9,11a-тетрагидро-4H-пиридо[3,2,1-ij]пирроло[3,2-c]хинолин-8(8aH)-он (63m)

Соединение **63m** было получено по общей методике А16. Бесцветные кристаллы (78 мг, 96%). Т. пл. 187–188 °С (Et₂O/MeOH). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 1.80 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 3.42–3.45 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 16.1 Гц, 1H), 4.00–4.03 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 16.1 Гц, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.15–7.31 (m, 9H), 7.79–7.85 (m, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.1, 21.6, 27.5, 42.3, 44.0, 61.3, 97.6, 123.2, 125.0, 125.3, 127.4, 128.1, 128.3, 128.4 (2C), 129.7, 130.2, 131.3, 134.0, 138.2, 142.0, 170.6, 175.4. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₇H₂₅N₂O₂⁺ 409.1911, найдено 409.1916.

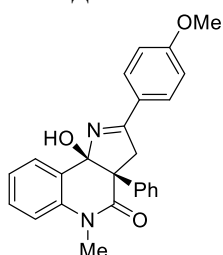


(3aRS,9bRS)-9b-Гидрокси-5-метил-2,3a-дифенил-3,3a,5,9b-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-он (63n)

Соединение **63n** было получено по общей методике А16. Бесцветные кристаллы (73 мг, 99%). Т. пл. 174–175 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.27 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 16.2 Гц, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.2 Гц, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.22–7.31 (m, 7H), 7.45–7.55 (m, 4H), 7.95–7.98 (m, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 30.6, 44.2, 61.6, 97.6, 115.1, 123.8, 127.1, 127.5, 128.3, 128.4 (3C), 129.1, 130.0, 132.1, 133.8, 138.0, 138.2, 171.2, 175.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₂₁N₂O₂⁺ 369.1598, найдено 369.1592.

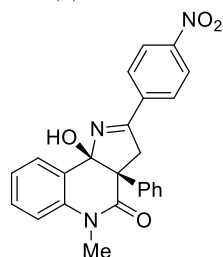


(3a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-5-метил-2-(4-метоксифенил)-3a-фенил-3,3a,5,9b-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-он (63o)



Соединение **63o** было получено по общей методике A16. Бесцветные кристаллы (72 мг, 91%). Т. пл. 99–100 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.26 (s, 3H), 3.78–3.82 (m, 4H), 4.26 (d, *J* = 16.1 Гц, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.19–7.29 (m, 7H), 7.44–7.48 (m, 1H), 7.88–7.94 (m, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 30.6, 44.0, 55.9, 61.7, 97.4, 114.5, 115.1, 123.7, 126.5, 127.1, 127.4, 128.4 (2C), 128.5, 129.9, 130.2, 138.1, 138.2, 162.4, 171.3, 175.0. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₅H₂₃N₂O₃⁺ 399.1703, найдено 399.1693.

(3a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-5-метил-2-(4-нитрофенил)-3a-фенил-3,3a,5,9b-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-он (63p)



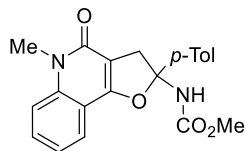
Соединение **63p** было получено по общей методике A16. Реакцию проводили в 1,2-дихлорэтаноле. Бесцветные кристаллы (72 мг, 87%). Т. пл. 101–102 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.27 (s, 3H), 3.96 (d, *J* = 16.5 Гц, 1H), 4.34 (d, *J* = 16.5 Гц, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.21–7.31 (m, 7H), 7.47–7.51 (m, 1H), 7.95–7.98 (m, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 8.31–8.33 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 30.7, 44.5, 61.7, 97.9, 115.2, 123.9, 124.3, 127.2, 127.6, 127.7, 128.3, 128.5, 129.7, 130.2, 137.6, 138.3, 139.3, 149.6, 171.0, 174.6. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₂₀N₃O₄⁺ 414.1448, найдено 414.1440.

Синтез дигидрофуорохинолинонов 64 (общая методика A17)

Хинолинон **9n–w** (0.2 ммоль), Cu(асас)₂ (2.6 мг, 0.01 ммоль), азириин **2** (0.32 ммоль) и MeOH (3 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С в течение 20–35 мин до полного исчезновения хинолинона **9** (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc/CHCl₃ 2 : 1 : 3 – 1 : 2 : 3), с последующей перекристаллизацией продуктов **64**.

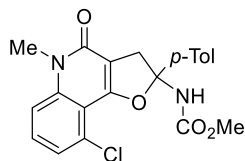
Метил-(5-метил-2-(4-метилфенил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64a)

Соединение **64a** было получено по общей методике А17. Бесцветные кристаллы (51 мг, 70%). Т. пл. 126–127 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.34 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 16.1 Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.98 (d, *J* = 16.1 Гц, 1H), 6.61 (br. s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.25–7.29 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.54–7.58 (m, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.0 и 1.1 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.0, 28.9, 42.1, 52.1, 99.8, 107.0, 112.1, 114.4, 121.6, 123.1, 124.4, 129.3, 130.9, 138.3, 139.6, 140.4, 154.7, 160.7 (2C). ЯМР ¹⁵N из НМВС ¹H-¹⁵N (400 МГц, CDCl₃), δ ¹⁵N, м. д.: 109, 140. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₁H₂₀N₂NaO₄⁺ 387.1315, найдено 387.1311.



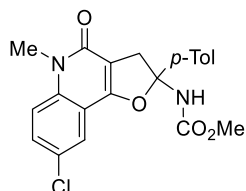
Метил-(5-метил-2-(4-метилфенил)-4-оксо-9-хлор-2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64b)

Соединение **64b** было получено по общей методике А17. Бесцветные кристаллы (57 мг, 71%). Т. пл. 207–208 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.29 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 16.3 Гц, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 16.3 Гц, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.51–7.60 (m, 2H), 8.72 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.1, 29.9, 41.4, 51.9, 100.3, 109.3, 110.4, 115.0, 124.5, 125.3, 129.4, 129.6, 131.5, 137.8, 140.4, 142.6, 155.2, 159.2, 159.4. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₁H₂₀³⁵ClN₂O₄⁺ 399.1106, найдено 399.1115.



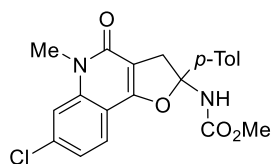
Метил-(5-метил-2-(4-метилфенил)-4-оксо-8-хлор-2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64c)

Соединение **64c** было получено по общей методике А17. Бесцветные кристаллы (56 мг, 70%). Т. пл. 168–169 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.33 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 16.3 Гц, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.00 (d, *J* = 16.3 Гц, 1H), 6.59 (br. s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.22 (d, *J* = 9.1 Гц, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.49 (dd, *J* = 9.1 и 2.4 Гц, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 20.9, 29.1, 41.8, 52.2, 100.1, 108.2, 113.0, 115.9, 122.3, 124.3, 127.3, 129.4, 130.8, 138.4, 138.9, 139.3, 154.7, 159.6, 160.3. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₁H₁₉³⁵ClN₂NaO₄⁺ 421.0926, селнайдено 421.0942.



Метил-(5-метил-2-(4-метилфенил)-4-оксо-7-хлор-2,3,4,5-тетрагидрофуро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64d)

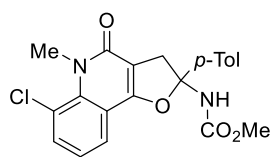
Соединение **64d** было получено по общей методике A17. Бесцветные кристаллы (65 мг,



82%). Т. пл. 128–129 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.27 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 16.0 Гц, 1H), 3.55–3.56 (m, 6H), 3.91 (d, *J* = 16.0 Гц, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Гц, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.32–7.34 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (br. s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, смесь CDCl₃–ДМСО-d₆), δ, м. д.: 20.4, 28.5, 41.4, 51.4, 99.7, 106.5, 110.1, 114.0, 121.4, 123.8, 123.9, 128.7, 136.3, 137.5, 139.1, 140.7, 154.5, 159.8, 159.9. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₁H₁₉³⁵ClN₂NaO₄⁺ 421.0926, найдено 421.0942.

Метил-(5-метил-2-(4-метилфенил)-4-оксо-6-хлор-2,3,4,5-тетрагидрофуро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64e)

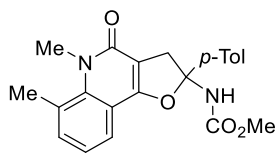
Соединение **64e** было получено по общей методике A17. Бесцветные кристаллы (64 мг,



80%). Т. пл. 179–180 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.33 (s, 3H), 3.41 (d, *J* = 16.3 Гц, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.03 (d, *J* = 16.3 Гц, 1H), 6.41 (br. s, 1H), 7.15–7.20 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Гц, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.8 и 1.1 Гц, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.7 и 1.1 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.0, 36.1, 41.7, 52.2, 99.9, 107.6, 115.4, 120.9, 122.2, 122.6, 124.3, 129.4, 134.4, 138.5, 138.8, 139.4, 154.6, 160.5, 162.0. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₁H₁₉³⁵ClN₂NaO₄⁺ 421.0926, найдено 421.0942.

Метил-(5,6-диметил-2-(4-метилфенил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидрофуро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64f)

Реакция на 0.2 ммоль енола: Соединение **64f** (45 мг, 60%) было получено по общей методике A17 из хинолинона **9s** (50 мг, 0.2 ммоль), Cu(асас)₂ (2.6 мг, 0.01 ммоль), азирина **2a** (42 мг, 0.32 ммоль) в MeOH (3.0 мл) (время реакции 30 мин).

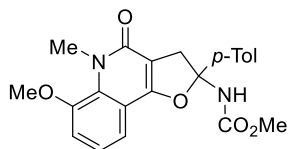


Реакция на 1.25 ммоль енола: Соединение **64f** (308 мг, 65%) было получено по общей методике A17 из хинолинона **9s** (310 мг, 1.25 ммоль), Cu(асас)₂ (16 мг, 0.06 ммоль), азирина **2a** (262 мг, 2.0 ммоль) в MeOH (18.0 мл) (время реакции 35 мин). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 188–190 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.57 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.12–3.15 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.89 (d, *J* =

15.9 Гц, 1H), 7.10–7.12 (m, 3H), 7.31–7.33 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 8.18 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, смесь CDCl_3 – DMCO-d_6), δ , м. д.: 19.7, 22.8, 34.7, 41.0, 50.4, 98.6, 104.9, 112.4, 119.9, 120.9, 123.4, 124.2, 127.8, 134.3, 136.3, 138.9, 140.7, 153.9, 160.1, 161.0. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4^+$ 379.1652, найдено 379.1651.

Метил-(5-метил-2-(4-метилфенил)-6-метокси-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64g)

Соединение **64g** было получено по общей методике А17. Бесцветные кристаллы (49 мг,

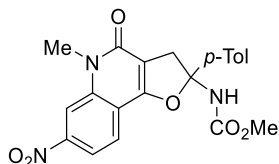


62%). Т. пл. 186–188 °С (Et_2O /гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, смесь CDCl_3 – DMCO-d_6), δ , м. д.: 2.27 (s, 3H), 3.11 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.85–3.89 (m, 4H), 7.10–7.18 (m, 4H), 7.31 (d, $J =$

8.0 Гц, 2H), 7.43 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 8.24 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, смесь CDCl_3 – DMCO-d_6), δ , м. д.: 19.6, 33.1, 41.1, 50.3, 55.3, 98.5, 105.4, 112.7, 113.1, 114.1, 121.3, 123.3, 127.7, 130.7, 136.2, 138.8, 147.4, 153.8, 159.4, 160.0. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5^+$ 395.1601, найдено 395.1602.

Метил-(5-метил-2-(4-метилфенил)-7-нитро-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64h)

Соединение **64h** было получено по общей методике А17. Красное маслообразное

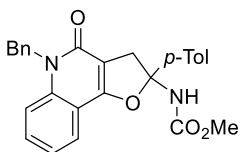


вещество (23 мг, 28%). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.37 (s, 3H), 3.49 (d, $J = 16.8$ Гц, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.13 (d, $J = 16.7$ Гц, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H),

8.06 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.6$ и 1.7 Гц, 1H), 8.28 (d, $J = 1.5$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.0, 29.5, 41.3, 52.4, 100.3, 110.0, 111.2, 116.0, 116.3, 124.3, 124.4, 129.7, 139.1, 139.2, 140.6, 148.8, 154.6, 159.4, 160.4. HRMS-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^-$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_6^-$ 408.1201, найдено 408.1186.

Метил-(5-бензил-2-(4-метилфенил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64i)

Соединение **64i** было получено по общей методике А17. Бесцветные кристаллы (62 мг,

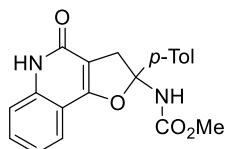


70%). Т. пл. 189–190 °С (Et_2O /гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, смесь CDCl_3 – DMCO-d_6), δ , м. д.: 2.32 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.92 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 5.50 (s, 2H), 7.18–7.21 (m, 5H), 7.24–7.30 (m, 3H), 7.37–7.40 (m, 3H), 7.52 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 8.74 (s, 1H). ЯМР ^{13}C

(100 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 18.8, 40.4, 42.5, 49.5, 98.1, 104.3, 110.0, 113.7, 119.9, 120.9, 122.7, 124.5, 125.0, 126.6, 127.1, 129.2, 135.3 (2C), 137.8, 138.1, 152.9, 158.1, 158.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₇H₂₅N₂O₄⁺ 441.1809, найдено 441.1825.

Метил-(2-(4-метилфенил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64j)

Соединение **64j** было получено по общей методике А17. Бесцветные кристаллы (35 мг,

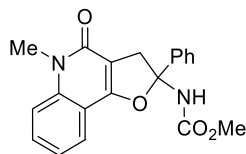


50%). Т. пл. 164–166 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.35 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 16.2 Гц, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.06 (d, *J* = 16.2 Гц, 1H), 6.44 (br. s, 1H), 7.18–7.21 (m, 3H), 7.40–7.46 (m, 4H), 7.82 (d, *J* = 7.8

Гц, 1H), 12.06 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.0, 41.2, 52.3, 99.9, 107.0, 111.2, 116.4, 122.0, 122.4, 124.4, 129.5, 130.7, 138.5, 139.5, 139.6, 154.8, 162.7, 162.8. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₀H₁₉N₂O₄ 351.1339, найдено 351.1356.

Метил-(5-метил-4-оксо-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64k)

Соединение **64k** было получено по общей методике А17. Бесцветные кристаллы (46 мг,

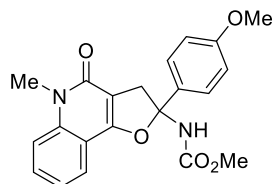


65%). Т. пл. 166–168 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.07 (d, *J* = 16.1 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.87 (d, *J* = 16.1 Гц, 1H), 7.31–7.36 (m, 2H), 7.38–7.42 (m, 2H), 7.46–7.48 (m, 2H),

7.58 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.67–7.71 (m, 1H), 7.81–7.83 (m, 1H), 8.84 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 29.2, 42.7, 51.9, 100.2, 106.6, 111.7, 115.7, 122.2, 122.9, 125.1, 128.4, 128.9, 131.8, 140.7, 143.3, 155.3, 160.0, 160.5. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₀H₁₉N₂O₄⁺ 351.1339, найдено 351.1339.

Метил-(5-метил-2-(4-метоксифенил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64l)

Соединение **64l** было получено по общей методике А17. Бесцветные кристаллы (52 мг,



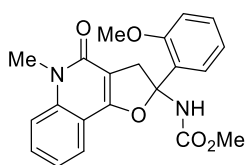
69%). Т. пл. 98–100 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.07 (d, *J* = 16.0 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (d, *J* = 16.0 Гц, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Гц,

1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.75 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 29.2, 42.5, 51.9, 55.6, 100.3, 106.8, 111.8, 114.2,

115.7, 122.2, 122.9, 126.5, 131.7, 135.3, 140.7, 155.2, 159.4, 160.1, 160.4. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{21}H_{21}N_2O_5^+$ 381.1445, найдено 381.1457.

Метил-(5-метил-2-(2-метоксифенил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64m)

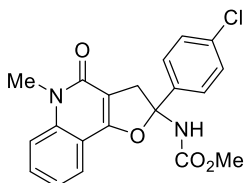
Соединение **64m** было получено по общей методике А17. Бесцветные кристаллы (51 мг,



67%). Т. пл. 165–166 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.16 (d, *J* = 16.6 Гц, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.87–3.91 (m, 4H), 6.93 (t, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.31–7.36 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 29.1, 41.1, 51.7, 56.2, 98.6, 107.9, 111.8, 112.6, 115.6, 120.1, 122.1, 122.9, 126.4, 130.1, 130.3, 131.6, 140.6, 155.1, 156.0, 159.7, 160.1. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{21}H_{21}N_2O_5^+$ 381.1445, найдено 381.1441.

Метил-(5-метил-4-оксо-2-(4-хлорфенил)-2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64n)

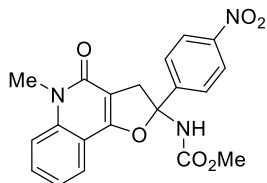
Соединение **64n** было получено по общей методике А17. Бесцветные кристаллы (61 мг,



80%). Т. пл. 146–148 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.08 (d, *J* = 16.2 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.85 (d, *J* = 16.2 Гц, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.42–7.50 (m, 4H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 8.90 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 29.2, 42.7, 52.0, 99.7, 106.6, 111.7, 115.7, 122.3, 122.9, 127.2, 128.9, 131.8, 133.1, 140.7, 142.2, 155.2, 160.0, 160.3. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{20}H_{17}^{35}ClN_2NaO_4^+$ 407.0769, найдено 407.0787.

Метил-(5-метил-2-(4-нитрофенил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64o)

Соединение **64o** было получено по общей методике А17. Бесцветные кристаллы (47 мг,

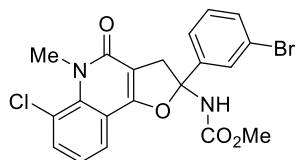


60%). Т. пл. 146–147 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.31 (d, *J* = 16.4 Гц, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 16.4 Гц, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.28–7.33 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.75–7.77 (m, 3H), 7.96 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.7 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 28.9, 43.5, 52.4, 99.2, 106.1, 111.9, 114.6, 122.1, 123.1, 124.0, 125.8, 131.6,

140.3, 147.6, 149.1, 155.0, 160.5, 160.7. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{20}H_{17}N_3NaO_6^+$ 418.1010, найдено 418.1022.

Метил-(2-(3-бромфенил)-5-метил-4-оксо-6-хлор-2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-с]хинолин-2-ил)карбамат (64p)

Соединение **64p** было получено по общей методике A17. Бесцветные кристаллы (80 мг,



87%). Т. пл. 115–117 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.36 (d, *J* = 16.4 Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (d, *J* = 16.4 Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.25–7.27 (m, 1H),

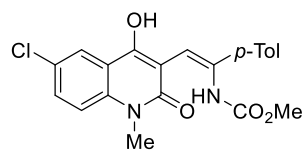
7.47–7.48 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 36.1, 42.5, 52.3, 99.2, 107.2, 115.3, 121.0, 122.3, 122.9 (2C), 123.3, 127.8, 130.4, 131.7, 134.7, 138.7, 144.3, 154.6, 160.5, 161.9. HRMS-ESI: $[M-H]^-$ вычислено для $C_{20}H_{15}^{79}Br^{35}ClN_2O_4^-$ 460.9009, найдено 460.9897.

Синтез хинолинонов 70 (общая методика A18)

К раствору дигидрофуорохинолинона **64** (0.2 ммоль) в DCM (4.0 мл) добавили Et₃N (0.2 ммоль) и DMAP (0.02 ммоль), перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Реакционную смесь разбавили 2M раствором HCl (4.0 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Слои разделили и к органическому слою добавили MeOH до растворения осадка. Получившийся раствор сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования и удаления растворителя, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 3 : 1), с последующей перекристаллизацией продуктов **70**.

Метил-(Z)-(2-(4-гидрокси-1-метил-2-оксо-6-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-ил)-1-(4-метилфенил)винил)карбамат (70a)

Соединение **70a** было получено по общей методике A18. Бесцветные кристаллы (71 мг,

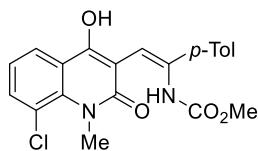


89%). Т. пл. 209–211 °С (Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д.: 2.34 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.59 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 7.67 (dd, *J* = 9.0 и 2.4 Гц, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 9.09 (br. s, 1H), 11.17 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д.: 21.2, 30.3, 52.0, 109.2, 109.7, 117.5, 117.9, 123.0, 126.7, 126.8,

129.1, 131.1, 136.4, 137.5, 137.7, 138.3, 154.1, 157.2, 162.1. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{21}H_{19}^{35}ClN_2NaO_4^+$ 421.0926, найдено 421.0913.

Метил-(Z)-(2-(4-гидрокси-1-метил-2-оксо-8-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-ил)-1-(4-метилфенил)винил)карбамат (70b)

Соединение **70b** было получено по общей методике A18. Бесцветные кристаллы (68 мг,



86%). Т. пл. 192–194 °С (Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.33 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.72 (dd, *J* = 7.8 и 1.4 Гц, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.0 и 1.4 Гц, 1H), 8.93 (br. s, 1H), 11.10 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, смесь CDCl₃–ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.2, 37.4, 51.8, 108.4, 109.2, 120.0, 120.5, 123.2, 123.4, 126.6, 128.8 (2C), 134.2, 136.2, 137.3, 138.3, 154.0, 157.8, 164.0. ЯМР ¹⁵N из НМВС ¹H–¹⁵N (400 МГц, смесь CDCl₃–ДМСО-d₆), δ ¹⁵N, м. д.: 101, 133. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₁H₁₉³⁵ClN₂NaO₄⁺ 421.0926, найдено 421.0935.

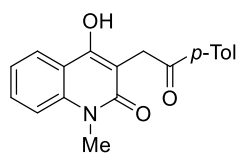
Синтез кетонов 71 (общая методика A19)

К раствору дигидрофуорохинолинона **64** (0.2 ммоль) в MeOH (4.0 мл) добавили 4M раствор HCl в диоксане (10 экв.) и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc

3 : 1), с последующей перекристаллизацией продуктов **71**.

4-Гидрокси-1-метил-3-(2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил)хинолин-2(1H)-он (71a)

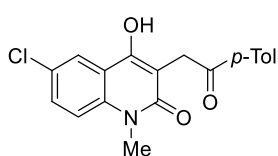
Соединение **71a** было получено по общей методике A19. Светло-желтые кристаллы (56



мг, 92%). Т. пл. 107–110 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.43 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.24–7.33 (m, 4H), 7.55–7.59 (m, 1H), 8.11–8.13 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.2 Гц, 2H), 10.32 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.8, 29.8, 34.2, 103.4, 113.7, 116.6, 121.8, 123.9, 129.5, 129.6, 130.1, 131.0, 132.8, 139.0, 145.9, 160.5, 162.8, 203.3. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₉H₁₇NNaO₃⁺ 330.1101, найдено 330.1117.

4-Гидрокси-1-метил-3-(2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил)-6-хлорхинолин-2(1H)-он (71b)

Соединение **71b** было получено по общей методике A19. Бесцветные кристаллы (63 мг,



93%). Т. пл. 172–173 °С (Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.44 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.42 (s, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.56 (dd, *J* = 7.8 и 1.5 Гц, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.0 и 1.5 Гц, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 10.49 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.8, 34.1, 37.2,

103.8, 120.2, 120.3, 122.6, 122.9, 129.6, 130.2, 132.8, 134.3, 137.5, 146.1, 160.0, 164.4, 203.3. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{19}H_{16}^{35}ClNNaO_3^+$ 364.0711, найдено 364.0726.

Синтез фухроинолинонов 72 (общая методика A20)

Раствор дигидрофухроинолинона **64** (0.2 ммоль) и безводной *n*-толуолсульфокислоты (3.5 мг, 0.02 ммоль) в безводном *o*-ксилоле (4.0 мл) кипятили в течение 20–30 мин. Реакционную смесь разбавили EtOAc (10 мл), промыли 0.1М раствором NaOH и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования и удаления растворителя, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент $CHCl_3/EtOAc$, 7 : 1 – 3 : 1), с последующей перекристаллизацией продуктов **72**

5-Метил-2-(4-метилфенил)фухро[3,2-*c*]хинолин-4(5*H*)-он (72a) (CCDC 1900721)

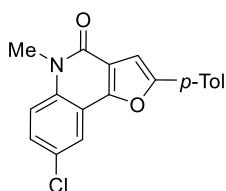
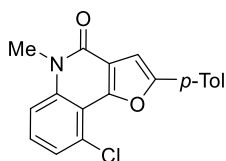
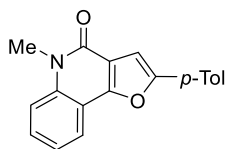
Соединение **72a** было получено по общей методике A20. Светло-желтые кристаллы (49 мг, 85%). Т. пл. 245–246 °C (Et_2O /гексан) (лит. т. пл.: 244–246 °C [141]). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 2.43 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.28–7.30 (m, 2H), 7.34–7.38 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.55–7.59 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 8.11 (dd, $J = 7.8$ и 1.2 Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 21.4, 29.5, 102.1, 113.1, 115.1, 117.3, 121.1, 122.3, 124.5, 127.0, 129.2, 129.6, 138.1, 138.7, 154.2, 155.8, 159.4. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ $C_{19}H_{15}NNaO_2^+$ вычислено для 312.0995, найдено 312.0991. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [141].

5-Метил-2-(4-метилфенил)-9-хлорфухро[3,2-*c*]хинолин-4(5*H*)-он (72b)

Соединение **72b** было получено по общей методике A20. Светло-желтые кристаллы (53 мг, 82%). Т. пл. 266–267 °C (Et_2O /гексан). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 2.43 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.28–7.31 (m, 3H), 7.38–7.47 (m, 3H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 21.4, 30.2, 101.5, 112.1, 113.7, 119.2, 124.5, 124.6, 126.8, 128.5, 129.0, 129.6, 138.9, 139.6, 152.1, 156.4, 159.0. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{19}H_{15}^{35}ClNO_2^+$ 324.0786, найдено 324.0775.

5-Метил-2-(4-метилфенил)-8-хлорфухро[3,2-*c*]хинолин-4(5*H*)-он (72c)

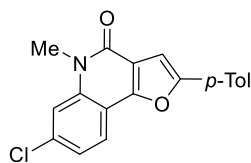
Соединение **72c** было получено по общей методике A20. Светло-желтые кристаллы (49 мг, 76%). Т. пл. 215–216 °C (Et_2O /гексан). ЯМР 1H (400 МГц, смесь $CDCl_3$ – $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.94 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, смесь $CDCl_3$ – $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 19.8, 28.0, 100.6, 112.1, 115.6,



116.4, 118.5, 123.0, 124.9, 126.1, 127.7, 128.1, 135.0, 137.3, 151.0, 154.7, 156.8. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{19}H_{15}^{35}ClNO_2^+$ 324.0786, найдено 324.0793.

5-Метил-2-(4-метилфенил)-7-хлорфуоро[3,2-с]хинолин-4(5H)-он (72d)

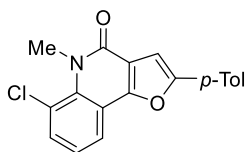
Соединение **72d** было получено по общей методике A20. Светло-желтые кристаллы (57



мг, 88%). Т. пл. 224–225 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.39 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 7.31–7.40 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7 Гц, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 20.7, 29.3, 102.2, 110.9, 115.3, 116.8, 122.0, 122.3, 124.4, 126.4, 129.4, 134.3, 138.5, 138.9, 153.0, 155.8, 158.0. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{19}H_{15}^{35}ClNO_2^+$ 324.0786, найдено 342.0788.

5-Метил-2-(4-метилфенил)-6-хлорфуоро[3,2-с]хинолин-4(5H)-он (72e)

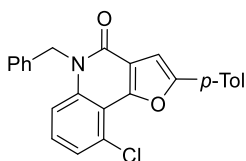
Соединение **72e** было получено по общей методике A20. Светло-желтые кристаллы (47



мг, 73%). Т. пл. 201–202 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.40 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.3, 36.9, 101.8, 116.2, 117.4, 119.8, 121.6, 123.2, 124.4, 126.6, 129.5, 132.6, 136.2, 138.9, 153.6, 156.4, 160.6. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{19}H_{15}^{35}ClNO_2^+$ 324.0786, найдено 324.0801.

5-Бензил-2-(4-метилфенил)фуоро[3,2-с]хинолин-4(5H)-он (72f)

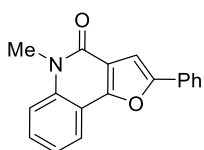
Соединение **72f** было получено по общей методике A20. Светло-желтые кристаллы (59



мг, 81%). Т. пл. 235–236 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.44 (s, 3H), 5.68 (s, 3H), 7.12–7.56 (m, 11H), 7.79 (br. s, 2H), 8.12 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, смесь CDCl₃–ДМСО-d₆), δ, м. д.: 20.9, 45.2, 101.6, 112.8, 115.5, 116.4, 120.6, 122.0, 124.0, 126.0, 126.4, 126.7, 128.3, 128.9, 129.1, 136.2, 136.9, 138.3, 154.0, 155.5, 158.9. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{25}H_{20}NO_2^+$ 366.1489, найдено 366.1495.

5-Метил-2-фенилфуоро[3,2-с]хинолин-4(5H)-он (72g)

Соединение **72g** было получено по общей методике A20. Светло-желтые кристаллы (45

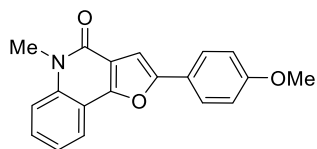


мг, 81%). Т. пл. 208–209 °С (Et₂O/гексан) (лит. т. пл.: 199–201 °С [141]). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.73 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.33–7.36 (m, 2H), 7.42–7.51 (m, 3H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.98–8.00

(m, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 29.3, 102.7, 112.8, 114.9, 117.0, 120.9, 122.1, 124.3, 128.4, 128.7, 129.2, 129.5, 137.9, 154.2, 155.3, 159.1. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_2^+$ 276.1019, найдено 276.1007. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [141].

5-Метил-2-(4-метоксифенил)фууро[3,2-с]хинолин-4(5H)-он (72h)

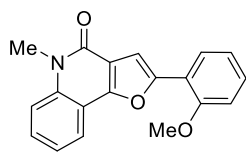
Соединение **72h** было получено по общей методике А20. Светло-желтые кристаллы (49 мг, 80%). Т. пл. 205–206 °С (Et_2O /гексан) (лит. т. пл.: 179–181 °С [141]).



ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.81 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 8.07 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 29.4, 55.4, 101.2, 113.1, 114.3, 115.0, 117.3, 120.9, 122.3, 122.6, 126.0, 129.1, 137.9, 154.0, 155.7, 159.4, 160.0. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3^+$ 306.1125, найдено 306.1140. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [141].

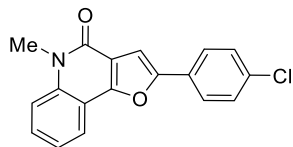
5-Метил-2-(2-метоксифенил)фууро[3,2-с]хинолин-4(5H)-он (72i)

Соединение **72i** было получено по общей методике А20. Светло-желтые кристаллы (50 мг, 82%). Т. пл. 212–213 °С (Et_2O /гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.80 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.01 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.10 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.31–7.36 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.51–7.55 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.8$ и 1.4 Гц, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.9$ и 0.9 Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 29.4, 55.4, 107.7, 111.0, 113.1, 115.0, 117.5, 118.7, 120.6, 121.2, 122.2, 126.2, 129.2, 129.3, 138.1, 151.9, 153.4, 156.1, 159.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ 306.1125, найдено 306.1139.



5-Метил-2-(4-хлорфенил)фууро[3,2-с]хинолин-4(5H)-он (72j)

Соединение **72j** было получено по общей методике А20. Светло-желтые кристаллы (50 мг, 81%). Т. пл. 258–260 °С (Et_2O /гексан) (лит. т. пл.: 198–200 °С [141]).



ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.83 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.58–7.62 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 8.10 (dd, $J = 7.8$ и 1.0 Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 29.5, 103.4, 113.0, 115.2, 117.2, 121.2, 122.4, 125.7, 128.2, 129.2, 129.6, 134.4, 138.3, 154.4, 154.6, 159.2. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}^{35}\text{ClNO}_2^+$ 310.0629, найдено 310.0644. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [141].

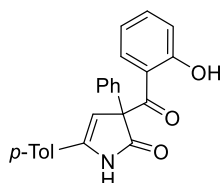
5.2.4 Реакции енолов 10–14 с азиринами

Синтез пирролин-2-онов 73 (общая методика A21)

4-Гидроксикумарин **10a** (0.2 ммоль), IPrCuCl (5 мг, 0.01 ммоль), азирин **2** (0.32 ммоль) и DCE (3.0 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С в течение 15–25 мин до полного исчезновения кумарина **10a** (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2), с последующей перекристаллизацией продуктов **73**.

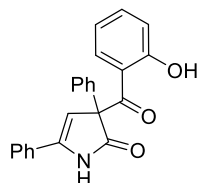
3-(2-Гидроксибензоил)-5-(4-метилфенил)-3-фенил-1,3-дигидро-2H-пиррол-2-он (73a)

Соединение **73a** было получено по общей методике A21. Бесцветные кристаллы (70 мг, 95%). Т. пл. 185–186 °С (Et₂O/EtOAc). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.34 (s, 3H), 6.38 (d, *J* = 1.8 Гц, 1H), 6.70–6.74 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.32–7.41 (m, 7H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 10.51 (br. s, 1H), 11.41 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.4, 72.3, 102.3, 118.4, 119.1, 119.9, 125.9, 126.9, 127.8, 128.2, 129.2, 129.8, 131.4, 135.8, 138.1, 139.9, 145.1, 161.3, 176.6, 199.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₂₀NO₃⁺ 370.1438, найдено 370.1446.



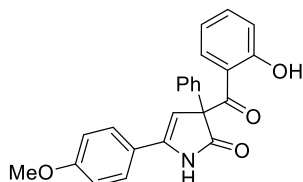
3-(2-Гидроксибензоил)-3,5-дифенил-1,3-дигидро-2H-пиррол-2-он (73b)

Соединение **73b** было получено по общей методике A21. Бесцветные кристаллы (52 мг, 73%). Т. пл. 162–163 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 6.46 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 6.73 (t, *J* = 7.4 Гц, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.30–7.48 (m, 10H), 7.81 (d, *J* = 6.6 Гц, 2H), 10.58 (br. s, 1H), 11.41 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 72.4, 103.3, 118.4, 119.1, 120.0, 125.9, 127.8, 128.2, 129.2 (2C), 129.6, 130.2, 131.4, 135.8, 138.0, 145.1, 161.3, 176.6, 199.6. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₃H₁₇NNaO₃⁺ 378.1101, найдено 378.1115.



3-(2-Гидроксибензоил)-5-(4-метоксифенил)-3-фенил-1,3-дигидро-2H-пиррол-2-он (73c)

Соединение **73c** было получено по общей методике A21. Бесцветные кристаллы (48 мг, 62%). Т. пл. 182–183 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3.80 (s, 3H), 6.28 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 6.71 (t, *J* = 7.3 Гц, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.37–7.41 (m,



6H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 10.48 (br. s, 1H), 11.44 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 55.8, 72.2, 101.0, 114.7, 118.4, 119.1, 119.8, 122.1, 127.5, 127.8, 128.2, 129.2, 131.5, 135.8, 138.2, 144.9, 160.8, 161.4, 176.7, 199.8. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$ 386.1387, найдено 386.1399.

3-(2-Гидроксибензоил)-5-(4-нитрофенил)-3-фенил-1,3-дигидро-2H-пиррол-2-он (73d)

Соединение **73d** было получено по общей методике A21. Бесцветные кристаллы (37 мг, 46%). Т. пл. 195–196 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.73 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.33–7.41 (m, 7H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 10.76 (br. s, 1H), 11.21 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 72.7, 108.1, 118.2, 119.1, 120.6, 124.4, 127.1, 127.8, 128.3, 129.2, 131.2, 135.6, 137.6, 143.3, 148.1, 160.7, 176.3, 199.0. HRMS-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^-$ вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5^-$ 399.0975, найдено 399.0966.

Синтез метил-(2-((3*aRS*,9*bRS*)-9*b*-гидрокси-2-(4-метилфенил)-5-оксо-3,4,5,9*b*-тетрагидро-3*aH*-пирроло[3,2-*c*]изохинолин-3*a*-ил)-1-(4-метилфенил)винил)карбамата (74)

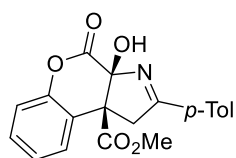
Енол **11** (44 мг, 0.2 ммоль), IPrCuCl (5 мг, 0.01 ммоль), азириин **2a** (42 мг, 0.32 ммоль) и MeOH (3.0 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С в течение 30 мин до полного исчезновения енола **11** (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2). Выход 31 мг (32%). Светло-желтое маслообразное вещество. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.28 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.37 (d, $J = 17.0$ Гц, 1H), 3.43 (d, $J = 17.0$ Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 5.49 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.45–7.49 (m, 1H), 7.65–7.68 (s, 1H), 7.79–7.81 (m, 3H), 7.93–7.95 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.17 (br. s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.7, 21.1, 50.9, 51.6, 78.5, 89.7, 115.4, 125.5, 126.1, 126.3, 127.0, 127.7, 127.8, 128.4, 129.2, 130.6, 132.3, 135.6, 137.1, 138.0, 141.4, 141.7, 154.3, 161.3, 175.1. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_4^+$ 504.1894, найдено 504.1897.

Синтез хроменопирролов 77 (общая методика A22)

3-Гидроксикумарин **12** (0.2 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 мг, 0.01 ммоль), азириин **2** (0.32 ммоль) и DCE (3.0 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С в течение 20–30 мин до полного исчезновения кумарина **12** (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/ EtOAc 2 : 1 – 1 : 2), с последующей перекристаллизацией продуктов **77**.

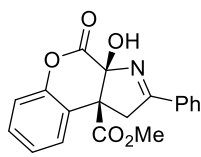
Метил-(3*aRS*,9*bRS*)-3*a*-гидрокси-2-(4-метилфенил)-4-оксо-3*a*,4-дигидрохромено[3,4-*b*]пиррол-9*b*(1*H*)-карбоксилат (77*a*)

Соединение **77a** было получено по общей методике A22. Бесцветные кристаллы (47 мг, 67%). Т. пл. 203–204 °С (Et_2O /гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д.: 2.32 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.02 и 3.88 (AB-кв, $J = 17.2$ Гц, 2H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.18 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.34 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д.: 21.6, 44.6, 53.2, 60.8, 95.5, 117.4, 122.7, 125.8, 128.3, 128.7, 129.8, 130.0, 130.7, 143.3, 150.3, 166.2, 169.7, 179.8. HRMS-ESI: $[\text{M-H}]^-$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}_5^-$ 350.1034, найдено 350.1039.



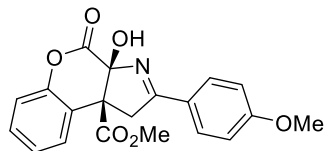
Метил-(3*aRS*,9*bRS*)-3*a*-гидрокси-4-оксо-2-фенил-3*a*,4-дигидрохромено[3,4-*b*]пиррол-9*b*(1*H*)-карбоксилат (77*b*)

Соединение **77b** было получено по общей методике A22. Бесцветные кристаллы (47 мг, 70%). Т. пл. 171–172 °С (Et_2O /гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д.: 3.60 (s, 3H), 3.93 и 4.08 (AB-кв, $J = 17.3$ Гц, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.2$ и 1.0 Гц, 1H), 7.19 (td, $J = 7.6$ и 1.1 Гц, 1H), 7.33–7.37 (m, 1H), 7.44–7.49 (m, 3H), 7.55 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.89–7.91 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д.: 44.7, 53.3, 60.9, 95.5, 117.4, 122.6, 125.8, 128.3, 128.7, 129.3, 130.7, 132.6, 133.0, 150.3, 166.1, 169.7, 180.1. HRMS-ESI: $[\text{M+H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_5^+$ 338.1023, найдено 338.1039.



Метил-(3a*RS*,9b*RS*)-3a-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-4-оксо-3a,4-дигидрохромено[3,4-*b*]пиррол-9b(1*H*)-карбоксилат (77c)

Соединение **77c** было получено по общей методике А22. Бесцветные кристаллы (44 мг,



60%). Т. пл. 199–200 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.59 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.00 и 3.88 (AB-*q*, *J* = 17.1 Гц, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.4

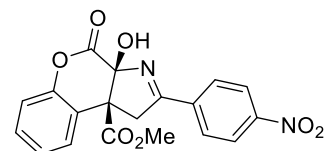
Гц, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H).

ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 44.5, 53.2, 55.9, 60.9, 95.4, 114.6, 117.4, 122.8, 125.3, 125.7, 128.3, 130.6, 130.7, 150.3, 163.1, 166.3, 169.8, 179.2. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₀H₁₈NO₆⁺ 368.1129, найдено 368.1138.

Параметры рентгеноструктурного анализа: C₂₀H_{17.444}NO_{6.222} (*M* = 371.34 г/моль): кристаллическая система моноклинная, пространственная группа P2₁/c (no. 14), *a* = 18.9991(6) Å, *b* = 11.0188(2) Å, *c* = 17.6331(7) Å, β = 107.678(4)°, *V* = 3517.1(2) Å³, *Z* = 8, *T* = 100.01(10) К, μ(CuKα) = 0.881 мм⁻¹, *D*_{calc} = 1.403 г/см³, 12891 отражений (9.396° ≤ 2θ ≤ 144.988°), 6683 независимых (*R*_{int} = 0.0310, *R*_{sigma} = 0.0355). Итоговое *R*₁ 0.0410 (*I* > 2σ(*I*)) и *wR*₂ 0.1340 (все значения).

Метил-(3a*RS*,9b*RS*)-3a-гидрокси-2-(4-нитрофенил)-4-оксо-3a,4-дигидрохромено[3,4-*b*]пиррол-9b(1*H*)-карбоксилат (77d)

Соединение **77d** было получено по общей методике А22. Бесцветные кристаллы (47 мг,



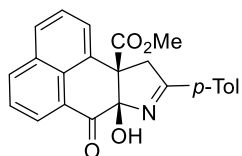
62%). Т. пл. 190–191 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.62 (s, 3H), 4.17 и 4.00 (AB-*q*, *J* = 17.5 Гц, 2H), 7.14 (dd, *J* = 8.2 и 1.0 Гц, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.7 и 1.1 Гц, 1H), 7.35–7.39

(m, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.8 и 1.3 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.9 Гц, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.9

Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 45.1, 53.4, 61.0, 95.6, 117.5, 122.2, 124.3, 125.9, 128.4, 130.1, 130.9, 138.0, 150.1, 150.2, 165.8, 169.5, 178.9. HRMS-ESI: [M-H]⁻ вычислено для C₁₉H₁₃N₂O₇⁻ 381.0728, найдено 381.0720.

Синтез метил-(7*aRS*,10*aRS*)-7*a*-гидрокси-9-(4-метилфенил)-7-оксо-7*a*,10-дигидронафто[1,8-*ef*]индол-10*a*(7*H*)-карбоксилата (78)

Енол **13** (51 мг, 0.2 ммоль), Cu(hfacac)₂ (5 мг, 0.01 ммоль), азирин **2a** (42 мг, 0.32 ммоль)

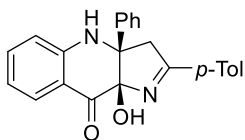


и DCE (3.0 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С в течение 2.5 ч до полного исчезновения енола **13** (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном

давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2). Желтые кристаллы (не выделен в чистом виде, выход 60%). ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 2.28 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.93 (d, *J* = 16.9 Гц, 1H), 4.25 (d, *J* = 16.9 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.55–7.58 (m, 1H), 7.64–7.71 (m, 4H), 7.84–7.87 (m, 1H), 8.17–8.19 (m, 1H), 8.31 (dd, *J* = 7.2 и 1.2 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 21.4, 46.5, 52.5, 64.1, 98.1, 126.3, 126.9, 127.2, 127.3 (2C), 128.1, 128.3, 129.3, 130.4, 130.6, 133.0, 133.6, 135.0, 142.3, 170.6, 178.2, 193.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₂₀NO₄⁺ 386.1387, найдено 386.1387.

Синтез (3*aRS*,9*aSR*)-9*a*-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-3*a*-фенил-3,3*a*,4,9*a*-тетрагидро-9*H*-пирроло[3,2-*b*]хинолин-9-она (79)

Енол **14** (47 мг, 0.2 ммоль), Cu(hfacac)₂ (5 мг, 0.01 ммоль), азирин **2a** (42 мг, 0.32 ммоль)



и DCE (3.0 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С в течение 40 мин до полного исчезновения енола **14** (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при

пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2), с последующей перекристаллизацией продукта **79**. Бесцветные кристаллы (66 мг, 89%). Т. пл. 191–192 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.44 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 16.5 Гц, 1H), 3.68 (d, *J* = 16.5 Гц, 1H), 3.94 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 6.77 (t, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.28–7.40 (m, 6H), 7.51 (br. s, 2H), 7.81–7.83 (m, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.6, 51.6, 83.0, 94.7, 112.4, 114.4, 117.6, 126.5, 128.1 (3C), 128.4, 129.3, 130.7, 136.8, 139.4, 142.2, 149.8, 177.0, 195.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₂₁N₂O₂⁺ 369.1598, найдено 369.1597.

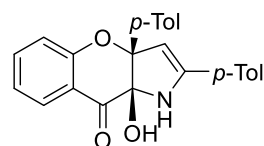
5.2.5 Реакции 3-гидроксихроменона **15** и 3-гидрокси-1,4-нафтохинона **16** с азиринами

Синтез хроменопирролов **80** (общая методика A23)

Хроменон **15** (0.2 ммоль), $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ (10 мг, 0.02 ммоль), азирин **2** (0.32 ммоль) и DCE (3.0 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 60 °С в течение 8–12 ч до полного исчезновения к хроменона **15** (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2), с последующей перекристаллизацией продуктов **80**.

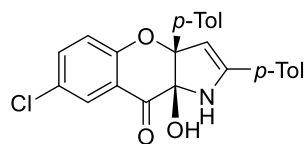
(3*aRS*,9*aSR*)-9*a*-Гидрокси-2,3*a*-ди(4-метилфенил)-3*a*,9*a*-дигидрохромено[3,2-*b*]пиррол-9(1*H*)-он (**80a**)

Соединение **80a** было получено по общей методике A23. Светло-желтое маслообразное вещество (32 мг, 42%). ЯМР ^1H (400 МГц, смесь CDCl_3 – DMCO-d_6), δ , м. д.: 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 5.59 (d, $J = 1.6$ Гц, 1H), 6.58 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.30 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.34–7.36 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 10.27 (br. s, 1H), 11.95 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, смесь CDCl_3 – DMCO-d_6), δ , м. д.: 20.0, 20.2, 70.5, 100.1, 116.5, 117.4, 117.5, 124.3, 125.4, 125.7, 128.3, 128.7, 130.7, 133.6, 134.8, 136.5, 138.6, 144.6, 162.4, 175.7, 198.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3^+$ 406.1414, найдено 406.1416.



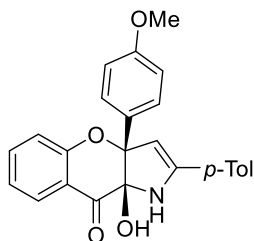
(3*aRS*,9*aSR*)-9*a*-Гидрокси-2,3*a*-ди(4-метилфенил)-7-хлор-3*a*,9*a*-дигидрохромено[3,2-*b*]пиррол-9(1*H*)-он (**80b**)

Соединение **80b** было получено по общей методике A23. Бесцветные кристаллы (37 мг, 44%). Т. пл. 185–187 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, смесь CDCl_3 – DMCO-d_6), δ , м. д.: 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 5.85 (d, $J = 1.5$ Гц, 1H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.12–7.17 (m, 5H), 7.22–7.25 (m, 3H), 7.32 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.53–7.55 (m, 2H), 10.28 (s, 1H), 11.87 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, смесь CDCl_3 – DMCO-d_6), δ , м. д.: 20.3, 20.5, 70.7, 99.9, 117.6, 119.6, 122.0, 124.7, 125.6, 126.0, 128.6, 129.2, 129.9, 133.4, 135.0, 137.2, 139.1, 145.3, 161.2, 175.8, 198.0. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}^{35}\text{ClNNaO}_3^+$ 440.1024, найдено 440.1028.



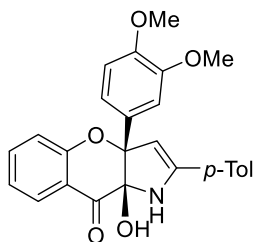
(3a*RS*,9a*SR*)-9a-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-3a-(4-метоксифенил)-3a,9a-дигидрохромено[3,2-*b*]пиррол-9(1*H*)-он (80с)

Соединение **80с** было получено по общей методике А23. Бесцветные кристаллы (31 мг, 39%). Т. пл. 192–193 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 2.30 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.86 (s, 1H), 6.58–6.60 (m, 1H), 6.82–6.88 (m, 3H), 7.14–7.16 (m, 2H), 7.26–7.28 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.51–7.53 (m, 2H), 10.18 (s, 1H), 12.01 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 20.6, 54.5, 70.5, 100.4, 113.8, 116.8, 117.7, 118.0, 124.7, 125.7, 127.3, 128.7, 129.0, 131.0, 135.2, 139.1, 145.0, 158.6, 162.9, 176.5, 199.1. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₅H₂₁NNaO₄⁺ 422.1363, найдено 422.1368.



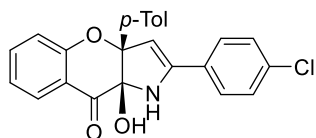
(3a*RS*,9a*SR*)-9a-Гидрокси-3a-(3,4-диметоксифенил)-2-(4-метилфенил)-3a,9a-дигидрохромено[3,2-*b*]пиррол-9(1*H*)-он (80d)

Соединение **80d** было получено по общей методике А23. Светло-желтое маслообразное вещество (34 мг, 40%). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.41 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.66 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 6.98–7.00 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 8.3 и 1.7 Гц, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.48–7.50 (m, 3H), 8.86 (s, 1H), 12.05 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.4, 55.8, 56.1, 71.7, 102.0, 110.4, 111.6, 117.7, 118.5, 118.9, 119.4, 125.2, 126.2, 129.6 (2C), 131.5, 136.0, 140.4, 144.8, 149.2, 149.6, 163.8, 177.4, 199.1. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₆H₂₃NNaO₅⁺ 452.1468, найдено 452.1472.



(3a*RS*,9a*SR*)-9a-Гидрокси-3a-(4-метилфенил)-2-(4-хлорфенил)-3a,9a-дигидрохромено[3,2-*b*]пиррол-9(1*H*)-он (80е)

Соединение **80е** было получено по общей методике А23. Бесцветные кристаллы (37 мг, 46%). Т. пл. 199–200 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 2.50 (s, 3H), 6.33 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.3 Гц, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.34–7.38 (m, 1H), 7.40–7.45 (m, 3H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 10.51 (br. s, 1H), 11.62 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 21.0, 71.8, 103.6, 118.4, 118.7, 118.8, 127.2, 127.5, 128.3, 129.0, 129.7, 131.7, 134.7, 134.9, 135.9, 137.4,



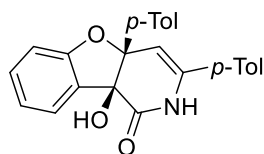
144.2, 162.3, 176.5, 199.6. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{24}H_{18}^{35}ClNNaO_3^+$ 426.0867, найдено 426.0863.

Синтез бензофуоропиридинов **81** (общая методика **A24**)

Хроменон **15** (0.2 ммоль), $Cu(hfacac)_2$ (10 мг, 0.02 ммоль), азириин **2** (0.32 ммоль) и DCE (3.0 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С в течение 2–4 ч до полного исчезновения к хроменону **15** (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2), с последующей перекристаллизацией продуктов **81**.

(4*aRS*,9*bRS*)-9*b*-Гидрокси-3,4*a*-ди(4-метилфенил)-4*a*,9*b*-дигидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (**81a**)

Соединение **81a** было получено по общей методике A24. Бесцветные кристаллы (54 мг,



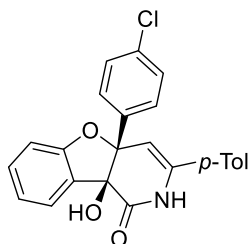
70%). Т. пл. 192–194 °С (EtOAc/Et₂O). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 5.28 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.19–7.24 (m,

3H), 7.29–7.34 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 10.02 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 21.2 (2C), 79.7, 95.5, 106.2, 111.1, 121.5, 124.4, 126.1, 126.8, 128.9, 129.5, 130.8, 131.1, 131.4, 135.4, 137.3, 137.8, 139.3, 159.2, 171.3. ЯМР ¹⁵N из HMBC ¹H-¹⁵N (400 МГц, смесь CDCl₃-ДМСО-*d*₆), δ ¹⁵N, м. д.: 126. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{25}H_{21}NNaO_3^+$ 406.1414, найдено 406.1422.

Параметры рентгеноструктурного анализа: $C_{25}H_{21}NO_3$ (*M* = 383.43 г/моль): кристаллическая система моноклинная, пространственная группа $P2_1/c$ (но. 14), *a* = 13.5293(3) Å, *b* = 10.2283(2) Å, *c* = 14.7927(3) Å, β = 108.248(2)°, *V* = 1944.09(7) Å³, *Z* = 4, *T* = 99.98(10) К, μ(CuKα) = 0.688 мм⁻¹, *D*_{calc} = 1.310 г/см³, 12989 отражений (6.88° ≤ 2θ ≤ 124.96°), 3098 независимых (*R*_{int} = 0.0552, *R*_{sigma} = 0.0414). Итоговое *R*₁ 0.0416 (*I* > 2σ(*I*)) и *wR*₂ 0.1157 (все значения).

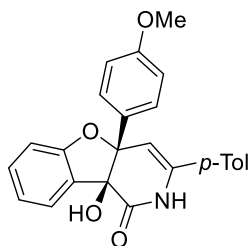
(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-3-(4-метилфенил)-4a-(4-хлорфенил)-4a,9b-дигидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (81b)

Соединение **81b** было получено по общей методике A24. Бесцветные кристаллы (57 мг, 71%). Т. пл. 178–180°C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.38 (s, 3H), 4.18 (br. s, 1H), 5.45 (s, 1H), 6.99–7.07 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.30–7.42 (m, 6H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 8.17 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.2, 80.1, 93.9, 106.7, 111.2, 121.8, 123.7, 125.1, 128.1, 128.4, 129.3, 129.6, 130.2, 131.4, 134.3, 135.4, 136.9, 140.2, 159.0, 171.4. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₄H₁₈³⁵ClNNaO₃⁺ 426.0867, найдено 426.0873.



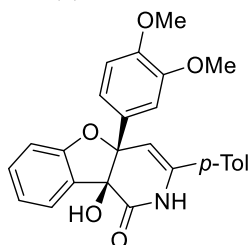
(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-3-(4-метилфенил)-4a-(4-метоксифенил)-4a,9b-дигидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (81c)

Соединение **81c** было получено по общей методике A24. Бесцветные кристаллы (32 мг, 40%). Т. пл. 152–153°C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.37 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.96–7.05 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 7.4 Гц, 2H), 7.28–7.37 (m, 4H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.82 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.2, 55.2, 80.2, 94.3, 107.4, 111.1, 113.7, 121.7, 123.8, 125.1, 127.9, 128.5, 129.6, 129.7, 130.5, 131.3, 136.4, 140.0, 159.2, 159.6, 171.4. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₅H₂₁NNaO₃⁺ 422.1363, найдено 422.1376.



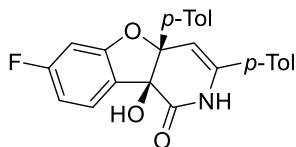
(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-4a-(3,4-диметоксифенил)-3-(4-метилфенил)-4a,9b-дигидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (81d)

Соединение **81d** было получено по общей методике A24. Бесцветные кристаллы (39 мг, 45%). Т. пл. 109–110°C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.37 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 4.10 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.90–6.92 (m, 1H), 7.00–7.02 (m, 1H), 7.06–7.10 (m, 2H), 7.19–7.23 (m, 3H), 7.28–7.35 (m, 4H), 8.21 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.1, 55.8, 55.9, 80.2, 94.4, 107.4, 110.3, 110.7, 111.2, 118.9, 121.7, 123.7, 125.1, 128.9, 129.5, 129.6, 130.4, 131.2, 136.6, 140.0, 148.8, 149.1, 159.2, 171.6. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₆H₂₃NNaO₅⁺ 452.1468, найдено 452.1470.



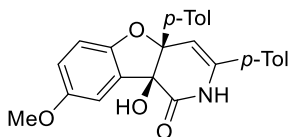
(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-3,4a-ди(4-метилфенил)-7-фтор-4a,9b-дигидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (81f)

Соединение **81f** было получено по общей методике А24. Бесцветные кристаллы (63 мг, 78%). Т. пл. 214–215°C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 5.20 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.61–6.70 (m, 2H), 7.10–7.15 (m, 4H), 7.19–7.23 (m, 1H), 7.33–7.35 (m, 4H), 9.88 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 21.1 (2C), 79.0, 96.7, 99.0 (d, *J* = 26.5 Гц), 105.8, 107.9 (d, *J* = 23.2 Гц), 125.1 (d, *J* = 10.9 Гц), 125.9, 126.6, 127.1 (d, *J* = 1.9 Гц), 128.6, 129.2, 130.7, 134.6, 137.3, 137.9, 139.2, 160.5 (d, *J* = 13.4 Гц), 164.4 (d, *J* = 245.7 Гц), 170.9. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₅H₂₀FNNaO₃⁺ 424.1319, найдено 424.1320.



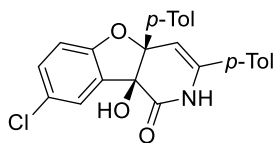
(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-3,4a-ди(4-метилфенил)-8-метокси-4a,9b-дигидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (81g)

Соединение **81g** было получено по общей методике А24. Бесцветные кристаллы (52 мг, 63%). Т. пл. 132–134°C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.96 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.87–6.97 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.61 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.2 (2C), 56.0, 80.3, 94.5, 107.8, 108.5, 111.5, 117.7, 125.0, 126.4, 129.0, 129.7, 129.8, 130.5, 133.8, 136.2, 138.2, 140.0, 153.3, 154.9, 171.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₆H₂₃NNaO₄⁺ 436.1519, найдено 436.1523.



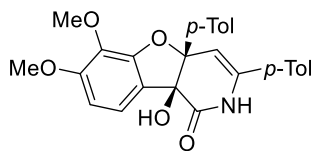
(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-3,4a-ди(4-метилфенил)-8-хлор-4a,9b-дигидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (81h)

Соединение **81h** было получено по общей методике А24. Бесцветные кристаллы (38 мг, 45%). Т. пл. 194–195°C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.38 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.07 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.21–7.25 (m, 3H), 7.27–7.31 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.90 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.2 (2C), 80.0, 95.3, 107.1, 112.3, 123.9, 125.1, 126.3, 126.4, 129.1, 129.7, 130.3, 131.2 (2C), 133.2, 136.6, 138.4, 140.2, 157.8, 170.8. HRMS-ESI: [M–H][–] вычислено для C₂₅H₁₉³⁵ClNO₃[–] 416.1059, найдено 416.1054.



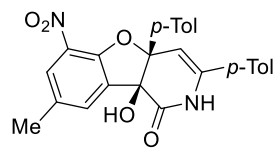
(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-3,4а-ди(4-метилфенил)-6,7-диметокси-4а,9b-дигидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (81i)

Соединение **81i** было получено по общей методике А24. Бесцветные кристаллы (63 мг, 71%). Т. пл. 118–119°C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.37 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 5.50 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Гц, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.3 Гц, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.5 Гц, 2H), 7.88 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.2 (2C), 56.4, 60.7, 79.9, 95.8, 105.8, 107.3, 117.4, 124.3, 125.1, 126.4, 129.0, 129.6, 130.5, 133.7, 134.3, 136.3, 138.2, 140.0, 151.0, 154.3, 171.4. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₇H₂₅NNaO₅⁺ 466.1625, найдено 466.1635.



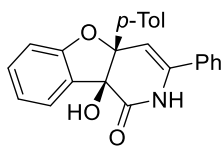
(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-8-метил-3,4а-ди(4-метилфенил)-6-нитро-4а,9b-дигидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (81j)

Соединение **81j** было получено по общей методике А24. Бесцветные кристаллы (21 мг, 24%). Т. пл. 185–186°C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.38–2.41 (m, 9H), 4.12 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.26–7.28 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.40 (br. s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.71 (br. s, 1H), 7.96 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 20.5, 21.2 (2C), 79.1, 97.4, 106.5, 125.0, 126.4, 126.8, 129.2, 129.8, 129.9, 130.6, 132.0, 132.3, 133.5, 134.5, 136.6, 138.7, 140.6, 152.0, 170.5. HRMS-ESI: [M-H]⁻ вычислено для C₂₆H₂₁N₂O₅⁻ 441.1456, найдено 441.1464.



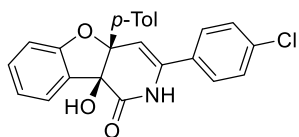
(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-4а-(4-метилфенил)-3-фенил-4а,9b-дигидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (81k)

Соединение **81k** было получено по общей методике А24. Бесцветные кристаллы (48 мг, 65%). Т. пл. 196–197 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.43 (s, 3H), 4.15 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 7.03–7.09 (m, 2H), 7.28–7.54 (m, 11H), 8.28 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.2, 80.1, 94.4, 108.2, 111.2, 121.7, 123.7, 125.3, 126.4, 128.9, 129.0, 129.5, 129.7, 131.3, 133.3, 133.6, 136.5, 138.2, 159.2, 171.6. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₄H₁₉NNaO₃⁺ 392.1257, найдено 392.1245.



(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-4a-(4-метилфенил)-3-(4-хлорфенил)-4a,9b-дигидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (81l)

Соединение **81l** было получено по общей методике А24. Бесцветные кристаллы (55 мг,

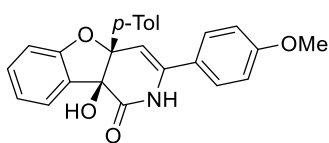


68%). Т. пл. 222–223 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 2.32 (s, 3H), 5.27 (d, *J* = 1.3 Гц, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.90–6.96 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.23–7.26 (m, 2H),

7.30–7.35 (m, 4H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 10.03 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 21.1, 79.6, 95.1, 107.4, 110.8, 121.3, 124.2, 126.7, 127.8, 128.6 (2C), 130.8, 131.0, 132.3, 134.5, 134.8, 136.8, 137.2, 159.1, 171.1. HRMS-ESI: [M-H]⁻ вычислено для C₂₄H₁₇³⁵ClNO₃⁻ 402.0902, найдено 402.0900.

(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-4a-(4-метилфенил)-3-(4-метоксифенил)-4a,9b-дигидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (81m)

Соединение **81m** было получено по общей методике А24. Бесцветные кристаллы (58 мг,

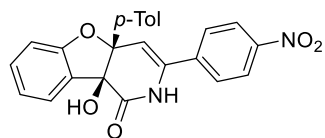


73%). Т. пл. 96–98 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.41 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.08 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 6.99–7.02 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.26–7.29 (m,

2H), 7.32–7.40 (m, 4H), 7.51 (d, *J* = 7.5 Гц, 2H), 8.12 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.2, 55.3, 80.1, 94.5, 106.7, 111.2, 114.3, 121.6, 123.7, 125.7, 126.4, 126.6, 129.0, 129.6, 131.3, 133.8, 136.1, 138.2, 159.2, 160.7, 171.6. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₅H₂₁NNaO₄⁺ 422.1363, найдено 422.1366.

(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Гидрокси-4a-(4-метилфенил)-3-(4-нитрофенил)-4a,9b-дигидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (81n)

Соединение **81n** было получено по общей методике А24. Бесцветные кристаллы (66 мг,

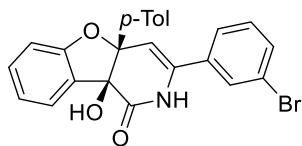


80%). Т. пл. 136–138 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 2.31 (s, 3H), 5.44–5.46 (m, 2H), 6.89–6.94 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.23–7.26 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1

Гц, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.9 Гц, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.9 Гц, 2H), 10.17 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 21.1, 79.7, 94.7, 110.2, 110.8, 121.4, 123.6, 124.1, 126.5, 127.1, 128.7, 130.4, 130.9, 134.2, 136.2, 137.5, 139.7, 147.8, 159.1, 171.1. HRMS-ESI: [M-H]⁻ вычислено для C₂₄H₁₇N₂O₅⁻ 413.1143, найдено 413.1152.

(4a*RS*,9b*RS*)-3-(3-Бромфенил)-9b-гидрокси-4a-(4-метилфенил)-4a,9b-дигидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (81o)

Соединение **81o** было получено по общей методике A24. Бесцветные кристаллы (75 мг, 84%). Т. пл. 115–117 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 2.32 (s, 3H), 5.27 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 6.92 (br. s, 2H), 7.15–7.25 (m, 5H), 7.37–7.38 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 9.99 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 21.1, 79.7, 94.7, 108.2, 110.7, 121.3, 122.3, 124.0, 124.8, 126.5, 128.6, 128.8, 130.2, 130.6, 130.8, 132.0, 134.4, 135.8, 136.5, 137.4, 159.1, 171.1. HRMS-ESI: [M-H]⁻ вычислено для C₂₄H₁₇⁷⁹BrNO₃⁻ 446.0397, найдено 446.0376.

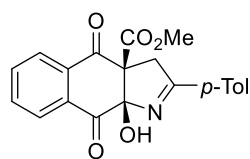


Синтез бензо[*f*]индолов **83 (общая методика A25)**

Енол **16** (0.2 ммоль), IPrCuCl (5 мг, 0.01 ммоль), азириин **2** (0.32 ммоль) и DCE (3.0 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С в течение 25–35 мин до полного исчезновения к енола **16** (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2), с последующей перекристаллизацией продуктов **83**.

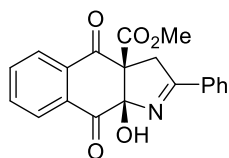
Метил-(3a*RS*,9a*SR*)-9a-гидрокси-2-(4-метилфенил)-4,9-диоксо-3,4,9,9a-тетрагидро-3a*H*-бензо[*f*]индол-3a-карбоксилат (83a)

Соединение **83a** было получено по общей методике A25. Бесцветные кристаллы (25 мг, 35%). Т. пл. 135–137 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.39 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.99 и 4.17 (AB-*q*, *J* = 17.5 Гц, 2H), 5.04 (br. s, 1H), 7.20–7.22 (m, 2H), 7.75–7.88 (m, 4H), 8.10–8.12 (m, 1H), 8.26–8.29 (m, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.6, 42.5, 53.2, 70.4, 98.5, 128.0, 128.1, 128.5, 129.3, 129.7, 132.7, 134.5, 135.0, 135.2, 143.2, 166.2, 179.7, 191.7, 193.1. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₁H₁₇NNaO₅⁺ 386.0999, найдено 386.1006.



Метил-(3a*RS*,9a*SR*)-9a-гидрокси-4,9-диоксо-2-фенил-3,4,9,9a-тетрагидро-3a*H*-бензо[*f*]индол-3a-карбоксилат (83b)

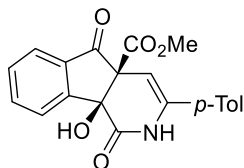
Соединение **83b** было получено по общей методике A25. Бесцветные кристаллы (16 мг, 23%). Т. пл. 156–157 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.71 (s, 3H), 4.01 и 4.20 (AB-*q*, *J* = 17.5 Гц, 2H), 5.03 (s, 1H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.48–7.52 (m, 1H), 7.79–7.88 (m, 4H), 8.12 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H),



8.28 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 42.5, 53.3, 70.4, 95.5, 128.0, 128.1, 128.5, 128.6, 132.4, 132.5, 132.7, 134.5, 135.0, 135.3, 166.1, 179.8, 191.6, 193.0. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NNaO}_5^+$ 372.0842, найдено 372.0838.

Синтез метил-(4a*RS*,9b*RS*)-9b-гидрокси-3-(4-метилфенил)-1,5-диоксо-1,2,5,9b-тетрагидро-4a*H*-индено[1,2-*c*]пиридин-4a-карбоксилата (84)

Енол **16** (46 мг, 0.2 ммоль), $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (2.6 мг, 0.01 ммоль), азириин **2** (42 мг, 0.32 ммоль) и



DCE (3.0 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С в течение 30 мин до полного исчезновения к енола **16** (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при

пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/ЕтОAc 2 : 1 – 1 : 2), с последующей перекристаллизацией продукта **84**. Бесцветные кристаллы (46 мг, 64%). Т. пл. 90–95 °С (CHCl_3). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.35 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.78 (br. s, 1H), 5.34 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.28–7.30 (m, 2H), 7.56–7.60 (m, 1H), 7.70–7.77 (m, 2H), 7.89 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.1, 52.8, 66.4, 76.1, 99.4, 124.8, 125.0, 125.2, 129.6, 130.5, 130.8, 134.1, 136.3, 137.2, 140.0, 151.4, 167.9, 170.5, 196.7. ЯМР ^{15}N из НМBC $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ (400 МГц, CDCl_3), δ ^{15}N , м. д.: 135. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NNaO}_5^+$ 386.0999, найдено 386.1002.

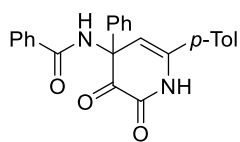
5.2.6 Реакции 1,3-оксазин-6-онов 17 с азиринами

Синтез пиридиндионов 86 (общая методика А26)

Оксазин **17** (0.2 ммоль), $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ (5 мг, 0.01 ммоль), азириин **2** (0.32 ммоль) и DCE (3.0 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С в течение 30–90 мин до полного исчезновения оксазина **17** (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/ЕтОAc 2 : 1 – 1 : 2), с последующей перекристаллизацией продуктов **86**.

***N*-(6-(4-Метилфенил)-2,3-диоксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)бензамид (86a)**

Соединение **86a** было получено по общей методике А26. Желтые кристаллы (59 мг, 74%).

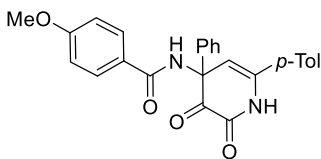


Т. пл. 184–185 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.35 (s, 3H), 5.50 (d, *J* = 2.3 Гц, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.41–7.44 (m, 1H), 7.47–7.51 (m, 4H), 7.56–7.59 (m, 3H), 7.67–7.69 (m, 2H), 7.97–7.99

(m, 2H), 9.74 (s, 1H), 10.64 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.3, 65.4, 107.5, 126.5, 128.0, 128.5, 128.8, 129.2, 129.3, 129.6, 131.5, 132.5 (2C), 136.6, 136.7, 139.3, 156.4, 167.4, 186.5. ЯМР ¹⁵N из HMBC ¹H-¹⁵N (400 МГц, ДМСО-d₆), δ ¹⁵N, м. д.: 135. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₅H₂₀N₂NaO₃⁺ 419.1366, найдено 419.1366.

***N*-(6-(4-Метилфенил)-2,3-диоксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-4-метоксибензамид (86b)**

Соединение **86b** было получено по общей методике А26. Желтые кристаллы (60 мг, 71%).

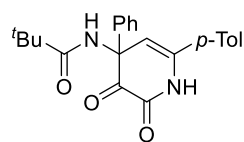


Т. пл. 198–200 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.35 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Гц, 2H), 7.40–7.44 (m, 2H), 7.51–7.59

(m, 5H), 7.95 (d, *J* = 7.4 Гц, 2H), 9.50 (s, 1H), 10.50 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, смесь CDCl₃–ДМСО-d₆), δ, м. д.: 21.2, 55.5, 64.8, 107.6, 114.3, 126.2, 127.9, 128.3, 128.4, 129.2, 129.3, 131.5, 132.0, 132.6, 136.3, 139.0, 156.5, 160.1, 167.1, 186.5. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₆H₂₂N₂NaO₄⁺ 449.1472, найдено 449.1468.

***N*-(6-(4-Метилфенил)-2,3-диоксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)пиваламид (86c)**

Соединение **86c** было получено по общей методике А26. Желтые кристаллы (62 мг, 82%).

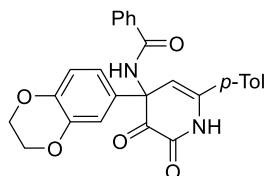


Т. пл. 195–197 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–ДМСО-d₆), δ, м. д.: 1.17 (s, 9H), 5.43 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.30–7.36 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.3 Гц, 2H), 7.67 (s, 1H), 9.86

(s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, смесь CDCl₃–ДМСО-d₆), δ, м. д.: 20.4, 26.5, 37.3, 64.1, 105.7, 125.2, 126.5, 128.1, 128.2, 128.5, 130.5, 135.6, 135.8, 138.5, 155.5, 177.4, 185.7. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₃H₂₄N₂NaO₃⁺ 399.1679, найдено 399.1678.

***N*-(4-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-6-(4-метилфенил)-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)бензамид (86d)**

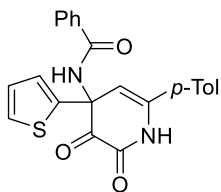
Соединение **86d** было получено по общей методике А26. Желтые кристаллы (77 мг, 85%).



Т. пл. 140–142°C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.39 (s, 3H), 4.24–4.26 (m, 4H), 5.85 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.31–7.41 (m, 5H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.1 Гц, 2H), 8.36 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.2, 64.1, 64.5, 66.0, 106.4, 116.8, 117.3, 120.8, 125.3, 125.7, 127.1, 129.4, 129.7, 130.7, 135.1, 135.9, 140.0, 143.3, 147.0, 156.0, 165.8, 186.9. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₇H₂₂N₂NaO₅⁺ 477.1421, найдено 477.1417.

***N*-(6-(4-Метилфенил)-2,3-диоксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)бензамид (86e)**

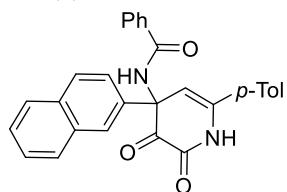
Соединение **86e** было получено по общей методике А26. Желтые кристаллы (67 мг, 83%).



Т. пл. 144–145°C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 2.51 (s, 3H), 5.45 (d, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.06–7.09 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.37–7.43 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.59 (d, *J* = 4.8 Гц, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H), 7.97–7.98 (m, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.47 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, смесь CDCl₃–DMCO-d₆), δ, м. д.: 21.2, 65.2, 107.0, 126.2, 127.9, 128.0, 128.9, 129.0, 129.3, 130.2, 131.3, 131.5, 136.3, 136.6, 137.5, 139.1, 156.2, 162.1, 186.4. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₃H₁₈N₂NaO₃S⁺ 425.0930, найдено 425.0951.

***N*-(6-(4-Метилфенил)-4-(нафталин-2-ил)-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)бензамид (86f)**

Соединение **86f** было получено по общей методике А26. Желтые кристаллы (68 мг, 76%).



Т. пл. 142–144°C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.38 (s, 3H), 5.92 (s, 1H), 7.23–7.25 (m, 2H), 7.39–7.41 (m, 3H), 7.49–7.59 (m, 4H), 7.69–7.71 (m, 3H), 7.85–7.91 (m, 4H), 8.36–8.38 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.2, 66.1, 106.2, 123.5, 125.3, 126.8, 127.2, 127.7, 127.9, 128.2, 128.5, 129.0, 129.4 (2C), 129.6, 129.7, 130.7, 132.4, 134.9, 135.1, 136.0, 140.0, 156.0, 166.6, 186.8. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₉H₂₂N₂NaO₃⁺ 469.1523, найдено 469.1523.

5.2.7 Реакции бензофуранов **18**, бензотиофена **19**, индолов **20,21** с азиринами

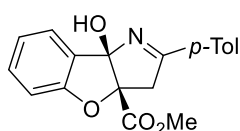
Синтез бензофууро[3,2-*b*]пирролов **90** (общая методика A27)

Бензофуран **18** (0.2 ммоль), IPrCuCl (0.01 ммоль), азирин **2** (0.32 ммоль), и MeOH (2 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С в течение 5–15 мин до полного исчезновения бензофурана **18** (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 4 : 1 – 1 : 2), с последующей перекристаллизацией продуктов **90**.

Метил-(3*aRS*,8*bSR*)-8*b*-гидрокси-2-(4-метилфенил)-3,8*b*-дигидро-3*aH*-бензофууро[3,2-*b*]пиррол-3*a*-карбоксилат (**90a**)

Соединение **90a** (14 мг, 21%) и соединение **91a** (40 мг, 60%) были получены по общей методике A27 из бензофурана **18a**, азирина **2a**, и IPrCuCl, время реакции 15 мин.

Соединение **90a**. Светло-желтые кристаллы. $R_f = 0.40$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 177–

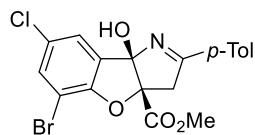


179 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.36 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 18.8$ Гц, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.07 (d, $J = 18.8$ Гц, 1H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.99–7.02 (m, 1H), 7.25–7.50 (m, 4H), 7.48–7.50 (m, 1H), 7.77–

7.79 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 21.0, 45.5, 52.4, 95.1, 110.3, 114.2, 121.3, 124.9, 128.1, 129.2, 130.0, 130.4 (2C), 141.7, 159.0, 169.0, 170.2. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для C₁₉H₁₇NNaO₄⁺ 346.1050, найдено 346.1056.

Метил-(3*aRS*,8*bSR*)-5-бром-8*b*-гидрокси-2-(4-метилфенил)-7-хлор-3,8*b*-дигидро-3*aH*-бензофууро[3,2-*b*]пиррол-3*a*-карбоксилат (**90b**)

Соединение **90a** было получено по общей методике A27 из бензофурана **18q**, азирина **2a**,



и IPrCuCl, время реакции 5 мин. Светло-желтые кристаллы (81 мг, 93%). $R_f = 0.63$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 172–173 °С (Et₂O/гексан).

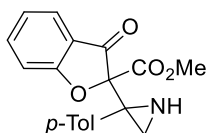
ЯМР ¹H (400 МГц, смесь ДМСО-*d*₆/CDCl₃), δ, м. д.: 2.33 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 18.5$ Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.17 (d, $J = 18.5$ Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, смесь ДМСО-*d*₆/CDCl₃), δ, м. д.: 21.1, 45.3, 52.6, 96.0, 102.9, 114.3, 123.9, 126.6, 128.0, 128.9, 129.5, 130.2, 132.3, 142.1, 155.1, 168.3, 171.6. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для C₁₉H₁₅⁷⁹Br³⁵ClNNaO₄⁺ 457.9765, найдено 457.9749.

Синтез азиридинов **91a–zi** (общая методика **A28**)

Бензофуран **18** (0.2 ммоль), Ni(hfacac)₂ (0.01 ммоль) (или Ph₃PAuNTf₂ для азиридинов **91t**, **91x**, **91z** и **91zc**), азирин **2** (0.32 ммоль) и MeOH (2 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 65 °С в течение 14–240 мин до полного исчезновения бензофурана **18** (контроль с помощью ТСХ, время реакции указано ниже для каждого случая). Нагревание реакции после исчезновения бензофурана **18** приводит к резкому снижению выхода азиридина. Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 4 : 1 – 1 : 2).

Метил-2-(2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (**91a**)

Соединение **91a** было получено в виде смеси диастереомеров (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 0.8) по

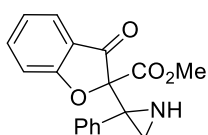


общей методике **A28** из бензофурана **18a**, азирина **2a**, и Ni(hfacac)₂, время реакции 25 мин. Светло-желтое маслообразное вещество (63 мг, 98%). *R_f*

= 0.47 (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.75 (br. s, 1H), 2.00 (br. s, 1H), 2.25 (br. s, 1.3H), 2.32 (s, 3H), 2.35 (s, 3.9H), 2.92 (s, 1.3H), 3.73 (m, 6.9H), 7.10–7.17 (m, 7H), 7.25–7.30 (m, 2.5H), 7.43–7.48 (m, 4.4H), 7.63–7.77 (m, 4.5H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.1 (2C), 28.1, 29.0, 42.6, 43.8, 53.1, 53.3, 91.4, 92.0, 113.1, 113.7, 119.3, 119.8, 122.5, 122.8, 124.8, 125.0, 128.7, 128.9, 129.2, 129.6, 134.7, 135.3, 137.8, 138.2, 138.4, 139.1, 164.3, 164.9, 172.0, 172.1, 191.7, 192.6. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₉H₁₇NNaO₄⁺ 346.1050, найдено 346.1049.

Метил-3-оксо-2-(2-фенилазиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (**91b**)

Соединение **91b** было получено в виде смеси диастереомеров (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 0.8) по



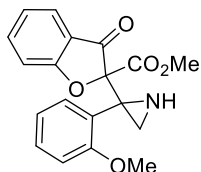
общей методике **A28** из бензофурана **18a**, азирина **2b**, и Ni(hfacac)₂, время реакции 22 мин. Светло-желтое маслообразное вещество (61 мг, 98%). *R_f*

= 0.39 (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃): Изомер (*RS,RS*)-**91b**, δ, м. д.: 1.99 (br. s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 3.71 (s, 3H); Изомер (*RS,SR*)-**91b**, δ, м. д.: 1.74 (s, 2H), 1.99 (br. s, 1H), 3.71 (s, 3H); смесь, δ, м. д.: 7.09–7.13 (m, 3H), 7.24–7.32 (m, 9.5H), 7.54–7.68 (m, 10.2H). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 28.0, 28.9, 42.8, 44.0, 53.1, 53.2, 91.2, 91.8, 113.0, 113.6, 119.1, 119.6, 122.5, 122.8, 124.8, 124.9, 127.9, 128.0, 128.1,

128.4, 129.2, 129.7, 137.5, 138.1, 138.2, 139.1, 164.2, 164.8, 171.9, 172.0, 191.6, 192.5. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{18}H_{15}NNaO_4^+$ 332.0893, найдено 332.0901.

Метил-2-[2-(2-метоксифенил)азирин-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91c)

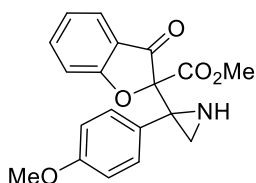
Соединение **91c** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18a**, азирина **2c**,



и $Ni(hfacac)_2$, время реакции 37 мин. Изомер (*RS,RS*)-**91c**. Светло-желтые кристаллы (25 мг, 37%). $R_f = 0.30$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 181–182 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.29 (br. s, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.79 (s, 6H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.96 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.5$ и 1.1 Гц, 1H), 7.61–7.65 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 28.4, 40.8, 53.0, 55.1, 91.3, 110.7, 113.0, 120.0, 120.3, 122.4, 124.9, 126.0, 129.9, 131.5, 137.9, 158.5, 165.1, 171.8, 191.6. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{19}H_{18}NO_5^+$ 340.1179, найдено 340.1165. Изомер (*RS,SR*)-**91c**. Светло-желтое маслообразное вещество (35 мг, 51%). $R_f = 0.24$ (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.84 (s, 2H), 2.37 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 6.90 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.08–7.14 (m, 2H), 7.23–7.28 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.59–7.66 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 29.1, 40.0, 53.1, 55.1, 90.4, 110.5, 113.3, 119.8, 120.2, 122.5, 124.5, 125.4, 129.7, 131.6, 138.4, 158.4, 164.6, 171.6, 192.5. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{19}H_{17}NNaO_5^+$ 362.0999, найдено 362.1013.

Метил-2-[2-(4-метоксифенил)азирин-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91d)

Соединение **91d** было получено в виде смеси диастереомеров (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 1.4) по

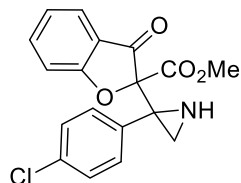


общей методике A28 из бензофурана **18a**, азирина **2d**, и $Ni(hfacac)_2$, время реакции 30 мин. Светло-желтое маслообразное вещество (58 мг, 85%). $R_f = 0.31$ (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃) Изомер (*RS,SR*)-**91d**, δ, м. д.: 1.72 (s, 2H), 1.99 (br. s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); Изомер (*RS,RS*)-**91d**, δ, м. д.: 2.22 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); смесь, δ, м. д.: 6.82–6.87 (m, 4.9H), 7.09–7.14 (m, 2.5H), 7.24–7.27 (m, 2H), 7.46–7.50 (m, 4.9H), 7.63–7.69 (m, 4.9H). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 28.1, 28.9, 42.5, 43.5, 53.1, 53.3, 55.1 (2C), 91.4, 92.1, 113.1, 113.3, 113.5, 113.6, 119.3, 119.7, 122.5, 122.8, 124.8, 124.9, 129.7,

130.3, 130.6, 131.1, 138.2, 139.1, 159.2, 159.5, 164.3, 164.9, 171.9, 172.0, 191.7, 192.5. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{19}H_{17}NNaO_5^+$ 362.0999, найдено 362.1004.

Метил-3-оксо-2-[2-(4-хлорфенил)азиридин-2-ил]-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91e)

Соединение **91e** было получено в виде смеси диастереомеров ($dr (RS,SR)/(RS,RS) = 0.8$) по

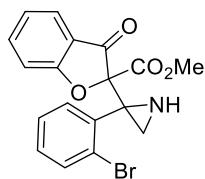


общей методике А28 из бензофурана **18a**, азирина **2e**, и $Ni(hfacac)_2$, время реакции 15 мин. Светло-желтые кристаллы (67 мг, 98%). $R_f = 0.42$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 78–79 °С (Et₂O/гексан). ЯМР

1H (500 МГц, CDCl₃) Изомер (*RS,RS*)-**91e**, δ , м. д.: 2.22 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 3.72 (s, 3H); Изомер (*RS,SR*)-**91e**, δ , м. д.: 1.69 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 3.72 (s, 3H); смесь δ 7.10–7.13 (m, 1.2H), 7.14–7.18 (m, 1.2H), 7.23–7.25 (m, 1.2H), 7.28–7.32 (m, 5.2H), 7.48–7.50 (m, 2.2H), 7.55 (m, 2H), 7.64–7.67 (m, 3.4H), 7.70–7.73 (m, 1.2H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 28.1, 29.1, 42.1, 43.4, 53.2, 53.4, 90.9, 91.5, 113.1, 113.7, 119.0, 119.6, 122.7, 123.1, 125.0 (2C), 128.2 (2C), 128.4, 130.7, 131.3, 134.0, 134.5, 136.5, 138.4, 139.4, 164.2, 164.8, 172.0 (2C), 191.6, 192.4. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{18}H_{15}N^{35}ClNO_4^+$ 344.0684, найдено 344.0691.

Метил-2-[2-(2-бромфенил)азиридин-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91f)

Соединение **91f** было получено в виде смеси диастереомеров ($dr (RS,SR)/(RS,RS) = 1.3$) по

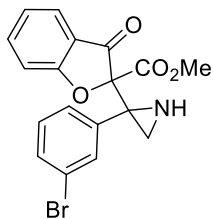


общей методике А28 из бензофурана **18a**, азирина **2f** и $Ni(hfacac)_2$, время реакции 12 мин. Светло-желтые кристаллы (76 мг, 98%). $R_f = 0.39$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 123–125 °С (Et₂O/гексан). ЯМР 1H (400 МГц,

CDCl₃), δ , м. д.: 1.28 (br. s, 1H), 1.87 (s, 1.3H), 2.21 (s, 2.3H), 2.68 (br. s, 1.3H), 2.96 (s, 1H), 3.79 (s, 6.9H), 7.18–7.29 (m, 8.9H), 7.57–7.68 (m, 9.5H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 29.2, 30.3, 41.8, 43.5, 53.2, 53.3, 90.2, 91.2, 113.4, 114.0, 118.8, 119.5, 122.6, 122.9, 124.7, 124.8, 125.3, 125.6, 127.0, 127.2, 129.7, 129.9, 132.9, 133.0, 133.3 (2C), 137.0, 138.1, 139.2 (2C), 164.4, 164.8, 171.9, 172.2, 191.4, 191.9. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{18}H_{15}^{79}BrNO_4^+$ 388.0179, найдено 388.0185.

Метил-2-[2-(3-бромфенил)азирин-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91g)

Соединение **91g** было получено в виде смеси диастереомеров (dr (RS,SR)/(RS,RS) = 0.9) по



общей методике А28 из бензофурана **18a**, азирина **2g** и $Ni(hfacac)_2$, время реакции 30 мин. Светло-желтое маслообразное вещество (76 мг, 98%). R_f

= 0.40 (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.72 (s, 1H),

1.96 (s, 1H), 2.25 (s, 1.1H), 2.91 (s, 1.1H), 3.75 (m, 6.3H), 7.12–7.29 (m,

4.8H), 7.35 (m, 1.1H), 7.42–7.51 (m, 3.3H), 7.56–7.59 (m, 1.3H), 7.66–7.77 (m, 6.3H). ЯМР

^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 28.1, 29.1, 42.1, 43.6, 53.3, 53.5, 90.6, 91.4, 113.2, 113.9, 119.0,

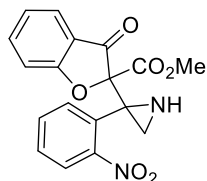
119.6, 122.1 (2C), 122.8, 123.1, 125.1 (2C), 128.0, 128.6, 129.7, 129.8, 131.3, 131.8, 132.4,

133.1, 138.5, 139.5, 140.3, 141.1, 164.2, 164.8, 172.1 (2C), 191.5, 192.3. HRMS–ESI: $[M+H]^+$

вычислено для $C_{18}H_{15}^{79}BrNO_4^+$ 388.0179, найдено 388.0183.

Метил-2-[2-(2-нитрофенил)азирин-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91h)

Соединение **91h** было получено по общей методике А28 из бензофурана **18a**, азирина **2h**



и $Ni(hfacac)_2$, время реакции 7 мин. Изомер (RS,SR)-**91h**. Светло-желтые

кристаллы (44 мг, 66%). R_f = 0.37 (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 145–146 °С

(Et_2O /гексан). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 2.04 (s, 1H), 2.27 (s, 1H),

2.56 (br. s, 1H), 3.69 (s, 3H), 7.18–7.24 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.62 (t, J = 7.4 Гц,

1H), 7.68 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.73 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.95–7.96 (br.

m, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 32.0, 39.3, 53.4, 89.3, 113.7, 118.6, 123.4, 124.5,

124.9, 129.3, 131.5, 132.7, 133.1, 139.5, 150.4, 164.4, 171.6, 191.8. HRMS–ESI: $[M+H]^+$

вычислено для $C_{18}H_{15}N_2O_6^+$ 355.0925, найдено 355.0910. Изомер (RS,RS)-**91h** (не отделен

от (RS,SR)-изомера; dr (RS,SR)/(RS,RS) = 4.2). Светло-желтые кристаллы (17 мг, 25%). R_f =

0.29 (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 198–199 °С (Et_2O /гексан). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.

д.: 1.73 (br. s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 7.11–7.28 (m, 2H), 7.47–7.50 (m,

1H), 7.56–7.68 (m, 3H), 7.82 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц,

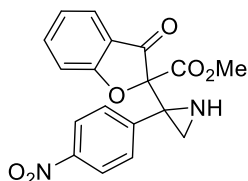
$CDCl_3$), δ , м. д.: 29.4, 41.5, 53.4, 90.0, 113.2, 119.4, 123.1, 124.5, 124.9, 129.6, 131.1, 132.6,

133.8, 138.5, 151.0, 164.7, 171.4, 191.9. HRMS–ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{18}H_{14}N_2NaO_6^+$

377.0744, найдено 377.0749.

Метил-2-[2-(4-нитрофенил)азиридин-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91i)

Соединение **91i** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18a**, азирина **2i**,

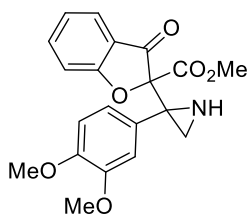


и Ni(hfacac)₂, время реакции 4 мин. Изомер (*RS,RS*)-**91i**. Светло-желтые кристаллы (43 мг, 60%). $R_f = 0.39$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 168–169 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.66 (d, $J = 6.1$ Гц, 1H),

1.92 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 2.93 (br. m, 1H), 3.70 (s, 3H), 7.23 (t, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.79 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 8.20 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 29.9, 41.7, 53.6, 90.2, 113.8, 118.7, 123.2, 123.4, 125.2, 130.1, 139.7, 145.3, 147.5, 164.1, 172.1, 192.1. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₈H₁₄N₂NaO₆⁺ 377.0744, найдено 377.0744. Изомер (*RS,SR*)-**91i**. Светло-желтые кристаллы (27 мг, 38%). $R_f = 0.33$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 188–189 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.82 (br. s, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.65–7.70 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 8.19 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 28.3, 43.2, 53.5, 90.8, 113.2, 119.5, 123.1, 123.3, 125.2, 131.1, 138.7, 144.8, 147.7, 164.7, 171.9, 191.4. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₁₅N₂O₆⁺ 355.0925, найдено 355.0920.

Метил-2-(2-(3,4-диметоксифенил)азиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91j)

Соединение **91j** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18a**, азирина **2j**,



и Ni(hfacac)₂, время реакции 35 мин. Изомер (*RS,RS*)-**91j** (CCDC 1902293). Светло-желтые кристаллы (30 мг, 41%). $R_f = 0.21$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 150–151 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.86 (br. s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 3.73 (m, 3H),

3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.09–7.14 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.63–7.67 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 28.4, 43.9, 53.2, 55.8, 55.9, 92.1, 110.7, 113.1 (2C), 119.8, 122.3, 122.6, 125.0, 130.7, 138.3, 148.4, 149.2, 165.0, 172.0, 191.7. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₀H₁₉NNaO₆⁺ 392.1105, найдено 392.1119. Изомер (*RS,SR*)-**3j**. Светло-желтые кристаллы (42 мг, 57%). $R_f = 0.16$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 118–119 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.79–2.05 (br. m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.78–6.79 (m, 1H), 7.05–7.19 (m, 3H), 7.25–7.27 (m, 1H), 7.62–

7.68 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 29.0, 43.0, 53.3, 55.7, 55.8, 91.7, 110.5, 112.5, 113.6, 119.3, 121.9, 122.9, 124.9, 130.2, 139.1, 148.3, 148.8, 164.3, 171.9, 192.6. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_6^+$ 370.1285, найдено 370.1298.

Метил-5-метил-2-(2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91k)

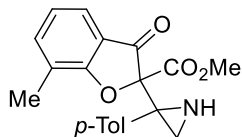
Соединение **91k** было получено в виде смеси диастереомеров (dr (RS,SR)/(RS,RS) = 0.7) по общей методике A28 из бензофурана **18e**, азирина **2a**, и $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$, время реакции 10 мин. Светло-желтые кристаллы (66 мг, 98%). R_f = 0.51 и 0.47 (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 120–122 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.73 (br. s, 1H), 1.98 (br. s, 1H), 2.24 (br. s, 1.4H), 2.24–2.37 (m, 14.4H), 2.90 (br. s, 1.4H), 3.73 (s, 7.2H), 7.12–7.21 (m, 7.3H), 7.45–7.53 (m, 9.6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 20.5 (2C), 21.1 (2C), 28.1, 29.0, 42.7, 43.8, 53.1, 53.3, 91.7, 92.2, 112.8, 113.3, 119.2, 119.7, 124.1, 124.3, 128.7, 128.9, 129.2, 129.7, 132.3, 132.7, 134.8, 135.4, 137.8, 138.4, 139.5, 140.5, 164.5, 165.1, 170.6 (2C), 191.8, 192.6. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$ 338.1387, найдено 338.1394.

Метил-6-метил-2-(2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91l)

Соединение **91l** было получено в виде смеси диастереомеров (dr (RS,SR)/(RS,RS) = 0.8) по общей методике A28 из бензофурана **18i**, азирина **2a**, и $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$, время реакции 8 мин. Светло-желтые кристаллы (72 мг, 98%). R_f = 0.47 (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 114–115 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.72 (br. s, 1H), 1.98 (br. s, 1H), 2.24 (br. s, 1.3H), 2.32 (s, 3.9), 2.35 (s, 3H), 2.46–2.48 (m, 6.9H), 2.92 (br. s, 1.3H), 3.72 (s, 6.9H), 6.93–6.98 (m, 2.4H), 7.06–7.17 (m, 7H), 7.43–7.48 (m, 4.2H), 7.53–7.55 (m, 2.4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.1 (2C), 22.5, 22.6, 28.2, 28.9, 42.6, 43.8, 53.1, 53.2, 91.5, 92.2, 113.2, 113.7, 116.9, 117.4, 124.1, 124.5 (2C), 124.6, 128.7, 128.9, 129.2, 129.7, 134.8, 135.4, 137.7, 138.3, 150.5, 151.6, 164.6, 165.1, 172.6 (2C), 191.1, 191.8. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$ 338.1387, найдено 338.1399.

Метил-7-метил-2-(2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (**91m**)

Соединение **91m** было получено в виде смеси диастереомеров (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 0.4)

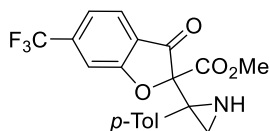


по общей методике A28 из бензофурана **18m**, азирина **2a**, и Ni(hfacac)₂, время реакции 20 мин. Светло-желтые кристаллы (66 мг, 98%). *R_f* = 0.48 (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 137–138 °С (Et₂O/гексан).

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): Изомер (*RS,SR*)-**91m**, δ, м. д.: 1.70 (s, 2H), 1.9 (br. s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); Изомер (*RS,RS*)-**91m**, δ, м. д.: 0.63 (br. s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.90 (s, 1H), 3.72 (s, 3H); смесь, δ, м. д.: 7.00–7.03 (m, 3.4H), 7.12–7.17 (m, 6.5H), 7.75–7.49 (m, 13.1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 14.2 (2C), 21.0, 21.1, 28.0, 29.0, 42.5, 43.7, 53.0, 53.2, 91.2, 91.8, 118.6, 119.1, 122.0, 122.1, 122.3, 122.7, 123.2, 123.9, 128.6, 128.8, 129.2, 129.8, 134.9, 135.5, 137.6, 138.2, 138.7, 139.4, 164.4, 165.1, 170.9, 171.0, 192.4, 193.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₀H₁₉NNaO₄⁺ 360.1206, найдено 360.1216.

Метил-2-(2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (**91n**)

Соединение **91n** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18l**, азирина **2a**,



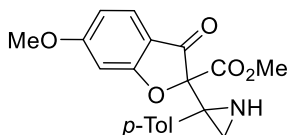
и Ni(hfacac)₂, время реакции 110 мин. Изомер (*RS,RS*)-**91n**. Светло-желтое маслообразное вещество (8 мг, 11%). *R_f* = 0.62 (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.30 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.89 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.2, 28.1, 44.0,

53.4, 93.1, 110.8 (q, *J* = 4.0 Гц), 119.4 (q, *J* = 3.5 Гц), 120.0 (q, *J* = 3.5 Гц), 123.1 (q, *J* = 273.7 Гц), 125.9, 129.1, 129.7, 134.9, 138.8, 139.2 (q, *J* = 32.9 Гц), 164.3, 171.5, 191.0. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₀H₁₇F₃NO₄⁺ 392.1104, найдено 392.1093. Изомер (*RS,SR*)-**91n**. Светло-желтое маслообразное вещество (21 мг, 27%). *R_f* = 0.51 (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.83 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.1, 29.1, 43.0, 53.6, 92.5, 111.4 (q, *J* = 4.1 Гц), 119.7 (q, *J* = 3.4 Гц), 121.5 (q, *J* = 3.4 Гц), 125.6 (q, *J* = 273.6 Гц), 125.8, 128.9, 129.4, 134.1,

138.3, 140.0 (q, $J = 33.0$ Гц), 163.7, 171.2, 192.1. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{20}H_{16}F_3NNaO_4^+$ 414.0924, найдено 414.0933.

Метил-2-(2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-6-метокси-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91o)

Соединение **91o** было получено в виде смеси диастереомеров (dr (RS,SR)/(RS,RS) = 1.0) по

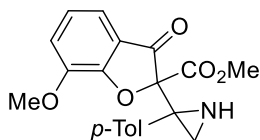


общей методике А28 из бензофурана **18j**, азирина **2a**, и $Ni(hfacac)_2$, время реакции 5 мин. Светло-желтое маслообразное вещество (69 мг, 98%). $R_f = 0.39$ (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР 1H (500

МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.69 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.94 (s, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.65–6.72 (m, 4H), 7.11–7.15 (m, 4H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.47 (d, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 21.0 (2C), 28.3, 29.0, 42.5, 43.7, 53.0, 53.2, 55.8, 56.0, 92.0, 92.8, 96.1, 96.2, 112.1, 112.2, 112.7, 113.0, 125.9 (2C), 128.6, 128.8, 129.0, 129.5, 134.9, 135.4, 137.6, 138.2, 164.6, 165.1, 168.5, 169.2, 174.6 (2C), 189.3, 189.8. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{20}H_{19}NNaO_5^+$ 376.1155, найдено 376.1164.

Метил-2-(2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-7-метокси-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91p)

Соединение **91p** было получено в виде смеси диастереомеров (dr (RS,SR)/(RS,RS) = 1.0) по

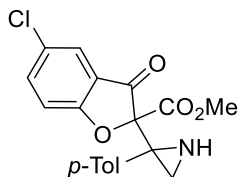


общей методике А28 из бензофурана **18n**, азирина **2a**, и $Ni(hfacac)_2$, время реакции 20 мин. Светло-желтые кристаллы (61 мг, 86%). $R_f = 0.40$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 119–120 °С (Et₂O/гексан).

ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 0.62 (br. s, 1H), 1.70 (br. s, 2H), 2.26 (br. s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.70 (br. s, 1H), 2.91 (br. s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.02–7.05 (m, 2H), 7.11–7.15 (m, 6H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.46–7.48 (m, 4H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 21.0 (2C), 27.9, 28.9, 42.4, 43.8, 53.1, 53.3, 56.2, 56.3, 91.6, 92.3, 115.6, 115.8, 119.2, 120.0, 120.5, 120.9, 123.0, 123.4, 128.7, 128.9, 129.2, 129.8, 134.7, 135.2, 137.7, 138.3, 146.3, 146.6, 162.3 (2C), 164.2, 164.7, 191.9, 192.8. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{20}H_{20}NO_5^+$ 354.1336, найдено 354.1344.

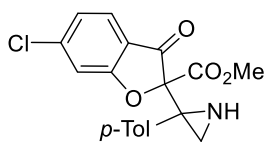
Метил-2-(2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-3-оксо-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91q)

Соединение **91q** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18f**, азирина **2a**, и Ni(hfacac)₂, время реакции 80 мин. Изомер (*RS,RS*)-**91q**. Светло-желтые кристаллы (29 мг, 40%). $R_f = 0.58$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 150–151 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.94 (br. s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.88 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.58–7.61 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.2, 28.2, 43.9, 53.3, 93.1, 114.5, 121.0, 124.4, 128.2, 129.0, 129.6, 135.0, 138.1, 138.7, 164.5, 170.5, 190.6. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₉H₁₆³⁵ClNNaO₄⁺ 380.0660, найдено 380.0677. Изомер (*RS,SR*)-**91q**. Светло-желтые кристаллы (29 мг, 40%). $R_f = 0.45$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 151–152 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.79–2.05 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.61 (br. s, 1H), 3.75 (s, 3H), 7.11 (d, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.23 (br. d, $J = 6.5$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J = 6.8$ Гц, 2H), 7.60–7.61 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.1, 29.0, 43.0 (br.), 53.5, 92.5, 115.0, 120.6, 124.1, 128.5, 128.8, 129.3, 134.3, 138.1, 138.9, 163.9, 170.2, 191.6. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₉H₁₇³⁵ClNO₄⁺ 358.0841, найдено 358.0848.



Метил-2-(2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91r)

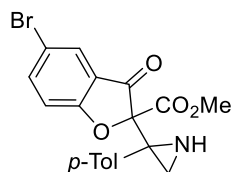
Соединение **91r** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18k**, азирина **2a**, и Ni(hfacac)₂, время реакции 23 мин. Изомер (*RS,RS*)-**91r**. Светло-желтые кристаллы (24 мг, 34%). $R_f = 0.57$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 166–167 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.64 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 7.11 (dd, $J = 8.2$ и 1.5 Гц, 1H), 7.17 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.2, 28.2, 43.9, 53.3, 93.0, 113.8, 118.5, 123.6, 125.7, 129.0, 129.7, 135.1, 138.6, 144.5, 164.6, 172.3, 190.3. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₉H₁₆³⁵ClNNaO₄⁺ 380.0660, найдено 380.0648. Изомер (*RS,SR*)-**91r**. Светло-желтые кристаллы (22 мг, 31%). $R_f = 0.49$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 136–137 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.72–2.02 (br. m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.11–7.13 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 6.4$ Гц, 2H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H). ЯМР ¹³C (125



МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.1, 29.0, 42.8 (уширен), 53.5, 92.3, 114.2, 118.0, 124.0, 125.6, 128.8, 129.3, 134.3, 138.1, 145.5, 164.0, 172.0, 191.2. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₉H₁₇³⁵ClNO₄⁺ 358.0841, найдено 358.0840.

Метил-5-бром-2-(2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91s)

Соединение **91s** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18h**, азирина **2a**,



и Ni(hfacac)₂, время реакции 45 мин. Изомер (*RS,RS*)-**91s**. Светло-

желтые кристаллы (33 мг, 41%). *R_f* = 0.64 (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 128–

129 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.68 (br. s, 1H),

2.27 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.88 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 7.16–7.19 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H),

7.73 (dd, *J* = 8.7 и 2.0 Гц, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.:

21.2, 28.2, 44.0, 53.3, 92.9, 115.0, 115.2, 121.6, 127.5, 129.0, 129.6, 135.0, 138.7, 140.8, 164.5,

170.9, 190.4. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₉H₁₇⁷⁹BrNO₄⁺ 402.0335, найдено

402.0346. Изомер (*RS,SR*)-**91s**. Светло-желтые кристаллы (32 мг, 40%). *R_f* = 0.49

(EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 158–159 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.:

1.79 (br. s, 1H), 2.02 (br. s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.60 (br. s, 1H), 3.75 (s, 3H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Гц,

2H), 7.19 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.41–7.43 (m, 2H), 7.74–7.76 (m, 2H). ЯМР ¹³C (125 МГц,

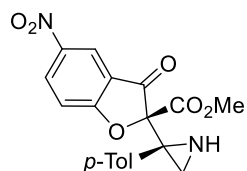
CDCl₃), δ, м. д.: 21.1, 29.0, 42.9, 53.5, 92.3, 115.4, 115.5, 121.2, 127.3, 128.8, 129.3, 134.2,

138.1, 141.6, 163.9, 170.6, 191.4. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₁₉H₁₆⁷⁹BrNNaO₄⁺

424.0155, найдено 424.0164.

Метил-(*RS*)-2-((*SR*)-2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-5-нитро-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91t)

Соединение **91t** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18g**, азирина **2a**,



и Ph₃PAuNTf₂, время реакции 20 мин. Светло-желтые кристаллы (35

мг, 47%). *R_f* = 0.37 (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 147–149 °С (Et₂O/гексан).

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.90–1.92 (br. m, 2H), 2.30 (s, 3H),

3.78 (s, 3H), 7.09–7.10 (m, 2H), 7.29–7.38 (m, 3H), 8.52–8.53 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц,

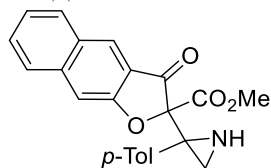
CDCl₃), δ, м. д.: 21.1, 29.0, 43.2, 53.7, 94.0, 114.3, 120.1, 121.5, 126.5, 128.9, 129.4, 133.5,

138.5, 143.4, 163.1, 174.2, 191.0. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₉H₁₇N₂O₆⁺ 369.1081,

найденно 369.1092.

Метил-2-(2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидронафто[2,3-*b*]фуран-2-карбоксилат (91u)

Соединение **91u** было получено по общей методике A28 из бензофуран **18p**, азирина **2a**,

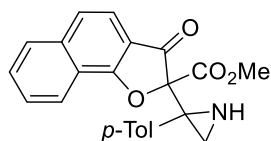


и Ni(hfacac)₂, время реакции 25 мин. Изомер (*RS,RS*)-**91u**. Желтые кристаллы (34 мг, 46%). $R_f = 0.48$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 162–163 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.69 (br. s, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 7.19 (d, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.55–7.60 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.92 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 8.29 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.2, 28.3, 44.0, 53.2, 92.0, 107.4, 120.5, 124.8, 126.9, 127.4, 128.9, 129.4, 129.8 (2C), 130.7, 135.3, 138.5, 139.5, 164.7, 165.4, 192.2. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для C₂₃H₂₀NO₄⁺ 374.1387, найдено 374.1397.

Изомер (*RS,SR*)-**91u**. Светло-желтые кристаллы (38 мг, 51%). $R_f = 0.39$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 70–72 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.80 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.13 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.42 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.58–7.62 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 8.29 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.1, 29.1, 43.0, 53.3, 91.4, 108.0, 119.9, 125.1, 126.9, 127.5, 128.8, 129.4 (2C), 130.2, 130.7, 134.6, 137.9, 139.9, 164.4, 164.8, 193.2. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для C₂₃H₂₀NO₄⁺ 374.1387, найдено 374.1402.

Метил-2-(2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидронафто[1,2-*b*]фуран-2-карбоксилат (91v)

Соединение **91v** было получено в виде смеси диастереомеров (dr (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 0.3) по

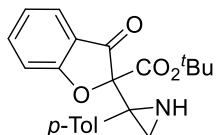


общей методике A28 из бензофурана **18o**, азирина **2a**, и Ni(hfacac)₂, время реакции 17 мин. Светло-желтые кристаллы (67 мг, 90%). $R_f = 0.45$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 194–195 °C (Et₂O/гексан).

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) Изомер (*RS,SR*)-**91v**, δ, м. д.: 1.71 (s, 2H), 1.98 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); Изомер (*RS,RS*)-**91v**, δ, м. д.: 0.65 (br. s, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 3.75 (s, 3H); смесь, δ, м. д.: 7.21–7.23 (m, 9.1H), 7.49–7.57 (m, 18H), 7.64–7.70 (m, 4.8H), 7.72–7.80 (m, 5.5H), 7.91–7.93 (m, 4.9H), 8.35–8.37 (d, $J = 8.1$ Гц, 3.7H), 8.43 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.1 (2C), 28.1, 29.0, 43.9 (2C), 53.1, 53.3, 92.5, 93.2, 113.9, 114.5, 118.6, 119.1, 121.3 (2C), 122.4, 122.7, 123.0, 123.5, 126.8, 127.2, 128.4, 128.8, 128.9, 129.2, 129.8 (2C), 130.9, 131.4, 134.9, 135.6, 137.8, 138.4, 138.8, 139.0,

164.3, 164.9, 173.3 (2C), 191.2, 191.7. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{23}H_{19}NNaO_4^+$ 396.1206, найдено 396.1217.

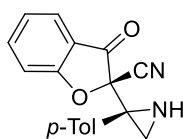
трет-Бутил 2-(2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91w)



и $Ni(hfacac)_2$, время реакции 17 мин. Изомер (*RS,SR*)-**91w**. Светло-желтое маслообразное вещество (33 мг, 45%). $R_f = 0.54$ (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.39 (s, 9H), 1.63 (s, 1H), 1.84 (s, 1H), 2.34

(s, 3H), 2.63 (br. s, 1H), 7.14–7.17 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.66–7.73 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 21.1, 27.6, 29.4, 41.9, 84.3, 91.8, 113.7, 119.2, 122.7, 124.8, 128.5, 129.1, 135.2, 137.5, 139.0, 162.4, 172.3, 193.4. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{22}H_{24}NO_4^+$ 366.1700, найдено 366.1716. Изомер (*RS,RS*)-**91w**. Светло-желтое маслообразное вещество (33 мг, 45%). $R_f = 0.46$ (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 0.59 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 2.27 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.93 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.50 (d, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.62–7.66 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 21.1, 27.7, 28.3, 43.5, 83.8, 92.4, 113.1, 119.8, 122.3, 124.9, 128.8, 129.8, 135.6, 138.1, 138.2, 163.1, 172.3, 192.4. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{22}H_{24}NO_4^+$ 366.1700, найдено 366.1689.

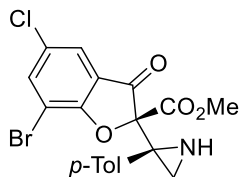
(RS)-2-((RS)-2-(4-Метилфенил)азиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (91x)



Соединение **91x** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18b**, азирина **2a**, и $Ph_3PAuNTf_2$, время реакции 10 мин. Светло-желтое маслообразное вещество (52 мг, 90%). $R_f = 0.46$ (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 2.23 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.06–7.12 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.56 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.60–7.64 (m, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 21.0, 28.9, 43.8, 84.5, 112.8, 113.4, 118.5, 123.5, 125.2, 128.9, 130.0, 130.9, 139.1, 139.5, 171.2, 190.8. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для $C_{18}H_{15}N_2O_2^+$ 291.1128, найдено 291.1129.

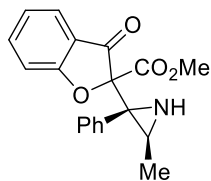
Метил-(*RS*)-7-бром-2-((*SR*)-2-(4-метилфенил)азирин-2-ил)-3-оксо-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91z**)**

Соединение **91z** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18q**, азирина **2a**, и $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$, время реакции 25 мин. Светло-желтое маслообразное вещество (50 мг, 58%). $R_f = 0.54$ (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.85 (br. s, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.11 (d, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.43–7.45 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.81 (s, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.2, 29.0, 43.1, 53.6, 93.3, 107.5, 121.5, 123.0, 128.8 (2C), 129.6, 133.8, 138.3, 140.7, 163.3, 167.3, 191.4. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClNO}_4^+$ 435.9946, найдено 435.9943.



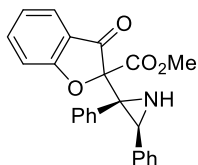
Метил-2-(3-метил-2-фенилазирин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91za**)**

Соединение **91za** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18a**, азирина **2k**, и $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$, время реакции 20 мин. Изомер (*2RS,2'SR,3'RS*)-**91za** (CCDC 1902295). Светло-желтые кристаллы (32 мг, 49%). $R_f = 0.55$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 141–142 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.80 (d, $J = 3.1$ Гц, 3H), 1.99 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 7.16 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.27–7.34 (m, 4H), 7.56–7.62 (m, 2H), 7.66–7.72 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 15.5, 33.2, 47.1, 53.2, 91.8, 113.8, 119.2, 122.9, 124.8, 127.8, 127.9, 130.2, 135.0, 139.2, 164.2, 172.0, 192.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_4^+$ 324.1230, найдено 324.1243. Изомер (*2RS,2'RS,3'SR*)-**91za** (CCDC 1902294). Светло-желтые кристаллы (31 мг, 48%). $R_f = 0.48$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 115–116 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.06 (m, 3H), 3.05 (br. m, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.08 (s, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.28–7.34 (m, 3H), 7.38–7.39 (m, 2H), 7.59–7.63 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 16.2, 33.2, 48.0, 53.3, 92.2, 113.1, 119.7, 122.6, 124.9, 128.1, 128.2, 130.2 (2C), 138.3, 165.0, 172.0, 192.0. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4^+$ 346.1050, найдено 346.1051.



Метил-3-оксо-2-(2,3-дифенилазиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91zb)

Соединение **91zb** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18a**, азирина **2l**,

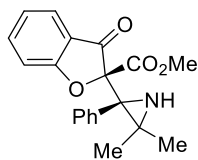


и $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$, время реакции 37 мин. Изомер (2*RS*,2'*SR*,3'*RS*)-**91zb**.

Светло-желтое маслообразное вещество (44 мг, 58%). $R_f = 0.70$ (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.13 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 6.86–6.88 (m, 2H), 7.02–7.03 (m, 3H), 7.17–7.18 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.38–7.41 (m, 3H), 7.77–7.80 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 40.6, 50.1, 53.4, 91.4, 113.8, 119.4, 123.1, 125.0, 126.8, 127.3, 127.4, 127.5, 127.7, 130.7, 133.8, 135.7, 139.4, 164.2, 172.1, 192.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}^+$ 408.1206, найдено 408.1216. Изомер (2*RS*,2'*RS*,3'*SR*)-**91zb**. Светло-желтые кристаллы (30 мг, 38%). $R_f = 0.64$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 59–60 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.80 (br. s, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.42 (br. s, 1H), 6.97–7.16 (m, 12H), 7.62–7.64 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 40.4, 50.3, 53.5, 91.9, 113.2, 119.7, 122.8, 125.0, 126.9, 127.7 (4C), 130.9 (2C), 135.8, 138.5, 164.9, 172.1, 192.2. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4^+$ 408.1206, найдено 408.1218.

Метил-(*RS*)-2-((*SR*)-3,3-диметил-2-фенилазиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91zc)

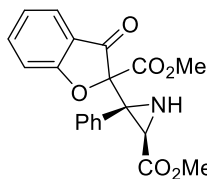
Соединение **91zc** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18a**, азирина **2q**,



и $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$, время реакции 50 мин. Бесцветное маслообразное вещество (47 мг, 69%). $R_f = 0.47$ (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.83 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 2.65 (br. s, 1H), 3.50 (s, 3H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.26–7.39 (m, 4H), 7.52–7.54 (m, 1H), 7.66–7.77 (m, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.5, 25.3, 42.2, 52.3, 53.3, 93.1, 113.6, 123.0, 125.0, 127.5, 127.7, 128.0, 129.1, 129.3, 138.8, 165.0, 171.8, 194.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$ 338.1387, найдено 338.1403.

Метил-3-(2-(метоксикарбонил)-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-3-фенилазиридин-2-карбоксилат (91zd)

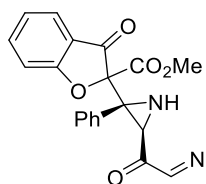
Соединение **91zd** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18a**, азирина **2m**, и Ni(hfacac)₂, время реакции 50 мин. Изомер (2*RS*,2'*RS*,3'*RS*)-**91zd** (CCDC 1902420). Светло-желтые кристаллы (38 мг, 52%). *R_f* = 0.54 (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 156–157 °C



(Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.77 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.35–7.38 (m, 5H), 7.65–7.69 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 37.5, 49.6, 52.7, 53.3, 91.0, 113.2, 119.5, 122.9, 125.2, 128.4, 129.0, 129.2, 134.2, 138.4, 164.5, 169.7, 172.1, 191.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₀H₁₇NNaO₆⁺ 390.0948, найдено 390.0962. Изомер (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)-**91zd** (CCDC 1902419). Светло-желтые кристаллы (32 мг, 43%). *R_f* = 0.43 (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 163–164 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.03 (br. s, 1H), 3.49 (br. s, 3H), 3.73 (s, 3H), 7.04–7.28 (m, 5H), 7.30–7.42 (br. m, 2H), 7.63–7.65 (br. m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 37.7, 48.9 (уширен), 52.3, 53.4, 90.3, 113.5, 119.5, 123.0, 124.8, 127.9, 128.7, 129.4, 133.0, 139.1, 163.6, 168.6, 171.7, 192.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₀H₁₇NNaO₆⁺ 390.0948, найдено 390.0954.

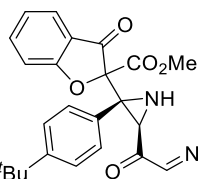
Метил-2-[3-(2-диазоацетил)-2-фенилазиридин-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91ze)

Соединение **91ze** было получено в виде смеси диастереомеров (*dr* (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)/(2*RS*,2'*RS*,3'*RS*) = 1.2) по общей методике A28 из бензофурана **18a**, азирина **2n**, и Ni(hfacac)₂, время реакции 60 мин. Светло-желтые кристаллы (1.92 г, 98%). *R_f* = 0.34 (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 73–74 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.20 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 2.63 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 3.61 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.74 (s, 3.6H), 4.01 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.90 (m, 1.2H), 7.11–7.20 (m, 5.5H), 7.33–7.35 (m, 7.7H), 7.58–7.76 (m, 6.6H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 42.0, 42.3, 48.5, 50.8, 53.2, 53.4, 53.7, 56.1, 89.9, 91.2, 113.1, 114.0, 118.7, 119.2, 122.8, 123.3, 124.9, 125.0, 128.0, 128.2, 128.6, 128.8, 129.2, 130.0, 133.4, 133.7, 138.4, 139.8, 163.6, 164.9, 172.1, 172.2, 187.2, 190.6, 191.2, 192.0. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₀H₁₅NNa₃O₅⁺ 400.0904, найдено 400.0897.



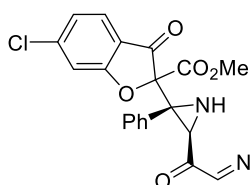
Метил-2-[2-(4-*трет*-бутилфенил]-3-(2-диазоацетил)азиридин-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91zf)

Соединение **91zf** было получено в виде смеси диастереомеров (*dr* (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)/(2*RS*,2'*RS*,3'*RS*) = 0.7) по общей методике A28 из бензофурана **1a**, азирина **2o**, и Ni(hfacac)₂, время реакции 50 мин. Светло-желтые кристаллы (81 мг, 94%). *R_f* = 0.53 и 0.51 (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 82–83 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) Изомер (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)-**91zf**, δ, м. д.: 1.30 (s, 9H), 2.59 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 3.58 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.16 (s, 1H); Изомер (2*RS*,2'*RS*,3'*RS*)-**91zf**, δ, м. д.: 1.30 (s, 9H), 2.15 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.99 (br. m, 1H), 5.89 (s, 1H); смесь δ 7.09–7.15 (m, 3H), 7.17–7.24 (m, 5H), 7.31–7.36 (m, 5H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.63–7.67 (m, 4H), 7.75 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 31.1, 34.5, 42.3 (2C), 48.4, 50.6, 53.3, 53.4, 53.7, 55.9, 90.1, 91.4, 113.2, 114.1, 118.8, 119.3, 122.8, 123.3, 124.9 (2C), 125.1, 125.2 (2C), 128.8 (2C), 129.7, 130.3, 130.4, 138.4, 139.8, 151.4 (2C), 163.7, 164.9, 172.2, 172.3, 187.2, 190.9, 191.3, 192.1. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₂₄N₃O₅⁺ 434.1710, найдено 434.1731.



Метил-2-(3-(2-диазоацетил)-2-фенилазиридин-2-ил)-3-оксо-6-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91zg)

Соединение **91zg** было получено в виде смеси диастереомеров (*dr* (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)/(2*RS*,2'*RS*,3'*RS*) = 1.4) по общей методике A28 из бензофурана **18k**, азирина **2n**, и Ni(hfacac)₂, время реакции 40 мин. Светло-желтое маслообразное вещество (81 мг, 98%). *R_f* = 0.43 (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.20 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.76 (s, 4.2H), 3.96 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.89 (s, 1.4H), 7.01–7.22 (m, 7H), 7.32–7.33 (m, 8.2H), 7.53–7.60 (m, 4H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 42.0, 42.3, 48.5, 50.7, 53.4, 53.5, 53.8, 56.2, 90.7, 92.0, 113.7, 114.6, 117.4, 117.9, 123.9, 124.5, 125.7, 125.8, 128.0, 128.3, 128.7, 128.9, 129.2, 130.0, 133.1, 133.4, 144.8, 146.3, 163.2, 164.5, 172.3 (2C), 186.4, 187.0, 189.7, 190.6. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₀H₁₄³⁵ClN₃NaO₅⁺ 434.0514, найдено 434.0525.

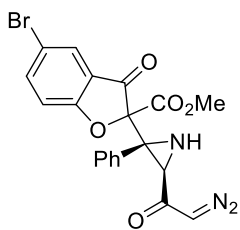
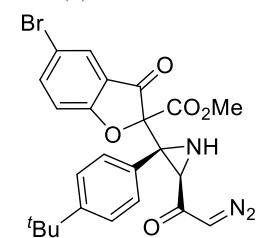


Метил-5-бром-2-[2-(4-*tert*-бутилфенил]-3-(2-диазоацетил)азирин-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91zh)

Соединение **91zh** было получено по общей методике A28 из бензофурана **18h**, азирина **2o**, и Ni(hfacac)₂, время реакции 240 мин. Изомер (2*RS*,2'*RS*,3'*RS*)-**91zh**. Светло-желтое маслообразное вещество (62 мг, 61%). *R_f* = 0.57 (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.30 (s, 9H), 2.18 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Гц, 2H), 7.30–7.32 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 31.2, 34.5, 42.1, 50.5, 53.5, 55.9, 92.2, 115.0, 115.4, 121.1, 125.3, 127.6, 128.9, 130.0, 141.0, 151.7, 164.4, 170.9, 187.1, 190.1. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₂₃⁷⁹BrN₃O₅⁺ 512.0816, найдено 512.0837. Изомер (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)-**91zh**. Светло-желтые кристаллы (30 мг, 29%). *R_f* = 0.50 (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 155–157 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.29 (s, 9H), 2.58 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.16 (s, 1H), 6.84–7.51 (m, 5H), 7.67–7.89 (m, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 31.2, 34.6, 42.3, 52.3, 53.6, 54.6, 91.4, 115.7, 115.8, 121.2, 125.0, 127.3, 129.4, 129.6, 141.9, 151.7, 163.3, 170.9, 189.6, 191.2. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₂₃⁷⁹BrN₃O₅⁺ 512.0816, найдено 512.0806.

Метил-5-бром-2-(3-(2-диазоацетил)-2-фенилазирин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (91zi)

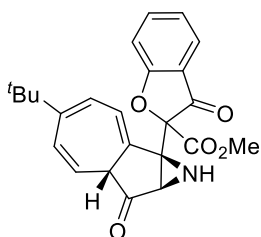
Соединение **91zi** было получено в виде смеси диастереомеров (*dr* (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)/(2*RS*,2'*RS*,3'*RS*) = 0.7) по общей методике A28 из бензофурана **18h**, азирина **2n**, и Ni(hfacac)₂, время реакции 60 мин. Изомер (2*RS*,2'*RS*,3'*RS*)-**91zi** (не отделен от (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)-изомера, *dr* (2*RS*,2'*RS*,3'*RS*)/(2*RS*,2'*SR*,3'*SR*) = 2.1). Светло-желтые кристаллы (49 мг, 54%). *R_f* = 0.43 (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 71–73 °C (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.21 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.95–3.96 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.32–7.33 (m, 5H), 7.73–7.75 (m, 1H), 7.79–7.80 (m, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 42.0, 50.8, 53.5, 56.3, 92.1, 115.0, 115.4, 121.1, 127.6, 128.4, 129.0, 129.2, 141.0, 162.2, 164.5, 170.9, 187.0, 189.9. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ вычислено для C₂₀H₁₄⁷⁹BrN₃NaO₅⁺ 478.0009, найдено 477.9991. Изомер (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)-**91zi** (не отделен от (2*RS*,2'*RS*,3'*RS*)-изомера, *dr* (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)/(2*RS*,2'*RS*,3'*RS*) = 1.8). Светло-желтые



кристаллы (37 мг, 41%). $R_f = 0.41$ (EtOAc/гексан 1 : 1). Т. пл. 70–72 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.60 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.54 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 3.69 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 7.15–7.17 (m, 2H), 7.28–7.34 (m, 3H), 7.55–7.57 (m, 2H), 7.79–7.85 (m, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 42.4, 48.5, 53.6, 53.9, 90.9, 115.0, 115.9, 120.5, 127.4, 128.1, 128.8, 130.1, 133.2, 142.4, 163.2, 170.0, 190.4, 190.8. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для C₂₀H₁₄⁷⁹BrN₃NaO₅⁺ 478.0009, найдено 478.0023.

Синтез метил-2-((1*aRS*,6*aRS*,7*aRS*)-4-(*трет*-бутил)-7-оксо-1,6*a*,7,7*a*-тетрагидро-1*aH*-азулено[1,2-*b*]азирин-1*a*-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (94)

Азиридин **91zf** (0.2 ммоль), Rh₂(OAc)₄ (0.01 ммоль), и DCE (5 мл) смешали в герметично



закручивающейся пробирке и нагревали при 80 °С в течение 7 мин до полного исчезновения 2-диазоацетилазиридина **91zf** (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 4 : 1

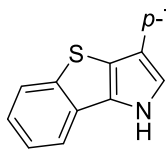
– 2 : 1). Бесцветное маслообразное вещество (32 мг, 40%). $R_f = 0.61$ (EtOAc/гексан 1 : 1). ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.17 (s, 9H), 1.75 (d, $J = 5.9$ Гц, 1H), 2.87–2.88 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.74 (d, $J = 5.8$ Гц, 1H), 5.34 (dd, $J = 10.0$ и 3.7 Гц, 1H), 6.36 (d, $J = 10.1$ Гц, 1H), 6.45 (d, $J = 6.5$ Гц, 1H), 6.86 (dd, $J = 6.4$ и 1.1 Гц, 1H), 7.17 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.67 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.70–7.74 (m, 1H). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 30.2, 36.1, 45.8, 46.6, 51.3, 53.6, 90.5, 113.5, 118.9, 119.1, 122.6, 122.8, 123.0, 125.2, 127.8, 129.6, 138.8, 152.7, 164.2, 172.5, 191.4, 207.4. ЯМР ¹⁵N из HSQC ¹H-¹⁵N (500 МГц, CDCl₃), δ ¹⁵N, м. д.: 50. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ вычислено для C₂₄H₂₄NO₅⁺ 406.1649, найдено 406.1644.

Синтез пирролов **96,99** (общая методика **A29**)

Енол **19, 20a** (0.2 ммоль), Ni(hfacac)₂ (0.01 ммоль), азиридин **2** (0.32 ммоль) и MeOH (3 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С (в течение 3–5 ч для тиенопирролов **96** и в течение 20 мин для пирролоиндола **99**) до полного исчезновения енола (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 4 : 1 – 1 : 2).

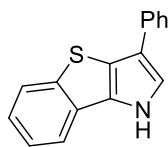
3-(4-Метилфенил)-1*H*-бензо[4,5]тиено[3,2-*b*]пиррол (96a)

Соединение **96a** было получено по общей методике А29. Светло-зеленые кристаллы (34 мг, 65%). Т. пл. 195–196 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.33 (s, 3H), 7.24–7.29 (m, 3H), 7.42 (t, *J* = 7.3 Гц, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Гц, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.5 Гц, 2H), 12.09 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 21.2, 117.4, 118.6, 119.1, 120.9, 123.2, 124.5, 124.7, 124.9, 127.5, 129.9, 132.1, 133.3, 134.9, 141.2. ЯМР ¹⁵N из HMBC ¹H-¹⁵N (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ ¹⁵N, м. д.: 141. HRMS-ESI: [M–H][–] вычислено для C₁₇H₁₂NS[–] 262.0696, найдено 262.0689.



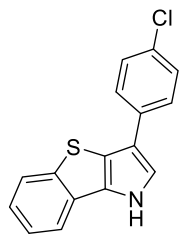
3-Фенил-1*H*-бензо[4,5]тиено[3,2-*b*]пиррол (96b)

Соединение **96b** было получено по общей методике А29. Светло-серые кристаллы (31 мг, 63%). Т. пл. 183–184 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 7.28–7.33 (m, 2H), 7.37–7.42 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Гц, 2H), 7.70–7.72 (m, 3H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 8.66 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 118.1, 119.0, 119.1, 120.4, 123.0, 124.2 (2C), 125.1, 125.9, 126.7, 128.9, 132.9, 134.3, 142.0. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₆H₁₂NS⁺ 250.0685, найдено 250.0692.



3-(4-Хлорфенил)-1*H*-бензо[4,5]тиено[3,2-*b*]пиррол (96c)

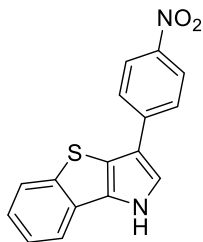
Соединение **96c** было получено по общей методике А29. Светло-желтые кристаллы (34 мг, 60%). Т. пл. 232–234 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 7.28 (t, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.5 Гц, 1H), 7.92–7.94 (m, 2H), 12.23 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 116.2, 118.6, 119.2, 121.9, 123.4, 124.6, 125.0, 126.3, 127.3, 129.4, 130.0, 133.6, 133.9, 141.2. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₆H₁₁³⁵ClNS⁺ 284.0295, найдено 284.0306.



Параметры рентгеноструктурного анализа: C₁₆H₁₀ClNS (*M* = 283.76 г/моль): кристаллическая система ромбическая, пространственная группа Pca2₁ (но. 29), *a* = 15.2201(3) Å, *b* = 13.8303(2) Å, *c* = 5.99280(10) Å, *V* = 1261.48(4) Å³, *Z* = 4, *T* = 113.3(4) К, μ(CuKα) = 4.068 мм^{–1}, *D*_{calc} = 1.494 г/см³, 19604 отражений (6.39° ≤ 2Θ ≤ 124.956°), 2006 независимых (*R*_{int} = 0.0564, *R*_{sigma} = 0.0229). Итоговое *R*₁ 0.0725 (*I* > 2σ(*I*)) и *wR*₂ 0.1833 (все значения).

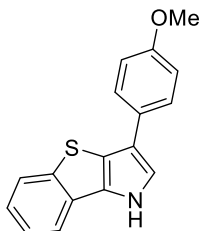
3-(4-Нитрофенил)-1*H*-бензо[4,5]тиено[3,2-*b*]пиррол (96d)

Соединение **96d** было получено по общей методике А29. Красные кристаллы (35 мг, 59%). Т. пл. 221–222 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 7.30–7.33 (m, 1H), 7.43–7.47 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.94–7.98 (m, 2H), 8.08 (d, *J* = 2.8 Гц, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.9 Гц, 2H), 12.53 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 115.7, 119.1, 119.4, 123.7, 124.5, 124.6, 124.9, 125.0, 125.2, 127.1, 134.2, 141.2, 142.0, 144.8. HRMS-ESI: [M–H][–] вычислено для C₁₆H₉N₂O₂S[–] 293.0390, найдено 293.0380.



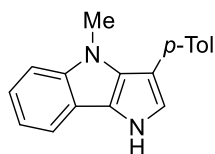
3-(4-Метоксифенил)-1*H*-бензо[4,5]тиено[3,2-*b*]пиррол (96e)

Соединение **96e** было получено по общей методике А29. Бесцветные кристаллы (30 мг, 53%). Т. пл. 203–204 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.79 (s, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.66 (d, *J* = 1.7 Гц, 1H), 7.91–7.93 (m, 2H), 12.04 (s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 55.6, 114.9, 117.2, 118.4, 119.1, 120.4, 123.2, 124.5, 124.9, 125.9, 127.5, 127.6, 133.3, 141.2, 157.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₇H₁₄NOS⁺ 280.0791, найдено 280.0780.



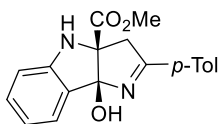
4-Метил-3-(4-метилфенил)-1,4-дигидропирроло[3,2-*b*]индол (99)

Соединение **99** было получено по общей методике А29. Бесцветные кристаллы (21 мг, 41%). Т. пл. 169–170 °С (Et₂O/гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.52 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.94 (d, *J* = 2.6 Гц, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.31–7.36 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 8.10 (br. s, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.1, 31.7, 109.3, 110.3, 115.2, 116.4, 118.0, 119.9, 120.5, 120.7, 128.7, 129.2, 131.9, 132.3, 135.6, 141.9. ЯМР ¹⁵N из НМВС ¹H-¹⁵N (400 МГц, CDCl₃), δ ¹⁵N, м. д.: 117 (NH), 96 (NMe). HRMS-ESI: [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₁₇N₂⁺ 261.1386, найдено 261.1391.



Синтез метил-(3*aRS*,8*bSR*)-8*b*-гидрокси-2-(4-метилфенил)-4,8*b*-дигидропирроло[3,2-*b*]индол-3*a*(3*H*)-карбоксилата (100*a*)

Енол **20b** (38 мг, 0.2 ммоль), IPrCuCl (4.9 мг, 0.01 ммоль), азириин **2a** (42 мг, 0.32 ммоль) и MeOH (3 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °С в течение 20 мин до полного исчезновения енола (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном



давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 4 : 1 – 1 : 2). Светло-желтое маслообразное вещество (6 мг, 10%). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.40 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 17.0$ Гц, 1H), 3.74 (d, $J = 17.0$ Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 5.20 (br. s, 1H), 6.80 (d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 6.88 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.21–7.23 (m, 3H), 7.34–7.36 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.5, 48.4, 53.1, 89.5, 100.8, 112.9, 120.6, 124.4, 128.0, 129.2, 130.5, 130.7, 130.9, 142.1, 148.1, 170.0, 175.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 323.1390, найдено 323.1403.

Реакция енола **20c** с азирином **2a**

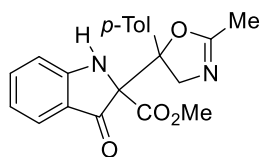
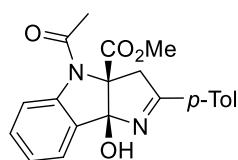
Енол **20c** (47 мг, 0.2 ммоль), IPrCuCl (4.9 мг, 0.01 ммоль), азирин **2a** (42 мг, 0.32 ммоль) и MeOH (3 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при 100 °C в течение 22 мин до полного исчезновения енола (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/EtOAc 4 : 1 – 1 : 2). Получили 3 мг (4%) пирролоиндола **100b** и 29 мг (40%) оксазола **101**.

Метил-(**3aRS,8bSR**)-4-ацетил-**8b**-гидрокси-2-(4-метилфенил)-4,8b-дигидропирроло[3,2-*b*]индол-3a(3*H*)-карбоксилат (**100b**)

Желтое маслообразное вещество (3 мг, 4%). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.40 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 19.1$ Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.61 (d, $J = 19.2$ Гц, 1H), 7.20–7.28 (m, 4H), 7.39–7.43 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.84 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.6, 25.7, 47.5, 53.0, 78.4, 109.9, 113.3, 124.2, 126.2, 128.4, 129.3, 129.6, 130.7, 132.1, 140.8, 142.5, 168.4, 169.1, 173.5. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ 365.1496, найдено 365.1479.

Метил-2-(2-метил-5-(4-метилфенил)-4,5-дигидрооксазол-5-ил)-3-оксоиндолин-2-карбоксилат (**101**)

Бесцветные кристаллы (29 мг, 40%). Неустойчиво при комнатной температуре. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.87 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.15–4.49 (br. m, 1H), 4.97 (br. s, 1H), 5.47–5.50 (br. m, 1H), 6.86–6.93 (m, 2H), 7.17–7.19 (m, 2H), 7.28–7.31 (m, 2H), 7.46–7.50 (m, 1H), 7.56–7.58 (m, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 13.9, 21.0, 53.4, 62.5, 76.4, 90.5, 112.9, 120.0, 120.5,



125.1, 126.0, 129.0, 137.5, 138.1, 138.3, 161.0, 162.2, 166.2, 192.0. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{21}H_{20}N_2O_4Na^+$ 387.1315, найдено 387.1321.

Реакция енола **21** с азирином **2a**

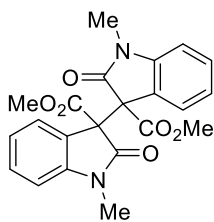
Енол **21** (41 мг, 0.2 ммоль), $IPrCuCl$ (4.9 мг, 0.01 ммоль), азирин **2a** (42 мг, 0.32 ммоль) и $MeOH$ (3 мл) смешали в герметично закручивающейся пробирке и нагревали при $100\text{ }^\circ C$ в течение 10 мин до полного исчезновения енола (контроль с помощью ТСХ). Растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/ $EtOAc$ 4 : 1 – 1 : 2). Получили 42 мг (63%) азиридина **103** ($dr = 8.3$) и 8 мг (20%) бисиндолина **104**. Реакция енола **21** с азирином **2a** при катализе 5 мол% $Ni(hfacac)_2$ привела к образованию 41 мг (61%) азиридина **103** ($dr = 1.2$).

Метил-1-метил-3-(2-(4-метилфенил)азиридин-2-ил)-2-оксоиндолин-3-карбоксилат (**103**)

Желтое маслообразное вещество. Сигналы мажорного изомера: ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.55 (br. s, 1H), 1.94 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.74(d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.97–7.01 (m, 4H), 7.11 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.29–7.32 (m, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 21.0, 26.3, 28.3, 43.9, 52.8, 62.6, 107.9, 121.9, 126.0, 126.5, 128.1, 129.1, 129.9, 136.2, 137.7, 144.0, 167.9, 171.1. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{20}H_{20}N_2O_3Na$ 359.1366, найдено 359.1370. Сигналы минорного изомера: ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.86 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.41 (br. s, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.69 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.05–7.06 (m, 3H), 7.24–7.31 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 21.0, 26.3, 29.5, 44.3, 53.0, 61.7, 108.1, 122.4, 126.1, 126.2, 128.0, 129.3, 130.2, 135.1, 137.3, 143.4, 167.8, 171.5. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{20}H_{20}N_2O_3Na$ 359.1366, найдено 359.1368.

Диметил-1,1'-диметил-2,2'-диоксо-[3,3'-бисиндолин]-3,3'-дикарбоксилат (**104**)

В индивидуальном виде не выделено. Некоторые сигналы в спектре ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 3.15 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.58–6.60 (m, 1H), 7.18–7.20 (m, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 26.4, 53.3, 61.6, 107.8, 122.1, 123.5, 125.9, 129.3, 143.4, 166.8, 170.1. Полученные спектральные данные соответствуют литературным [116].



6. Условные обозначения**Ac** ацетил**acac** ацетилацетонат**ACHN** 1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрил)**Alk** алкил**Ar** арил**BHT** 2,6-дитретбутил-4-метилфенол**Bn** бензил**cod** 1,5-циклооктадиен**Ср** циклопентадиенил**CuAAC** катализируемое медью(I) азид-алкиновое циклоприсоединение**Сy** циклогексил**Сур** циклопентил**DAVCO** 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан**dba** дибензилиденацетон**DCC** *N,N*-дициклогексилкарбодиимид**DCE** 1,2-дихлорэтан**DCM** дихлорметан**DMAc** *N,N*-диметилацетамид**DMAP** 4-диметиламинопиридин**DMB** 3,4-диметоксибензил**DME** диметоксиэтан**DMF (DMFA)** *N,N*-диметилформаид**DMSO (DMCO)** диметилсульфоксид**hfacac** гексафторацетилацетонат**HMBC** heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy**HOBT** 1-гидроксибензотриазол**HRMS-ESI** high resolution electrospray ionization mass spectrometry**HSQC** heteronuclear single quantum correlation**IMes** 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазол-2-илиден**IPr** [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден]

KHDMS калия бис(триметилсилил)амид
LDA диизопропиламид лития
LEDs светодиоды
MS молекулярные сита
NOESY nuclear overhauser effect spectroscopy
NPs наночастицы
***p*-cymene** цимол (4-изопропилтолуол)
PMB 4-метоксибензил
PPA полифосфорная кислота
Py пиридин
salen *N,N'*-этилен-бис(салицилидениминато)
TBAC тетрабутиламмоний хлорид
TBS *tert*-бутилдиметилсилил
tBuXPhos 2-ди-*tert*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
TES триэтилсилил
Tf трифторметансульфонил
TFA трифторуксусная кислота
TFAA трифторуксусный ангидрид
tfacac 1,1,1-трифторацетилацетонат
THF (ТГФ) тетрагидрофуран
THP 2-тетрагидропиранил
TIPS триизопропилсилил
Tol метилфенил
TPP *мезо*-тетрафенилпорфирин
Ts тозил (*n*-толуолсульфонил)
TS переходное состояние
TsOH *n*-толуолсульфо кислота
РСА рентгеноструктурный анализ
ТСХ тонкослойная хроматография
ЯМР ядерный магнитный резонанс

7. Список литературы

1. Nakamura, S. Enantioselective Reaction of 2*H*-Azirines. *Chem. – An Asian J.* **2019**, *14* (9), 1323–1330. <https://doi.org/10.1002/asia.201900107>.
2. Ramkumar, N.; Voskressensky, L. G.; Sharma, U. K.; Van der Eycken, E. V. Recent Approaches to the Synthesis of 2*H*-Azirines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55* (9), 795–801. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02539-w>.
3. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Rostovskii, N. V. Advances in 2*H*-Azirine Chemistry: A Seven-Year Update. *Tetrahedron* **2019**, *75* (18), 2555–2624. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.03.040>.
4. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Ring Expansions of Azirines and Azetines. In *Synthesis of 4- to 7-membered Heterocycles by Ring Expansion: Aza-, oxa- and thiaheterocyclic small-ring systems. Topics in Heterocyclic Chemistry*; D'hooghe, M., Ha, H.-J., Eds.; Springer: Cham, 2015; Vol. 41, pp 143–232. https://doi.org/10.1007/7081_2015_154.
5. Huang, C.-Y. (Dennis); Doyle, A. G. The Chemistry of Transition Metals with Three-Membered Ring Heterocycles. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (16), 8153–8198. <https://doi.org/10.1021/cr500036t>.
6. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Recent Advances in 2*H*-Azirine Chemistry. *Tetrahedron* **2013**, *69* (16), 3363–3401. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.02.020>.
7. Alves, M. J.; Costa, F. T. e. 2*H*-Azirines as Electrophiles. *Heterocycl. Targets Adv. Org. Synth.* **2011**, *661* (2), 145–172.
8. Padwa, A. Cycloaddition and Cyclization Chemistry of 2*H*-Azirines. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier, 2010; Vol. 99, pp 1–31. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(10\)09901-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(10)09901-0).
9. Borra, S.; Chandrasekhar, D.; Newar, U. D.; Maurya, R. A. Access to 2,3-Fused Pyrroles via Visible Light Driven Coupling of α -Azidochalcones with 1/2-Naphthols, or 2-Hydroxy-1,4-Naphthoquinone. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (2), 1042–1052. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02459>.
10. Bodunov, V. A.; Galenko, E. E.; Sakharov, P. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. Selective Cu-Catalyzed Intramolecular Annulation of 3-Aryl/Heteryl-2-(Diazoacetyl)-1*H*-Pyrroles: Synthesis of Benzo/Furo/Thieno[e]-Fused 1*H*-Indol-7-Oles and Their Transformations. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (16), 10388–10401. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01573>.
11. Pusch, S.; Kowalczyk, D.; Opatz, T. A Photoinduced Cobalt-Catalyzed Synthesis of Pyrroles through *in Situ*-Generated Acylazirines. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (10), 4170–4178. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00511>.
12. Guo, S.; Chen, B.; Zhao, D.; Chen, W.; Zhang, G. Manganese(II)-Mediated Domino Annulation Reaction of Vinyl Azides and 4-Hydroxycoumarin: A Stereoselective Synthesis of Spirobenzofuranone-Lactams. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (19), 3010–3014. <https://doi.org/10.1002/adsc.201600423>.
13. Galenko, A. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Avdontceva, M. S. Synthesis of 3-(1,2-Dioxoethyl)- and 2,3-Dicarbonyl-Containing Pyrroles. *Tetrahedron* **2015**, *71* (13), 1940–1951. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.02.030>.
14. Galenko, E. E.; Galenko, A. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Domino Transformation of Isoxazoles to 2,4-Dicarbonylpyrroles under Fe/Ni Relay Catalysis. *RSC Adv.* **2015**, *5* (24), 18172–18176. <https://doi.org/10.1039/C5RA01889G>.
15. Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Nagaraj, M.; Manickam, G. Indium Trichloride

- Catalyzed Regioselective Synthesis of Substituted Pyrroles in Water. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (14), 1779–1784. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.11.065>.
16. Chiba, S.; Wang, Y.-F.; Lapointe, G.; Narasaka, K. Synthesis of Polysubstituted N-H Pyrroles from Vinyl Azides and 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Org. Lett.* **2008**, *10* (2), 313–316. <https://doi.org/10.1021/ol702727j>.
 17. Dos Santos Filho, P. F.; Schuchardt, U. Nickel(II)-Katalysierte Pyrrolsynthese Aus 2*H*-Azirinen Und Aktivierten Ketonen. *Angew. Chemie* **1977**, *89* (9), 672–673. <https://doi.org/10.1002/ange.19770890920>.
 18. Sakharov, P. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. 2-Diazoacetyl-2*H*-Azirines: Source of a Variety of 2*H*-Azirine Building Blocks with Orthogonal and Domino Reactivity. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (15), 8304–8314. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01004>.
 19. Rostovskii, N. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Korneev, S. M.; Yufit, D. S. Cu(II)-Catalyzed Domino Reaction of 2*H*-Azirines with Diazotetramic and Diazotetronic Acids. Synthesis of 2-Substituted 2*H*-1,2,3-Triazoles. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (33), 5535. <https://doi.org/10.1039/c3ob40708j>.
 20. Taber, D. F.; Tian, W. The Neber Route to Substituted Indoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (4), 1058–1059. <https://doi.org/10.1021/ja058026j>.
 21. Novikov, M. S.; Smetanin, I. A.; Khlebnikov, A. F.; Rostovskii, N. V.; Yufit, D. S. Synthesis of Electron-Poor 4-Halo-2-Azabuta-1,3-Dienes by Rh(II)-Catalyzed Diazo Ester–Azirine Coupling. 2-Azabuta-1,3-Diene-2,3-Dihydroazete Valence Isomerism. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (43), 5777–5780. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.08.063>.
 22. Jana, S.; Clements, M. D.; Sharp, B. K.; Zheng, N. Fe(II)-Catalyzed Amination of Aromatic C-H Bonds via Ring Opening of 2*H*-Azirines: Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles. *Org. Lett.* **2010**, *12* (17), 3736–3739. <https://doi.org/10.1021/ol101130e>.
 23. Isomura, K.; Uto, K.; Taniguchi, H. Palladium(II)-Catalysed Formation of Indoles from 2,2-Diphenyl-2*H*-Azirines. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, No. 19, 664. <https://doi.org/10.1039/c39770000664>.
 24. Chiba, S.; Hattori, G.; Narasaka, K. Rh(II)-Catalyzed Isomerization of 2-Aryl-2*H*-Azirines to 2,3-Disubstituted Indoles. *Chem. Lett.* **2007**, *36* (1), 52–53. <https://doi.org/10.1246/cl.2007.52>.
 25. Okamoto, K.; Mashida, A.; Watanabe, M.; Ohe, K. An Unexpected Disproportional Reaction of 2*H*-Azirines Giving (1*E*,3*Z*)-2-Aza-1,3-Dienes and Aromatic Nitriles in the Presence of Nickel Catalysts. *Chem. Commun. (Camb)*. **2012**, *48* (29), 3554–3556. <https://doi.org/10.1039/c2cc30745f>.
 26. Isomura, K.; Kobayashi, S.; Taniguchi, H. Indole Formation by Pyrolysis of β -Styrylazides. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9* (31), 3499–3502. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)99093-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)99093-8).
 27. Dore, A.; Asproni, B.; Scampuddu, A.; Pinna, G. A.; Christoffersen, C. T.; Langgård, M.; Kehler, J. Synthesis and SAR Study of Novel Tricyclic Pyrazoles as Potent Phosphodiesterase 10A Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 181–193. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.020>.
 28. Bodunov, V. A.; Galenko, E. E.; Galenko, A. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. Synthesis of Substituted Indole-3-Carboxylates by Iron(II)-Catalyzed Domino Isomerization of 3-Alkyl/Aryl-4-Aryl-5-Methoxyisoxazoles. *Synth.* **2018**, *50* (14), 2784–2798. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591576>.
 29. Padwa, A.; Stengel, T. Transition Metal Catalyzed Ring Opening Reactions of 2-Phenyl-3-Vinyl Substituted 2*H*-Azirines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (31), 5991–5993.

- <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.06.046>.
30. Zhang, Y.; Zhao, X.; Zhuang, C.; Wang, S.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y. PhIO/Et₃N·3HF-Mediated Formation of Fluorinated 2*H*-Azirines via Domino Fluorination/Azirination Reaction of Enamines. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360* (11), 2107–2112. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800124>.
 31. Galenko, E. E.; Ivanov, V. K.; Novikov, M. S.; Zolotarev, A. A.; Khlebnikov, A. F. Synthesis of N-Aminopyrazoles by Fe(II)-Catalyzed Rearrangement of 4-Hydrazonomethyl-Substituted Isoxazoles. *Tetrahedron* **2018**, *74* (43), 6288–6298. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.09.015>.
 32. Jiang, Y.; Chan, W. C.; Park, C. Expedient Synthesis of Highly Substituted Pyrroles via Tandem Rearrangement of α -Diazo Oxime Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (9), 4104–4107. <https://doi.org/10.1021/ja300552c>.
 33. Jiang, Y.; Park, C.-M. A Catalyst-Controlled Selective Synthesis of Pyridines and Pyrroles. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (6), 2347. <https://doi.org/10.1039/c4sc00125g>.
 34. Galenko, E. E.; Bodunov, V. A.; Galenko, A. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. Fe(II)-Catalyzed Isomerization of 4-Vinylisoxazoles into Pyrroles. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (16), 8568–8579. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01351>.
 35. Okamoto, K.; Sasakura, K.; Shimbayashi, T.; Ohe, K. Ruthenium-Catalyzed Decarboxylative and Dehydrogenative Formation of Highly Substituted Pyridines from Alkene-Tethered Isoxazol-5(4*H*)-Ones. *Chem. Lett.* **2016**, *45* (8), 988–990. <https://doi.org/10.1246/cl.160480>.
 36. Prechter, A.; Henrion, G.; Faudot dit Bel, P.; Gagosz, F. Gold-Catalyzed Synthesis of Functionalized Pyridines by Using 2*H*-Azirines as Synthetic Equivalents of Alkenyl Nitrenes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53* (19), 4959–4963. <https://doi.org/10.1002/anie.201402470>.
 37. Galenko, A. V.; Shakirova, F. M.; Galenko, E. E.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. Fe(II)/Au(I) Relay Catalyzed Propargylisoxazole to Pyridine Isomerization: Access to 6-Halonicotines. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (10), 5367–5379. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00736>.
 38. Rieckhoff, S.; Titze, M.; Frey, W.; Peters, R. Ruthenium-Catalyzed Synthesis of 2*H*-Azirines from Isoxazolinones. *Org. Lett.* **2017**, *19* (17), 4436–4439. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01895>.
 39. Rieckhoff, S.; Hellmuth, T.; Peters, R. Regioselective Pd-Catalyzed Synthesis of 2,3,6-Trisubstituted Pyridines from Isoxazolinones. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (13), 6822–6830. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01065>.
 40. Candito, D. A.; Lautens, M. Exploiting the Chemistry of Strained Rings: Synthesis of Indoles via Domino Reaction of Aryl Iodides with 2*H*-Azirines. *Org. Lett.* **2010**, *12* (15), 3312–3315. <https://doi.org/10.1021/ol100975b>.
 41. Donthiri, R. R.; Pappula, V.; Reddy, N. N. K.; Bairagi, D.; Adimurthy, S. Copper-Catalyzed C–H Functionalization of Pyridines and Isoquinolines with Vinyl Azides: Synthesis of Imidazo Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (22), 11277–11284. <https://doi.org/10.1021/jo5021618>.
 42. Yu, J.; Jin, Y.; Zhang, H.; Yang, X.; Fu, H. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative C–H Functionalization of Substituted Pyridines: Synthesis of Imidazopyridine Derivatives. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19* (49), 16804–16808. <https://doi.org/10.1002/chem.201302737>.
 43. Huang, H.; Cai, J.; Ji, X.; Xiao, F.; Chen, Y.; Deng, G. Internal Oxidant-Triggered Aerobic Oxygenation and Cyclization of Indoles under Copper Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.*

- 2016, 55 (1), 307–311. <https://doi.org/10.1002/anie.201508076>.
44. Nallagangula, M.; Namitharan, K. Copper-Catalyzed Sulfonyl Azide–Alkyne Cycloaddition Reactions: Simultaneous Generation and Trapping of Copper–Triazoles and –Ketenimines for the Synthesis of Triazolopyrimidines. *Org. Lett.* **2017**, 19 (13), 3536–3539. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01500>.
 45. Alper, H.; Perera, C. P.; Ahmed, F. R. A Novel Synthesis of β -Lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103 (5), 1289–1291. <https://doi.org/10.1021/ja00395a082>.
 46. Auricchio, S.; Grassi, S.; Malpezzi, L.; Sarzi Sartori, A.; Truscello, A. M. New Cleavage of the Azirine Ring by Single Electron Transfer: The Synthesis of 2*H*-Imidazoles, Pyridazines and Pyrrolines. *European J. Org. Chem.* **2001**, 2001 (6), 1183–1187. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200103\)2001:6<1183::AID-EJOC1183>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200103)2001:6<1183::AID-EJOC1183>3.0.CO;2-G).
 47. Auricchio, S.; Truscello, A. M.; Lauria, M.; Meille, S. V. Ambivalent Role of Metal Chlorides in Ring Opening Reactions of 2*H*-Azirines: Synthesis of Imidazoles, Pyrroles and Pyrrolinones. *Tetrahedron* **2012**, 68 (36), 7441–7449. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.069>.
 48. Zhu, Z.; Tang, X.; Li, J.; Li, X.; Wu, W.; Deng, G.; Jiang, H. Iron-Catalyzed Synthesis of 2*H*-Imidazoles from Oxime Acetates and Vinyl Azides under Redox-Neutral Conditions. *Org. Lett.* **2017**, 19 (6), 1370–1373. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00203>.
 49. Wu, Y.; Tian, B.; Witzel, S.; Jin, H.; Tian, X.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. AuBr₃-Catalyzed Chemoselective Annulation of Isocyanates with 2*H*-Azirine. *Chem. – A Eur. J.* **2019**, 25 (16), 4093–4099. <https://doi.org/10.1002/chem.201804765>.
 50. Zhu, Z.; Tang, X.; Li, X.; Wu, W.; Deng, G.; Jiang, H. Palladium-Catalyzed C–H Functionalization of Aromatic Oximes: A Strategy for the Synthesis of Isoquinolines. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (4), 1401–1409. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02376>.
 51. Zhao, M.-N.; Ren, Z.-H.; Yang, D.-S.; Guan, Z.-H. Iron-Catalyzed Radical Cycloaddition of 2*H*-Azirines and Enamides for the Synthesis of Pyrroles. *Org. Lett.* **2018**, 20 (5), 1287–1290. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b04007>.
 52. Li, T.; Xin, X.; Wang, C.; Wang, D.; Wu, F.; Li, X.; Wan, B. Cu-Catalyzed Ring Opening Reaction of 2*H*-Azirines with Terminal Alkynes: An Easy Access to 3-Alkynylated Pyrroles. *Org. Lett.* **2014**, 16 (18), 4806–4809. <https://doi.org/10.1021/ol502282j>.
 53. Sujatha, C.; Bhatt, C. S.; Ravva, M. K.; Suresh, A. K.; Namitharan, K. Copper-Catalyzed Ring-Expansion Cascade of Azirines with Alkynes: Synthesis of Multisubstituted Pyridines at Room Temperature. *Org. Lett.* **2018**, 20 (11), 3241–3244. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01090>.
 54. Cen, J.; Wu, Y.; Li, J.; Huang, L.; Wu, W.; Zhu, Z.; Yang, S.; Jiang, H. Switchable Reactivity between Vinyl Azides and Terminal Alkyne by Nano Copper Catalysis. *Org. Lett.* **2019**, 21 (7), 2090–2094. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00373>.
 55. Wang, Y.; Toh, K. K.; Lee, J.; Chiba, S. Synthesis of Isoquinolines from α -Aryl Vinyl Azides and Internal Alkynes by Rh–Cu Bimetallic Cooperation. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, 50 (26), 5927–5931. <https://doi.org/10.1002/anie.201101009>.
 56. Li, T.; Yan, H.; Li, X.; Wang, C.; Wan, B. Ruthenium-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of 2*H*-Azirines with Alkynes: Access to Polysubstituted Pyrroles. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (23), 12031–12037. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02322>.
 57. Zhu, L.; Yu, Y.; Mao, Z.; Huang, X. Gold-Catalyzed Intermolecular Nitrene Transfer from 2*H*-Azirines to Ynamides: A Direct Approach to Polysubstituted Pyrroles. *Org. Lett.* **2015**, 17 (1), 30–33. <https://doi.org/10.1021/ol503172h>.
 58. Pawar, S. K.; Sahani, R. L.; Liu, R. Diversity in Gold-Catalyzed Formal Cycloadditions

- of Ynamides with Azidoalkenes or 2*H*-Azirines: [3+2] versus [4+3] Cycloadditions. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21* (30), 10843–10850. <https://doi.org/10.1002/chem.201500694>.
59. Wu, Y.; Zhu, L.; Yu, Y.; Luo, X.; Huang, X. Polysubstituted 2-Aminopyrrole Synthesis via Gold-Catalyzed Intermolecular Nitrene Transfer from Vinyl Azide to Ynamide: Reaction Scope and Mechanistic Insights. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (22), 11407–11416. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02057>.
60. Chen, F.; Shen, T.; Cui, Y.; Jiao, N. 2,4- vs 3,4-Disubstituted Pyrrole Synthesis Switched by Copper and Nickel Catalysts. *Org. Lett.* **2012**, *14* (18), 4926–4929. <https://doi.org/10.1021/ol302270z>.
61. Galenko, E. E.; Tomashenko, O. A.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Panikorovskii, T. L. Fe(II)/Et₃N-Relay-Catalyzed Domino Reaction of Isoxazoles with Imidazolium Salts in the Synthesis of Methyl 4-Imidazolylpyrrole-2-Carboxylates, Its Ylide and Betaine Derivatives. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11* (II), 1732–1740. <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.189>.
62. Funt, L. D.; Tomashenko, O. A.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Ivanov, A. Y. Synthesis, Transformations of Pyrrole- and 1,2,4-Triazole-Containing Ensembles, and Generation of Pyrrole-Substituted Triazole NHC. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (22), 11210–11221. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02200>.
63. Khlebnikov, A. F.; Tomashenko, O. A.; Funt, L. D.; Novikov, M. S. A Simple Approach to Pyrrolylimidazole Derivatives by Azirine Ring Expansion with Imidazolium Ylides. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (34), 6598–6609. <https://doi.org/10.1039/c4ob00865k>.
64. Khlebnikov, A. F.; Golovkina, M. V.; Novikov, M. S.; Yufit, D. S. A Novel Strategy for the Synthesis of 3-(*N*-Heteryl)Pyrrole Derivatives. *Org. Lett.* **2012**, *14* (14), 3768–3771. <https://doi.org/10.1021/ol3016594>.
65. Funt, L.; Tomashenko, O.; Novikov, M.; Khlebnikov, A. An Azirine Strategy for the Synthesis of Alkyl 4-Amino-5-(Trifluoromethyl)-1*H*-Pyrrole-2-Carboxylates. *Synthesis (Stuttg.)* **2018**, *50* (24), 4809–4822. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610840>.
66. Funt, L. D.; Novikov, M. S.; Starova, G. L.; Khlebnikov, A. F. Synthesis and Properties of New Heterocyclic Betaines: 4-Aryl-5-(Methoxycarbonyl)-2-Oxo-3-(Pyridin-1-ium-1-yl)-2,3-Dihydro-1*H*-Pyrrol-3-Ides. *Tetrahedron* **2018**, *74* (20), 2466–2474. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.03.071>.
67. Rajaguru, K.; Mariappan, A.; Muthusubramanian, S.; Bhuvanesh, N. Divergent Reactivity of α -Azidochalcones with Metal β -Diketonates: Tunable Synthesis of Substituted Pyrroles and Indoles. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4* (1), 124–129. <https://doi.org/10.1039/C6QO00541A>.
68. Jiang, X.-D.; Zhang, J.; Shao, X.; Zhao, W. A Selective Fluorescent Turn-on NIR Probe for Cysteine. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (10), 1966. <https://doi.org/10.1039/c2ob07046d>.
69. Jiang, X.-D.; Xi, D.; Zhao, J.; Yu, H.; Sun, G.-T.; Xiao, L.-J. A Styryl-Containing Aza-BODIPY as a near-Infrared Dye. *RSC Adv.* **2014**, *4* (105), 60970–60973. <https://doi.org/10.1039/C4RA10188J>.
70. Jiang, X.-D.; Gao, R.; Yue, Y.; Sun, G.-T.; Zhao, W. A NIR BODIPY Dye Bearing 3,4,4a-Trihydroxanthene Moieties. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (34), 6861. <https://doi.org/10.1039/c2ob26218e>.
71. Müller, B. J.; Borisov, S. M.; Klimant, I. Red- to NIR-Emitting, BODIPY-Based, K⁺-Selective Fluoroionophores and Sensing Materials. *Adv. Funct. Mater.* **2016**, *26* (42), 7697–7707. <https://doi.org/10.1002/adfm.201603822>.

72. Jiang, X.-D.; Liu, X.; Fang, T.; Sun, C.; Xiao, L. Synthesis and Photophysical Properties of Long Wavelength Absorbing BODIPY/Aza-BODIPY Bearing a Five-Membered Ring. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (6), 546–549. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.01.002>.
73. Jiang, X.-D.; Guan, J.; Li, Q.; Sun, C. New Near-Infrared-Fluorescent Aza-BODIPY Dyes with 1-Methyl-1*H*-Pyrrolyl Substituents at the 3,5-Positions. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5* (8), 1063–1067. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201600201>.
74. Jiang, X.-D.; Zhao, J.; Li, Q.; Sun, C.-L.; Guan, J.; Sun, G.-T.; Xiao, L.-J. Synthesis of NIR Fluorescent Thienyl-Containing Aza-BODIPY and Its Application for Detection of Hg²⁺: Electron Transfer by Bonding with Hg²⁺. *Dye. Pigment.* **2016**, *125*, 136–141. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2015.09.023>.
75. Jiang, X.-D.; Li, S.; Le Guennic, B.; Jacquemin, D.; Escudero, D.; Xiao, L. Singlet Oxygen Generation Properties of Isometrically Dibromated Thienyl-Containing Aza-BODIPYs. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (48), 32686–32690. <https://doi.org/10.1039/C6CP05705E>.
76. Zhao, W.; Liu, X.; Lv, H.; Fu, H.; Yang, Y.; Huang, Z.; Han, A. A Phenothiazine–Rhodamine Ratiometric Fluorescent Probe for Hg²⁺ Based on FRET and ICT. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (29), 4293–4298. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.05.045>.
77. Jiang, X.-D.; Xi, D.; Sun, C.; Guan, J.; He, M.; Xiao, L.-J. Synthesis of a Pyrene-Fused Aza-BODIPY as a near-Infrared Dye Having the Absorption Maximum at 746 nm. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (34), 4868–4870. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.06.053>.
78. Jiang, X.-D.; Xi, D.; Le Guennic, B.; Guan, J.; Jacquemin, D.; Guan, J.; Xiao, L.-J. Synthesis of NIR Naphthyl-Containing Aza-BODIPYs and Measure of the Singlet Oxygen Generation. *Tetrahedron* **2015**, *71* (40), 7676–7680. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.07.068>.
79. Jiang, X.-D.; Guan, J.; Zhao, J.; Le Guennic, B.; Jacquemin, D.; Zhang, Z.; Chen, S.; Xiao, L. Synthesis, Structure and Photophysical Properties of NIR Aza-BODIPYs with F/N₃/NH₂ Groups at 1,7-Positions. *Dye. Pigment.* **2017**, *136*, 619–626. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.09.019>.
80. Jiang, X.-D.; Liu, X.; Fang, T.; Sun, C. Synthesis and Application of Methylthio-Substituted BODIPYs/Aza-BODIPYs. *Dye. Pigment.* **2017**, *146*, 438–444. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.07.038>.
81. Lei, W.-L.; Wang, T.; Feng, K.-W.; Wu, L.-Z.; Liu, Q. Visible-Light-Driven Synthesis of 4-Alkyl/Aryl-2-Aminothiazoles Promoted by In Situ Generated Copper Photocatalyst. *ACS Catal.* **2017**, *7* (11), 7941–7945. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b02818>.
82. Chen, B.; Guo, S.; Guo, X.; Zhang, G.; Yu, Y. Selective Access to 4-Substituted 2-Aminothiazoles and 4-Substituted 5-Thiocyano-2-Aminothiazoles from Vinyl Azides and Potassium Thiocyanate Switched by Palladium and Iron Catalysts. *Org. Lett.* **2015**, *17* (19), 4698–4701. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02152>.
83. Jie, L.; Wang, L.; Xiong, D.; Yang, Z.; Zhao, D.; Cui, X. Synthesis of 2-Arylindoles through Pd(II)-Catalyzed Cyclization of Anilines with Vinyl Azides. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (18), 10974–10984. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01618>.
84. Liu, Z.; Ji, H.; Gao, W.; Zhu, G.; Tong, L.; Lei, F.; Tang, B. Copper(I)-Mediated Carboamination of Vinyl Azides by Aryldiazonium Salts: Synthesis of N₂-Substituted 1,2,3-Triazoles. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (46), 6259–6262. <https://doi.org/10.1039/C7CC02391J>.
85. Mallinger, A.; Nadal, B.; Chopin, N.; Le Gall, T. One-Pot Synthesis of 3-Aryltetramic Acids. *European J. Org. Chem.* **2010**, No. 6, 1142–1148.

- <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901092>.
86. Haque, M. A.; Nishino, H. Facile Access to 3-Alkyl-Substituted 3-Hydroperoxy-2,4-Pyrrolidinediones Using Manganese(III)-Catalyzed Aerobic Oxidation. *Synth. Commun.* **2012**, *42* (4), 608–619. <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.528129>.
 87. Ke, S.; Zhang, Y.-N.; Shu, W.; Zhang, Z.; Shi, L.; Liang, Y.; Wang, K.; Yang, Z. Structural Diversity-Guided Convenient Construction of Functionalized Polysubstituted Butenolides and Lactam Derivatives. *Comptes Rendus Chim.* **2011**, *14* (12), 1071–1079. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2011.08.005>.
 88. Wood, J. L.; Stoltz, B. M.; Dietrich, H.-J.; Pflum, D. A.; Petsch, D. T. Design and Implementation of an Efficient Synthetic Approach to Furanosylated Indolocarbazoles: Total Synthesis of (+)- and (–)-K252a. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (41), 9641–9651. <https://doi.org/10.1021/ja9713035>.
 89. Lee, V. J.; Branfman, A. R.; Herrin, T. R.; Rinehart, K. L. Acyl Tetramic Acids. 6. Synthesis of 3-Dienoyl Tetramic Acids Related to Streptolydigin and Tirandamycin. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (13), 4225–4236. <https://doi.org/10.1021/ja00481a036>.
 90. Poschenrieder, H.; Stachel, H.-D. Reduktone von Maleinimiden. Reductones of Maleinimides. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1989**, *322* (5), 301–302. <https://doi.org/10.1002/ardp.19893220514>.
 91. Yang, W.; Liu, J.; Zhang, H. Total Synthesis of Pulverolide: Revision of Its Structure. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (37), 4874–4876. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.07.044>.
 92. Weixler, R.; Hehn, J. P.; Bach, T. On the Regioselectivity of the Intramolecular [2+2]-Photocycloaddition of Alk-3-Enyl Tetronates. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (15), 5924–5935. <https://doi.org/10.1021/jo201066d>.
 93. Xu, H.-W.; Xu, C.; Fan, Z.; Zhao, L.-J.; Liu, H.-M. A Facile Synthesis, Antibacterial Activity of Pulvinone and Its Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (3), 737–739. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.11.090>.
 94. Mallinger, A.; Gall, T. Le; Mioskowski, C. 3-Aryltetronic Acids: Efficient Preparation and Use as Precursors for Vulpinic Acids. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (3), 1124–1129. <https://doi.org/10.1021/jo802038z>.
 95. Pankova, A. S.; Kuznetsov, M. A. Synthesis and Thermal Transformations of Spiro-Fused N-Phthalimidoaziridines. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (15), 2499–2503. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.03.014>.
 96. Michel, K.; Gerlach-Gerber, H.; Vogel, C.; Matter, M. Über Isoxazolidin-3,5-Dione. *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48* (8), 1973–1983. <https://doi.org/10.1002/hlca.19650480817>.
 97. Mason, J. J.; Bergman, J. Total Synthesis of Luotonin A and 14-Substituted Analogues. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (15), 2486. <https://doi.org/10.1039/b707684c>.
 98. Coppola, G. M. An Efficient Synthesis of Arboricine. *Synth. Commun.* **1985**, *15* (2), 135–139. <https://doi.org/10.1080/00397918508076819>.
 99. Choppakatla, S.; Dacheppally, A. K.; Bollikolla, H. B. Palladium-Catalyzed Double C–H Functionalization of 2-Aryl-1,3-Dicarbonyl Compounds: A Facile Access to Alkenylated Benzopyrans. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (23), 2488–2491. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.04.089>.
 100. Pudlo, M.; Luzet, V.; Ismaïli, L.; Tomassoli, I.; Iutzeler, A.; Refouvelet, B. Quinolone–Benzylpiperidine Derivatives as Novel Acetylcholinesterase Inhibitor and Antioxidant Hybrids for Alzheimer Disease. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (8), 2496–2507. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.046>.
 101. Zhou, Z.-Z.; Yan, G.-H.; Chen, W.-H.; Yang, X.-M. Microwave-Assisted Efficient

- Synthesis of 2-Hydroxydeoxybenzoins from the Alkali Degradation of Readily Prepared 3-Aryl-4-Hydroxycoumarins in Water. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61* (11), 1166–1172. <https://doi.org/10.1248/cpb.c13-00604>.
102. Xi, G.-L.; Liu, Z.-Q. Coumestan Inhibits Radical-Induced Oxidation of DNA: Is Hydroxyl a Necessary Functional Group. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62* (24), 5636–5642. <https://doi.org/10.1021/jf500013v>.
 103. Stefanou, V.; Matiadis, D.; Melagraki, G.; Afantitis, A.; Athanasellis, G.; Igglessi-Markopoulou, O.; McKee, V.; Markopoulos, J. Functionalized 4-Hydroxy Coumarins: Novel Synthesis, Crystal Structure and DFT Calculations. *Molecules* **2011**, *16* (1), 384–402. <https://doi.org/10.3390/molecules16010384>.
 104. Gabriel, S.; Colman, J. Ueber Die Einwirkung von Natriumalkylaten Auf Phtalylglycinester Und Dessen Homologe. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1900**, *33* (1), 980–995. <https://doi.org/10.1002/cber.190003301172>.
 105. Iida, K.; Tokiwa, S.; Ishii, T.; Kajiwara, M. Synthesis of 5-[4,5-¹³C₂]- and 5-[1,5-¹³C₂]Aminolevulinic Acid. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2002**, *45* (7), 569–576. <https://doi.org/10.1002/jlcr.583>.
 106. Logemann, W.; Cavagna, G.; Tosolini, G. Notiz Über Die Oxydation Vono-Hydroxy-Acetophenon Mit Selendioxyd. *Chem. Ber.* **1963**, *96* (8), 2248–2250. <https://doi.org/10.1002/cber.19630960839>.
 107. Eistert, B.; Selzer, H. Umsetzungen Einiger Diazoalkane Mit Isatin, N-Methyl-Isatin, Cumarandion Und Thionaphthenchinon. *Chem. Ber.* **1963**, *96* (5), 1234–1255. <https://doi.org/10.1002/cber.19630960510>.
 108. Eistert, B.; Selzer, H. Ringerweiterung von Acenaphthenchinon Mit Diazoalkanen Unter Abfangen Der Produkte Als Enolate Bzw. Zinkchelate. *Chem. Ber.* **1963**, *96* (1), 314–319. <https://doi.org/10.1002/cber.19630960139>.
 109. Hradil, P.; Hlavá, J.; Lemr, K. Preparation of 1,2-Disubstituted-3-Hydroxy-4(1*H*)-Quinolinones and the Influence of Substitution on the Course of Cyclization. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36* (1), 141–144. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570360121>.
 110. Dias, T. A.; Duarte, C. L.; Lima, C. F.; Proença, M. F.; Pereira-Wilson, C. Superior Anticancer Activity of Halogenated Chalcones and Flavonols over the Natural Flavonol Quercetin. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 500–510. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.064>.
 111. Soliman, G.; Latif, A. 20. Syntheses in the Naphthalene Series. Part IV. 3-Hydroxy-1:4-Naphthaquinone-2-Acetic Acid and Its Homologues. *J. Chem. Soc.* **1951**, 93–96. <https://doi.org/10.1039/jr9510000093>.
 112. Rackham, M. D.; Brannigan, J. A.; Moss, D. K.; Yu, Z.; Wilkinson, A. J.; Holder, A. A.; Tate, E. W.; Leatherbarrow, R. J. Discovery of Novel and Ligand-Efficient Inhibitors of Plasmodium Falciparum and Plasmodium Vivax N-Myristoyltransferase. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (1), 371–375. <https://doi.org/10.1021/jm301474t>.
 113. Bryant, R.; Haslam, D. L. 433. Synthesis of Some 2-Benzoylcoumaran-3-Ones and Some Related ω -(2-Methoxycarbonylphenoxy) Acetophenones. *J. Chem. Soc.* **1965**, 2361–2364. <https://doi.org/10.1039/JR9650002361>.
 114. Spasov, A. A.; Babkov, D. A.; Prokhorova, T. Y.; Sturova, E. A.; Muleeva, D. R.; Demidov, M. R.; Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Y. N. Synthesis and Biological Evaluation of 2-Acylbenzofuranes as Novel α -Glucosidase Inhibitors with Hypoglycemic Activity. *Chem. Biol. Drug Des.* **2017**, *90* (6), 1184–1189. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13038>.

115. S. Baran, P.; Jessing, M. Oxidative Coupling of Indoles with 3-Oxindoles. *Heterocycles* **2010**, *82* (2), 1739. [https://doi.org/10.3987/COM-10-S\(E\)127](https://doi.org/10.3987/COM-10-S(E)127).
116. Ghosh, S.; Chaudhuri, S.; Bisai, A. Oxidative Dimerization of 2-Oxindoles Promoted by $\text{KO}^t\text{Bu}-\text{I}_2$: Total Synthesis of (\pm)-Folicanthine. *Org. Lett.* **2015**, *17* (6), 1373–1376. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00032>.
117. Feliciano, A. S.; Caballero, E.; Pereira, J. A. P.; Puebla, P. Pyrrole Derivatives from α -Ketoaldehydes. *Tetrahedron* **1989**, *45* (20), 6553–6562. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89532-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89532-6).
118. Doleschall, G. A New Enamine-Salt for the Synthesis of X-Alkylated Ethyl Acetoacetate Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (48), 6339–6340. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)82341-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)82341-2).
119. Baxter, J.; Yamaguchi, T. Effect of Cation Capture by Crown Ether and Polar Solvent in the Carboxylation with CO_2 of Alkali Metal 2-Naphtholates under Ordinary Conditions. *J. Chem. Res.* **1997**, No. 10, 374. <https://doi.org/10.1039/a703432f>.
120. Guo, W.; Li, J.; Fan, N.; Wu, W.; Zhou, P.; Xia, C. A Simple and Effective Method for Chemoselective Esterification of Phenolic Acids. *Synth. Commun.* **2005**, *35* (1), 145–152. <https://doi.org/10.1081/SCC-200046532>.
121. Ullah, I.; Sher, M.; Khera, R. A.; Ali, A.; Nawaz, M.; Shkooor, M.; Iqbal, I.; Imran, M.; Villinger, A.; Fischer, C.; Langer, P. Synthesis of of Sterically Encumbered Biaryls Based on a ‘Copper(I)-Catalyzed Arylation/[3+3] Cyclocondensation’ Strategy. *Tetrahedron* **2010**, *66* (21), 3824–3835. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.03.054>.
122. Nicolaou, K. C.; Nilewski, C.; Hale, C. R. H.; Ioannidou, H. A.; ElMarrouni, A.; Koch, L. G. Total Synthesis and Structural Revision of Viridicatumtoxin B. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (33), 8736–8741. <https://doi.org/10.1002/anie.201304691>.
123. Sørensen, U. S.; Falch, E.; Krogsgaard-Larsen, P. A Novel Route to 5-Substituted 3-Isoxazolols. Cyclization of N,O- DiBoc β -Keto Hydroxamic Acids Synthesized via Acyl Meldrum’s Acids. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (4), 1003–1007. <https://doi.org/10.1021/jo991409d>.
124. Агафонова А. В. 2-Карбонилоксизамещенные 2H-Азирин-2-Карбоксилаты: Получение и Синтетическое Применение, Магистерская Диссертация, Санкт-Петербургский государственный университет, 2019.
125. Agafonova, A. V.; Smetanin, I. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Expedient Synthesis of 3-Hydroxypyrroles: Via Bu_3SnH -Triggered Ionic 5-Exo-Trig-Cyclization of 5-Chloro-3-Azamuconate Derivatives. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5* (23), 3396–3401. <https://doi.org/10.1039/c8qo00982a>.
126. Hortmann, A. G.; Robertson, D. A.; Gillard, B. K. A Convenient Procedure for the Preparation of 2-Arylazirines. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (2), 322–324. <https://doi.org/10.1021/jo00967a033>.
127. Wang, Y.; Lei, X.; Tang, Y. Rh(II)-Catalyzed Cycloadditions of 1-Tosyl 1,2,3-Triazoles with 2H-Azirines: Switchable Reactivity of Rh-Azavinylcarbene as [2C]- or Aza-[3C]-Synthon. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (21), 4507–4510. <https://doi.org/10.1039/C5CC00268K>.
128. Rostovskii, N.; Agafonova, A.; Smetanin, I.; Novikov, M.; Khlebnikov, A.; Ruvinskaya, J.; Starova, G. Metal-Catalyzed Isomerization of 5-Heteroatom-Substituted Isoxazoles- as a New Route to 2-Halo-2H-Azirines. *Synthesis (Stuttg.)* **2017**, *28* (19), 4478–4488. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1590822>.
129. Leonard, N. J.; Zwanenburg, B. Small Charged Rings. IX. Expansion of the Azirine Ring.

- J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (17), 4456–4465. <https://doi.org/10.1021/ja00993a038>.
130. Sakharov, P. A.; Koronotov, A. N.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Glukharev, A. G.; Rogacheva, E. V.; Kraeva, L. A.; Sharoyko, V. V.; Tennikova, T. B.; Rostovskii, N. V. Non-Natural 2*H*-Azirine-2-Carboxylic Acids: An Expedient Synthesis and Antimicrobial Activity. *RSC Adv.* **2019**, *9* (65), 37901–37905. <https://doi.org/10.1039/C9RA09345A>.
131. Kadam, V. D.; Sudhakar, G. Total Synthesis of Motualevic Acids A–F, (E) and (Z)-Antazirines. *Tetrahedron* **2015**, *71* (7), 1058–1067. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.12.092>.
132. Rostovskii, N. V.; Smetanin, I. A.; Agafonova, A. V.; Sakharov, P. A.; Ruvinskaya, J. O.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Facile Access to 2-Acyloxy-, Aryloxy- and Alkenyloxy-2*H*-Azirines via an S_N2'–S_N2' Cascade in 2-Halo-2*H*-Azirines. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (17), 3248–3257. <https://doi.org/10.1039/C8OB00553B>.
133. Rostovskii, N. V.; Sakharov, P. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Starova, G. L. Cu(I)–NHC-Catalyzed (2+3)-Annulation of Tetramic Acids with 2*H*-Azirines: Stereoselective Synthesis of Functionalized Hexahydropyrrolo[3,4-*b*]Pyrroles. *Org. Lett.* **2015**, *17* (17), 4148–4151. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01883>.
134. Schulthess, A. H.; Hansen, H.-J. Von Der Basenkatalysierten Ringöffnung von 2*H*-Azirinen Zu Einer A-Alkylierungsmethode von Primären Aminen. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64* (5), 1322–1336. <https://doi.org/10.1002/hlca.19810640509>.
135. dos Santos Filho, P. F.; Schuchardt, U. Nickel(II)-Catalyzed Synthesis of Pyrroles from 2*H*-Azirines and Activated Ketones. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1977**, *16* (9), 647–648. <https://doi.org/10.1002/anie.197706471>.
136. Chiba, S. Application of Organic Azides for the Synthesis of Nitrogen-Containing Molecules. *Synlett* **2012**, *2012* (01), 21–44. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1290108>.
137. Sakharov, P. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Annulation of Five-Membered Cyclic Enols with 3-Aryl-2*H*-Azirines: Catalytic versus Non-Catalytic Cycloaddition. *Tetrahedron* **2017**, *73* (31), 4663–4670. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.06.037>.
138. Rössle, M.; Werner, T.; Baro, A.; Frey, W.; Christoffers, J. Formation of 1,4-Diketones by Aerobic Oxidative C–C Coupling of Styrene with 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43* (47), 6547–6549. <https://doi.org/10.1002/anie.200461406>.
139. Kascheres, A.; Nunes, J.; Brandão, F. Reaction of a 1-Azirine-3-Methylacrylate and Derivatives with Diphenylketene. A Convenient Route to 5-Pyrrolin-2-Ones. *Tetrahedron* **1997**, *53* (21), 7089–7096. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)00388-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00388-8).
140. Sakharov, P. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Panikorovskii, T. L.; Novikov, M. S. 2*H*-Azirines as C–C Annulation Reagents in Cu-Catalyzed Synthesis of Furo[3,2-*c*]Quinolone Derivatives. *Org. Lett.* **2019**, *21* (10), 3615–3619. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01043>.
141. Guo, T.; Wei, X.; Wang, H.; Zhao, B. Palladium-Catalyzed Facile Synthesis of Furoquinolinones and Furopyridinones. *Synth. Commun.* **2018**, *48* (7), 761–767. <https://doi.org/10.1080/00397911.2017.1422519>.
142. Butenschön, I.; Möller, K.; Hänsel, W. Angular Methoxy-Substituted Furo- and Pyranoquinolinones as Blockers of the Voltage-Gated Potassium Channel Kv1.3. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (8), 1249–1256. <https://doi.org/10.1021/jm001007u>.
143. O'Donnell, F.; Smyth, T. J. P.; Ramachandran, V. N.; Smyth, W. F. A Study of the Antimicrobial Activity of Selected Synthetic and Naturally Occurring Quinolines. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2010**, *35* (1), 30–38.

- <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.06.031>.
144. Kumar, M.; Kumawat, L. K.; Gupta, V. K.; Sharma, A. Rational Design of the First Furoquinolinol Based Molecular Systems for Easy Detection of Cu²⁺ with Potential Applications in the Area of Membrane Sensing. *RSC Adv.* **2015**, *5* (128), 106030–106037. <https://doi.org/10.1039/C5RA21862D>.
 145. Sakharov, P. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Khoroshilova, O. V.; Novikov, M. S. Transition Metal-Catalyzed Synthesis of 3-Coumaranone-Containing NH-Aziridines from 2 H⁻-Azirines: Nickel(II) versus Gold(I). *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (14), 3359–3372. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900366>.
 146. Bartlett, S. L.; Sohtome, Y.; Hashizume, D.; White, P. S.; Sawamura, M.; Johnson, J. S.; Sodeoka, M. Catalytic Enantioselective [3+2] Cycloaddition of α -Keto Ester Enolates and Nitrile Oxides. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (25), 8661–8666. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b03782>.
 147. Galenko, E. E.; Novikov, M. S.; Shakirova, F. M.; Shakirova, J. R.; Korniyakov, I. V.; Bodunov, V. A.; Khlebnikov, A. F. Isoxazole Strategy for the Synthesis of 2,2'-Bipyridine Ligands: Symmetrical and Unsymmetrical 6,6'-Binicotinates, 2,2'-Bipyridine-5-Carboxylates, and Their Metal Complexes. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (6), 3524–3536. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00115>.
 148. Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (18), 9981–10080. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00121>.
 149. Bateman, L. M.; McNamara, O. A.; Buckley, N. R.; O'Leary, P.; Harrington, F.; Kelly, N.; O'Keeffe, S.; Stack, A.; O'Neill, S.; McCarthy, D. G.; Maguire, A. R. A Study of the Norcaradiene–Cycloheptatriene Equilibrium in a Series of Azulenones by NMR Spectroscopy; the Impact of Substitution on the Position of Equilibrium. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (45), 11026–11038. <https://doi.org/10.1039/C5OB01346A>.
 150. Crombie, A. L.; Kane, J. L.; Shea, K. M.; Danheiser, R. L. Ring Expansion–Annulation Strategy for the Synthesis of Substituted Azulenes and Oligoazulenes. 2. Synthesis of Azulenyl Halides, Sulfonates, and Azulenylmetal Compounds and Their Application in Transition-Metal-Mediated Coupling Reactions. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (25), 8652–8667. <https://doi.org/10.1021/jo048698c>.
 151. Frey, B.; Wells, A. P.; Rogers, D. H.; Mander, L. N. Synthesis of the Unusual Diterpenoid Tropones Hainanolidol and Harringtonolide. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (8), 1914–1915. <https://doi.org/10.1021/ja9738081>.
 152. Crowley, D. C.; Lynch, D.; Maguire, A. R. Copper-Mediated, Heterogeneous, Enantioselective Intramolecular Buchner Reactions of α -Diazoketones Using Continuous Flow Processing. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (7), 3794–3805. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00147>.
 153. Gil, C.; Bräse, S. Efficient Solid-Phase Synthesis of Highly Functionalized 1,4-Benzodiazepin-5-One Derivatives and Related Compounds by Intramolecular Aza-Wittig Reactions. *Chem. - A Eur. J.* **2005**, *11* (9), 2680–2688. <https://doi.org/10.1002/chem.200401112>.
 154. Breslow, D. S.; Baumgarten, E.; Hauser, C. R. A New Synthesis of β -Keto Esters of the Type RCOCH₂COOC₂H₅. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66* (8), 1286–1288. <https://doi.org/10.1021/ja01236a022>.
 155. Lowe, G.; Yeung, H. W. Synthesis of a β -Lactam Related to the Cephalosporins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2907–2910. <https://doi.org/10.1039/P19730002907>.

156. Liu, Y.-X.; Zhao, H.-P.; Song, H.-B.; Gu, Y.-C.; Wang, Q.-M. Studies on the Synthesis and Bioactivities of 4-Amino Derivatives of Tetramic Acid. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51* (S1), E25–E33. <https://doi.org/10.1002/jhet.2004>.
157. Nishino, H.; Alam Chowdhury, F.; Kurosawa, K. Simple Route to Azabicyclic Peroxides from Tetramic Acid Derivatives Using Manganese(III)-Based Molecular Oxygen Trapping Reaction. *Heterocycles* **1999**, *51* (3), 575. <https://doi.org/10.3987/COM-98-8417>.
158. Marcoux, D.; Charette, A. B. Trans -Directing Ability of Amide Groups in Cyclopropanation: Application to the Asymmetric Cyclopropanation of Alkenes with Diazo Reagents Bearing Two Carboxy Groups. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47* (52), 10155–10158. <https://doi.org/10.1002/anie.200804586>.
159. Jerezano, A. V.; Labarrios, E. M.; Jiménez, F. E.; Del Cruz, M. C.; Pazos, D. C.; Gutiérrez, R. U.; Delgado, F.; Tamariz, J. Iodine-Mediated One-Pot Synthesis of Indoles and 3-Dimethylaminoindoles via Annulation of Enaminones. *Arkivoc* **2013**, *2014* (3), 18. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.138>.
160. Zhao, Z.; Murphy, G. K. Chlorination of Phenylallene Derivatives with 1-Chloro-1,2-Benziodoxol-3-One: Synthesis of Vicinal -Dichlorides and Chlorodienes. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 796–802. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.67>.
161. Tomashenko, O. A.; Khlebnikov, A. F.; Mosiagin, I. P.; Novikov, M. S.; Grachova, E. V.; Shakirova, J. R.; Tunik, S. P. A New Heterocyclic Skeleton with Highly Tunable Absorption/Emission Wavelength via H-Bonding. *RSC Adv.* **2015**, *5* (115), 94551–94561. <https://doi.org/10.1039/C5RA17755C>.
162. Fowler, F. W.; Hassner, A.; Levy, L. A. Stereospecific Introduction of Azide Functions into Organic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (9), 2077–2082. <https://doi.org/10.1021/ja00985a019>.
163. Kayser, M. M.; Breau, L.; Eliev, S.; Morand, P.; Ip, H. S. Regioselectivity Control in Metal Hydride Reductions of Substituted Maleic Anhydrides. *Can. J. Chem.* **1986**, *64* (1), 104–109. <https://doi.org/10.1139/v86-018>.
164. Prager, R.; Smith, J. The Chemistry of 5-Oxodihydroisoxazoles. XI. The Photolysis of 3-Hydroxy-4-Phenylisoxazol-5(2H)-Ones (Phenyldisic Acids). *Aust. J. Chem.* **1995**, *48* (2), 217. <https://doi.org/10.1071/CH9950217>.
165. Váradi, A.; Horváth, P.; Kurtán, T.; Mándi, A.; Tóth, G.; Gergely, A.; Kökösi, J. Synthesis and Configurational Assignment of 1,2-Dihydroimidazo[5,1-*b*]Quinazoline-3,9-Diones: Novel NMDA Receptor Antagonists. *Tetrahedron* **2012**, *68* (50), 10365–10371. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.09.086>.
166. Mason, J. J. Synthetic Studies of Heterocyclic Natural Products, Doctoral Thesis, Karolinska Institute, 2009.
167. Huang, G.; Roos, D.; Stadtmüller, P.; Decker, M. A Simple Heterocyclic Fusion Reaction and Its Application for Expedient Syntheses of Rutaecarpine and Its Analogs. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (26), 3607–3609. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.04.120>.
168. D'Souza, A. M.; Spiccia, N.; Basutto, J.; Jokisz, P.; Wong, L. S.-M.; Meyer, A. G.; Holmes, A. B.; White, J. M.; Ryan, J. H. 1,3-Dipolar Cycloaddition-Decarboxylation Reactions of an Azomethine Ylide with Isatoic Anhydrides: Formation of Novel Benzodiazepinones. *Org. Lett.* **2011**, *13* (3), 486–489. <https://doi.org/10.1021/o1102824k>.
169. Beutner, G. L.; Kuethe, J. T.; Yasuda, N. A Practical Method for Preparation of 4-Hydroxyquinolinone Esters. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (18), 7058–7061. <https://doi.org/10.1021/jo071200x>.

170. Huang, Y.; Feng, Y.; Gao, W.; Zhang, C.; Chen, L. An Efficient Method for the Synthesis of Laquinimod. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53* (2), 437–440. <https://doi.org/10.1002/jhet.2324>.
171. Igglessi-Markopoulou, O.; Mitsos, C.; Zografos, A. Synthesis of 3-Substituted 4-Hydroxyquinolin-2-Ones via C-Acylation Reactions of Active Methylene Compounds with Functionalized 3,1-Benzoxazin-4-Ones. *Heterocycles* **1999**, *51* (7), 1543. <https://doi.org/10.3987/COM-99-8508>.
172. Tang, L.; Pang, Y.; Yan, Q.; Shi, L.; Huang, J.; Du, Y.; Zhao, K. Synthesis of Coumestan Derivatives via FeCl₃-Mediated Oxidative Ring Closure of 4-Hydroxy Coumarins. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (8), 2744–2752. <https://doi.org/10.1021/jo2000644>.
173. Suzuki, M.; Nunami, K.; Matsumoto, K.; Yoneda, N.; Miyoshi, M. A Facile Synthesis of 1-Oxo-1,2-Dihydroisoquinoline-3-Carboxylate and 2-Pyridone-6-Carboxylate Derivatives. *Synthesis (Stuttg.)* **1978**, *1978* (06), 461–462. <https://doi.org/10.1055/s-1978-24782>.
174. Hodgkinson, J. T.; Galloway, W. R. J. D.; Saraf, S.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Ladlow, M.; Welch, M.; Spring, D. R. Microwave and Flow Syntheses of Pseudomonasquinolone Signal (PQS) and Analogues. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (1), 57–61. <https://doi.org/10.1039/C0OB00652A>.
175. Kamble, P.; Wadher, S. Synthesis, In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Evaluation of 3-Hydroxy Chromone Derivatives. *Int. J. ChemTech Res.* **2018**, *11* (02), 63–76. <https://doi.org/10.20902/IJCTR.2018.110209>.
176. Paul, S.; Bhattacharya, A. K. Hydroxyl Directed C -Arylation: Synthesis of 3-Hydroxyflavones and 2-Phenyl-3-Hydroxy Pyran-4-Ones under Transition-Metal Free Conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (3), 444–451. <https://doi.org/10.1039/C7OB01929G>.
177. Wang, G.; He, Y.; Sun, J.; Das, D.; Hu, M.; Huang, J.; Ruhmund, D.; Hooi, L.; Misialek, S.; Ravi Rajagopalan, P. T.; Stoycheva, A.; Buckman, B. O.; Kossen, K.; Seiwert, S. D.; Beigelman, L. HCV NS5B Polymerase Inhibitors 1: Synthesis and in Vitro Activity of 2-(1,1-Dioxo-2H-[1,2,4]Benzothiadiazin-3-Yl)-1-Hydroxynaphthalene Derivatives. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (15), 4476–4479. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.05.063>.
178. Soliman, G.; West, R. W. 20. Syntheses in the Naphthalene Series. Part I. 1:3-Dihydroxynaphthalenes. *J. Chem. Soc.* **1944**, 53–55. <https://doi.org/10.1039/jr9440000053>.
179. Hewgley, J. B.; Stahl, S. S.; Kozlowski, M. C. Mechanistic Study of Asymmetric Oxidative Biaryl Coupling: Evidence for Self-Processing of the Copper Catalyst to Achieve Control of Oxidase vs Oxygenase Activity. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (37), 12232–12233. <https://doi.org/10.1021/ja804570b>.
180. Paul, B.; Butterfoss, G. L.; Boswell, M. G.; Renfrew, P. D.; Yeung, F. G.; Shah, N. H.; Wolf, C.; Bonneau, R.; Kirshenbaum, K. Peptoid Atropisomers. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (28), 10910–10919. <https://doi.org/10.1021/ja2028684>.
181. Svoboda, J.; Ni M.; Pal ek, J. Application of Magnesium Alkoxides to Syntheses of Benzoheterocyclic Compounds. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1993**, *58* (3), 592–599. <https://doi.org/10.1135/cccc19930592>.
182. Zhao, L.; Huang, G.; Guo, B.; Xu, L.; Chen, J.; Cao, W.; Zhao, G.; Wu, X. Diastereo- and Enantioselective Propargylation of Benzofuranones Catalyzed by Pybox-Copper Complex. *Org. Lett.* **2014**, *16* (21), 5584–5587. <https://doi.org/10.1021/ol502615y>.

183. Nakajima, M.; Yamamoto, S.; Yamaguchi, Y.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. Enantioselective Michael Additions of β -Keto Esters to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by a Chiral Biquinoline N,N' -Dioxide–Scandium Trifluoromethanesulfonate Complex. *Tetrahedron* **2003**, *59* (37), 7307–7313. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)01139-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)01139-6).
184. Merchant, J. R.; Rege, D. V. Reaction of Thionyl Chloride with Flavone. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10* (41), 3589–3591. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)88460-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)88460-4).
185. Zhou, Z.; Deng, Y.; Jiang, Z.; Chen, W. Microwave-Assisted Dieckmann Reaction: Efficient One-Step Synthesis of 2-Aroylbenzofuran-3-ols. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (11-12), 1909–1913. <https://doi.org/10.1002/adsc.201000256>.
186. Akiyama, T.; Katoh, T.; Mori, K. Enantioselective Robinson-Type Annulation Reaction Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48* (23), 4226–4228. <https://doi.org/10.1002/anie.200901127>.
187. Gopinath, P.; Nilaya, S.; Debi, T. R.; Ramkumar, V.; Muraleedharan, K. M. As Many as Six Tandem Reactions in One Step! Unprecedented Formation of Highly Functionalized Benzothiophenes. *Chem. Commun.* **2009**, No. 46, 7131. <https://doi.org/10.1039/b914424b>.
188. Görlitzer, K. Untersuchungen an 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen, 3. Mitt. Untersuchungen an β -Ketoestern. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1975**, *308* (4), 272–286. <https://doi.org/10.1002/ardp.19753080406>.
189. Kang, H.; Jemison, A. L.; Nigro, E.; Kozlowski, M. C. Oxidative Coupling of 3-Oxindoles with Indoles and Arenes. *ChemSusChem* **2019**, *12* (13), 3144–3151. <https://doi.org/10.1002/cssc.201900438>.
190. Yarlagadda, S.; Ramesh, B.; Ravikumar Reddy, C.; Srinivas, L.; Sridhar, B.; Subba Reddy, B. V. Organocatalytic Enantioselective Amination of 2-Substituted Indolin-3-Ones: A Strategy for the Synthesis of Chiral α -Hydrazino Esters. *Org. Lett.* **2017**, *19* (1), 170–173. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03473>.
191. Zengin, G.; Huffman, J. Naphthyl Ester Synthesis Using 1,3-Dicyclohexylcarbodiimide. *Synthesis (Stuttg)*. **2004**, *2004* (12), 1932–1934. <https://doi.org/10.1055/s-2004-829158>.
192. Aljaar, N.; Malakar, C. C.; Conrad, J.; Strobel, S.; Schleid, T.; Beifuss, U. Cu-Catalyzed Reaction of 1,2-Dihalobenzenes with 1,3-Cyclohexanediones for the Synthesis of 3,4-Dihydrodibenzo[*b,d*]Furan-1(2*H*)-Ones. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (18), 7793–7803. <https://doi.org/10.1021/jo3014275>.

Saint Petersburg State University

Manuscript copyright

Pavel A. Sakharov

**Catalytic annulation of cyclic enols with *2H*-azirines
as a way to new *ortho*-condensed heterocycles**

02.00.03 – Organic chemistry

Dissertation is submitted for the degree of candidate of chemical sciences

Translation from Russian

Supervisor:
Professor, Doctor of Science
Novikov M.S.

Saint Petersburg

2020

Contents

1. Introduction	256
2. Literature review	260
2.1 General characteristic of <i>2H</i> -azirines reactions with cleavage of the three-membered ring	260
2.2. Metal-catalyzed reactions of <i>2H</i> -azirines with N–C ² bond cleavage	260
2.2.1. Intramolecular reactions of metal-nitrene complexes.....	261
2.2.2. Intermolecular reactions of metal-nitrene complexes.....	266
2.2.2.1. Reactions with arenes and heteroarenes	266
2.2.2.2. Reactions with non-aromatic substrates containing a C=N bond.....	270
2.2.2.3. Reactions with alkenes	274
2.2.2.4. Reactions with alkynes	276
2.2.2.5. Reactions with carbonyl compounds.....	283
2.2.2.5.1 The N=C ³ bond cleavage reactions of azirines with carbonyl compounds	287
2.2.2.6 Miscellaneous reactions.....	289
3. Results and discussion	294
3.1. Synthesis of starting materials	298
3.1.1. Synthesis of enols	298
3.1.2. Synthesis of azirines	298
3.1.2.1. Synthesis of azirines 2a–m,q	298
3.1.2.2. Synthesis of diazoacetylazirines 2n,o,r–y	299
3.1.2.3. Synthesis of azirine-2-carboxylic acids 2p,z,za–zr	300
3.2. Reactions of azirines with tetramic acids.....	301
3.2.1. Optimization of reaction conditions	301
3.2.2. Synthesis of pyrrolopyrroles 3	304
3.2.3. Discussion of the reaction mechanism	313
3.3. Reactions of azirines with tetronic and thiotetronic acids	317
3.4. Reactions of azirines with other five-membered non-aromatic enols	322
3.5. Reactions of azirines with 6-membered non-aromatic enols	324

3.5.1. Reactions of azirines with 4-hydroxyquinolin-2-ones 9	325
3.5.1.1. Synthesis of derivatives of pyrrolo[3,2- <i>c</i>]quinoline and furo[3,2- <i>c</i>]quinoline.....	325
3.5.1.2. Transformations of dihydrofuroquinolones 64	331
3.5.2. Reactions of azirines 2 with 4-hydroxycoumarins 10	334
3.5.3. Reaction of azirine 2a with isoquinolinone 11	335
3.5.4. Reactions of azirines with chromen-2-one 12 , phenalenone 13 and quinolin-4-one 14	337
3.5.5. Reactions of azirines 2 with chromen-4-ones 15	338
3.5.6. Reactions of azirines 2 with 3-hydroxynaphthoquinone 16	342
3.5.7. Reactions of azirine 2a with 1,3-oxazines 17	343
3.6. Reactions of azirines with aromatic enols	346
3.6.1. Reactions of azirines with 3-hydroxybenzofurans 18	346
3.6.2. Reactions of azirines with 3-hydroxybenzothiophene 19	354
3.6.3. Reactions of azirines with hydroxyindoles 20,21	355
3.6.4. Reactions of azirines with aromatic enols 22–25	356
3.7 Reactions of azirines with acyclic β -substituted enols	358
4. Conclusions	359
5. Experimental part	361
5.1 Synthesis of starting materials	362
5.1.1 Synthesis of tetramic acids 1	362
5.1.2 Synthesis of azirines 2	371
5.1.3 Synthesis of enols 4–8	376
5.1.4 Synthesis of 4-hydroxyquinolinones 9	380
5.1.5 Synthesis of enols 10–14	387
5.1.6 Synthesis of 3-hydroxychromen-4-ones 15	390
5.1.7 Synthesis of methyl 3-hydroxy-1,4-naphthoquinone 16	392
5.1.8 Synthesis of benzofurans 18 , benzo[<i>b</i>]thiophene 19 and indoles 20,21	393
5.1.9 Synthesis of enols 22, 24–28	398
5.2 Reactions of enols with azirines	400
5.2.1 Reactions of tetramic acids 1 with azirines	400

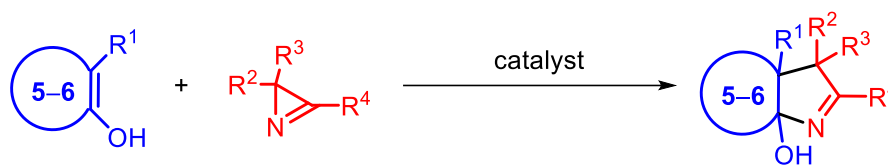
5.2.2 Reactions of enols 4–8 with azirines	415
5.2.3 Reactions of 4-hydroxyquinolinones 9 with azirines	425
5.2.4 Reactions of enols 10–14 with azirines	441
5.2.5 Reactions of 3-hydroxychromenones 15 and 3-hydroxy-1,4-naphthoquinone 16 with azirines	446
5.2.6 Reactions of 1,3-oxazin-6-ones 17 with azirines.....	454
5.2.7 Reactions of benzofurans 18 , benzo[<i>b</i>]thiophene 19 and indoles 20,21 with azirines	456
6. List of abbreviations	479
7. References	481

1. Introduction

The relevance of the research topic. Recently, azirines are finding a wide range of applications in preparative organic chemistry and the synthesis of a variety of nitrogen-containing heterocyclic compounds. A particular attraction of azirine synthetic building blocks is because of in their ability to selectively open over any the three bonds the three-membered ring depending on the reaction conditions used. Metal-catalyzed reactions of this type are of particular interest, making it possible to synthesize a variety of 4–6-membered nitrogen monocyclic structures, most of which are still inaccessible to other methods under relatively mild conditions. These azirine reactions are also used to form polycyclic nitrogen-containing systems. However, this approach has been studied to a much lesser extent and is presented in the literature with just a few examples. This work is devoted to metal-catalyzed reactions of azirines as a new one-stage atom-economical method for the annulation of the pyrroline ring to cyclic enols of various structures. One of the reasons for the increased interest in these processes lies in the variety of those new multifunctional pyrrole-condensed compounds they make available. This makes it possible to significantly expand the search for new compounds with useful properties, in particular, promising polyheterocyclic pyrroline-containing scaffolds to create new drugs or new scaffolds with unique photophysical properties.

The extent of the elaboration of the research topic. Azirines for a long time have been actively used in the synthesis of various heterocyclic systems [1–8]. Among them there are reactions of azirines with carbonyl and dicarbonyl compounds, which in almost all cases proceed via double $N=C^3$ bond cleavage [9–18]. Until the begin of this work, the reactions of azirines with 1,3-dicarbonyl compounds proceeding via the $N-C2$ single bond cleavage were represented by only one example, and this example was published by our laboratory colleagues [19]. The processes on which this study is focused on relate to this rare type reaction azirines with carbonyl compounds.

Aims and objectives of the research. This work aims develop a common one-step method for the annulation of the pyrroline ring with the formation of highly functionalized pyrrole-condensed systems based on the catalytic reaction of azirines with hetero- and carbocyclic enols (scheme 1).

Scheme 1

To achieve the main goal of the research the following tasks were formulated and solved:

- synthesis a wide range of cyclic enol substrates (more than 100 compounds), including tetramic, tetronic and thiotetronic acids, their five- and six-membered carbo- and heterocyclic analogs, as well as hydroxyl-containing aromatic heterocycles;
- optimization of the conditions for the catalytic reactions of enols with *2H*-azirines for the selective synthesis of annulation products with preparatively significant yields;
- investigation limits of applicability of the method by carrying out reactions with a wide range of substrates;
- experimental and theoretical study of the mechanisms of new processes.

Scientific novelty and practical significance. In the work, the applicability limits of the reaction of cyclic enols with azirines were expanded. Regularities reflecting the dependence of the enol reactivity on its structure were revealed. Synthesis methods for the preparation a wide range of pyrroline and pyrrole-containing polycyclic derivatives (e.g. pyrrolo[3,4-*b*]pyrrole, furo[3,4-*b*]pyrrole, thieno[3,4-*b*]pyrrole, pyrrolo[3,2-*c*]quinoline, chromeno[3,4-*b*]pyrrole, pyrrolo[3,2-*b*]quinoline, benzo[4,5]thieno[3,2-*b*]pyrrole and pyrrolo[3,2-*b*]indole) were developed. It was shown that certain pyrroline-condensed adducts could rearrange during the reaction, which is meant to be a method for the synthesis of benzofuro[3,2-*c*]pyridines, indeno[1,2-*c*]pyridines, and pyridin-2,3-diones. The possibility of using azirines to annulate heterocycle without nitrogen atoms was first exemplified by the synthesis of alkyl (2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-*c*]quinolin-2-yl) carbamates. It was demonstrated that such carbamates are convenient precursors of furo[3,2-*c*]quinolinones exhibiting luminescent properties with quantum yields reaching 86%. A highly effective stereoselective method for the synthesis of coumaranone-containing NH-aziridines by the catalytic reaction of 3-hydroxybenzofurans with azirines has been developed.

Structure of the work. The thesis material is presented on 243 pages (English version). The thesis is composed of the following parts: cover page, contents, introduction, literature review, results and discussion, conclusions, experimental part, list of abbreviations, and

references (contains 192 references). The literature review is devoted to the metal-catalyzed reactions of azirines proceeding via the N–C² bond cleavage and leading to the ring expansion of the azirine and the formation of a new heterocyclic system. A discussion of the results includes the analysis of the catalytic reactions of azirines with various cyclic enols and hydroxyl-containing aromatic heterocycles as well as possible further transformations of the reaction products (pyrrolo[3,4-*b*]pyrroles and methyl (furo[3,2-*c*]quinolin-2-yl)carbamates). The procedure of synthesis, physical properties, and spectral data of the obtained compounds are presented in the experimental part.

Work approbation. The main results of the work were reported in 6 articles in journals reviewed in Web of Science and Scopus database:

1) Sakharov, P. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. 2-Diazoacetyl-2*H*-Azirines: Source of a Variety of 2*H*-Azirine Building Blocks with Orthogonal and Domino Reactivity. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (15), 8304–8314. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01004>.

2) Sakharov, P. A.; Koronotov, A. N.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Glukharev, A. G.; Rogacheva, E. V.; Kraeva, L. A.; Sharoyko, V. V.; Tennikova, T. B.; Rostovskii, N. V. Non-Natural 2*H*-Azirine-2-Carboxylic Acids: An Expedient Synthesis and Antimicrobial Activity. *RSC Adv.* **2019**, *9* (65), 37901–37905. <https://doi.org/10.1039/C9RA09345A>.

3) Rostovskii, N. V.; Sakharov, P. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Starova, G. L. Cu(I)–NHC-Catalyzed (2+3)-Annulation of Tetramic Acids with 2*H*-Azirines: Stereoselective Synthesis of Functionalized Hexahydropyrrolo[3,4-*b*]Pyrroles. *Org. Lett.* **2015**, *17* (17), 4148–4151. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01883>.

4) Sakharov, P. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Annulation of Five-Membered Cyclic Enols with 3-Aryl-2*H*-Azirines: Catalytic versus Non-Catalytic Cycloaddition. *Tetrahedron* **2017**, *73* (31), 4663–4670. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.06.037>.

5) Sakharov, P. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Panikorovskii, T. L.; Novikov, M. S. 2*H*-Azirines as C–C Annulation Reagents in Cu-Catalyzed Synthesis of Furo[3,2-*c*]Quinolone Derivatives. *Org. Lett.* **2019**, *21* (10), 3615–3619. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01043>.

6) Sakharov, P. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Khoroshilova, O. V.; Novikov, M. S. Transition Metal-Catalyzed Synthesis of 3-Coumaranone-Containing NH-Aziridines from

2*H*-Azirines: Nickel(II) versus Gold(I). *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (14), 3359–3372.
<https://doi.org/10.1002/adsc.201900366>.

The results of the dissertation were presented in 8 reports at scientific conferences, such as:

- 1) VIII National conference on chemistry with international participation of young scientists "Mendeleev 2014" (Saint Petersburg, April 1–4, 2014), pp. 315–316;
- 2) 6-th International conference of young scientists on organic chemistry InterCYS-2014 "Organic Chemistry Today" (Saint Petersburg, September 23–25, 2014), p. 28;
- 3) Scientific and technical conference of students, graduate students and young scientists (with international participation) "WEEK OF SCIENCE-2015" (Saint Petersburg, March 25–27, 2015), p. 68;
- 4) Cluster of conferences on organic chemistry "OrgChem-2016" (Saint Petersburg, June 27 – July 1, 2016), pp. 196–197;
- 5) X International conference for young chemists "Mendeleev-2017" (Saint Petersburg, April 4–7, 2017), p. 308;
- 6) 5th All-Russian Conference on Organic Chemistry (with international participation) "ROCC-V" (Vladikavkaz, September 10–14, 2018), p. 457;
- 7) IV Interdisciplinary symposium on medicinal, organic, biological chemistry and pharmaceuticals "MOBI-ChemFarma 2018" (Novyi Svit, September 23–26, 2018), p. 81;
- 8) International student's conference "Science and Progress-2018" (Saint Petersburg, November 12–14, 2018), p. 65.

2. Literature review

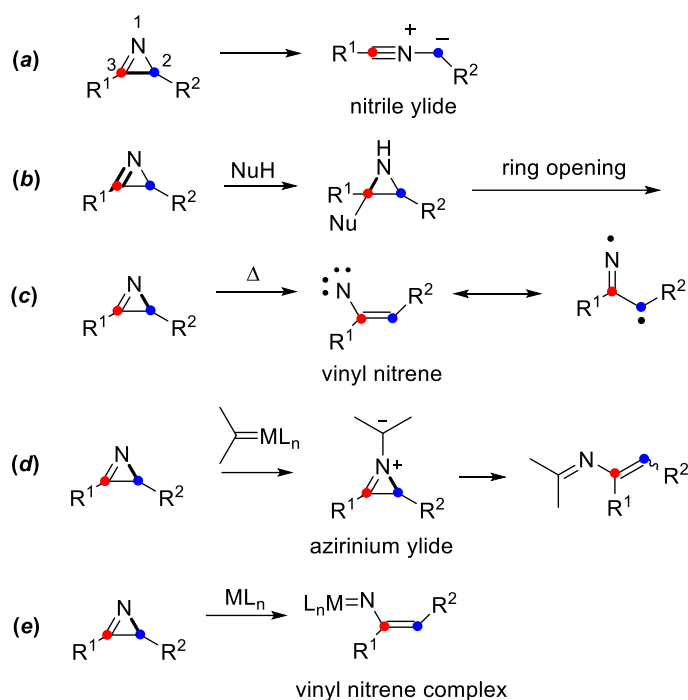
2.1 General characteristic of 2*H*-azirines reactions with cleavage of the three-membered ring

2*H*-Azirines, the smallest unsaturated nitrogen-containing heterocycles with a significant three-membered ring strain, have always attracted the attention of synthetic chemists. However, in the last decade, interest in the chemistry of these compounds has increased sharply, which can be easily traced by the emergence of many reviews devoted to this topic [1–8]. On the one hand, this is due to the emergence of numerous new convenient methods for the synthesis of azirines, and, on the other hand, to the rich chemistry of these compounds. The uniqueness of the three-membered azirine cycle lies in the fact that its ring-opening can proceed via the cleavage of any of the three bonds. For example, UV irradiation causes C–C bond cleavage (scheme 2, reaction *a*) with the formation of a nitrile ylide capable of undergoing a various transformation [8]. The C=N double bond cleavage occurs in two stages: first, the reagent, most often nucleophilic, attached to the carbon atom, and then the aziridine intermediate is opened (reaction *b*, e.g. [10]). The opening of the N–C² single bond of the azirine ring can occur at elevated temperatures [20]. It is thought that this generated vinyl nitrene (reaction *c*). However, the bond cleavage is more effectively realized under the action of carbenes or carbenoids through azirinium ylides (reaction *d*, e.g. [21]) or when catalysed by transition metals (reaction *e*, e.g. [22]). This review focuses on the reactions of the latter type.

2.2. Metal-catalyzed reactions of 2*H*-azirines with N–C² bond cleavage

The opening of azirine ring across the N–C² bond can occur during thermolysis or catalysis by transition metal compounds or under the influence of electrophiles, such as ketenes, carbenes, or carbenoids. Since this work is devoted to the study of copper-catalyzed reactions of azirines, the literature review will be limited to analysis of only metal-catalyzed reactions of these compounds, leading to the ring expansion of the azirine and the formation of a new heterocyclic system. Azirines in these reactions are usually used as starting compounds. However, there are examples in which they are formed *in situ* during the reaction of their precursor with a catalyst or when heated.

Scheme 2

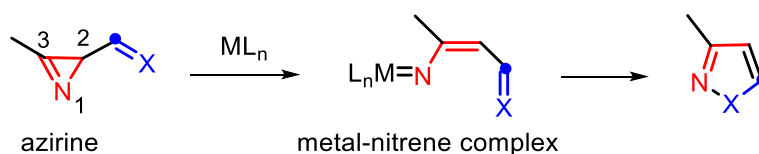


A characteristic feature of most of these processes is the generation of a short-lived intermediate of the nitrenoid type, a metal-nitrene complex, the structure of which probably varies depending on the nature of the metal, the structure of the starting azirine, and other factors. Since there is currently no experimental or theoretically substantiated idea of its exact structure, the image of metal-nitrene complexes in this review, as in the original articles, is somewhat subjective.

2.2.1. Intramolecular reactions of metal-nitrene complexes

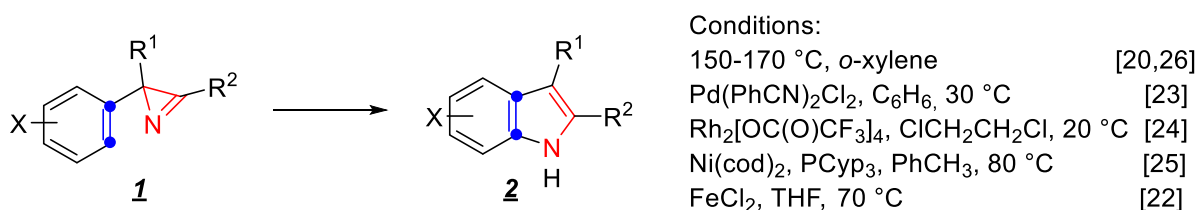
To realize the intramolecular transformations of metal-nitrene complexes leading to heterocyclic systems, azirines are most often used as starting compounds. However, there are examples of the use of their precursors. In this subsection, reactions, which are metal-catalyzed recyclizations of azirines containing an unsaturated substituent at the C² atom, are combined. The general scheme of such processes includes the formation of a metal-nitrene complex and its subsequent attack on the carbon atom or the heteroatom of the unsaturated fragment (scheme 3).

Scheme 3



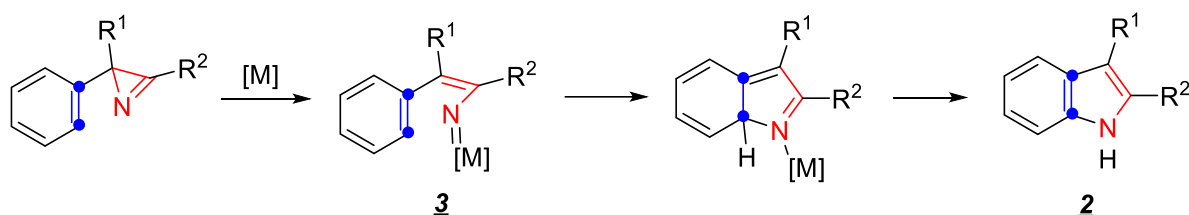
One of the most famous reactions of this type is the isomerization of 2-aryl substituted azirines **1** into indoles **2** (scheme 4). In this case, the C=C bond of the benzene ring acts as the C=X component shown in general scheme 3. This reaction can be realized by palladium [23], rhodium [24], nickel [25], or iron(II) chloride [22] compounds catalysis. Although it can sometimes be carried out by heating [20,26].

Scheme 4



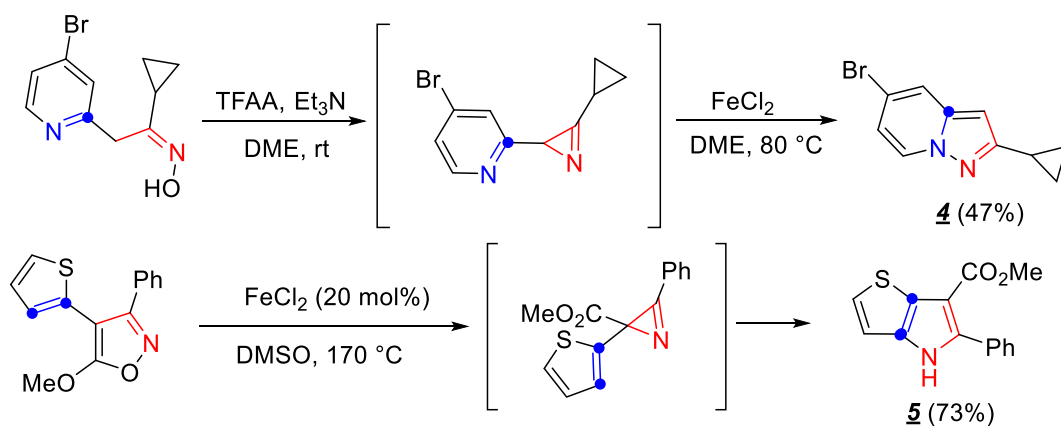
It is assumed that upon coordination of the metal with the azirine nitrogen atom (scheme 5), the N–C² bond breaks, and the vinyl nitrene complex **3** (or vinyl nitrene during thermolysis) is formed. Subsequent cyclization of intermediate **3** with the participation of an aryl substituent gives indole **2** [22].

Scheme 5



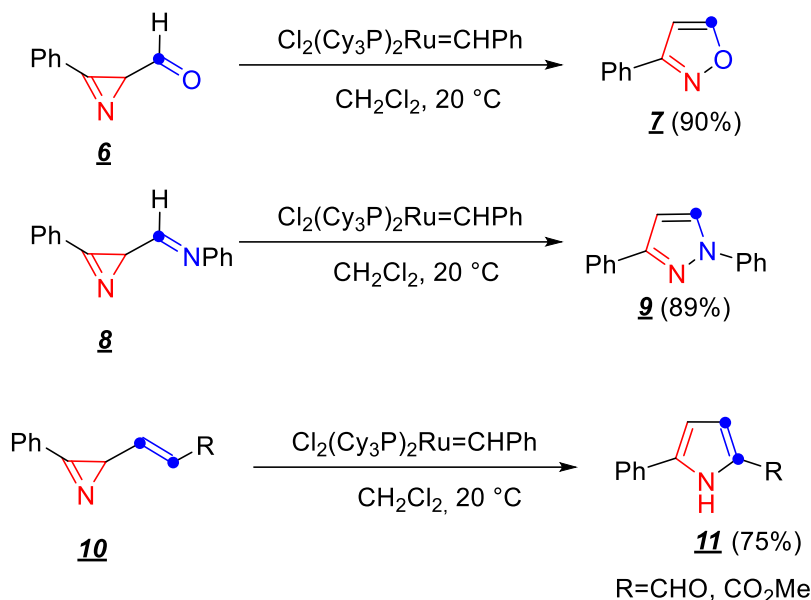
If hetaryl is at the second position of azirine instead of an aryl substituent, the double bond of the carbon–heteroatom of the heteroaromatic system may be involved in cyclization. Scheme 6 shows the syntheses of derivatives of pyrazolo[1,5-*a*]pyridine **4** [27] and thieno[3,2-*b*]pyrrole **5** [28].

Scheme 6



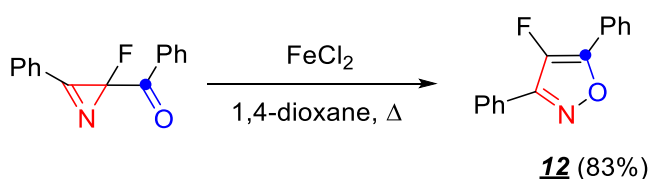
The first-generation Grubbs catalyst catalyzes the recyclization of azirines with carbonyl, iminocarbonyl, and alkenyl substituents at the second position of the ring (**6**, **8**, and **10**), to isoxazoles **7**, pyrazoles **9**, and pyrroles **11** respectively [29] (scheme 7).

Scheme 7



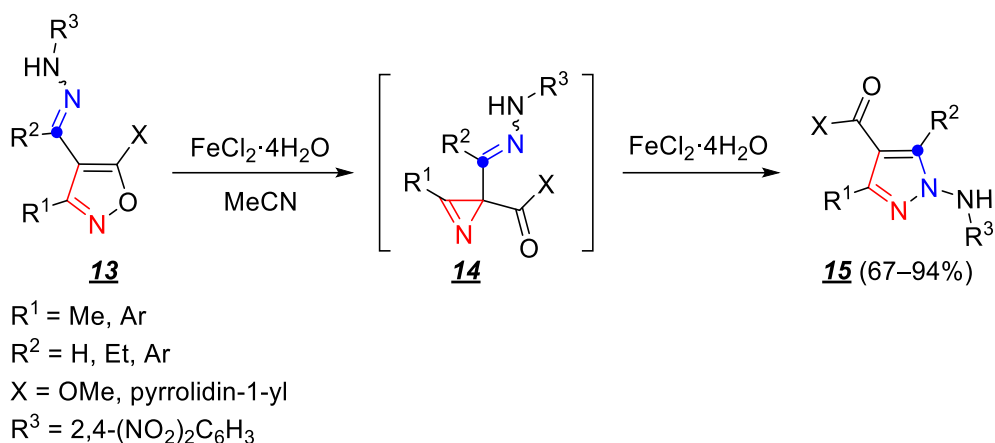
In addition to ruthenium catalysts, the recyclization of azirines via $\text{N}^1\text{-C}^2$ bond cleavage can also be catalyzed by iron(II) chloride (scheme 8). For example, in the presence of catalytic amounts of FeCl_2 , azirines with an acyl substituent at C2 position undergo isomerization to isoxazoles **12** [30].

Scheme 8



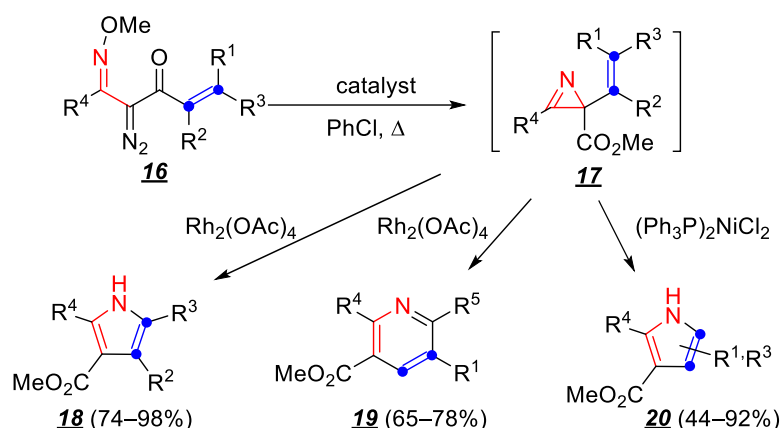
FeCl_2 , as well as Grubbs' catalysts, allows involving not only C=O -, but also C=N -containing fragments in the recycling of azirines, which provides access to pyrazole derivatives. So, for example, pyrazoles **15** can be obtained from 5-alkoxy- or 5-(pyrrolidin-1-yl)isoxazoles **13**, through the intermediate formation of azirines **14**, with yields of 67–94% (scheme 9) [31]. In this reaction, iron chloride catalyzes both the isomerization of isoxazole to azirine and the isomerization of azirine to pyrazole.

Scheme 9



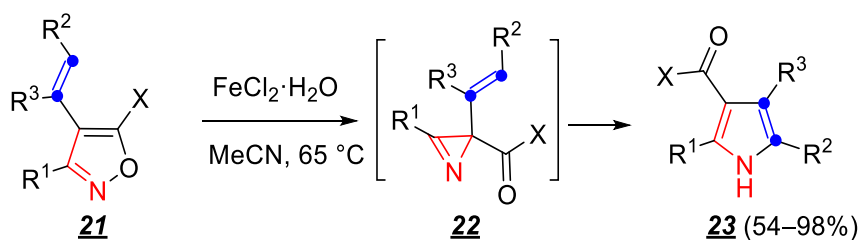
Another example of such a process is the formation of pyrroles and pyridines from esters of α -diazo oximes **16** (scheme 10), which, when catalyzed by complexes of some transition metals, form azirines **17**, which in turn, under the reaction conditions, undergo recyclization according to the aforementioned general scheme [32,33].

Scheme 10



A method for pyrroles preparation by FeCl_2 -catalyzed isomerization of 3-vinyl substituted isoxazoles **21** into azirines **22**, which under the reaction conditions are transformed into pyrroles **23** (scheme 11), has recently been proposed as an alternative to the "diazo oxime method" [34].

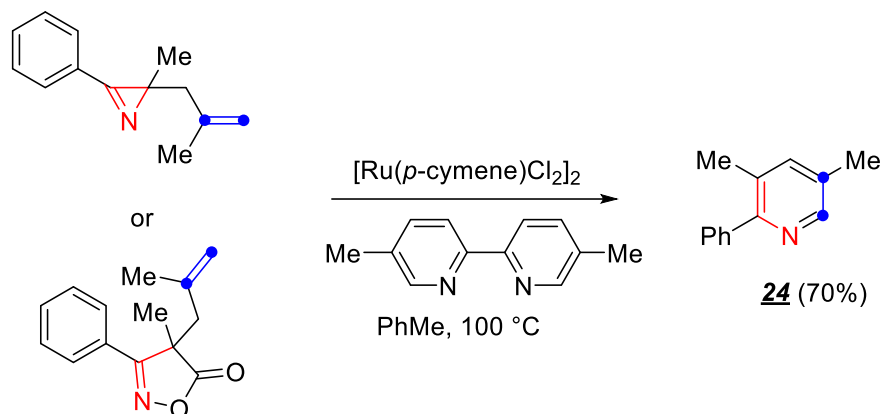
Scheme 11



A well-known example is the metal-catalyzed recyclization of azirine containing an allyl type substituent at the C^2 atom (scheme 12) [35]. This reaction is catalyzed by a ruthenium

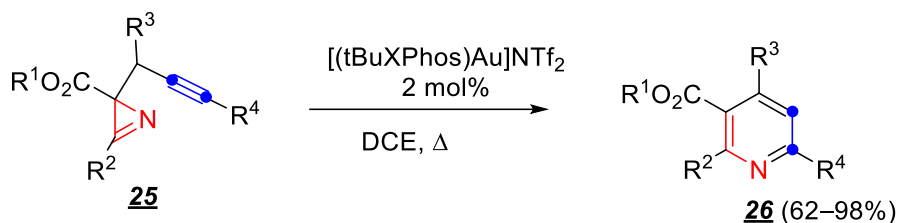
complex and leads to the formation of substituted pyridine **24**. In the synthesis of substituted pyridine **19** shown in scheme 10, the reaction sequence ends with a similar cyclization, however, the allyl substituent, in this case, is formed by the isomerization of a vinyl type substituent under the reaction conditions.

Scheme 12



Pyridine derivatives **26** can be obtained by Au(I)-catalyzed recyclization of azirines **25** containing a propargyl type substituent at the C² atom (scheme 13) [36]. In this case, it is also possible to use azirines formed *in situ* by the isomerization of propargyl substituted isoxazoles. Thus, pyridines can be obtained from 3-propargylisoxazoles with yields of up to 98% when $\text{FeCl}_2/\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2$ relay catalysed [37].

Scheme 13



$\text{R}^1 = t\text{-Bu, Et}$

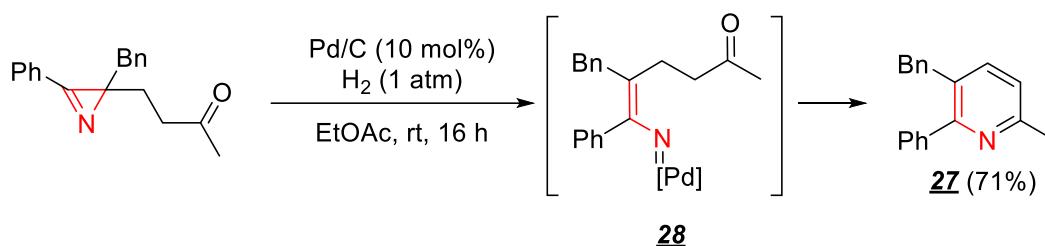
$\text{R}^2 = \text{Me, 2-furyl, Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, (\text{CH}_2)_2\text{Ph}$

$\text{R}^3 = \text{H, Ph, Et}$

$\text{R}^4 = \text{Ph, 2-thienyl, (CH}_2)_4\text{CH}_3, (\text{CH}_2)_3\text{OTHP, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 3,5\text{-}(t\text{-Bu})_2\text{C}_6\text{H}_3, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO}_2\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, (R)\text{-2,6-dimethylhept-5-en-1-yl}$

The pyridine derivative **27** can also be obtained from 2-(3-oxobutyl)-substituted azirine by catalysis of Pd/C and H_2 (scheme 14) [38]. The reaction likely proceeds through the formation of vinyl nitrene-Pd(0) intermediate **28** [39]. The expected role of hydrogen is to reduce Pd(II) to Pd(0).

Scheme 14

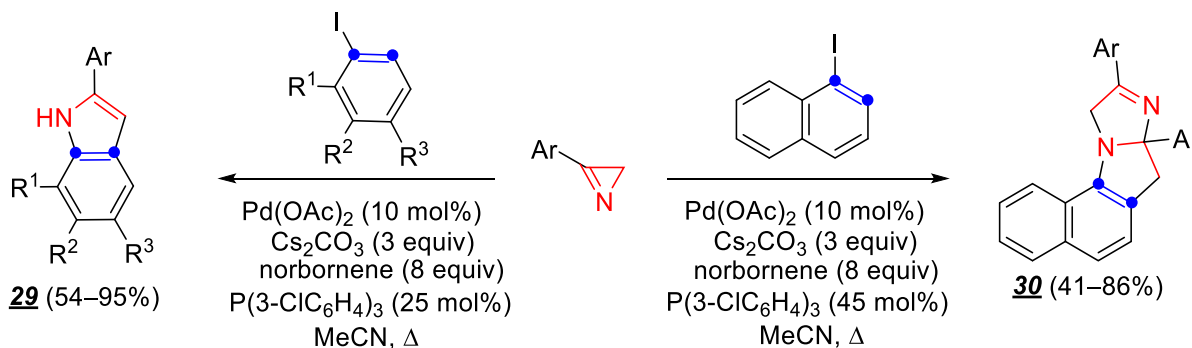


2.2.2. Intermolecular reactions of metal-nitrene complexes

2.2.2.1. Reactions with arenes and heteroarenes

In 2010, Lautens and Candito proposed an original method for the synthesis of indoles **29** from azirines and iodoarenes when catalysed by palladium(II) (scheme 15) [40]. The method allows one to obtain indole derivatives with good yields but it does not work well when using 3-substituted azirines containing either an *ortho*-substituent in the aromatic ring or an alkyl/carbonyl group at the C3 atom, as well as 2,3-disubstituted azirines. It is noteworthy that if the reaction is carried out with an excess of azirine, 2 : 1 adducts **30** will be formed from naphthyl iodide with yields up to 86%.

Scheme 15

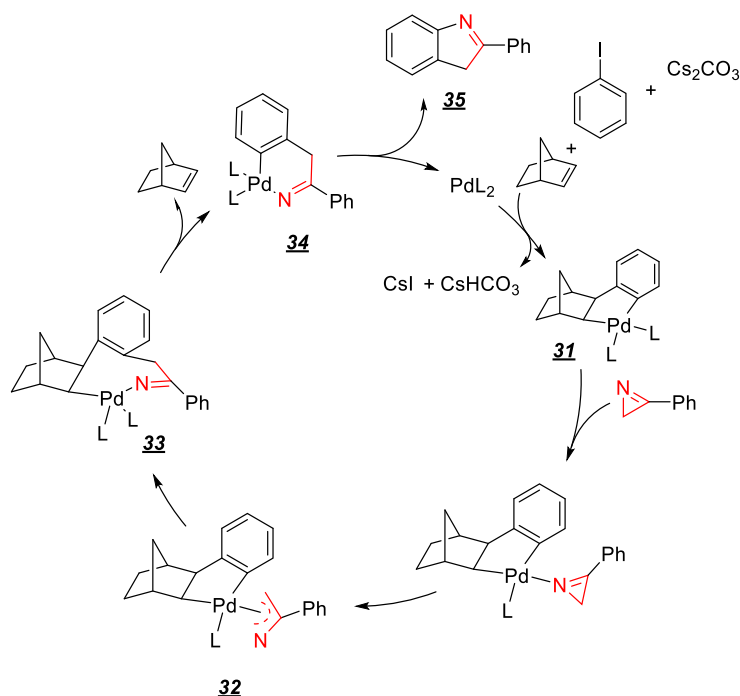


Ar = Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 2,5-Me₂C₆H₃;

R¹ = H, Me, MeO, Cl; R² = H, F, CF₃; R³ = H, NHAc.

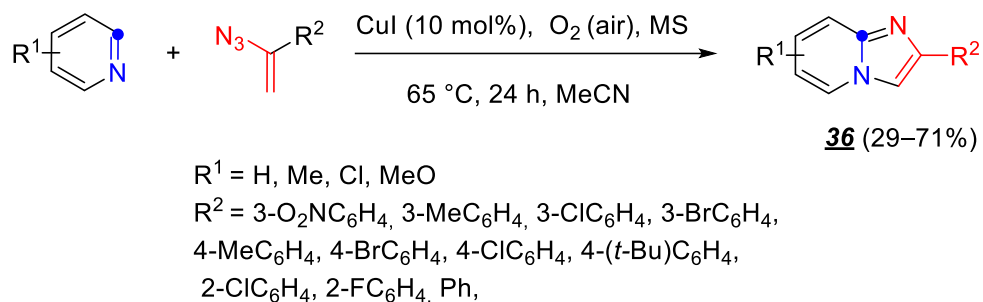
The authors of work [40] suggested that the reaction proceeds through the formation of palladocycle **31**, its coordination with azirine, the opening of azirine with the formation of the azaallyl complex **32**, intermediate **33** and intermediate **34**, from which 3*H*-indole **35** is formed by elimination of the catalyst (scheme 16). The latter is further tautomerized to final indole **29**. Compounds **30** can be formed by palladium-catalyzed (3+2) cycloaddition of azirine to the C=N bond of intermediate 3*H*-indole **35**. The reaction is sensitive to the variation of substituents in the aryl moiety of azirine: yields vary 41→63→86% during the transition Ph→4-FC₆H₄→4-MeOC₆H₄.

Scheme 16



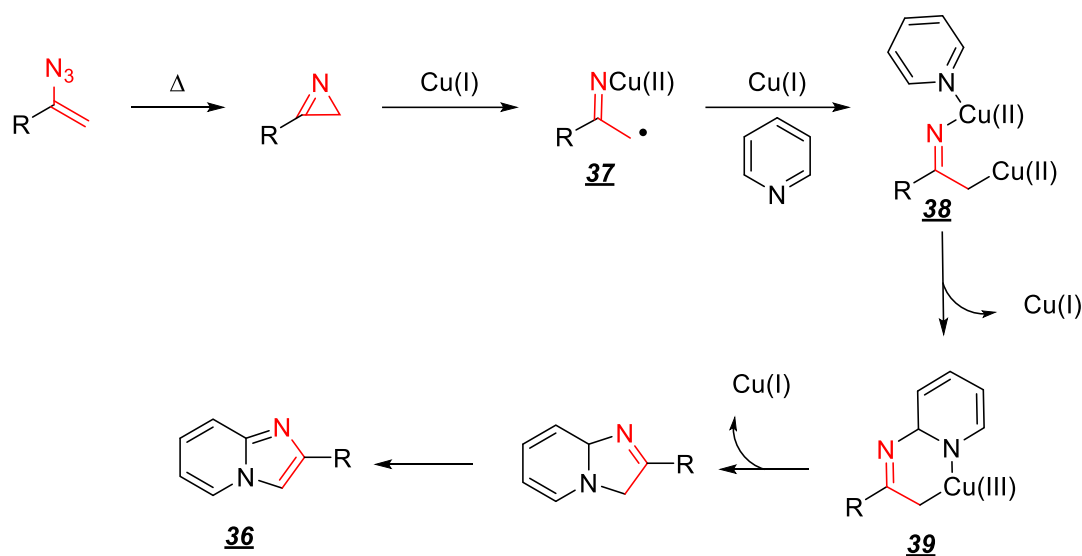
The authors of work [41] demonstrated the possibility of using azirines generated *in situ* for the annulation reaction of the five-membered ring to other aromatic systems, for example, pyridines, to produce imidazo[1,2-*a*]pyridine **36** (scheme 17).

Scheme 17



According to the authors' mechanism of this reaction, the first step is a thermal decomposition of the azide with the release of nitrogen molecules and formation of azirine, which forms an Cu(II)-iminyl radical **37** when catalysed by Cu(I). In the presence of pyridine, the latter gives intermediate **38**, which undergoes oxidative cyclization to the copper(III) complex **39** (scheme 18). At the last stage, reductive elimination occurs, followed by oxidation with the formation of imidazo[1,2-*a*]pyridine **36**.

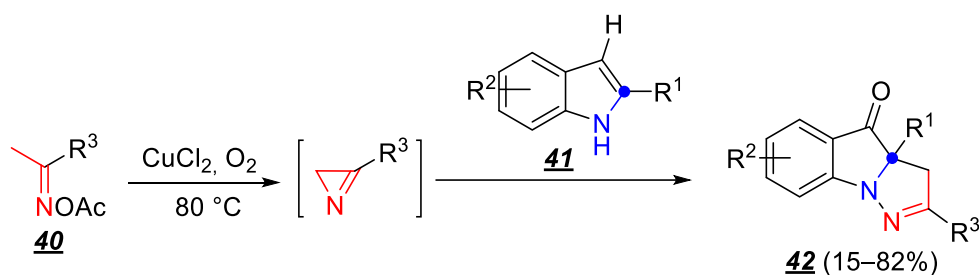
Scheme 18



Using a prepared azirine instead of azide in this reaction reduces the yield from 71 to 35%. The addition of a radical trap (2 equiv TEMPO) reduces the yield of the reaction product from 71 to 25% and in the reaction with azirine from 35 to 10%. However, the authors did not exclude the possibility of the reaction proceeding without the participation of free radicals through ion pairs, similar to the process described in the work [42].

The Cu(II)-catalyzed reaction of indoles **41** with acetophenone oxime acetate **40**, as a source of 3-aryl substituted azirine, proceeds in a similar way (scheme 19) [43].

Scheme 19



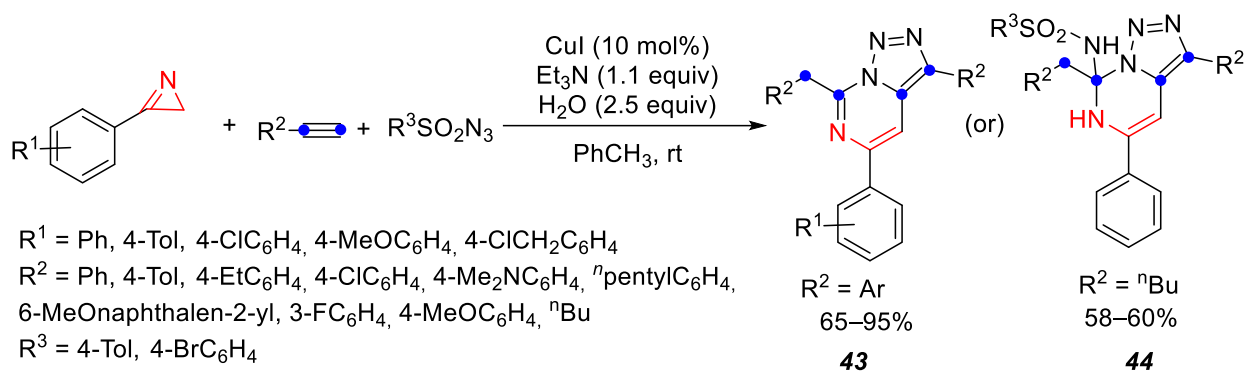
$R^1 = \text{Ar, Alk, 2-thienyl, 1H-indol-2-yl, CH}_2\text{OH, (CH}_2\text{)}_2\text{OTBS, C}\equiv\text{CPh, (CH}_2\text{)}_4\text{Cl}$

$R^2 = \text{H, Me, Br, Cl, F}$

$R^3 = \text{Ar, 2-furyl, 2-thienyl, CH=CHPh}$

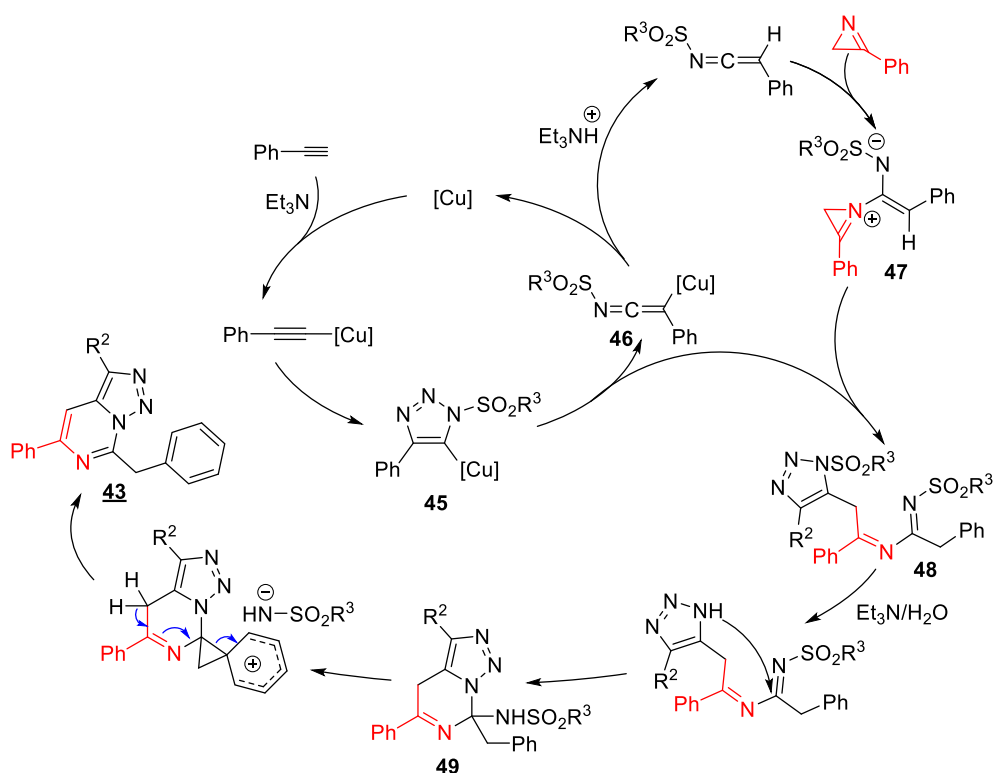
Special mention should be made of the reaction of azirines with 1,2,3-triazolyl-copper reagents generated by the CuAAC (scheme 20). Thus, the copper-catalyzed reaction of 3-substituted azirines with terminal alkynes and azide proceeds via N–C² azirine bond cleavage and leads to the formation of triazolopyrimidines **43** in 65–95% yields [44].

Scheme 20



According to the authors, the reaction begins with the formation of triazole **45** (scheme 21), which transform into ketenimine **46**. The subsequent formation of zwitterion **47** and its reaction with triazole **45** with the ring-opening of azirine leads to the formation of triazole **48**. Detosylation of the latter and intramolecular cyclization leads to the formation of triazole **49**. When using aryl acetylene, the reaction proceeds further with the elimination of sulfonamide and the formation of triazolopyrimidine **43**.

Scheme 21

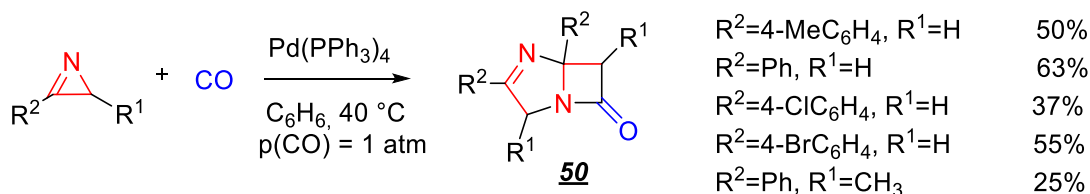


Guided by the mechanism presented, then the latter reaction should be attributed to the reactions of azirines with non-aromatic C=N substrates described in next section of the literature review.

2.2.2.2. Reactions with non-aromatic substrates containing a C=N bond

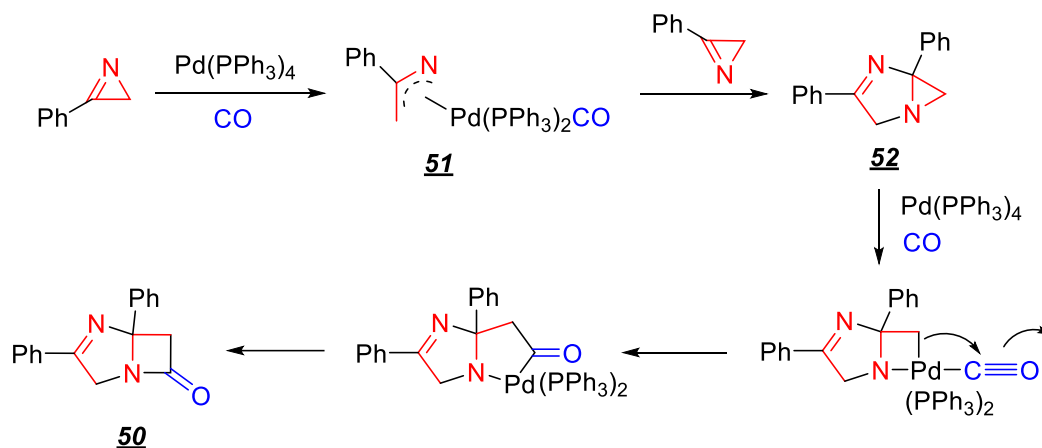
Azirines in the presence of palladium(0) compounds react with carbon monoxide forming substituted 1,4-diazabicyclo[3.2.0]hept-3-en-7-one **50** with moderate yields (scheme 22) [45].

Scheme 22



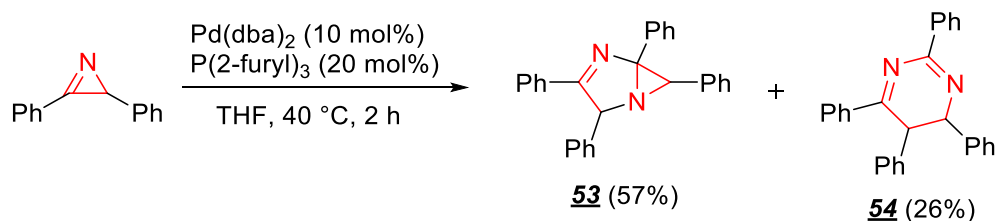
The authors of [45] proposed a mechanistic reaction scheme, including the catalytic opening of the azirine ring across the N–C² bond with the formation of an azaallyl complex **51**, which is added to a double C=N bond of another azirine molecule to form aziridine **52** (scheme 23). Then, through the intermediate formation of a palladocycle, the CO molecule is added to the C–N bond of the aziridine fragment.

Scheme 23



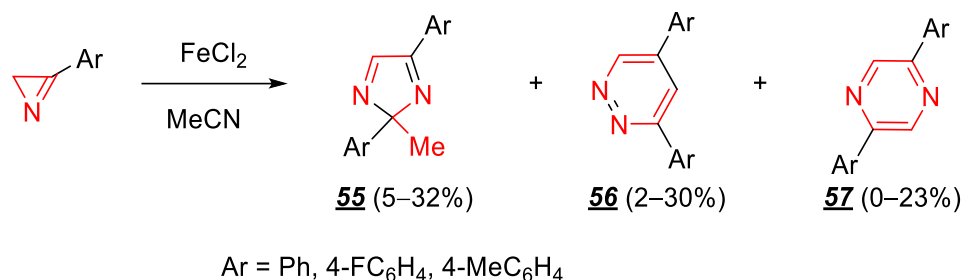
By a similar mechanism, 2,3-diphenylazirine in the presence of Pd(dba)₂ forms its dimers, compounds **53** and **54** (scheme 24) [25]. The isolated stable bicycle **53**, similar to compound **52**, confirms the opportunity for the mechanism of formation of diazabicycloheptenes **52** shown in scheme 23.

Scheme 24



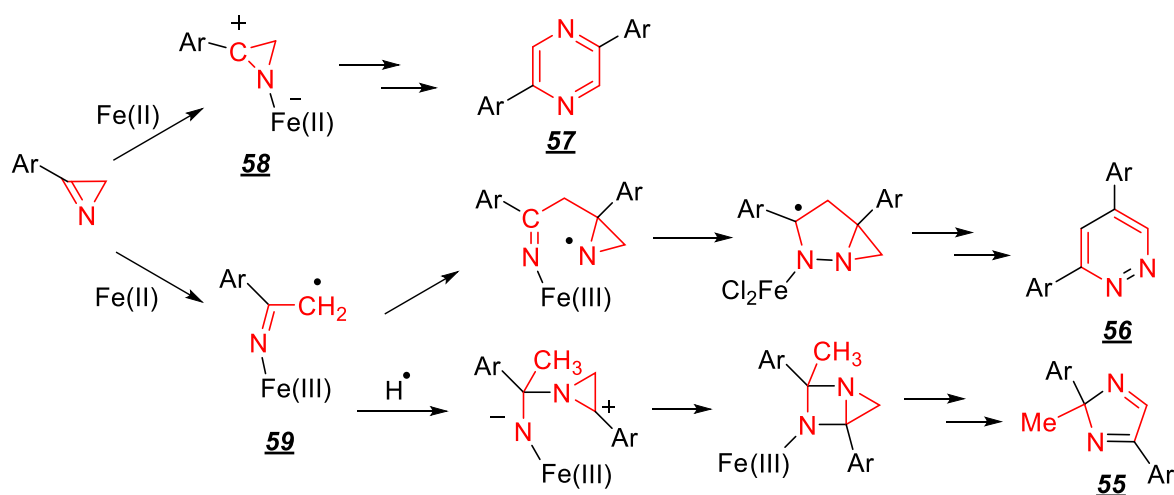
Other dimerization reactions, which can take place, in particular, when catalysed by FeCl_2 , are also known for azirines. So, 3-arylazirines in the presence of FeCl_2 can generally give three types of cyclodimers (55–57). However, if the reaction is carried out in methanol, then the pyrazine 57 will be the only reaction product (scheme 25) [46].

Scheme 25



The authors suggest that products 55–57 are formed by different mechanisms, in one of which FeCl_2 acts as a Lewis acid, and in another as a single-electron donor. In the first case, FeCl_2 activates the C=N bond of azirine, and the resulting intermediate 58, reacting with the second azirine molecule, gives pyrazine 57. The N–C² bond cleavage under the action of FeCl_2 as a one-electron donor can trigger a radical process, forming the compounds 55 and 56 from the radical intermediate 59 (scheme 26).

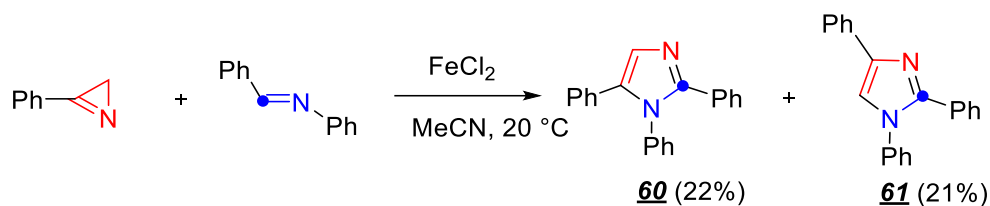
Scheme 26



The metal-catalyzed reactions of azirines with imines have hardly been studied. The only known reaction with N–C² azirine bond cleavage is the FeCl_2 -catalyzed reaction of 3-phenylazirine with benzalaniline. This reaction proceeds with low regioselectivity and leads to the formation of a mixture of imidazoles 60 and 61 (scheme 27) [47]. The reaction is also

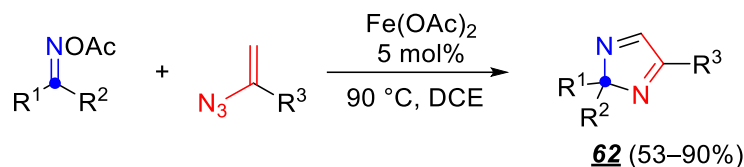
catalyzed by the chlorides of some other metals: zinc, aluminum, iron(III). Compounds **60** and **61** are formed as a result of a metal-catalyzed cleavage of different bonds of the azirine ring under the above-mentioned mechanisms: an ionic C=N bond cleavage leads to the formation of imidazole **60**, and a radical N-C² bond cleavage leads to the formation of imidazole **61**.

Scheme 27



Imidazoles are also formed in the reaction of vinyl azides with *O*-acetyloximes with moderate to high yields (scheme 28) [48]. It is noteworthy that the use of azirines themselves instead of vinyl azides, in this case, does not reduce the yield of imidazole **62** (89% in the reaction with azirine, 90% in the reaction with vinyl azide).

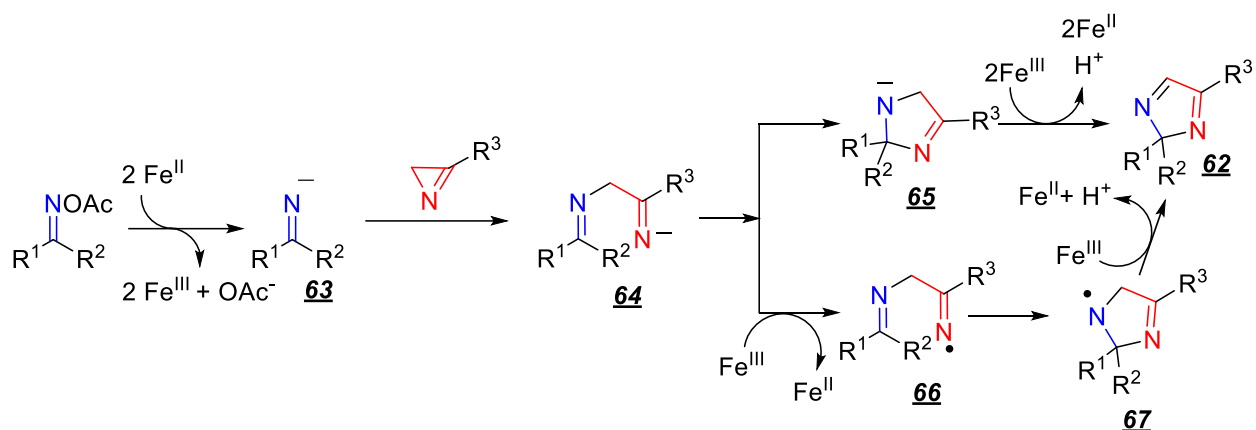
Scheme 28



R¹, R² = Ar, Et, C₉H₁₀, C₁₀H₁₂, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, benzothiophen-2-yl, Alk
R³ = Ar, Alk

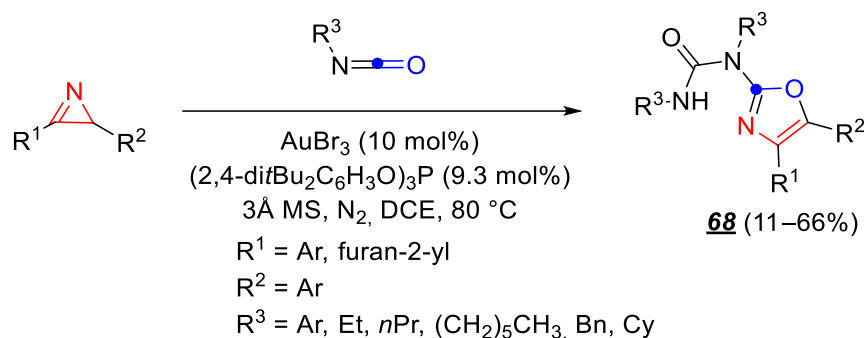
According to the authors' mechanism, the reaction begins with the reduction of the oxime to iminide anion **63** via a two-stage single-electron transfer (scheme 29). The azirine ring-opening by the formed anion leads to the formation of intermediate **64**, cyclization of which to intermediate **65**, and oxidation with deprotonation forms the imidazole **62**. The authors did not exclude an alternative route for the oxidation of anion **64** to radical **66** with the subsequent cyclization to intermediate **67**. The final imidazole is formed by sequential oxidation and deprotonation.

Scheme 29



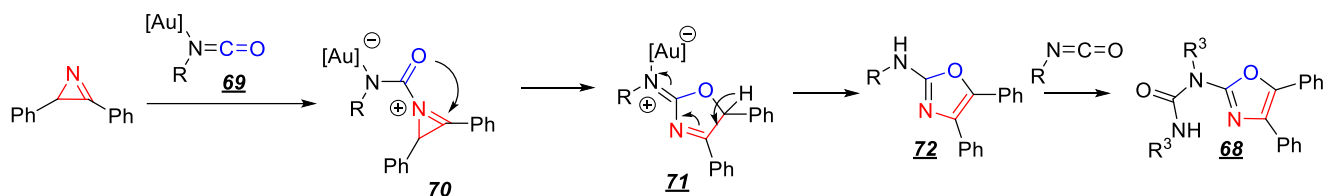
Another example of the extension of the azirines cycle across the N–C² bond using C=N-containing reagents is their Au(III)-catalyzed reaction with isocyanates leading to the formation of oxazoles **68** (scheme 30) [49].

Scheme 30



It is assumed that it begins with the coordination of the isocyanate with the metal (intermediate **69**), followed by a nucleophilic attack of the formed complex by azirine with the formation of the zwitterionic intermediate **70** (scheme 31). Subsequent recyclization of the azirinium cycle to oxazole intermediate **71**, protodemetalation to intermediate **72**, and carbamoylation of the latter with the starting isocyanate give the final isoxazole **68**.

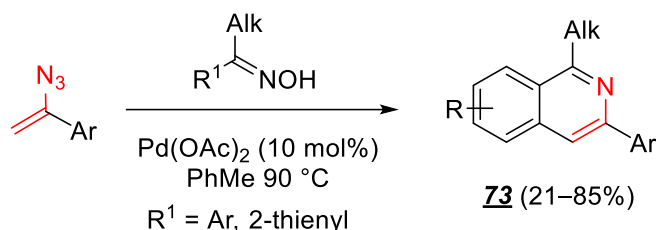
Scheme 31



The palladium-catalyzed reaction of vinyl azides with oximes leads to the formation of isoquinolines **73** with moderate to high yields (scheme 32) [50]. The use of prepared azirines

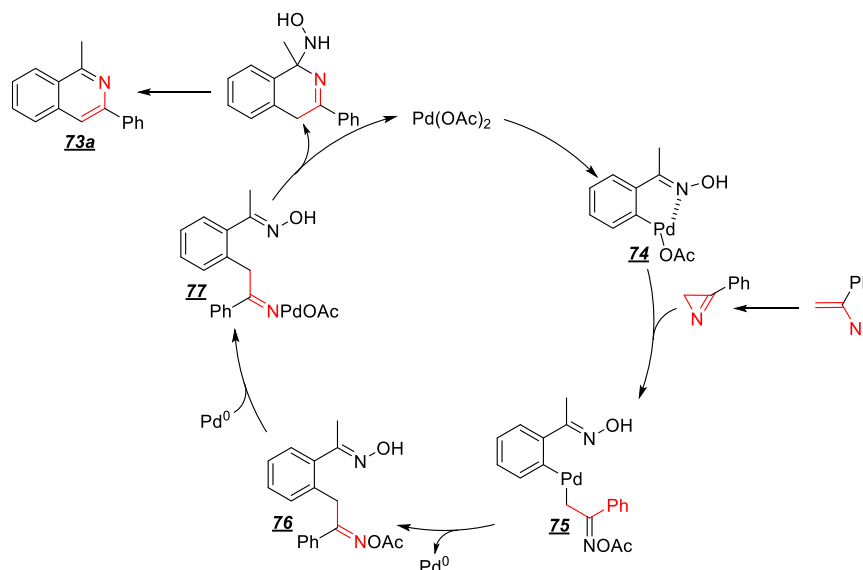
instead of vinyl azides in this synthesis results in a decrease in the yield of the product by more than two times.

Scheme 32



The reaction begins with the formation of the palladium intermediate **74** (scheme 33), which is controlled by the *ortho*-directing effect of the oxime group. The thermolysis of vinylazide leads to the formation of azirine, which, under the action of complex **74**, undergoes the ring-opening across the N–C² bond with the formation of complex **75**. Reductive elimination resulting in the formation of intermediate **76**, and subsequent oxidative addition across the N–O bond, leads to to the formation of intermediate **77**. Intramolecular condensation with the elimination of the catalyst, followed by the elimination of hydroxylamine, leads to the formation of final isoquinoline **73**.

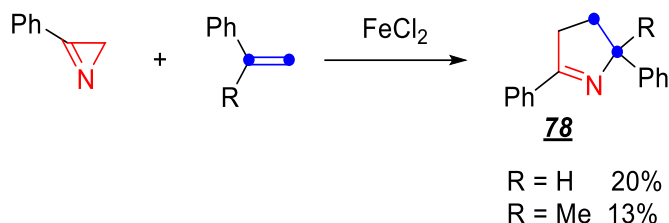
Scheme 33



2.2.2.3. Reactions with alkenes

Catalytic reactions of the formal cycloaddition of azirines to a carbon-carbon double bond are quite rare. FeCl₂-catalyzed cycloaddition of 3-phenylazirine to styrenes can be considered as the first described reaction of this type because it proceeds through the formation of pyrroline **78** in low yields along with azirine dimerization products (scheme 34) [46].

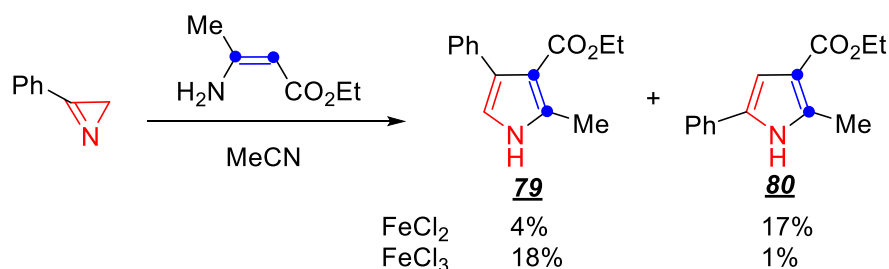
Scheme 34



The authors believe that their formation occurs according to a radical mechanism similar to that presented in scheme 26.

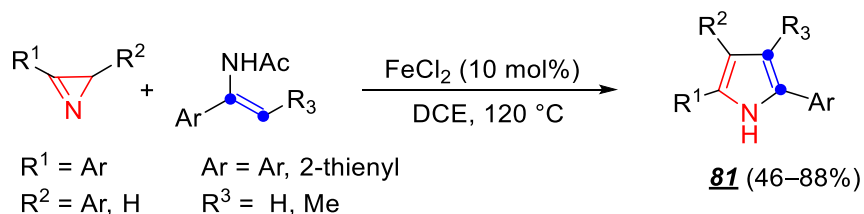
Enamines are another type of C=C-containing substrate that is active in catalytic reactions with azirines. In 2012, it was shown that the reaction of 3-phenylazirine catalysed by various iron chlorides (FeCl₂, FeCl₃) leads to the formation of a mixture of pyrroles with low yields (scheme 35) [47]. Only the 2,3,5-substituted pyrrole **80** was formed through the N–C² single bond cleavage because the 2,3,4-substituted pyrrole **79** was formed through the C=N bond cleavage.

Scheme 35



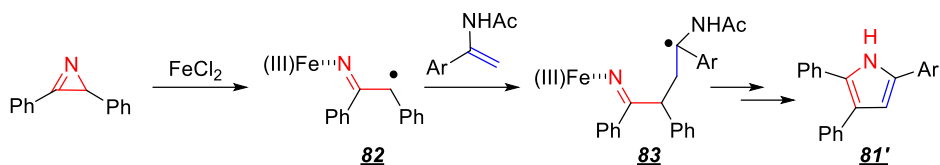
Later the possibility of synthesizing **81** pyrroles from enamides and disubstituted azirines with the selective opening of azirine ring across the N–C² bond (scheme 36) was demonstrated by other authors [51].

Scheme 36



The reaction begins with the opening of the azirine ring under the action of iron chloride and the formation of radical **82** (scheme 37). Its subsequent addition to a multiple bond of enamide and cyclization **83** with the elimination of the acetamide molecule leads to the formation of pyrrole.

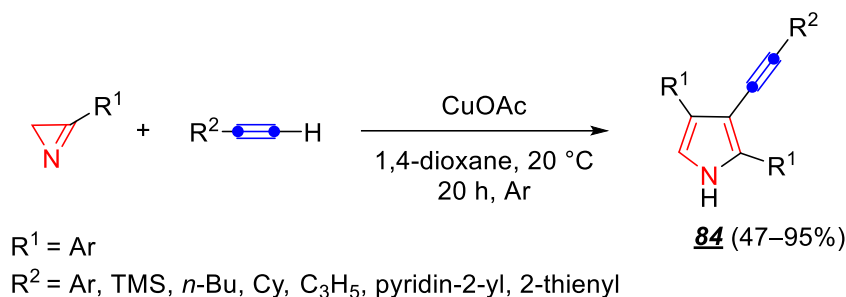
Scheme 37



2.2.2.4. Reactions with alkynes

The metal-catalyzed reactions of azirines with alkynes are better known than with alkenes. In particular, 3-substituted azirines taken in a 3-fold excess react with terminal alkynes under mild conditions giving 3-alkynyl-substituted pyrroles **84** (scheme 38) [52].

Scheme 38



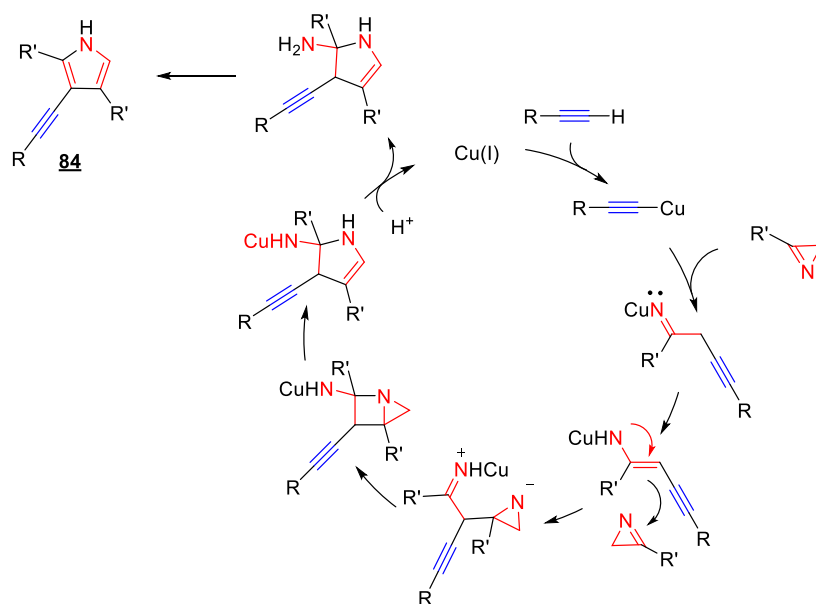
The authors of the work proposed a rather elaborate mechanistic scheme for the reaction involving one alkyne molecule and two azirine molecules. This reaction begins with the opening of azirine ring across the $\text{N}-\text{C}^2$ bond under the action of an alkynyl-copper reagent (scheme 40). The authors of the work partially argued for the radical nature of this mechanism based on the fact that the product yield decreased by 22% in the presence of 1 equiv TEMPO as a radical trap during the reaction.

It is noteworthy that if this reaction is carried out in the presence of copper (I) iodide using an excess of alkyne (1.1 equiv), 3-alkynylpyridines **85** will be formed (scheme 39) [53].

Scheme 39

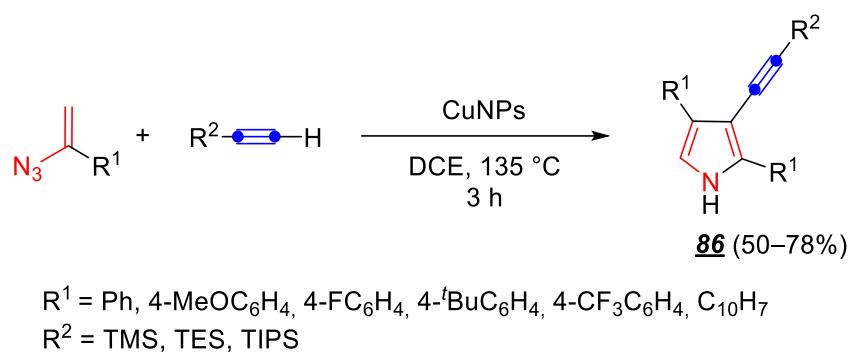


Scheme 40



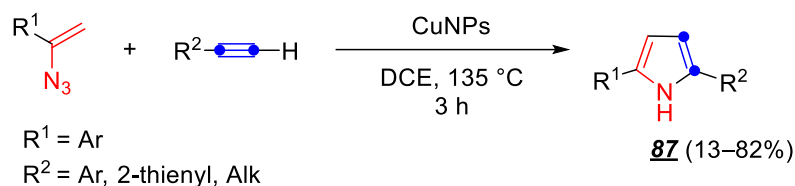
3-Alkynylpyrroles **86** can also be obtained from terminal silylalkynes and vinyl azides instead of azirines when catalysed by copper nanoparticles at elevated temperatures (scheme 41) [54].

Scheme 41



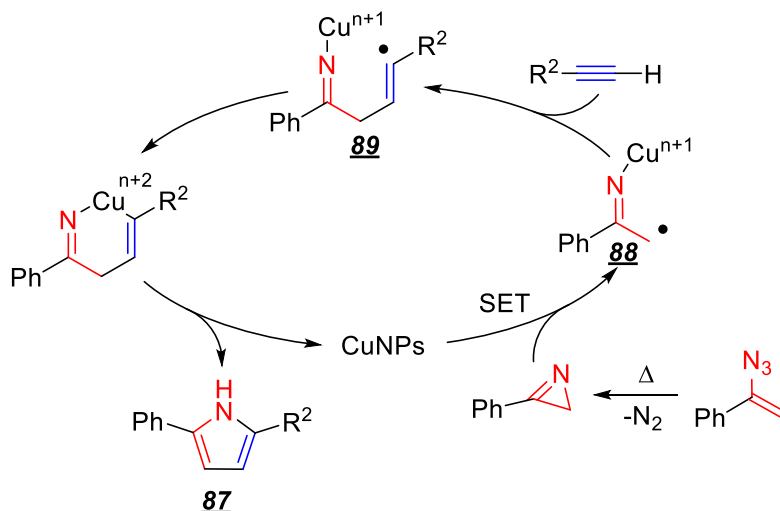
At the same time, the reaction of vinyl azides with terminal alkyl and arylalkynes catalysed by copper nanoparticles proceeds differently than the reaction of vinyl azides with silylated alkynes, which leads to the formation of pyrroles of a different structure, namely, 2,5-substituted pyrroles **87** (scheme 42) [54].

Scheme 42



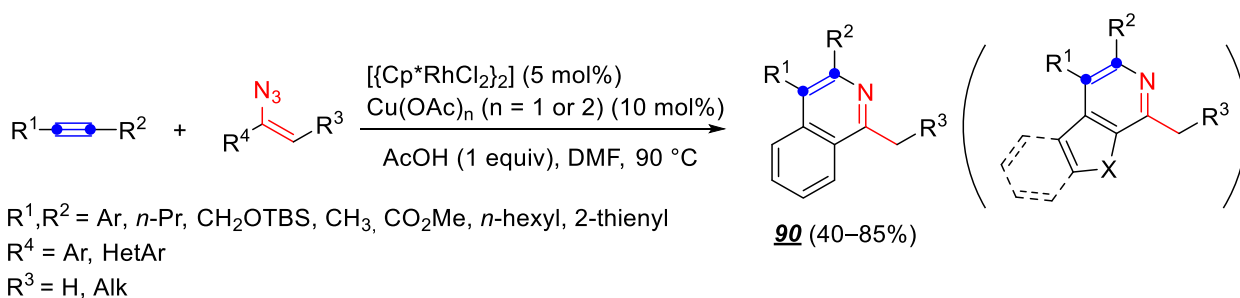
The scheme of the authors' mechanism of this reaction is presented below (scheme 43). It involves the thermolysis of vinyl azide to azirine followed by the catalytic opening of the azirine ring with the formation of Cu-iminyl intermediate **88**. The latter is added via a multiple bond of alkyne with the formation of radical **89**, the cyclization of which leads to the formation of pyrrole **87**.

Scheme 43



Wang et al. [55] succeeded in the cyclic addition of 3-arylazirines, generated *in situ* from the corresponding vinyl azides, to disubstituted acetylenes under copper and rhodium compounds relay catalysis conditions, resulting in isoquinoline derivatives **90** (scheme 44).

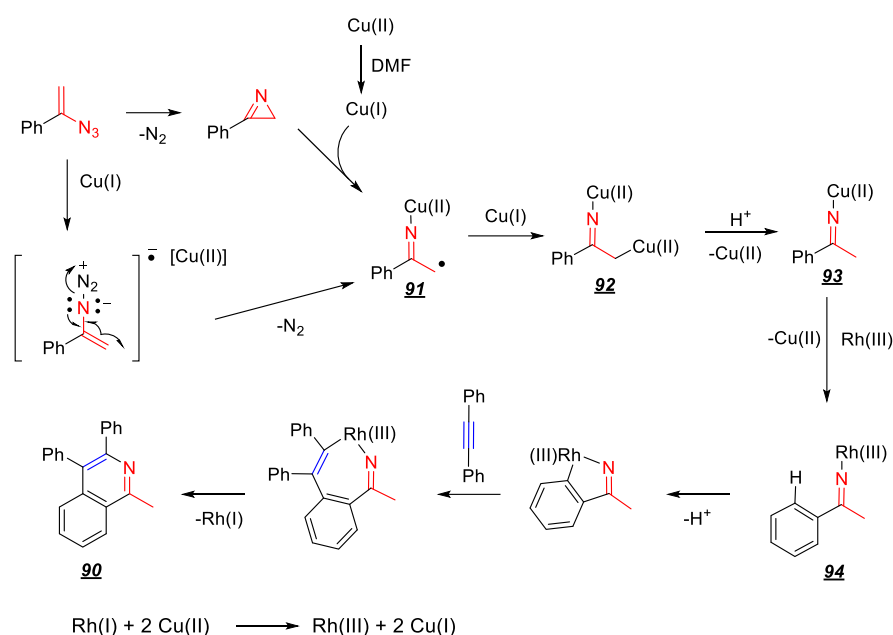
Scheme 44



Since the divalent copper is wholly converted to monovalent after 30 minutes of heating at 90 °C in DMF, both copper(I) acetate and copper(II) acetate can be used as copper catalysts

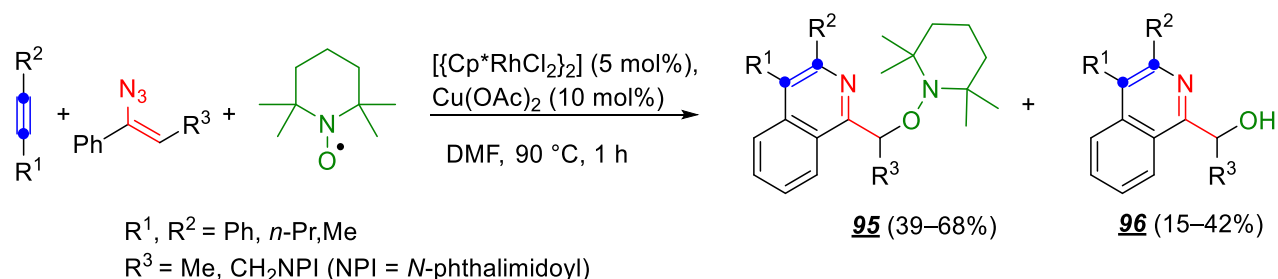
(scheme 45). At the first stage, the thermolysis of azide leads to the formation of azirine, which, when catalyzed by monovalent copper, forms a Cu(II)-iminyl radical **91**. Further, when consecutive catalyzed by Cu(I) and Rh(II) complexes **92**, **93**, and **94** are formed, leading ultimately to isoquinoline **90**. The use of the prepared azirine instead of azide results in halving yields. Replacing Cu(OAc)₂ with CuOAc dramatically reduces the reaction time while maintaining its effectiveness.

Scheme 45



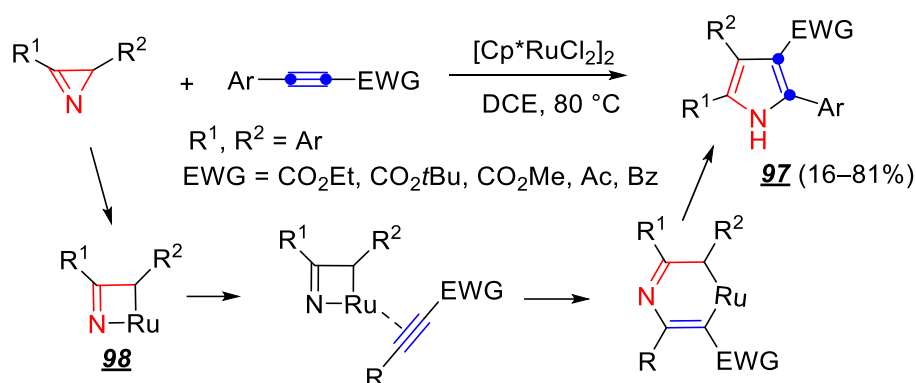
Acetic acid was used as a source of protons necessary for implementing the reaction sequence described above. To confirm the formation of intermediate **91**, the authors carried out the reaction without acetic acid, but in the presence of TEMPO, which resulted in the formation of two products, **95** and **96** (scheme 46). As it turned out, the product **96** could be formed from product **95** under the reaction conditions. It was also shown that compounds **95** and **96** were not formed from isoquinoline **90** under the reaction conditions, which confirmed the participation of the Cu(II)-iminyl radical **91** in the formation of isoquinolines **90**.

Scheme 46



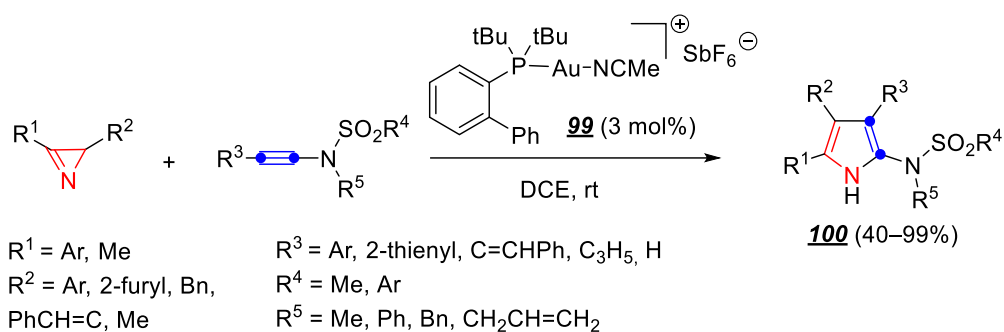
Ruthenium(III) complexes can also be used to catalyze the reaction of 1,2-diarylazirines with alkynes containing an electron-withdrawing substituent at a triple bond, for the synthesis of fully substituted NH-pyrroles **97** (scheme 47) [56]. It is assumed that this reaction proceeds through the formation of azaruthenium cyclobutene intermediate **98**, coordination of alkynes, and expansion of the cycle by the insertion of alkynes into a Ru–N bond. Subsequent reductive elimination leads to the final pyrrole **97**.

Scheme 47



In 2015, several works devoted to the synthesis of 2-aminopyrroles by the gold-catalyzed reaction of azirines with *N*-alkynylsulfamides were published. Huang et al. used the gold(I) cationic phosphine complex **99** to catalyze the reaction of 1,2-disubstituted azirines with *N*-alkynylsulfamides in the synthesis of 2-sulfamido-substituted NH-pyrroles **100** (scheme 48) [57].

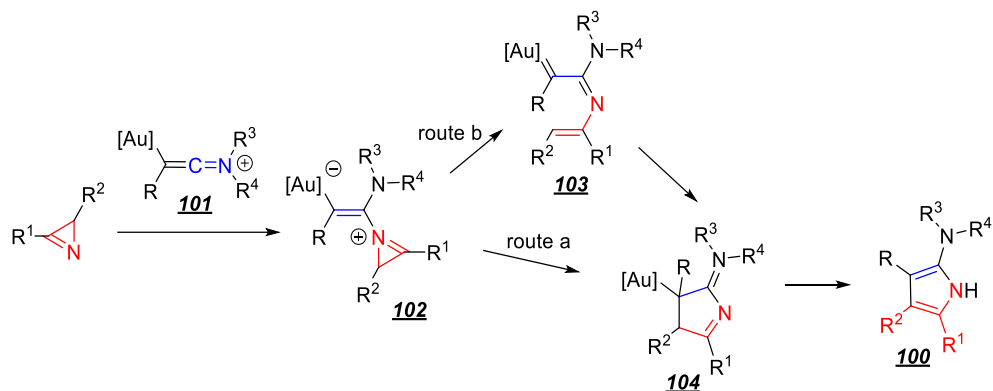
Scheme 48



It is assumed that the reaction begins with the gold(I)-catalyzed activation of the triple bond of alkyne with the formation of a highly electrophilic keteniminium intermediate **101** (scheme 49). The subsequent addition of azirine leads to the formation of zwitterion **102**. The precursor to the final pyrrole may be an intermediate **104**, which can be formed either by a one-

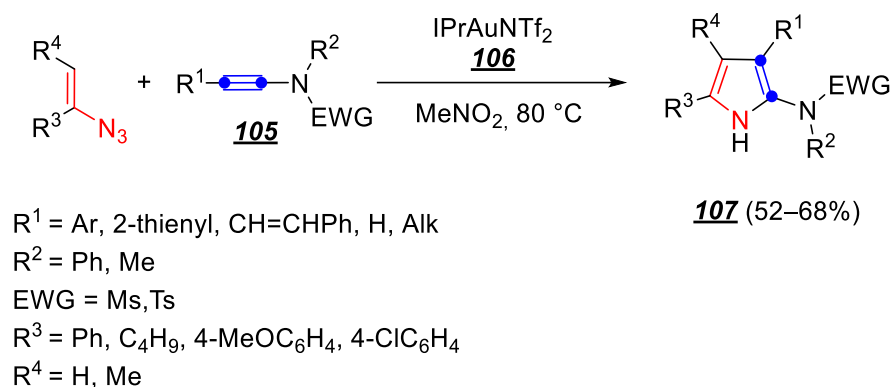
step recyclization of intermediate **102** (route a) or by opening the azirinium ring with the formation of gold carbenoid **103** and subsequent cyclization (route b).

Scheme 49



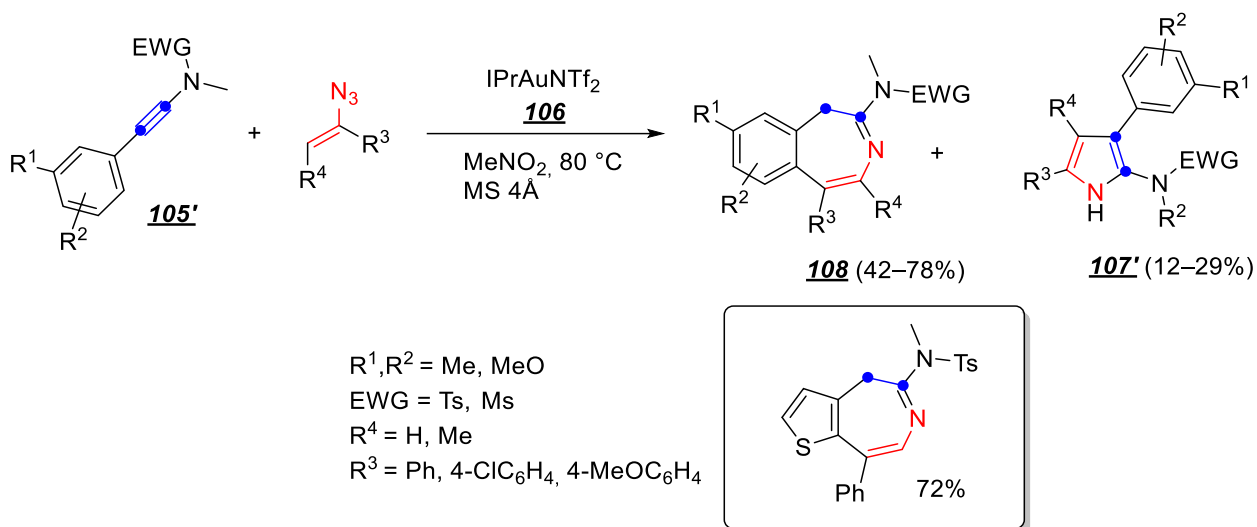
2-Sulfamido-substituted NH-pyrroles **107** can be synthesized from *N*-alkynylsulfamides **105** and precursors of azirines, vinyl azides, when catalysed by a gold(I) complex **106** in nitromethane (scheme 50) [58]. Another gold complex, [JohnPhosAu(MeCN)SbF₆], successfully catalyzes the same reaction, but in this case, the reaction is carried out in 1,2-dichloroethane [59].

Scheme 50



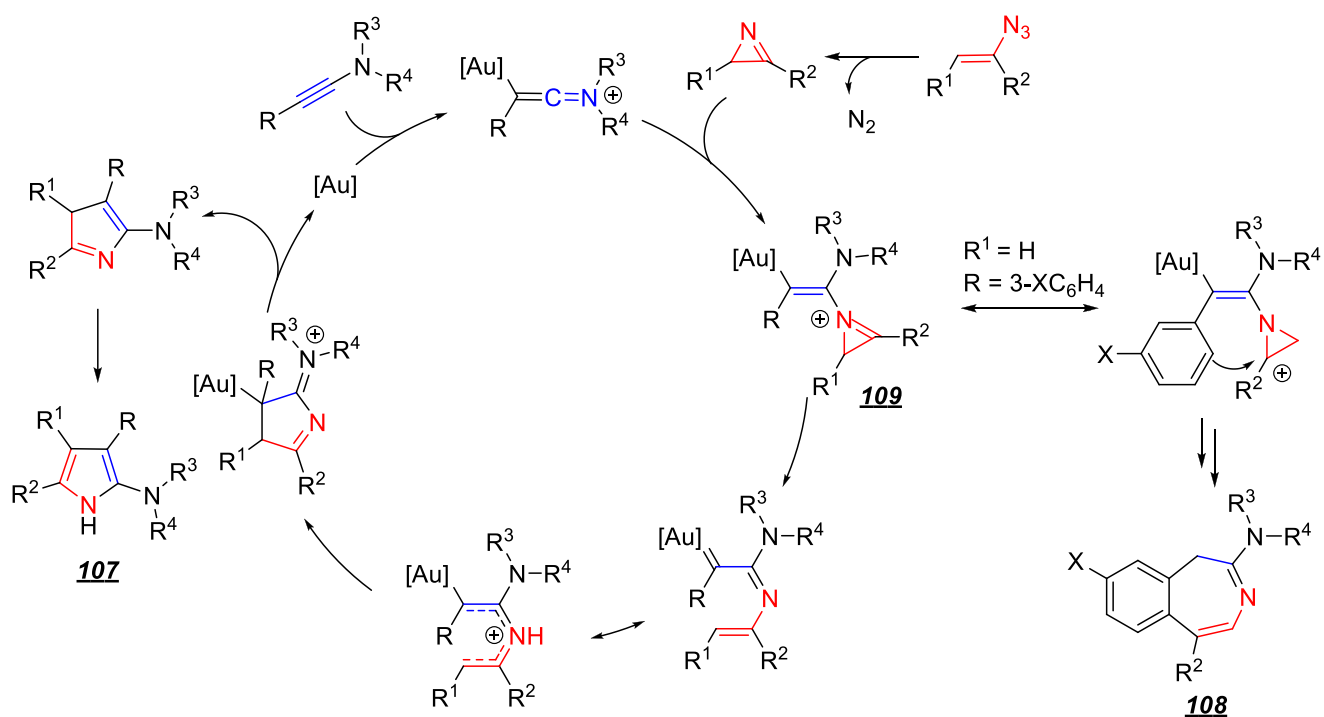
The addition of a methyl or methoxy substituent to the *meta*-position of the aromatic ring of *N*-arylethynylsulfamide **105'**, the reaction leads to the formation of either a formal (4+3)-cycloaddition adduct, 3*H*-azepine **108**, or its mixture with pyrrole **107'** (scheme 51) [58].

Scheme 51



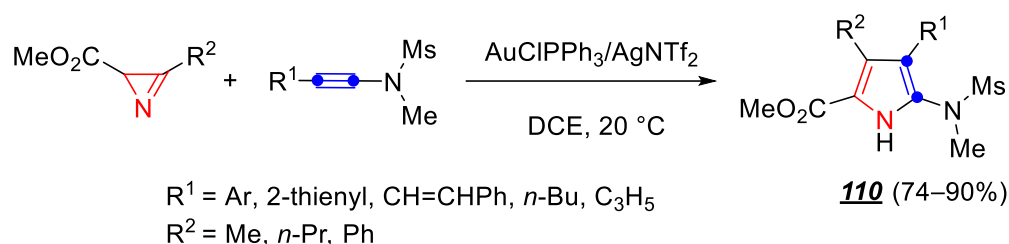
The mechanism of the reaction, which includes the attack of azirine to the gold alkynyl complex in the first stage, has been proposed (scheme 52). For all alkynyl sulfamides tested the reaction proceeds via azirine ring-opening across the N–C2 bond in intermediate **109**. However, in the presence of electron donor groups in the *meta*-position of the aryl substituent of alkyne **105'**, a competing process, such as 1,6-electrocyclization involving an aromatic ring, is possible. This direction of the reaction through a series of transformations ultimately leads to the formation of 3*H*-azepine **108**.

Scheme 52



The reaction of *N*-alkynylmethanesulfamides with azirine-2-carboxylates catalysed by the AuClPPH₃/AgNTf system occurs in an unusual way (scheme 53) [58]. In this case, the azirine ring opening occurs via the N=C³ double bond cleavage and not via N–C² single bond cleavage, resulting in the formation of sulfamidopyrrole **110** with a different arrangement of substituents: the substituent at the azirine's C2 atom is transferred to the α- and not to the β-position of the pyrrole cycle. It is noteworthy that reaction with carboxylate-substituted vinyl azides, which are the azirine-2-carboxylates precursors, leads to the formation of complex mixtures of products.

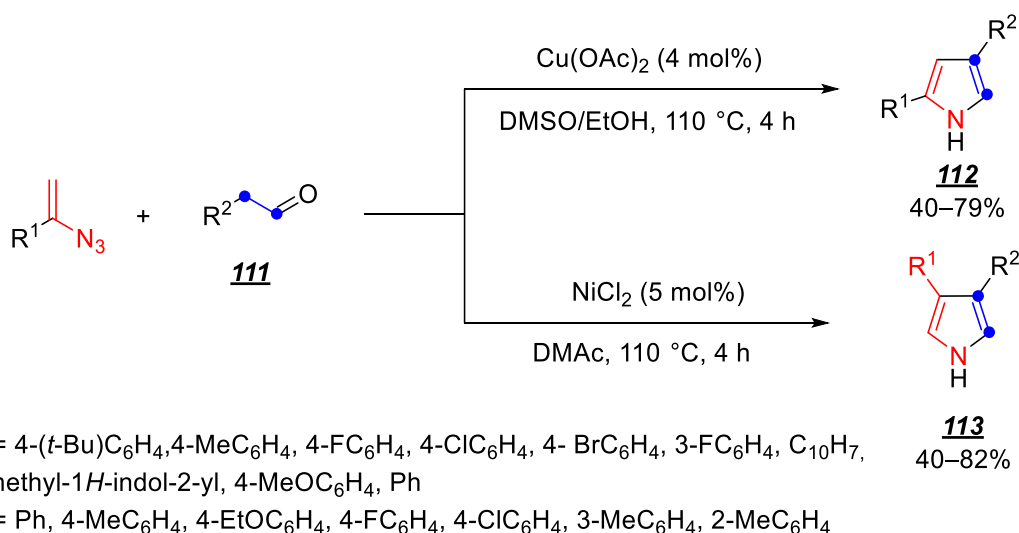
Scheme 53



2.2.2.5. Reactions with carbonyl compounds

The copper-catalyzed reaction of vinyl azides with aldehydes **111** leads to the formation of pyrrole **112** (scheme 54). When the catalyst is replaced with Ni(II), the reaction proceeds differently and leads to isomeric pyrrole **113** [60].

Scheme 54

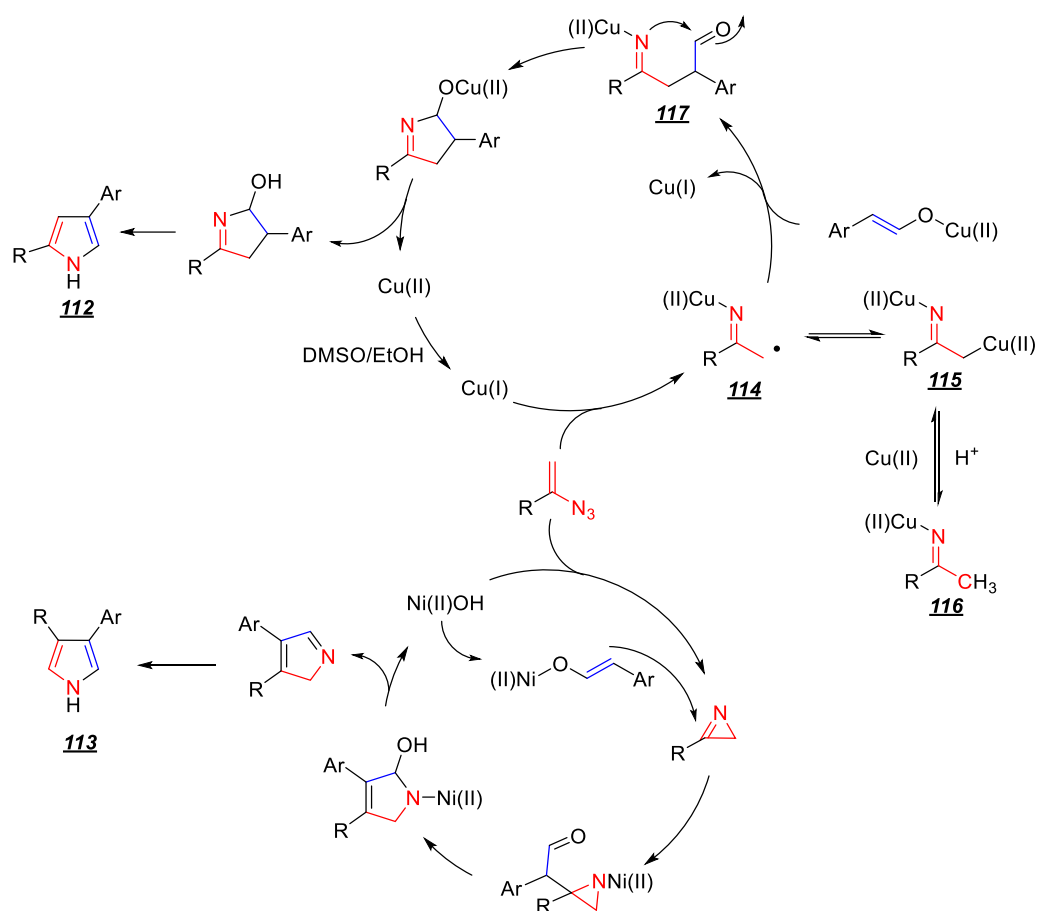


The authors suggest that the real catalyst is monovalent copper, which is obtained from bivalent copper under the reaction conditions (similar to the reduction of Cu(II) to Cu(I) in DMF at 90 °C, see scheme 45). At the first stage, the Cu(II)-iminyl radical **114** in equilibrium with complexes **115** and **116** is formed. This is confirmed by the introduction of deuterium to the β-

position of pyrrole during the reaction in deuterated solvents (scheme 55). In the next stage, complex **114** reacts with the enol form of the aldehyde, forming complex **117**. A further series of transformations, beginning with intramolecular cyclization, leads to the formation of pyrrole **112**.

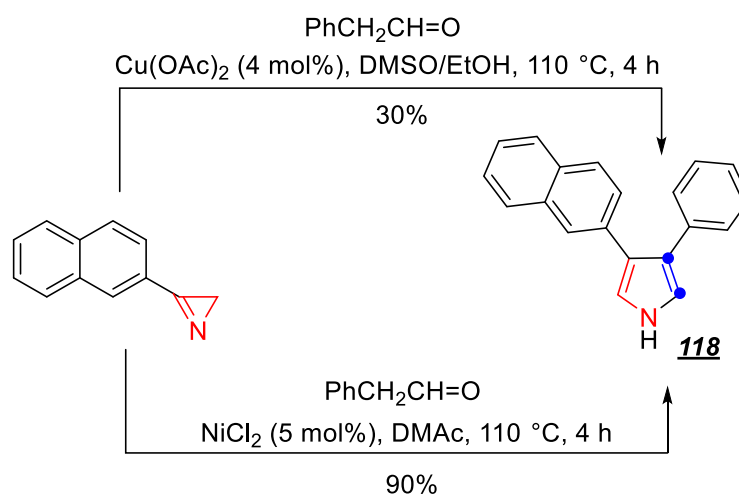
The reaction catalysed by nickel(II) chloride proceeds via the addition of the enol form of the aldehyde to the double bond of azirine with subsequent intramolecular cyclization and dehydration.

Scheme 55



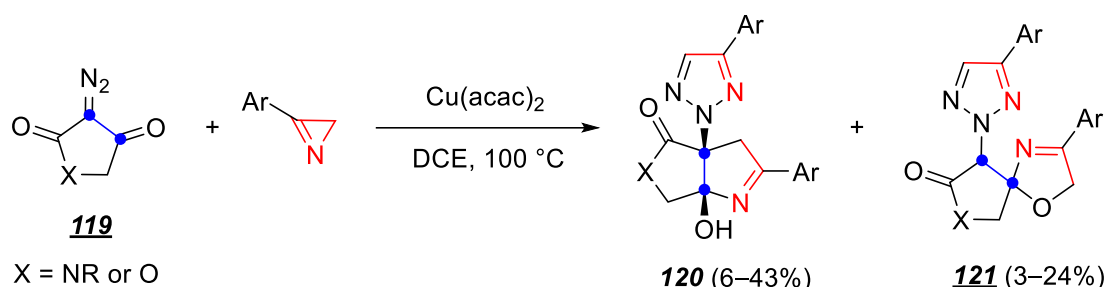
It is noteworthy that the reaction with 3-naphthylazirine occurs with the $N=C^3$ bond cleavage and leads to the formation of the same pyrrole **118** both when catalysed by nickel and by copper (scheme 56).

Scheme 56



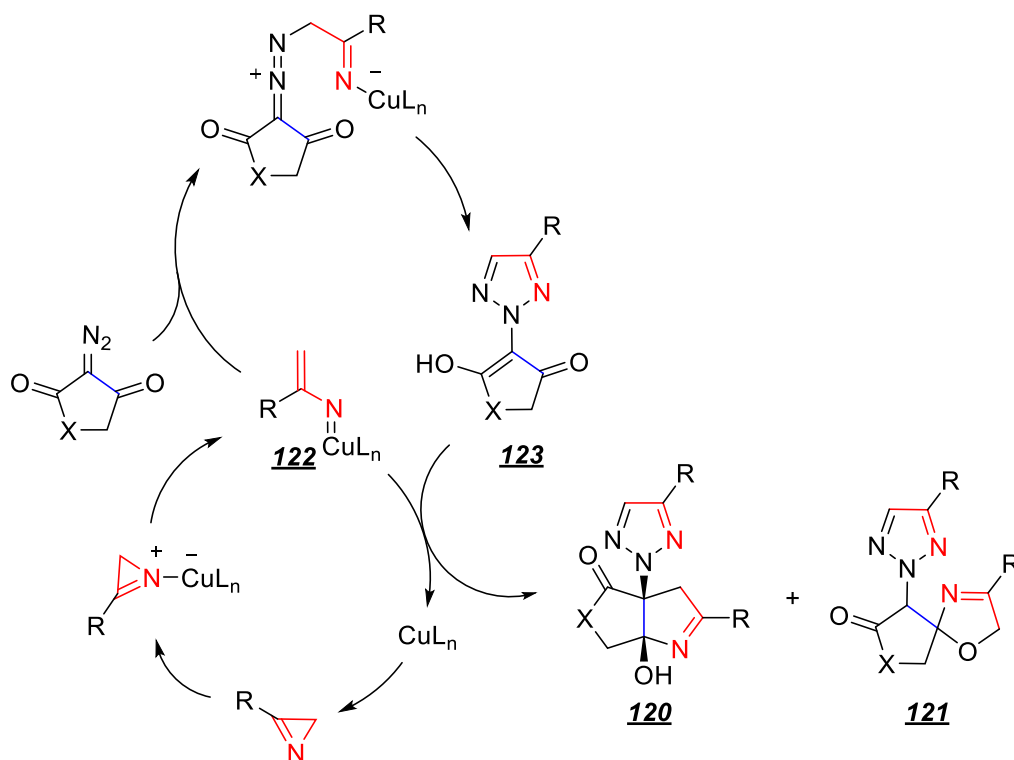
The starting point of this study was the reaction of 3-arylazirines with diazotetramic and diazotetronic acids **119** catalyzed by copper acetylacetonate (scheme 57) [19]. In this case, the addition to a multiple bond of the diazo group occurs along with the addition to the C=O bond. Moreover, this reaction most likely precedes the transformation of the carbonyl group of the diazo compound.

Scheme 57



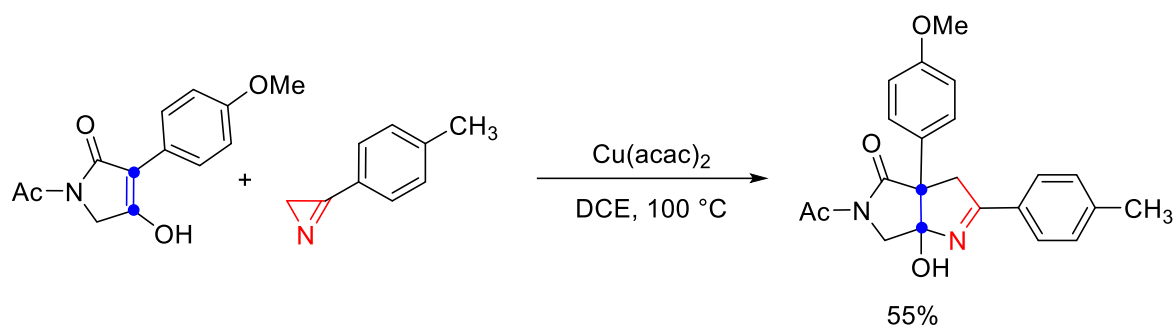
It was suggested that the reaction proceeds via the formation of a vinyl nitrene copper complex **122** with subsequent addition to the diazo group (scheme 58). The 1,2,3-triazole **123** formed in this process undergoes annulation by the nitrene complex **122** resulted in two isomeric products: the bicyclic compound **120** and the spiro compound **121**.

Scheme 58



As the same authors showed by an example, the reaction of substituted tetramic acid (1-acetyl-4-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one) and 3-(*p*-tolyl)-2*H*-azirine, catalyzed by copper acetylacetonate, leads to the formation of pyrrolo[3,4-*b*]pyrrole in 55% yield (scheme 59).

Scheme 59

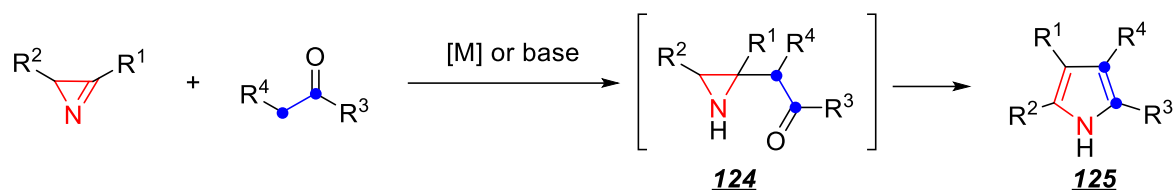


Despite the low product yield, this experiment has played an important role in the confirmation of the theoretical possibility of using azirines as annulating agents to form a new pyrroline ring, *ortho*-condensed with a pyrrolidine ring.

2.2.2.5.1 The N=C³ bond cleavage reactions of azirines with carbonyl compounds

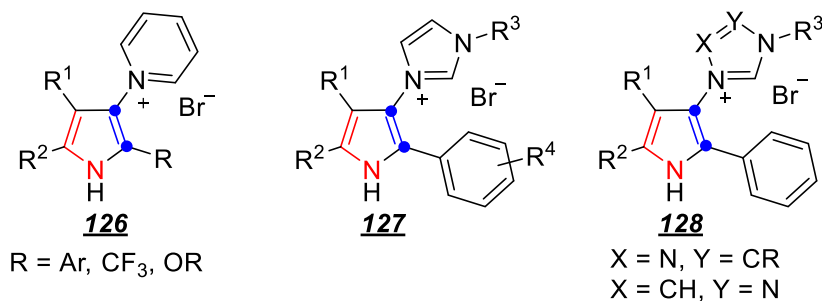
It is worth noting that in the vast majority of reactions of azirines with carbonyl compounds, including with 1,3-dicarbonyl, occurs the N=C³ bond cleavage. Such reactions proceed via the intermediate formation of aziridine **124**. The first examples of the synthesis of pyrrole **125** from azirine and a carbonyl compound (acetoacetic ester, acetylacetone, cyanoacetic ester) when catalysed by Ni(acac)₂ were published in 1977 (scheme 60) [17].

Scheme 60



Furthermore, due to its smoothness (lack of by-products and quantitative yield in almost all cases), the reaction has become very popular. It can also be realized under basic catalysis conditions, for example, when nitrogen ylides act as carbonyl partners of azirines, resulting in pyrroles **126–128** (scheme 61) [61–66].

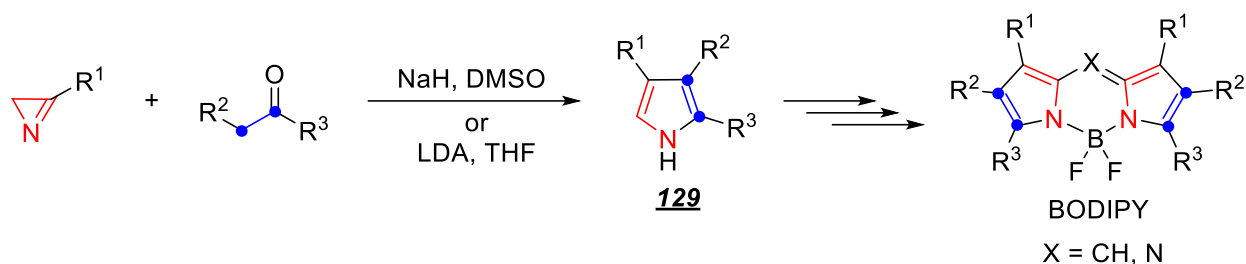
Scheme 61



The reactions of azirines with 1,3-dicarbonyl compounds proceeding via the N=C³ bond cleavage in the presence of InCl₃ [15], Co(acac)₂ [11], NiCl₂ [14,18], β-diketonates of copper(II) [67], Cu(OAc)₂ [13], Co(acac)₃ [10], Cu(NTf)₂ [16] catalysts or without a catalyst [16] are well known.

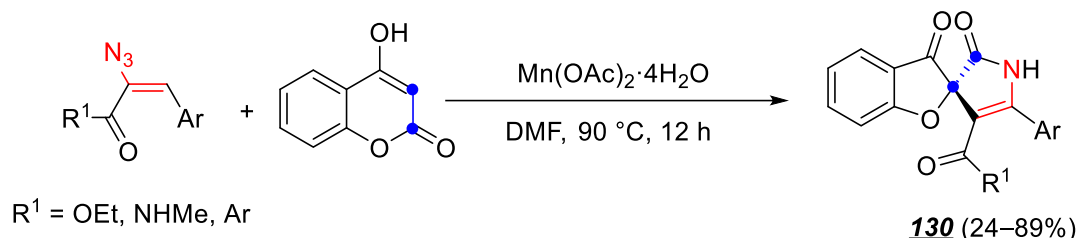
It is also worth mentioning the use of reactions of 3-aryl and 3-hetarylazirines with enolates in the synthesis of 5-unsubstituted pyrroles **129** (scheme 62). Enolates are usually obtained from ketones in the presence of a base (NaH or LDA). Despite the moderate yields (19–77%) in such reactions, 5-unsubstituted pyrroles **129** have proved to be useful for the synthesis of several representatives of BODIPY and aza-BODIPY with outstanding fluorescence properties [68–80].

Scheme 62



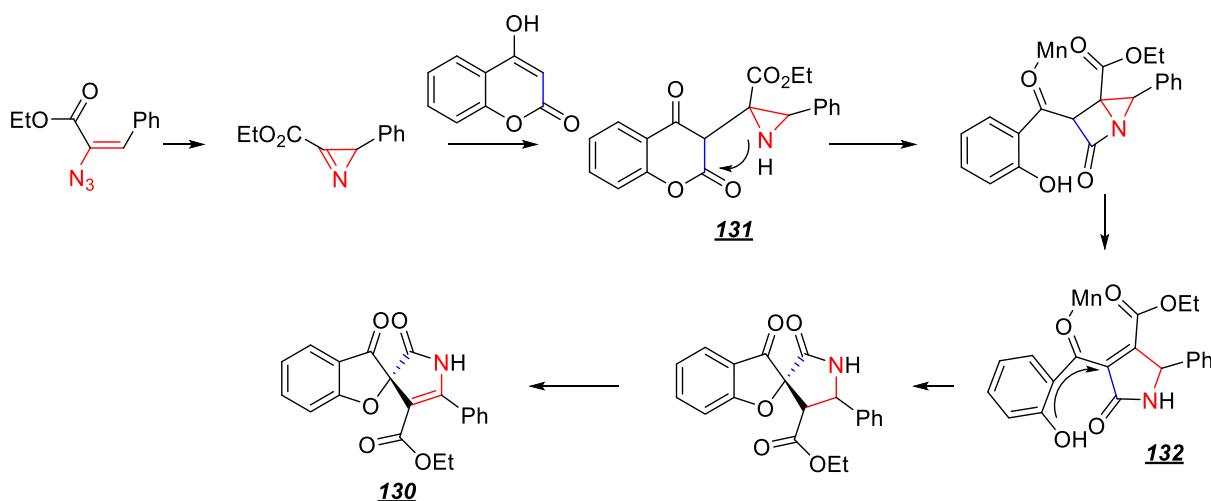
The result of the formation of spiro-articulated compounds in the reaction of vinyl azides with 4-hydroxy-2*H*-chromen-2-one catalysed by $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ (scheme 63) [12] was unexpected, because, when using cyclic 1,3-dicarbonyl compounds, the reaction of azirines in all cases led to the formation of bicyclic *ortho*-condensed pyrroles (for example see [10]).

Scheme 63



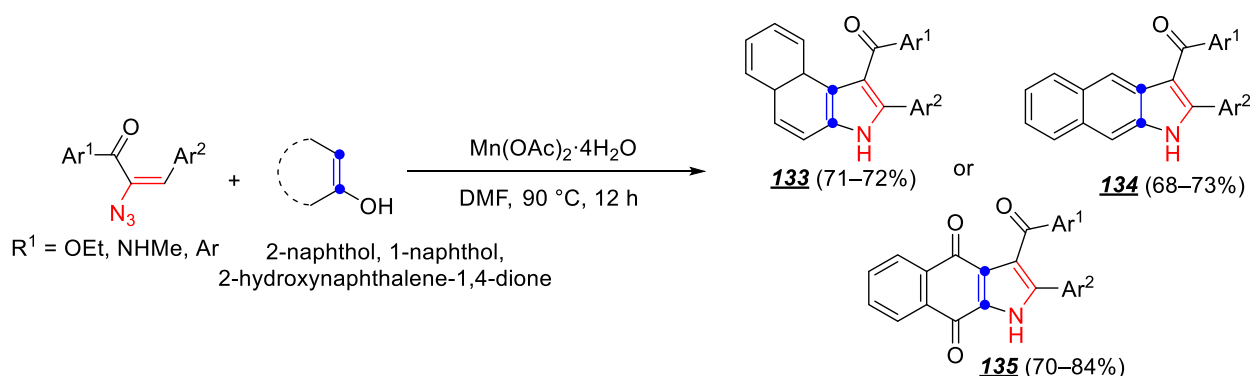
In this case, the reaction begins with the addition of a carbonyl compound to the double bond of azirine, generated *in situ* from vinyl azide by heating, to form aziridine **131** (scheme 64). However, a further nucleophilic attack occurs on the ester and not on the carbonyl group, resulting in 2*H*-pyrrole **132**. Subsequent cyclization and oxidation lead to the formation of spiro-condensed pyrrole **130**.

Scheme 64



Special mention should be made of the reactions of vinyl azides with 1- or 2-naphthol and 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (scheme 65) [9] since the naphthol, the double bond of which is part of the aromatic system can be considered as enol. Such a reaction of vinyl azides proceeds with the formation of *ortho*-condensed pyrroles **133–135**. The reaction mechanism proposed by the authors is similar to the reaction mechanisms with carbonyl compounds (for example, in scheme 60).

Scheme 65

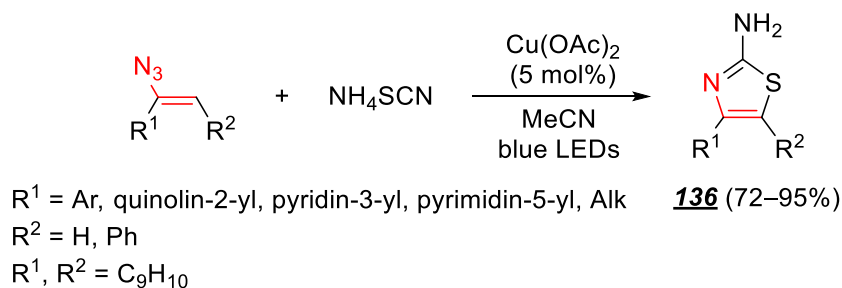


It should be noted that only azirines (obtained from vinyl azides) with a carbonyl group in the third position enter the reactions presented in schemes 63 and 65.

2.2.2.6 Miscellaneous reactions

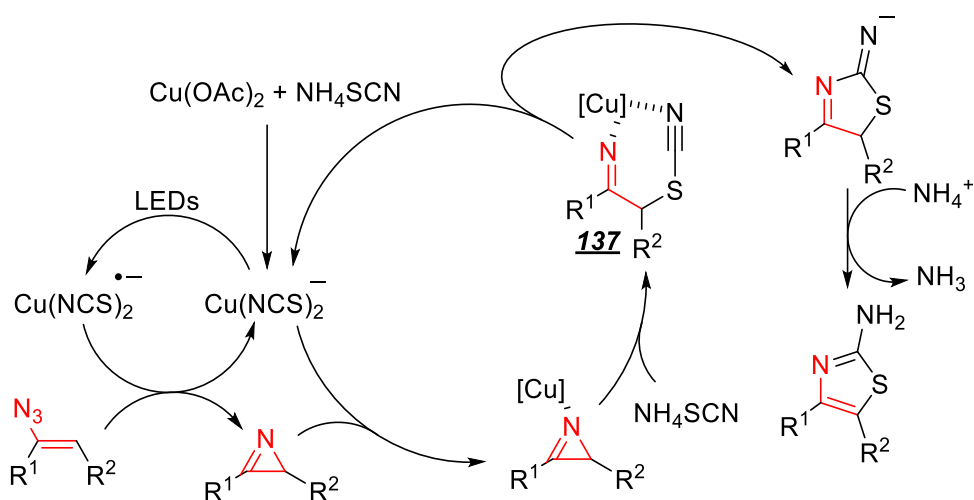
Another example of a reaction proceeding via the N–C² single bond cleavage is the formation of 2-aminothiazoles **136** from vinyl azides and ammonium thiocyanate (scheme 66) [81]. As noted earlier (for example, see scheme 17), vinyl azides can be used to produce azirines *in situ*. Synthesis with the use of prepared azirine gives 2-aminothiazole **136** in the same yield as from the corresponding vinyl azide under the same reaction conditions (95%). It is worth noting that two years earlier, examples of the synthesis of 2-aminothiazoles from vinylazides and potassium thiocyanate when catalysed by Pd(OAc)₂ (or FeBr₃, but with the formation of 5-thiocyano-2-aminothiazoles) were published, but additional research on whether this reaction proceeds through azirine were not carried out [82].

Scheme 66



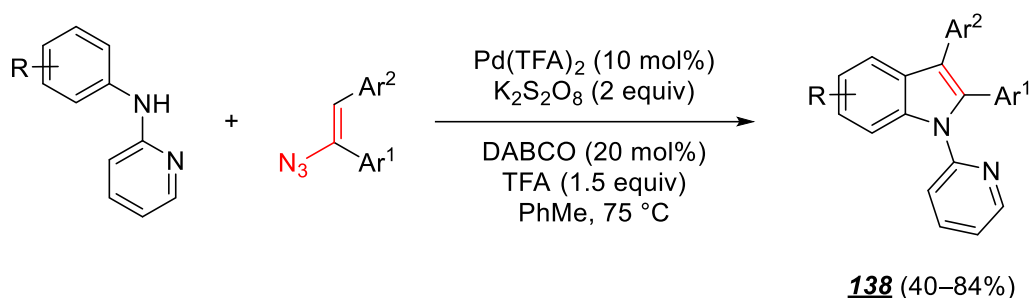
The authors propose the following mechanism for this reaction: first, $\text{Cu}(\text{NCS})_2^-$ photocatalyst is formed from copper acetate and ammonium thiocyanate (scheme 67). Then, under light irradiation, excited $\text{Cu}(\text{NCS})_2^-$ converts vinyl azide to azirine, which undergoes a copper-catalyzed ring-opening and enters the reaction with the thiocyanate anion to form the α -thiocyanimine copper(I) complex **137**. A further nucleophilic attack of the nitrogen atom to the cyano group leads to the formation of a thiazole ring.

Scheme 67



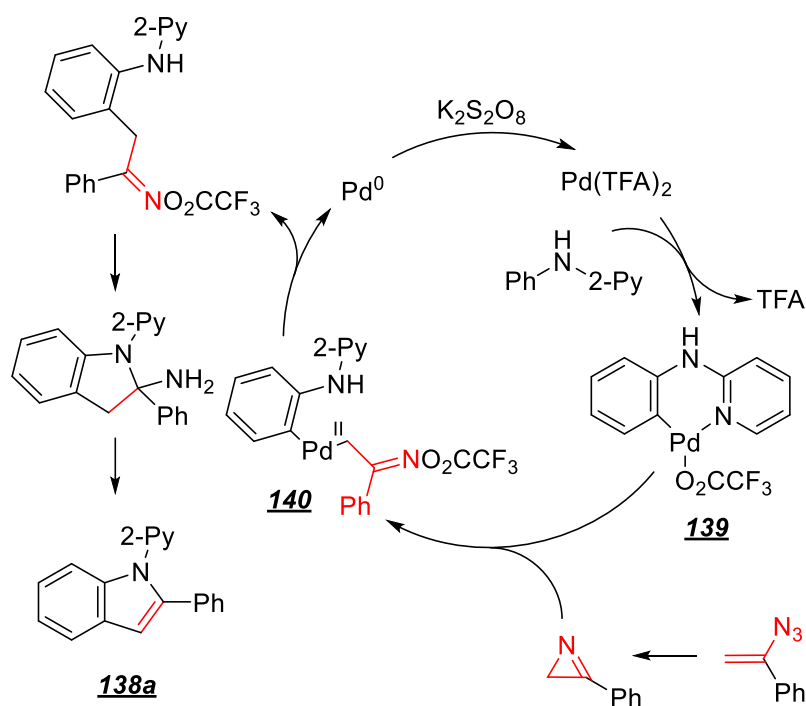
1-(Pyridin-2-yl)indoles **138** are formed in the palladium-catalyzed reaction of vinyl azides with *N*-(pyridin-2-yl)aniline (scheme 68) [83].

Scheme 68



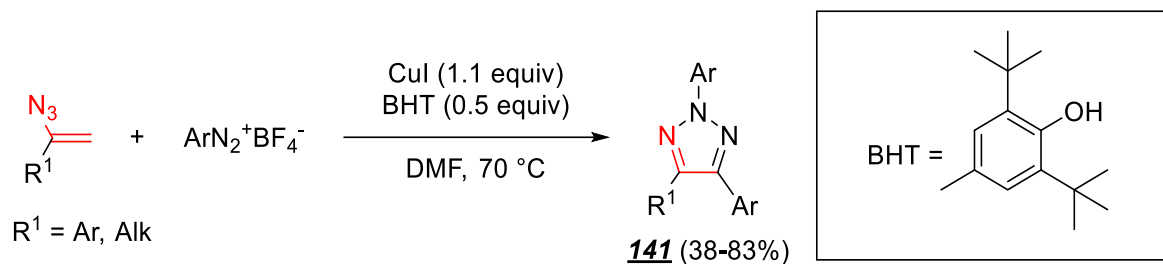
The authors suggest that, at the first stage of the reaction, the formation of a six-membered palladacycle **139**, participating in the Pd-catalyzed opening of azirine formed in the thermolysis of vinyl azide, occurs (scheme 69). As a result, intermediate **140** is formed. Further, the reductive elimination occurs with the subsequent intramolecular nucleophilic addition and deamination, resulting in indole **138a**.

Scheme 69



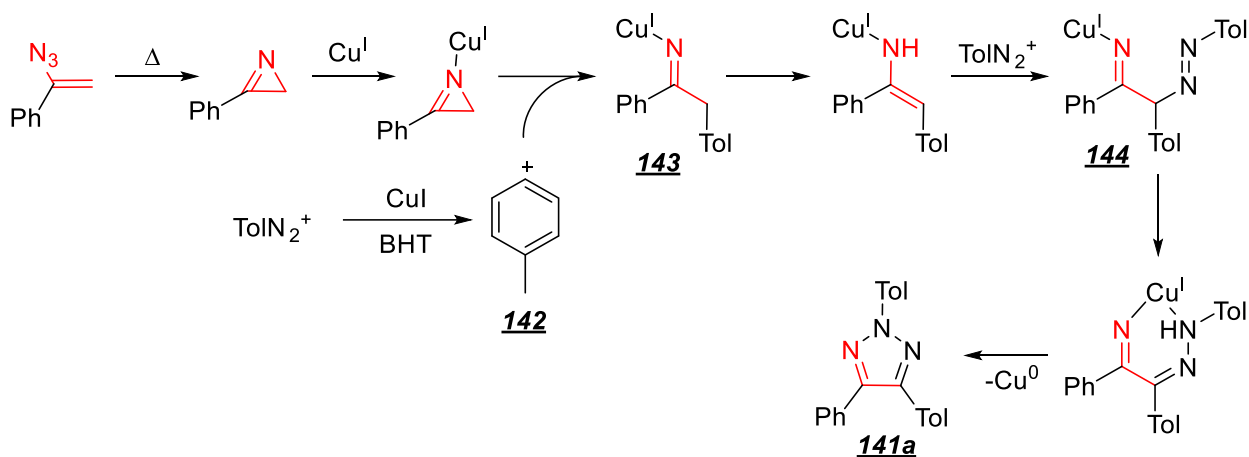
The latter of the included in this review reaction of azirines, proceeding with the N–C² bond cleavage and the subsequent formation of a heterocycle, is the copper(I)-catalyzed reaction of vinyl azides with aryldiazonium salts, resulting in 2*H*-triazoles **141** (scheme 70) [84].

Scheme 70



In general, the reaction mechanism is similar to that for the formation of triazoles shown in scheme 58. In the first stage, the formation of azirine from vinyl by thermolysis occurs (scheme 71). Further copper-catalyzed opening of the azirine ring and reaction with aryl cation **142** leads to the formation of an iminyl copper complex **143**. Subsequent tautomerization and addition of the aryldiazonium cation lead to the formation of complex **144**. The reaction results in the formation of a chelate and cycle closure with the elimination of copper.

Scheme 71



Summing up the literature data presented above, we can note several significant and sufficiently substantiated conclusions following from their analysis. The first conclusion is that the most characteristic direction in the opening of the azirine ring under the action of complexes of various metals is the N–C² bond cleavage, which leads to the formation of a vinyl nitrene complex. Another important point is that this intermediate, in general, may exhibit electrophilic properties and readily reacts with various electron-donating unsaturated fragments of the structure, for example, multiple bonds: C=N, C=C, and C≡C. Thirdly, there is every reason to believe that at least some of the reactions presented above follow a radical mechanism. Finally, cyclic enols can be considered one of the promising reaction partners for azirines under the metal catalysis conditions. It is noteworthy that the information on the behavior of enols in such reactions was practically absent at the beginning of this study. Therefore, the development of this direction in the chemistry of azirines, namely, their catalytic reactions with cyclic enols as a potential tool for the formation of new pyrrole-condensed systems, was the subject of this study. The results of this study are presented in the next section.

3. Results and discussion

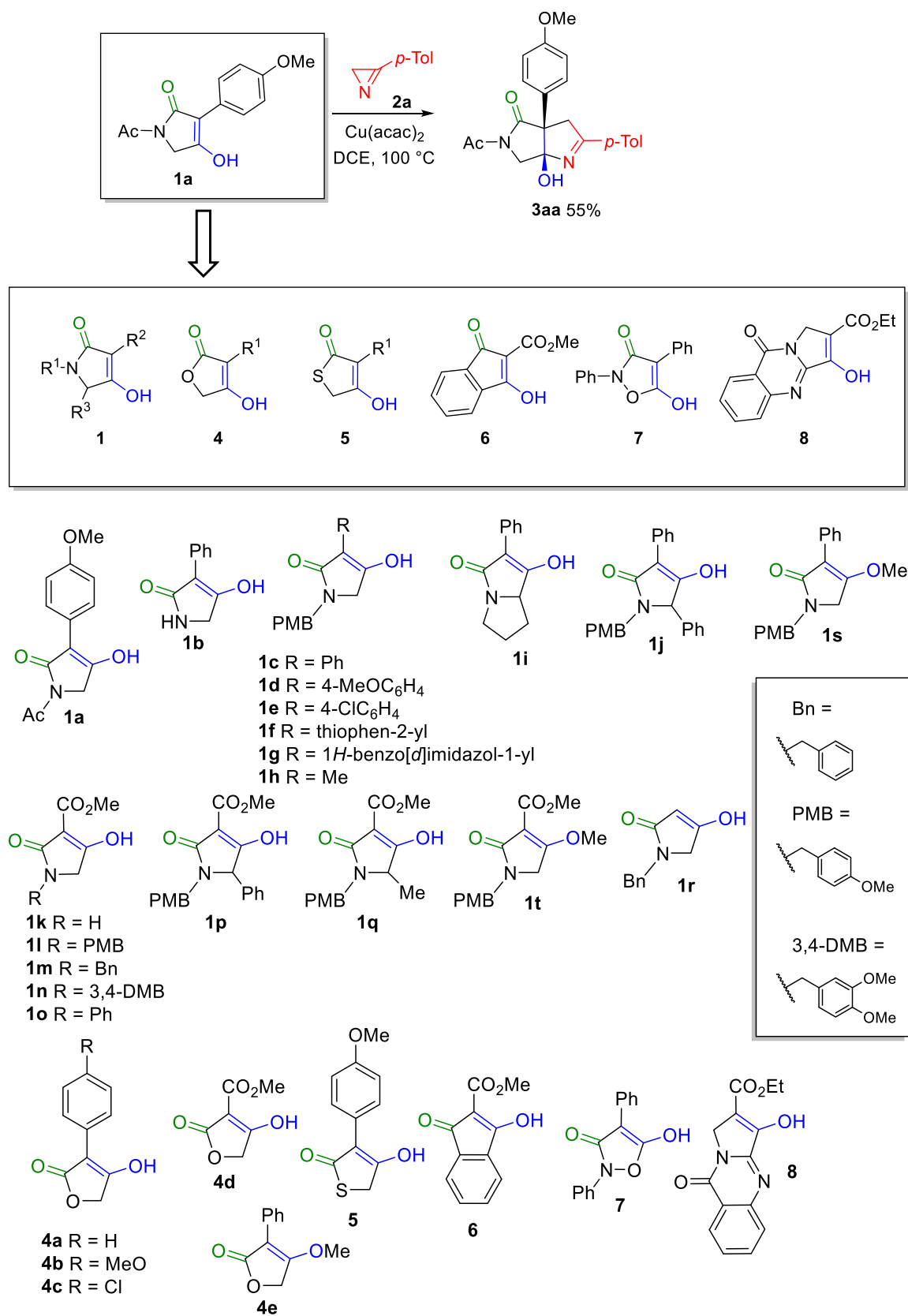
As can be seen from the literature review, in most cases, the reactions of azirines with dicarbonyl compounds proceed through the addition across the N=C³ bond of azirine, ultimately leading to the formation of a pyrrole ring. Also, little is known about the intermolecular reactions of azirines with the opening of the three-membered ring at the N–C² bond. Therefore, the issue of expansion of the range of substrates, which can be used in these reactions, is important and relevant.

As mentioned above, at the beginning of this work, only one example of the reaction of azirine with cyclic enol was known, namely, with 1-acetyl-3-methoxyphenyltetramic acid **1a**¹ (scheme 59), which proceeds via the N–C² bond cleavage [19]. Therefore, we started our study with tetramic acids **1** of various structures and their closest analogs – tetronic **4** and thiotetronic acids **5**, as well as their carbocyclic analog **6** and heterocyclic analog **7** (scheme 72). This range was completed with the addition of cyclic enol **8** containing a methylene carbon atom at the enol bond, instead of the keto group. The mechanism of this reaction has not been studied, so one of the aims of this work is to propose the most relevant mechanism for the catalytic ring expansion of azirine in the reactions under study. A full list of the five-membered cyclic enols used in the work indicating the substituents is shown in scheme 72.

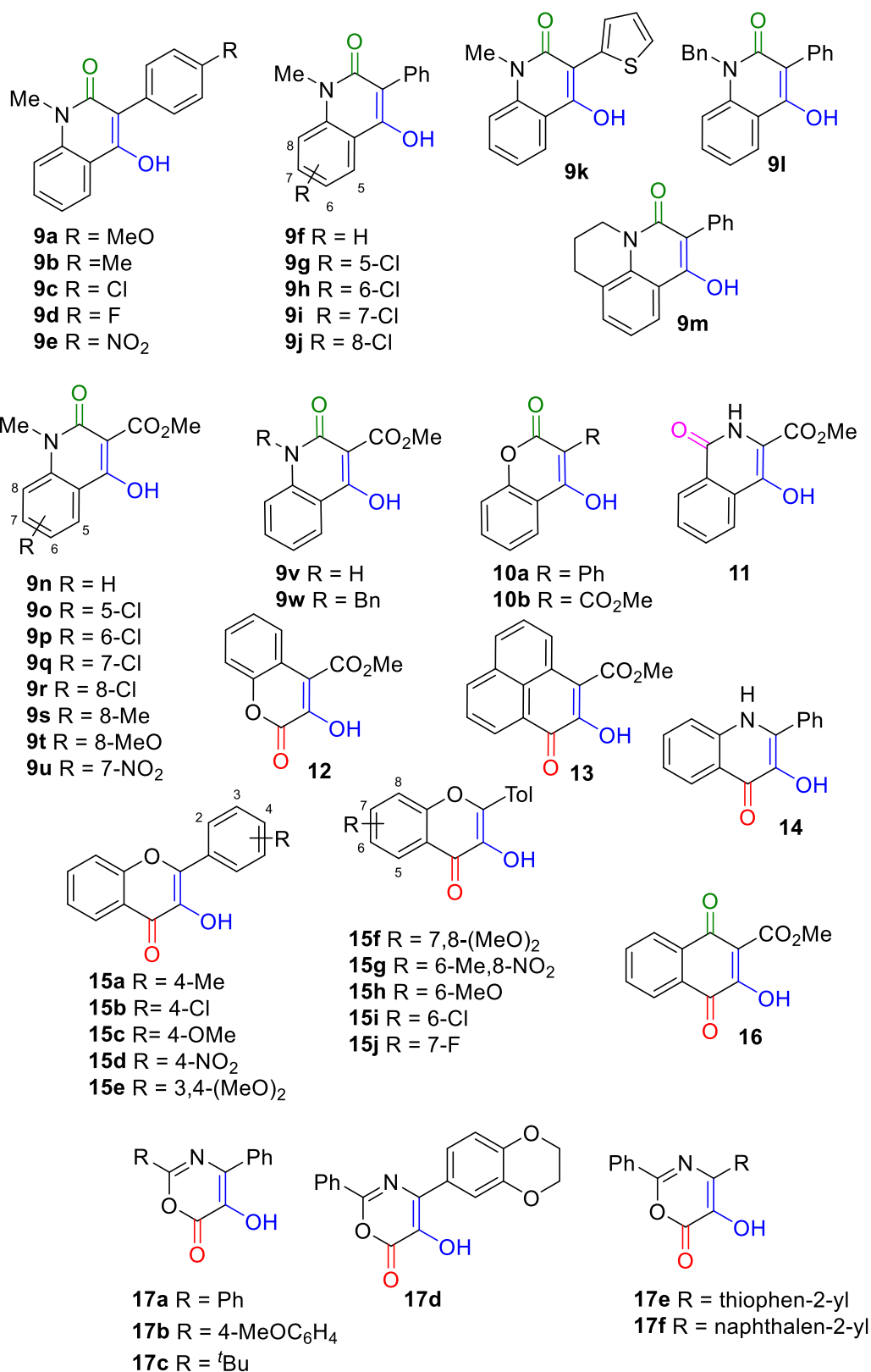
The range of six-membered enols **9–17** (scheme 73) includes both carbocyclic and heterocyclic derivatives with one or two oxygen or nitrogen atoms in the cycle and differing in the absence or presence of a carbonyl group, as well as its position in the cycle.

¹ This section is numbered independently of section 2 in bold, non-recursive Arabic numerals.

Scheme 72

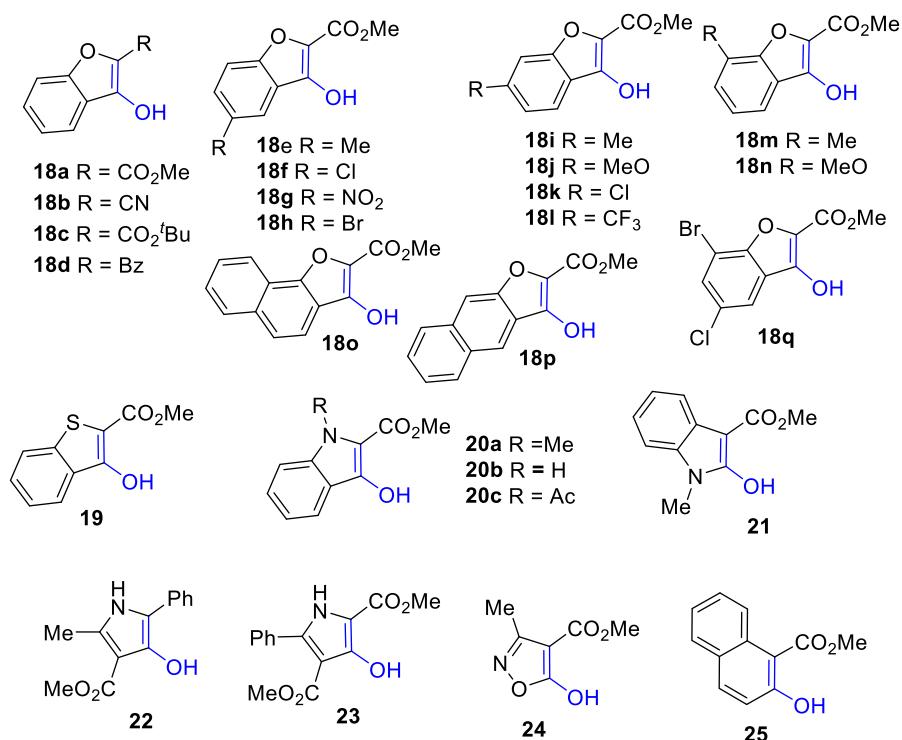


Scheme 73



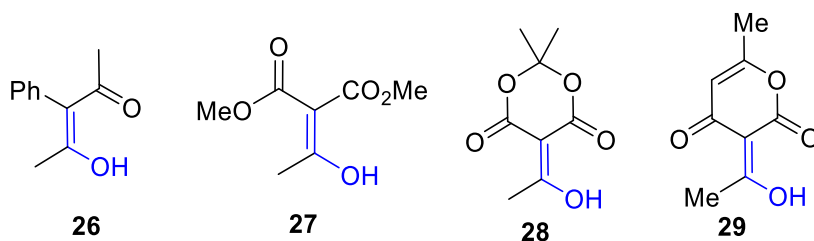
The third series of substrates combined compounds **18–25** (scheme 74), formally containing an enol fragment, the double bond of which is part of the aromatic system.

Scheme 74



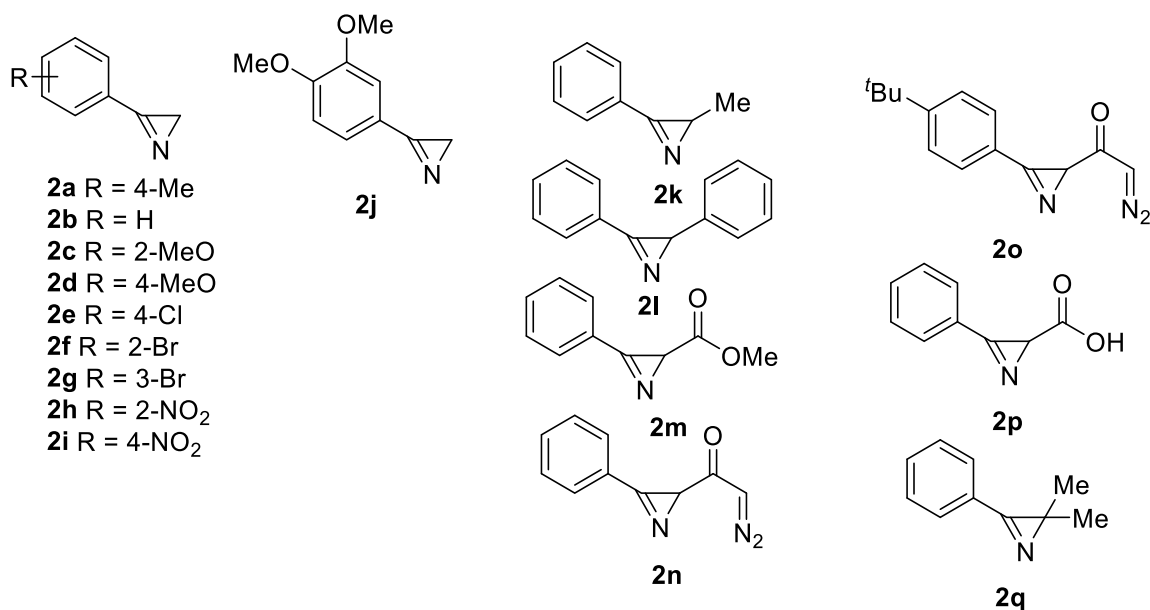
Finally, in the last range (the comparison range), the substrates, in which the enol double bond is not included in the cyclic system, are presented. These include acyclic enols **26,27** (scheme 75) and heterocycles **28,29** with an exocyclic double bond.

Scheme 75



Several azirines, including monosubstituted azirines **2a–j** with different substitution patterns in the aromatic ring, 2,3-disubstituted azirines **2k–p**, and trisubstituted azirine **2q**, were selected as annulating agents to study the annulation of cyclic enols (scheme 76). An original synthesis method was developed for 2,3-disubstituted azirines **2n,o** containing a diazo group. Since these compounds have not been previously described, the possibility of not only their preparation but their existence under normal conditions was in question. Also, a method for the synthesis of azirine-2-carboxylic acids, in particular, azirine **2p** was developed.

Scheme 76



It was assumed that a series of these compounds would provide complete information on the "structure – reactivity" relationship of azirines in the presence of metal complexes.

3.1. Synthesis of starting materials

3.1.1. Synthesis of enols

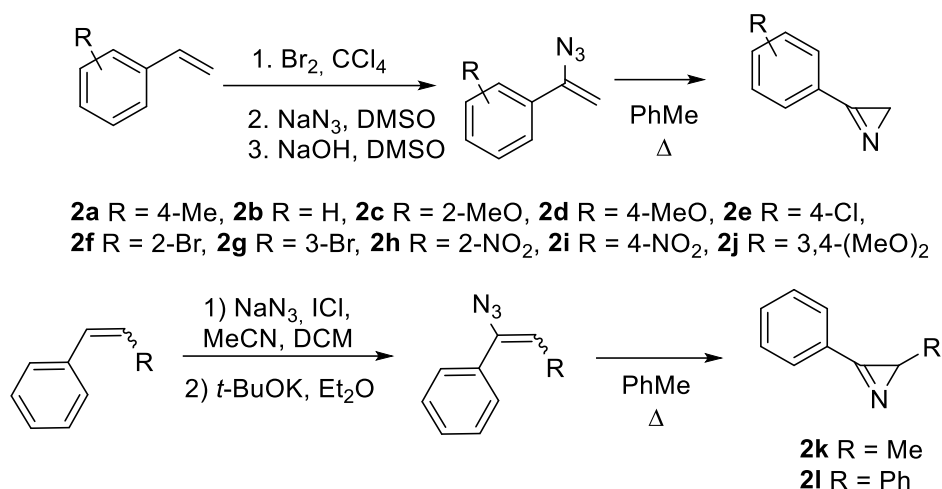
Enols **1a** [19], **1b–f** [85], **1g,h** [86], **1i,j** [87], **1k–q,o** [88], **1r** [89], **1s,t** [90], **4a–c** [91], **4d** [92], **4e** [93], **5** [94], **6** [95], **7** [96], **8** [97], **9a–l** [98], **9m** [99], **9n–w** [100], **10a** [101,102], **10b** [103], **11** [104,105], **12** [106,107], **13** [108], **14** [109], **15a–j** [110], **16** [111], **18a,c,e–q**, **19** [112], **18b** [113], **18d** [114], **20a–c** [115], **21** [116], **22** [117], **24** [118], **25** [119,120], **26** [121], **27** [122], **28** [123] were prepared according to the literature procedures for known compounds or by an analogous methodologies for compounds previously undescribed. Enols **17a–f**, **23** were synthesized as part of a parallel work ([124] and [125], respectively) and were used in finished form. Enol **29** is a commercially available compound. Schemes of enol synthesis and experimental details are given in the experimental part of the work on page 361.

3.1.2. Synthesis of azirines

3.1.2.1. Synthesis of azirines 2a–m,q

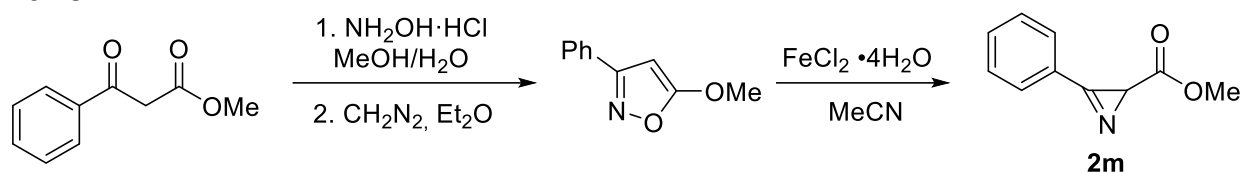
3-Arylazirines **2a–j** [126] and 2,3-disubstituted azirines **2k,2l** [127] were obtained from vinyl azides, synthesized from styrenes, by the thermolysis (scheme 77).

Scheme 77



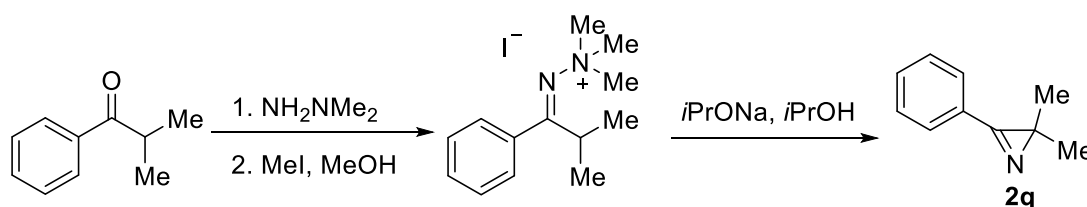
Azirine-2-carboxylate **2m** was obtained from methyl benzoylacetate, hydroxylamine hydrochloride, and diazomethane in three stages (scheme 78) [128].

Scheme 78



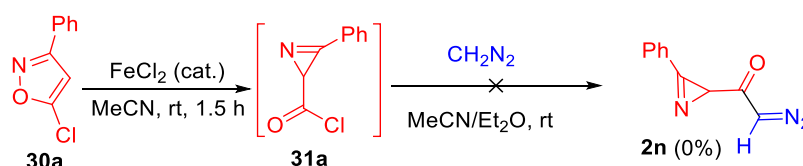
2,2-Dimethyl-substituted azirine **2q** was obtained from isobutyrophenone in three stages (scheme 79) [129].

Scheme 79

3.1.2.2. Synthesis of diazoacetylazirines **2n,o,r-y** [18]

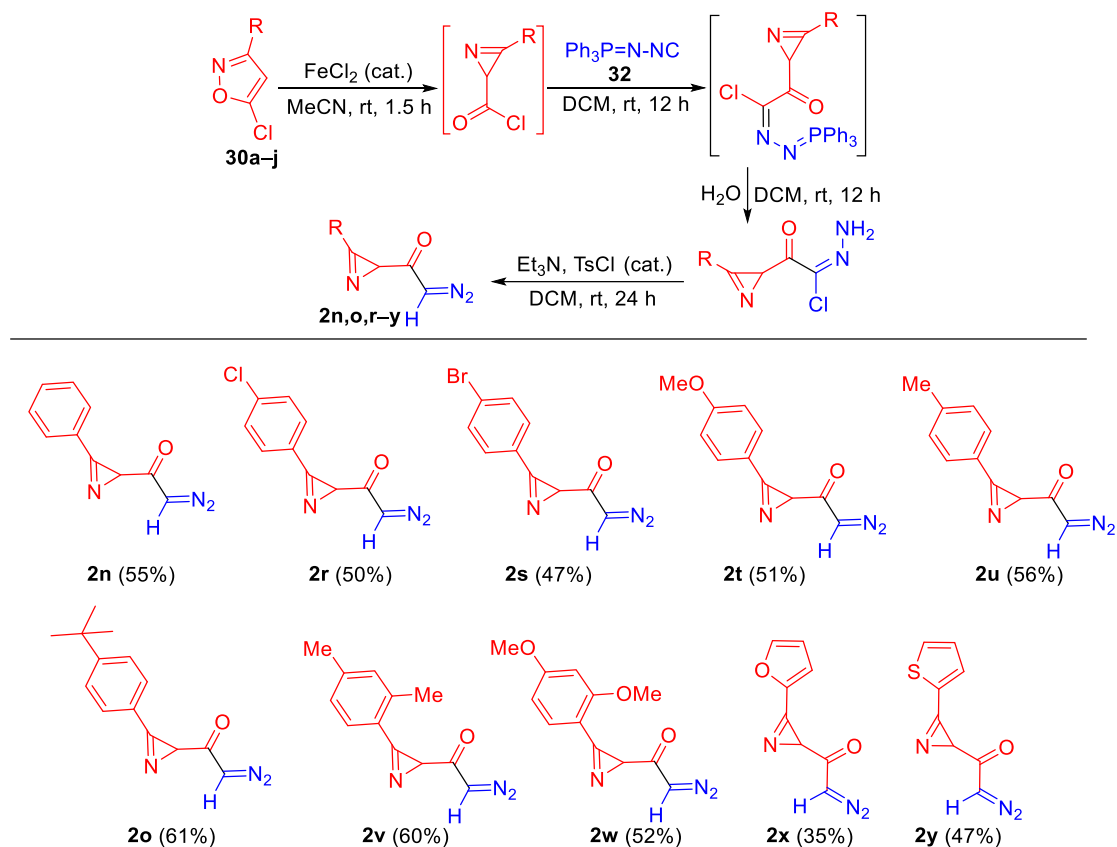
Azirines containing a diazoacetyl group are unknown. To obtain them, we have tested several methods. Not all of them were successful. For example, the one-pot synthesis of diazoacetylazirine **2n** from 5-chloroisoxazole **30a** via chlorocarbonylazirines **31a** generated *in situ* using diazomethane did not give the desired result (scheme 80).

Scheme 80



Therefore, an alternative method was chosen using N-isocyanotriphenyliminophosphorane **32** (scheme 81). The effectiveness of the developed two-stage methodology was demonstrated by the synthesis of ten 2-(diazooacetyl)azirines.

Scheme 81



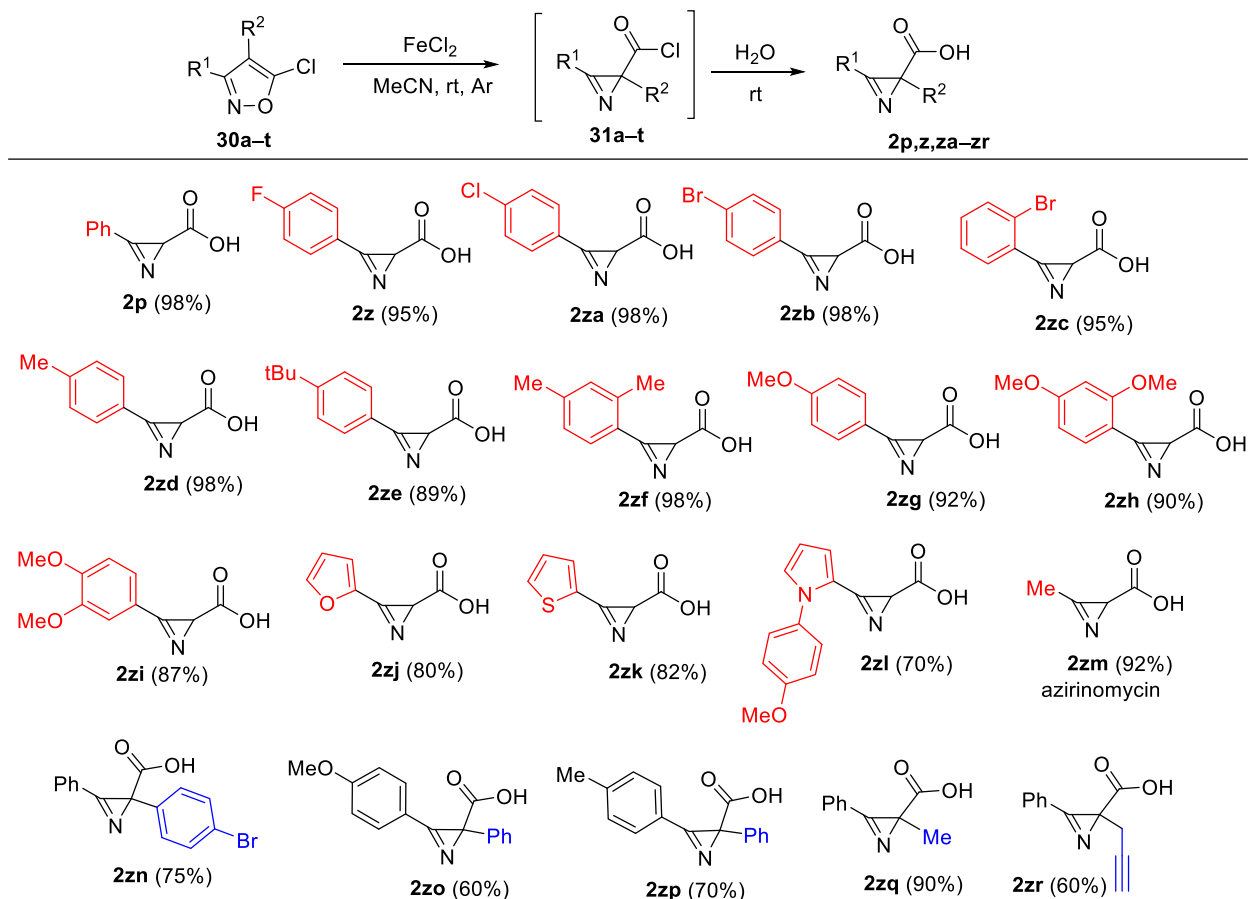
3.1.2.3. Synthesis of azirine-2-carboxylic acids **2p,z,za-zr**² [130]

The only known method for the synthesis of azirine-2-carboxylic acids is the alkaline hydrolysis of their esters. Two acids were synthesized by this method with a 55–85% yield [131,132]. Since this technique implies using a strongly alkaline medium, incompatible with many functional groups, and chromatography at the stage of purification of the reaction product, we set out to develop a method devoid of these disadvantages. One of the solutions to this problem could be a method for the synthesis of derivatives of azirine-2-carboxylic acids mentioned above, namely isoxazole-azirine isomerization. For the first time we were able to realize a two-stage one-pot synthesis of 3-mono- and 2,3-disubstituted azirine-2-carboxylic acids due to the isomerization of 5-chloroisoxazoles **30** catalyzed by FeCl_2 with subsequent

² To number the compounds following compound **2z**, a two-letter system was used: **2za**, **2zb**, **2zc**, etc.

hydrolysis of the resulting azirine-2-carbonyl chloride **31** (scheme 82). The efficiency and generality of the method were demonstrated by the synthesis of 20 acids. It is noteworthy that in the case of the synthesis of **2zl** acid, we had to resort to the chromatographic purification of the product.

Scheme 82



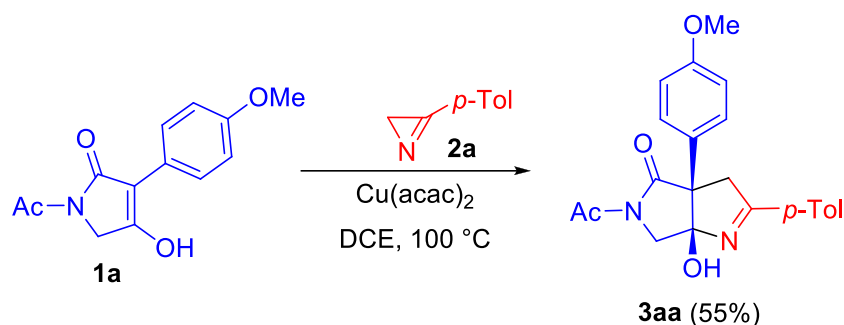
3.2. Reactions of azirines with tetramic acids [133]

3.2.1. Optimization of reaction conditions

As shown in a single example [19], the reaction of tetramic acid **1a** with 3-(*p*-tolyl)azirine (**2a**) in the presence of catalytic amounts of copper acetylacetonate in dichloroethane at 100 °C leads to the formation of the bicyclic product **3aa**³ (scheme 83).

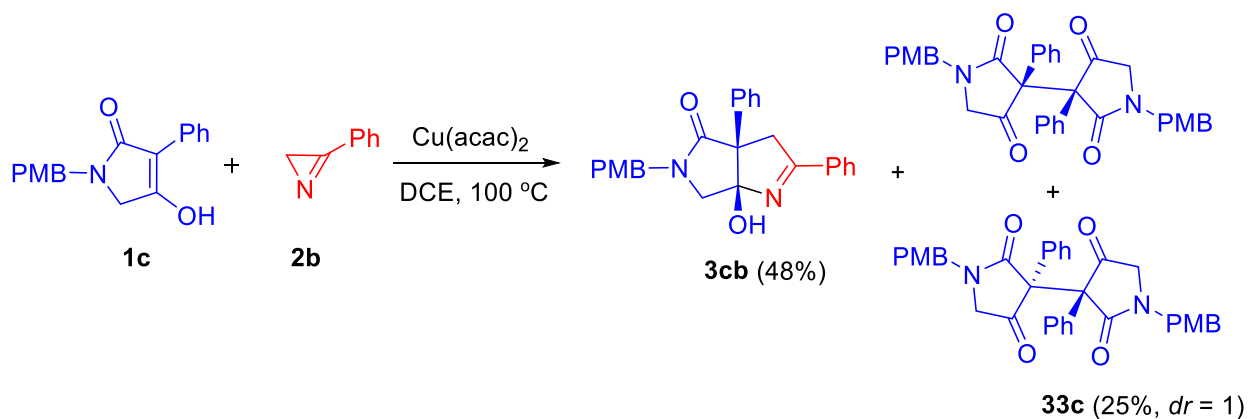
³In the designation of compounds **3**, the first letter denotes tetramic acid, the second is azirine.

Scheme 83



We began a detailed study of this reaction by optimizing its conditions using enol **1c** and 3-phenylazirine (**2b**) as model compounds. The expected product **3cb** (scheme 84) was isolated in 48% yield by heating the mixture of enol **1c** and azirine **2b** under the conditions used in the above work ($\text{Cu}(\text{acac})_2$, DCE, $100\text{ }^\circ\text{C}$). NMR analysis of the reaction mixture showed that, a by-product **33c** as a mixture of two diastereomers in a 1 : 1 ratio is formed in the reaction along with compound **3cb**. Subsequently, both pure isomers were isolated by column chromatography.

Scheme 84

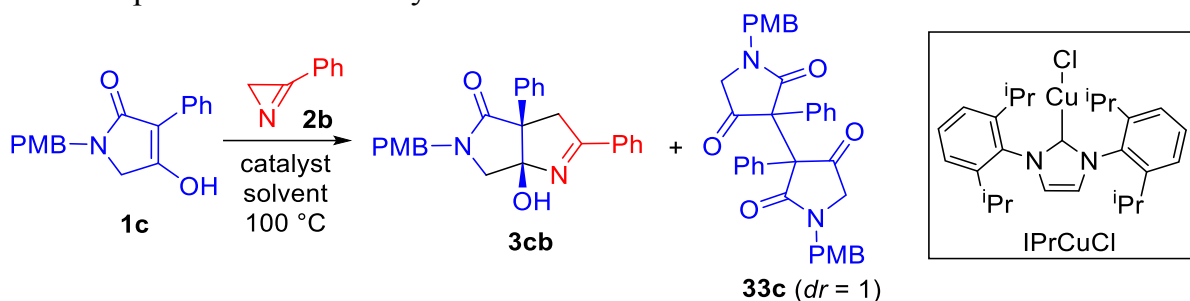


The structure of compounds **3cb** and **33c** was established based on the data of NMR spectroscopy and ESI mass spectrometry. Thus, the mass spectra of isomers **33c** contain a peak of molecular ions $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 589.2342$, which corresponds to twice the mass of tetramic acid, excluding two hydrogen atoms. In the ^1H NMR spectrum of tetramic acid **1c**, the signals of two CH_2 groups are singlets, and in the spectra of each of the **33c** isomers are doublets of doublets, which indicates the formation of an asymmetric carbon atom in the molecule. In the ^{13}C NMR spectrum, the signal of the carbon atom C3 of tetramic acid is at 105.2 ppm. The corresponding signal of compound **33c** is significantly shifted to a higher field (62.0 ppm for one and 61.5 ppm for the other isomer), which indicates a change in the hybridization of the carbon atom from sp^2 to sp^3 . At the same time, instead of a signal of 167.2 ppm the carbon atom

of C4 tetramic acid **1c** in compound **33c** appeared signals in a low field: 199.7 ppm for one and 203.8 ppm for another isomer, which indicates the appearance of a ketone carbonyl group in compound **33c**. The remaining signals in the ^{13}C NMR spectra of tetramic acid **1c** and diastereomers **33c** are very close.

To reduce the amount of by-product **33**, experiments were conducted to optimize the conditions for this reaction. As a result of several solvents (acetone, THF, MeOH) testing, it was found that the catalysis of $\text{Cu}(\text{acac})_2$ in MeOH gives less by-product at the highest reaction rate. Various transition metal compounds, differing from each other in metal centers and ligands, were tested as catalysts (table 1).

Table 1. Optimization of **3cb** synthesis^a



No	Catalyst	mol%	Solvent	Ratio 3cb : 33c ^b
1	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	5	DCE	1.8 : 1 (46) ^c
2	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	5	MeOH	2.4 : 1
3	CuI	5	MeOH	0.5 : 1
4	$[\text{Cu}(\text{NCMe})_4][\text{PF}_6]$	5	MeOH	2.6 : 1
5	$[\text{Cu}(\text{NCMe})_2(\text{PPh}_3)_2][\text{BF}_4]$	5	MeOH	4.3 : 1
6	$\text{CuC}\equiv\text{CPh}$	5	MeOH	11 : 1 (72) ^c
7	IPrCuCl	5	MeOH	12 : 1 (84) ^c
8	IPrCuCl	2.5	MeOH	8.1 : 1
9	IPrCuCl	1	MeOH	7.4 : 1
10	IPrCuCl	0.1	MeOH	2.2 : 1
11	IPrCuCl	5	MeOH	2.7 : 1 ^d
12	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	5	MeOH	< 0.3 : 1
13	$\text{Ni}(\text{acac})_2$	5	MeOH	< 0.3 : 1
14	$\text{Co}(\text{acac})_3$	5	MeOH	< 0.3 : 1
15	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	5	MeOH	—

^a Reaction conditions: **1a** (0.1 mmol), **2a** (0.16 mmol), a catalyst, solvent (1.5 mL), 10 min, 100 °C. ^b Ratio was determined by ^1H NMR spectroscopy. ^c Isolated yield of adduct **3a**. ^d 60 °C, 50 min.

^1H NMR spectroscopy was used to analyze the reaction mixtures obtained from enol **1c** and azirine when catalysed by Fe(III), Ni(II), Co(III), Cu(I) and Rh(II) compounds. $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

did not show catalytic activity in this reaction whereas all tested copper compounds did. The N-heterocyclic copper(I) carbene complex (IPrCuCl) was chosen among the copper catalysts, since in its presence (5 mol%) the highest ratio of **3cb** : **33c** was obtained. Lowering the reaction temperature to 60 °C led to an increase in the amount of side compound **33c**. It should be noted that the IPrCuCl-catalyzed reaction is observed even at room temperature, but it is prolonged and is accompanied by the formation of a large number of by-products. Without a catalyst, the reaction does not proceed.

It was found that azirine **2b** by heating for 10 min in the presence of IPrCuCl partially decomposes. Therefore azirine must be taken in excess for the full conversion of enol. Experiments were carried out to optimize the starting compounds' ratio. It was found that the highest yield of the target product **3cb** is achieved at a ratio of **2a/1c** 1.6 : 1. The concentration of reagents in the solution slightly affects the yield of product **3**. It should be noted that tetramic acids **1** have a rather low solubility. Therefore, the reaction is best carried out at the level of their solubility limit in methanol at 100 °C. A series of experiments using ¹H NMR spectroscopy showed that the reaction gives the best yields at a concentration of tetramic acid of 20 mg/mL.

Thus, the optimal reaction conditions were found: temperature 100 °C, MeOH solvent, IPrCuCl catalyst (5 mol%).

3.2.2. Synthesis of pyrrolopyrroles **3**

By the example of reactions of 3-(*p*-tolyl) azirine **2a** with several tetramic acids **1**, the influence of their structure on the course of the process was studied (table 2). The reactions of N-unsubstituted tetra acids **1b**, **1k** with azirine **2a**, carried out under optimized conditions, gave annulation products **3** with yields of 46% and 87%, respectively (table 2, exp. 2 and 12). Tetramic acids with a nitrogen atom blocked by a benzyl type protecting group gave the product in stable good to high yields (table 2, exp. 3–8,12–15,17). Unfortunately, attempts to obtain the N-H bicyclic product **3ba** from **3ca** by removing the PMB protection by refluxing in trifluoroacetic acid or by the action of cerium ammonium nitrate did not succeed. The literary reaction of tetramic acid **1a** with azirine **2a** was also successfully reproduced under new conditions [19]. Moreover, the yield of compound **3aa** was increased from 55 to 80% (table 2, exp. 1). The formation of insignificant amounts of oxidative homocoupling tetramic acid product **33** was also detected in this reaction.

In general, the reactions of tetramic acids with an ester group at the C3 atom (R^3 substituent) with azirine **2a** proceed in higher adducts **3** yields (79–97%, table 2, exp. 11–17), compared to 3-aryl-substituted acids (46–88%, table 2, exp. 1–5,9). This is because that by-products of type **33** are not formed in the reactions of 3-CO₂Me-substituted tetramic acids. It is noteworthy that such tetramic acids' reactions catalysed by copper(II) acetylacetonate proceed in high yields. For example, compound **3la** was obtained in 80% yield from tetramic acid **11** and azirine **2a** when catalysed by Cu(acac)₂. The structure of compound **3la** was confirmed by X-ray diffraction analysis (fig. 1).

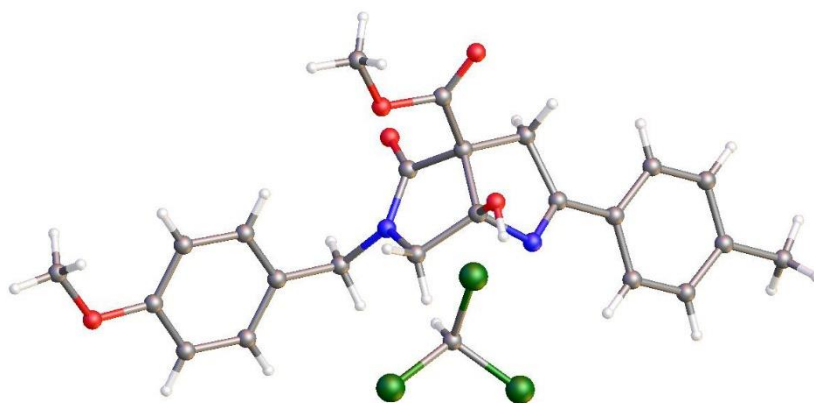
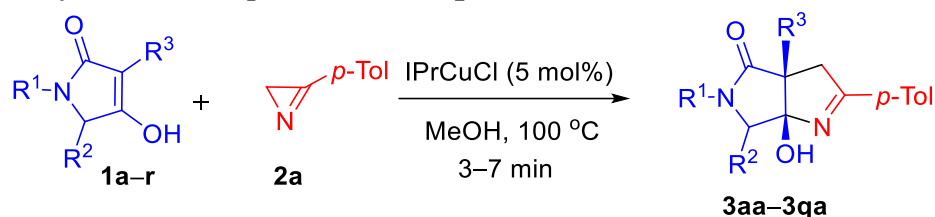


Fig. 1. The structure of compound **3la** according to XRD (CCDC 1061210)

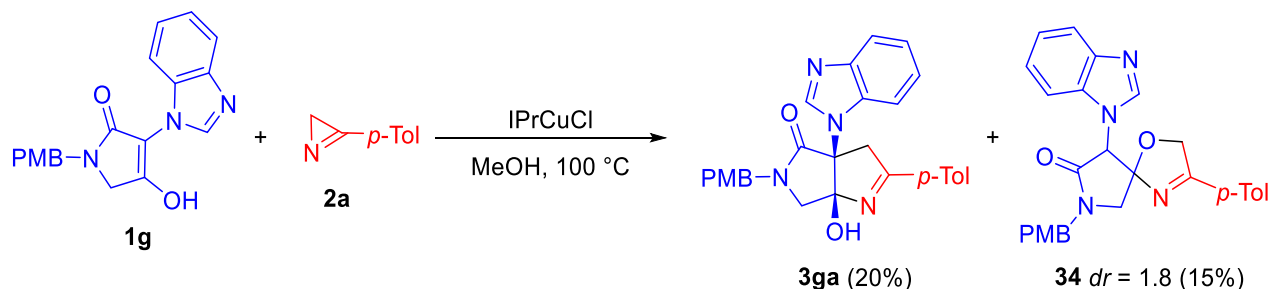
The presence of an alkyl substituent at the carbon atom C3 (table 2, exp. 8) or an aromatic substituent on the nitrogen atom (table 2, exp. 15) does not change the course of the reaction, which resulting in the formation of **3ha** and **3oa** pyrrolopyrroles in yields of 40 and 79%, respectively.

The yield of the bicyclic product in the reaction with 3-(thiophen-2-yl)-substituted tetramic acid **1f**, was, unfortunately, only 46%. The reaction of tetramic acid **1g**, containing a benzimidazolyl group, with azirine **2a** is ambiguous (scheme 85, table 2, exp. 7). Spirooxazoline **34**, the product of the formal addition of azirine **2a** across the C=O bond of the keto form of tetramic acid **1g**, was isolated along with pyrrolopyrrole **3ga** (scheme 85). The formation of such spiro adducts is typical for tetramic acids with nitrogen substituents at the C3 atom. Similar spiro compounds with a triazolyl substituent were earlier isolated from the reactions of 2-triazolyl substituted tetramic acids with 3-arylazirines generated *in situ* (scheme 57, p. 285). The formation of a cycloadduct via the C=O bond was not detected in the reactions of tetramic acids with a C-substituent at the C3 atom.

Table 2. Isolated yields of compounds **3aa–3qa**^a

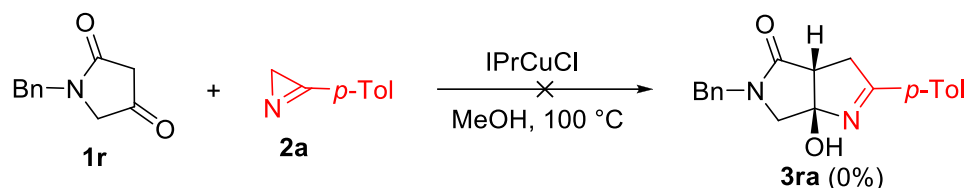
No	Tetramic acid	R ¹	R ²	R ³	Yield of 3 , %
1	1a	Ac	H	4-MeOC ₆ H ₄	80 (3aa)
2	1b	H	H	Ph	46 (3ba)
3	1c	PMB	H	Ph	78 (3ca)
4	1d	PMB	H	4-MeOC ₆ H ₄	66 (3da)
5	1e	PMB	H	4-ClC ₆ H ₄	88 (3ea)
6	1f	PMB	H	thiophen-2-yl	46 (3fa)
7	1g	PMB	H	1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-yl	20 (3ga)
8	1h	PMB	H	Me	40 (3ha)
9	1i	-(CH ₂) ₃ -		Ph	62 ^b (3ia)
10	1j	PMB	Ph	Ph	0 (3ja)
11	1k	H	H	CO ₂ Me	87 (3ka)
12	1l	PMB	H	CO ₂ Me	91 (3la)
13	1m	Bn	H	CO ₂ Me	90 (3ma)
14	1n	3,4-DMB	H	CO ₂ Me	97 (3na)
15	1o	Ph	H	CO ₂ Me	79 (3oa)
16	1p	PMB	Ph	CO ₂ Me	0 (3pa)
17	1q	PMB	Me	CO ₂ Me	84 ^c (3qa)
18	1r	Bn	H	H	0 (3ra)

^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2a** (0.32 mmol), IPrCuCl (0.01 mmol), MeOH (3 mL), 100 °C. ^b *dr* = 4.5. ^c *dr* = 1.4.

Scheme 85

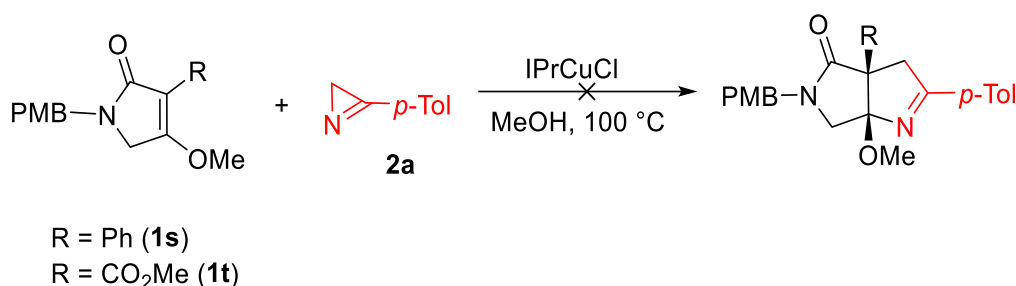
Tetramic acid **1r**, which does not have substituents at the C3 carbon atom (scheme 86), also reacts with azirine **2a**, giving a complex mixture of unidentifiable products. This result can be related to both the unfavorable position of the keto-enol equilibrium in the starting compound and the feature of the reaction mechanism (see section 3.2.3., p. 313), in which the substitution on the C3 atom is of fundamental importance.

Scheme 86



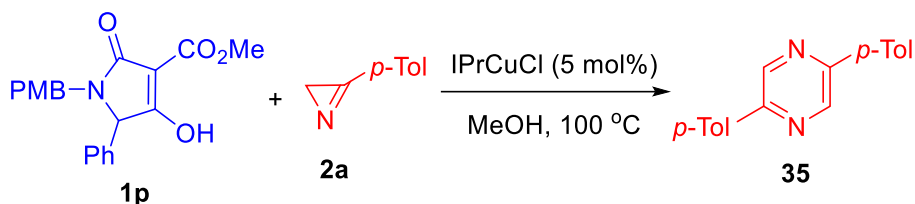
Replacing a hydroxy group with a methoxy group makes the tetramic acid inactive against azirine under Cu(I) catalysis conditions. It was shown that O-methylated tetramic acids **1s** and **1t** with blocked hydroxyl groups are inactive against azirine **2a** and isolated from the reaction mixture unchanged (scheme 87).

Scheme 87



The introduction of a bulky phenyl substituent at the fifth position of tetramic acid prevents the formation of bicyclic products **3** (table 2, exp. 10,16). The reaction of 3,5-diphenyl substituted tetramic acid **1j** with azirine **2a** resulted in a complex mixture of products. In the case of tetramic acid **1p**, the reaction proceeds very slowly, and after heating for half an hour, products of type **3** were detected by ¹H NMR only in trace amounts (scheme 88). Only the azirine dimerization product, 2,5-di-*p*-tolylpyrazine **35**, was isolated from the reaction mixture. The formation of such compounds from azirines in the presence of transition metal compounds was noted in the literature review (scheme 25).

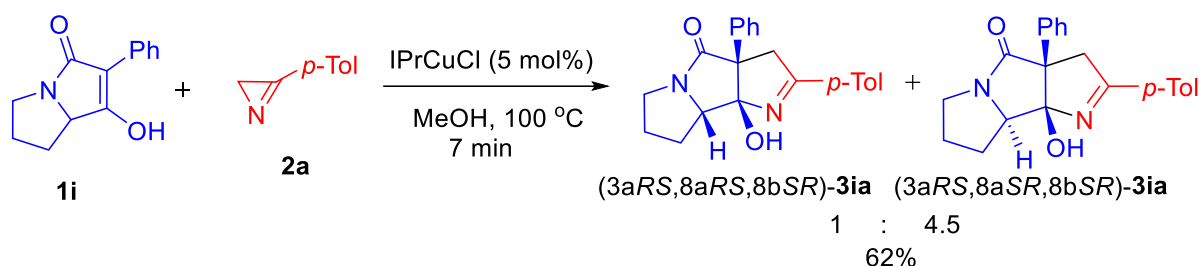
Scheme 88



When a phenyl substituent at the C5 atom of tetramic acid is replaced by a less bulky methyl substituent, the reaction proceeds in the usual manner. Thus, the annulation product **3qa** as a mixture of two diastereomers in a ratio of 1.4 : 1 was obtained in 84% yield from tetramic acid **1q** and azirine **2a** (table 2, exp. 17).

The tricyclic annulation product **3ia** as a mixture of two diastereomers in a ratio of 4.5 : 1 was obtained in a 62% yield from tetramic acid **1i** and azirine **2a** (scheme 89, table 2, exp. 9).

Scheme 89



Both isomers were isolated in pure form by column chromatography. The compounds' structure was established using 2D NOESY spectroscopy and later confirmed by X-ray diffraction analysis of (3aRS,8aSR,8bSR)-isomer (fig. 2). It should be noted that the replacement of the catalyst by copper(I) phenylacetylide did not change the ratio of isomers.

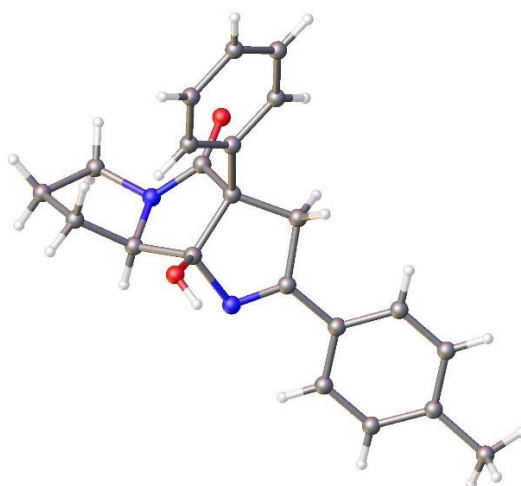


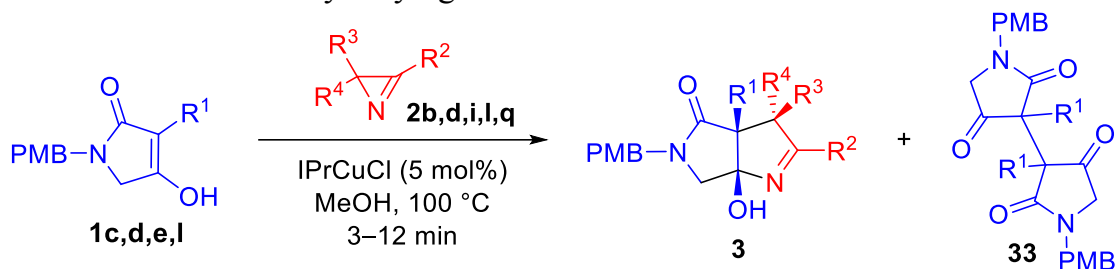
Fig. 2 The structure of compound (3aRS,8aSR,8bSR)-**3ia** according to XRD (CCDC 1061136)

The influence of the azirine structure on the course of the annulation reaction was studied using azirines **2b,d,i,k,q,p** and several tetramic acids **1c,d,e,l** (table 3). It was found that the yield of annulation product **3** remains high when using 3-methoxycarbonyl-substituted tetramic acids with any 3-aryl-substituted azirine (table 3, exp. 1,2,8–10).

For tetramic acid **1c**, a transition from monosubstituted azirines to di- and trisubstituted (table 3, exp. 1,4,5) showed a sharp decrease in the yield of cycloadduct **3** and an increase in the amount of by-product **33**. For example, in the reaction of **1e** with disubstituted azirine **2k**, compound **33e** as mixtures of two diastereomers was isolated in 20% yield (*dr* = 6). And in the reaction of enol **1c** with trisubstituted azirine **2q**, compound **33c** was isolated in 40% yield (*dr* = 1). Solvent degassing and carrying out the reaction in an inert atmosphere did not lead to

noticeable changes in the **3** : **33** ratio. The reaction of di- and trisubstituted azirines with 3-CO₂Me-substituted tetramic acid **11** was difficult and products **3** were not isolated (table 3, exp. 11,12). The structure of compound **3cd** was confirmed by X-ray diffraction analysis (fig. 3, p. 310).

Table 3. Yields of adducts **3** by varying the structure of azirine^a



No	Enol	R ¹	Azirine	R ²	R ³	R ⁴	Yield of 3 , %
1	1c	Ph	2b	Ph	H	H	84 (3cb)
2	1c	Ph	2d	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	70 (3cd)
3	1c	Ph	2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	– ^b
4	1c	Ph	2l	Ph	Ph	H	40 (3cl)
5	1c	Ph	2q	Ph	Me	Me	7 (3cq) ^c
6	1d	4-MeOC ₆ H ₄	2k	Ph	Me	H	26 ^d (3dk)
7	1e	4-ClC ₆ H ₄	2k	Ph	Me	H	40 ^e (3ek)
8	11	CO ₂ Me	2b	Ph	H	H	96 (31b)
9	11	CO ₂ Me	2d	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	77 (31d)
10	11	CO ₂ Me	2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	76 (31i) ^f
11	11	CO ₂ Me	2l	Ph	Ph	H	–
12	11	CO ₂ Me	2q	Ph	Me	Me	–
13	1c	Ph	2p	Ph	CO ₂ H	H	–
14	11	CO ₂ Me	2p	Ph	CO ₂ H	H	–

^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2** (0.32 mmol), IPrCuCl (5 mol%), solvent (3 mL), 100 °C. ^b Aziridines **36a** were formed (see below). ^c **33c** was isolated in 40% yield. ^d **33d** was isolated in 33% yield. ^e **33e** was isolated in 20% yield. ^f DCE was used as a solvent.

It is noteworthy that the reaction of tetramic acid **1c,d,e** with 2,3-disubstituted azirines **2k** and **2l** led to the formation of adducts **3** as a single (3*RS*,3*aSR*)-diastereomer with *cis*-oriented substituents at C3 and C3a carbon atoms (table 3, exp. 4,6,7). Analysis of the ¹H NMR spectrum of the reaction mixture obtained from enol **1c** and azirine **3l** confirmed the presence of only one **3cl** diastereomer. The structure of compounds **3cl** and **3dk** was confirmed by X-ray diffraction analysis (fig. 3).

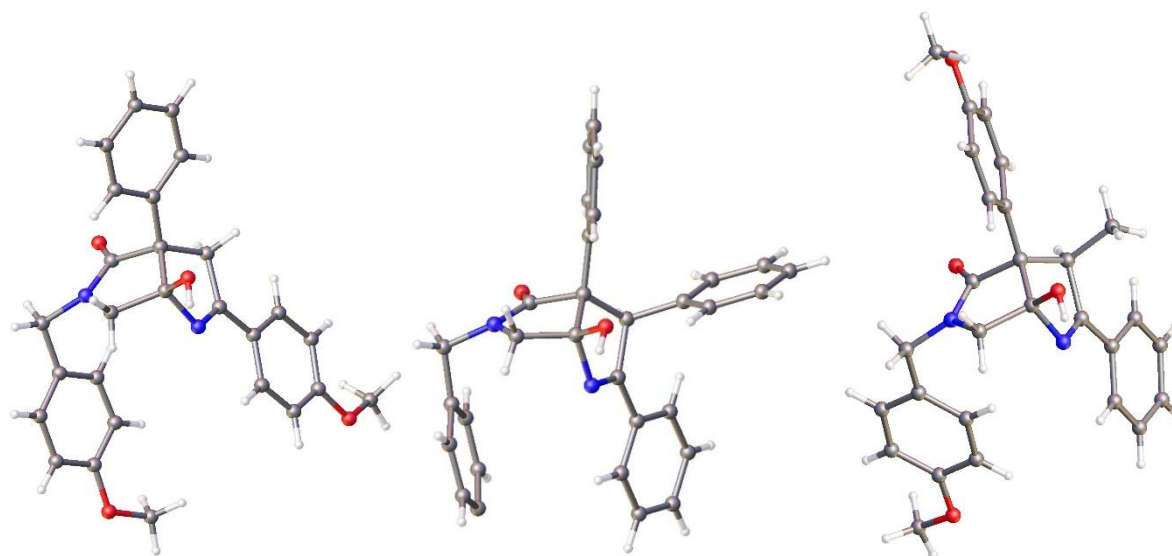
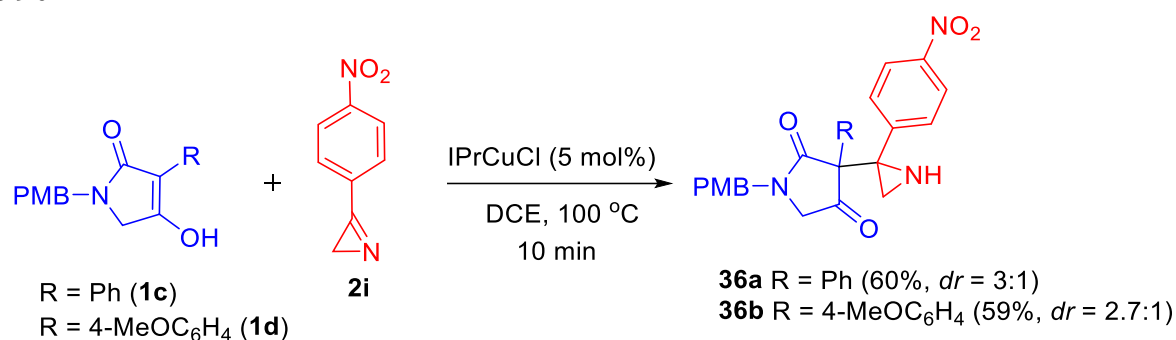


Fig. 3. The structure of compounds **3cd** (CCDC 1061124), (3*RS*,3*aSR*,6*aRS*)-**3cl** (CCDC 1061125), (3*RS*,3*aSR*,6*aRS*)-**3dk** (CCDC 1407546) according to XRD

The literature describes the reactions of azirines with methanol [134]. It turned out that this reaction of *p*-nitrophenylazirine **2i** proceeds very fast, making it impossible to carry out the annulation reaction in this solvent. The replacement of methanol with 1,2-dichloroethane in the reaction of azirine **2i** with tetramic acid **1c** led to an unexpected result. Aziridine **36a** as a mixture of diastereomers in a 3 : 1 ratio was isolated in 60% yield by using column chromatography (scheme 90). The reaction of tetramic acid **1d** with *p*-nitrophenylazirine **2i** proceeds similarly.

Scheme 90



The structure of aziridine (*RS,SR*)-**36b** was confirmed by X-ray diffraction analysis (fig. 4). The addition reactions of C-nucleophiles across the C=N azirine bond are well known in the literature and typical for acyclic 1,3-dicarbonyl compounds when catalysed by Cu(II) [13] and Ni(II) [135]. However, in most cases, aziridine is not a final product, since the reaction proceeds further via the opening of three-membered ring, resulted in pyrrole derivatives.

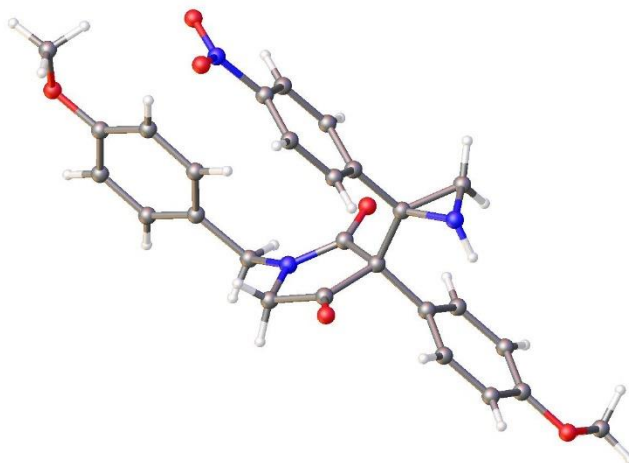
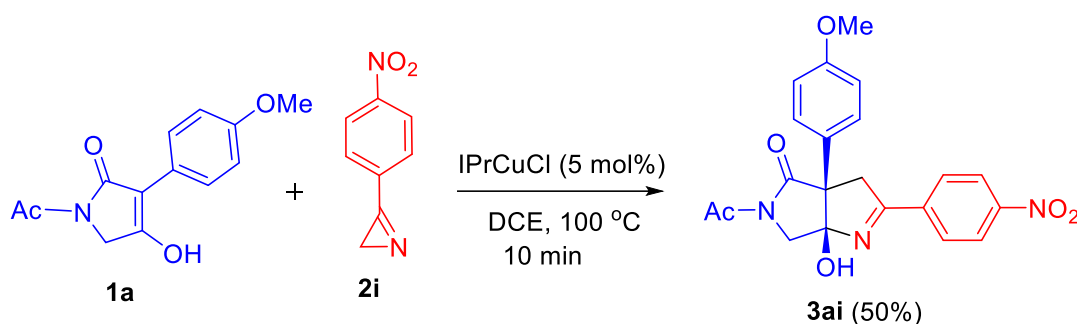


Fig. 4. The structure of compound (*RS,SR*)-**36b** according to XRD (CCDC 1061137)

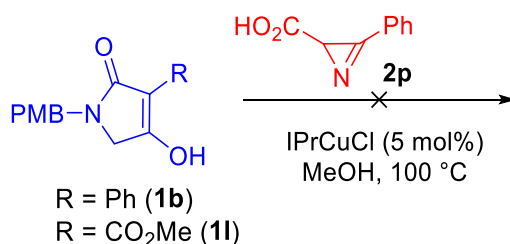
The formation of aziridines in the above reactions can be explained by the high electrophilicity of the C3 carbon atom of azirine **2i** and, at the same time, the significant nucleophilicity of tetramic acids and their enolates not containing an C3-ester group. For comparison, the reaction of less nucleophilic acid **1i** (CO₂Me at the C3 atom) with the same electron-deficient azirine **2i** proceeds in the usual way, with the formation of the adduct **3li** (table 3, exp. 10). At the same time, a decrease in the nucleophilicity of 3-aryl-substituted tetramic acid by replacing the *p*-methoxybenzyl group with an acetyl group attached to a nitrogen atom redirects the reaction with azirine **2i** from the nucleophilic addition across the C=N bond to the annulation adduct **3ai** (scheme 91). Formations of aziridines **36** were not detected in this reaction.

Scheme 91



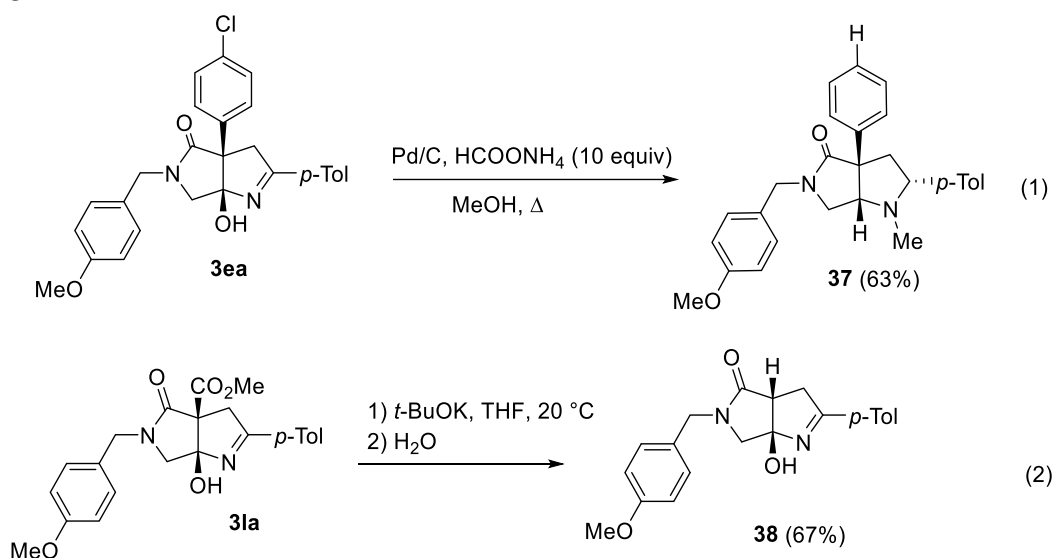
Unfortunately, the reactions of azirine **2p** with a carboxyl group with tetramic acids **1b** and **1i** led to a complex mixture of products (scheme 92). This is probably due to the coordination of azirine with the copper complex through the carboxyl group, and not through the nitrogen atom of azirine (see scheme 96 (p. 315)). It is a necessary condition for the opening of the cycle.

Scheme 92



At the end of this part of the work, we carried out experiments showing that the synthesized pyrrolopyrroles **3** can successfully undergo further transformations to maintain the bicyclic system. Thus, Pd/C in the presence of ammonium formate, acting on **3ea**, simultaneously reduces the hydroxyl group at the bridgehead atom and chlorine in the aromatic ring, resulting in hydrogenation of the C=N bond and formation of compound **37** in good yield (scheme 93, reaction 1). It was also shown that under the action of potassium *tert*-butylate on compound **3la**, compound **38** was obtained in good yield due to the removal of the methoxycarbonyl group using the Krapcho reaction (scheme 93, reaction 2).

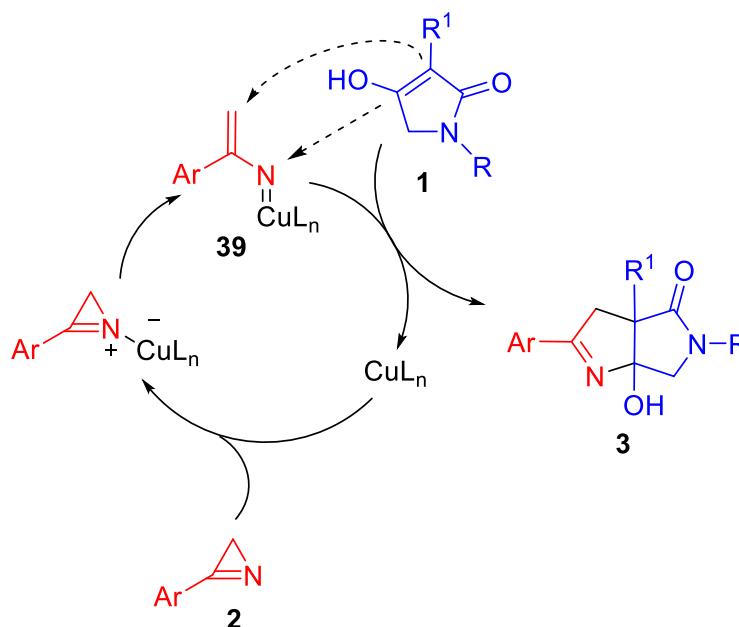
Scheme 93



3.2.3. Discussion of the reaction mechanism

In [19], the following mechanism was proposed for the reaction of 3-arylazirine with tetramic acid (scheme 94):

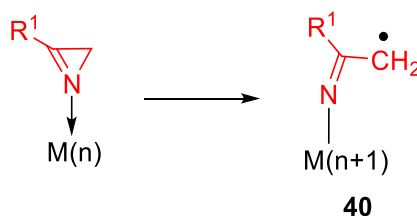
Scheme 94



The opening of azirine ring across the N–C² bond, resulting in the vinyl nitrene complex **39**, was supposed. The said ring-opening can occur both during thermolysis and catalysis by metal complexes (see the literature review, for example, scheme 4, p. 262). Next, the complex of vinyl nitrene **39** is attached across the double bond of tetramic acid **1**, resulting in a bicyclic product **3**.

However, if the metal acts as an electron donor, the opening of the azirine ring will proceed in another way, namely, through the formation of radical **40** (scheme 95).

Scheme 95

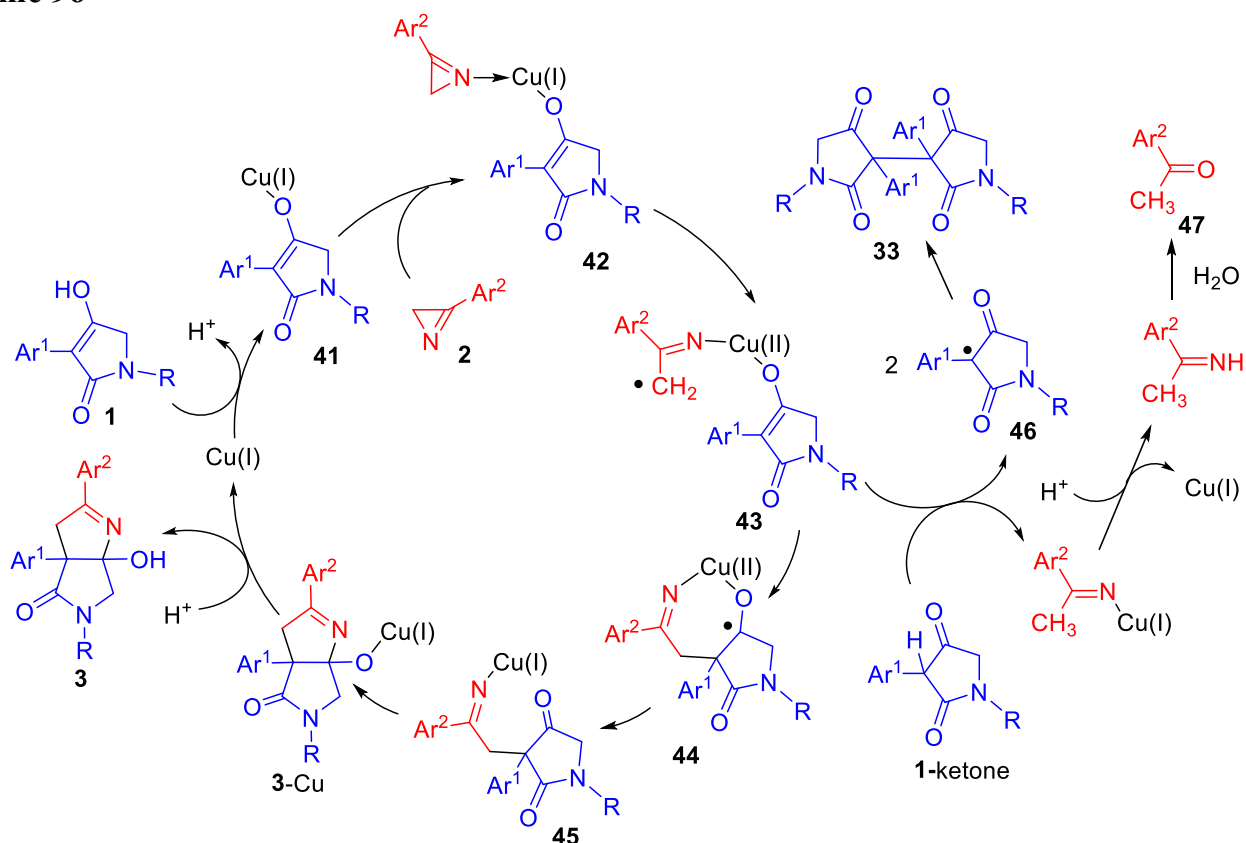


As shown above (table 2), the reaction of 3-phenyl-substituted tetramic acid **1c** with azirine **2a** lasts 5 min and gives the annulation product **3ca** in 78% yield. The same reaction in the presence of 0.3 equiv of hydroquinone, as an inhibitor of radical processes, proceeds differently. After an hour of heating the reaction mixture, traces of compound **3ca**, the absence of tetramic acid dimer **33c**, and many by-products were detected. The essential thing is that the product of

the oxidative homocoupling of tetramic acid **33** was not found. This result is in favor of the radical mechanism of the formation of adducts **3** from 3-phenyl-substituted tetramic acids. The proposed reaction mechanism is shown in scheme 96. The copper enolate **41**, which is formed from tetramic acid in the first stage, coordinates the azirine giving complex **42**. Opening of the azirine ring across the N–C² bond gives radical complex **43**. Examples of the opening of azirines with the formation of similar complexes of the iminyl radical were presented in a literature review (see scheme 45, p. 279). Intermediate **43** further may cyclize with the formation of radical **44**, which forms the pyrrolopyrrole complex of copper **3-Cu** after recycling. Most likely, this cyclization controls the stereochemical outcome of the reaction of tetramic acids with disubstituted azirines, resulting in a single stereoisomer.

The formation of coupling product **33** can be explained by the competing reaction of intermediate **43** with the keto form of tetramic acid, with the formation of radical **46** and subsequent dimerization. This undesirable pathway becomes dominant when using sterically hindered azirines. The fact of the inhibition of this process by hydroquinone (0.3 equiv) in the reaction of **1c** and **2b** confirms the radical mechanism of the formation of compound **33c**. The dimerization reactions of 1,3-dicarbonyl compounds through radicals similar in structure to radicals **46** later became known [116]. It should be noted that compounds **33** and **47** were found in reaction mixtures of some of the reactions performed. The cause of failure of acyclic enols to react with azirines through the radical path may be either the chelate structure of metal enolates **41**, which cannot form intermediate compounds **42**, or the absence of an additional radical stabilizing substituent at the carbon atom C3 of the starting tetramic acid.

Scheme 96



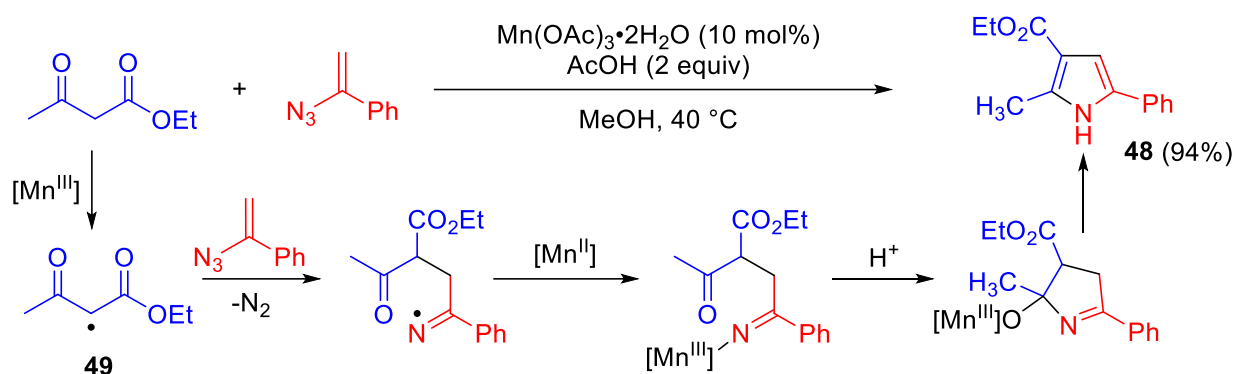
The reaction of intermediate **43** with ketone form **1** and correspondingly a decrease in the pyrrolopyrroles yield should be facilitated by an increase in proportion of keto form of the starting compound in the reaction mixture. Indeed, as mentioned above, the reaction of unsubstituted tetramic acid **1r** (scheme 86, p. 307), in which the proportion of the ketone form is high, gives unsatisfactory results.

This mechanism is confirmed by the fact that the formation of radicals **46** from tetramic acids is possible in the presence of manganese(III) acetate [86]. As can be seen from the mechanism presented, interconversion of Cu(I) and Cu(II) occur during the reaction, which confirms the fact that both of them can be used as a catalyst.

At the same time, it was shown that the reaction of 3-methoxycarbonyl-substituted tetramic acid **1l** with azirine **2a** is not inhibited by hydroquinone, and even in its presence lasts 3 minutes, giving adduct **3la** as the sole product. This indicates that the reaction with 3-methoxycarbonyl-substituted tetramic acids is most likely realized through a complex of vinyl nitrene **39**, as shown in scheme 94. This change in the reaction mechanism is due to the fact that tetramic acids with an electron-withdrawing substituent are less prone to oxidation. This is evidenced by the absence of products of their oxidative dimerization in the reaction mixtures. Another reason for the

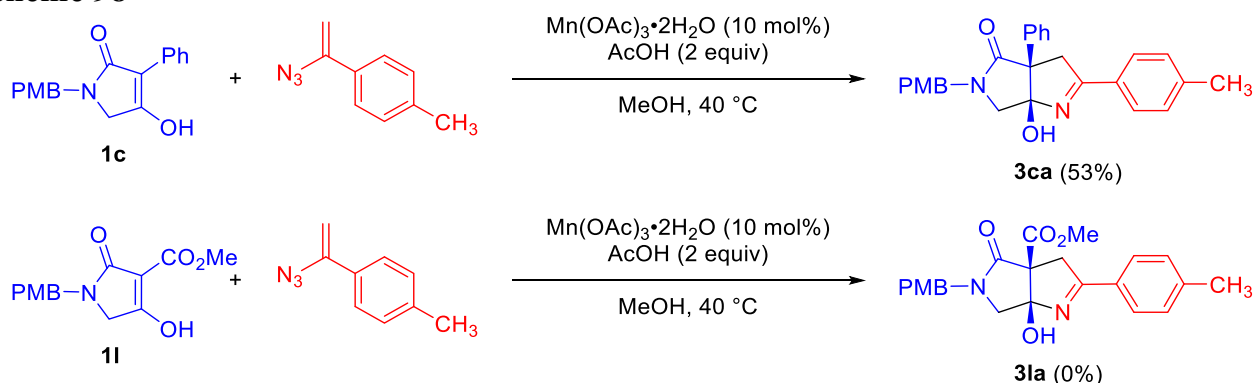
various reaction mechanisms of 3-phenyl- and 3-methoxycarbonyl-substituted tetramic acids is dramatically different bicyclic products **3** yields under radical conditions. Thus, according to published data, the formation of pyrrole **48** occurs in $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ -catalyzed reaction of acetoacetic ester and vinyl azide (scheme 97) [136]. The authors suggest that the reaction proceeds through the addition of the resulting radical **49** across the double bond of vinylazide, followed by cyclization.

Scheme 97



We obtained pyrrolopyrrole **3ca** from tetramic acid **1c** and α -tolylvinylazide (scheme 98) with a yield of 53% (in the reaction of enol **1c** with 3-(*p*-tolyl)azirine and IPrCuCl , the yield of **3ca** was 78%), and product **3la** was not detected in a similar $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ -catalyzed reaction α -tolylvinylazide (the starting enol **11** was isolated). This result confirms once again the high possibility of a radical pathway of annulation reaction for 3-aryl-substituted tetramic acids and a low probability of a radical pathway of reaction for 3-alkoxycarbonyl-substituted derivatives.

Scheme 98

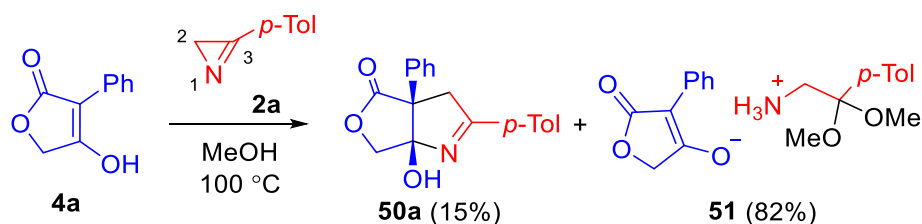


Thus, in the Cu(I)-catalyzed reaction with azirines, only C3 substituted tetramic acids that do not have bulky substituents at the C5 atom can be involved. The yield of annulation products decreases upon the transition from mono- to di- and trisubstituted azirines. The azirines with electron-withdrawing substituents at the C3 atom may change the direction of the reaction from annulation to the nucleophilic addition across the C=N bond of azirine. There is every reason to believe that 3-aryl-substituted tetramic acids are annulated with azirines by the radical mechanism, while 3-methoxycarbonyl-substituted analogs are annulated with vinylnitrene complexes.

3.3. Reactions of azirines with tetronic and thiotetronic acids [137]

Tetronic and thiotetronic acids are the closest analogs of tetramic acids and differ only in the heteroatom in the five-membered ring. 3-Phenyltetronic acid **4a** does not react with *p*-tolylazirine (**2a**) in methanol at room temperature. However, heating of the mixture at 100 °C for 45 min in the presence of methanol leads to the formation of an annulation product **50a** in 15% yield (scheme 99). The main product of the reaction is salt **51**, which obviously occurs via the N=C³ bond cleavage of the azirine ring. A similar reaction carried out in 1,2-dichloroethane led to trace amounts of furopyrrole **50a**.

Scheme 99



We have shown that the carbene complex IprCuCl catalysing the reaction of azirines with tetramic acids (table 2, p. 306), successfully catalyzes the reaction with tetronic acids, suppressing the formation of salt **51** completely. Thus, the reaction of tetronic acid **4a** with azirine **2a** at 100 °C leads to the formation of furopyrrole **50a** with a 97% yield. It is noteworthy that the reaction proceeds at room temperature, but last longer (18 h) with a slightly lower yield (87%). Other catalysts such as CuCl, copper(I) phenylacetylide and Cu(OAc)₂ showed unsatisfactory results. A series of furopyrroles **50a–p** was synthesized and the following patterns were revealed. In particular, it was found that DCE can also be used as a solvent, and reactions in its presence often lead to comparable yields of furopyrroles **50** (table 4, exp. 3–5, 8, 10–14,

p. 319). Moreover, the annulation of tetronic acids with 3-(4-nitrophenyl)azirine (**2i**) is possible only in DCE due to the instability of this azirine in methanol (table 4, exp. 4,8,13). The introduction of a substituent at the C2 atom of azirine sharply decreases the yield of the target product (table 4, exp. 9,14,15). Usually, the substituent's nature in the aryl ring of tetronic acids almost does not affect the result of the reaction. 3-Methoxycarbonyl-substituted tetronic acid **4d**, when treated with azirine and IPrCuCl in standard conditions (MeOH, 100 °C), gave no product annulation (table 4, exp. 16) No enol conversion was observed, while azirine was turning into 2,5-di(*p*-tolyl)pyrazine (**35**). This result can be explained by the increased acidity of compound **4d**, which initiates the opening of the azirine ring followed by dimerization. Reducing the compound's acidity by replacing the protic solvent, methanol, with aprotic 1,2-dichloroethane, allowed to obtain furofuryrrole **50p** with a 57% yield. The structure of compound **50a** was confirmed by X-ray diffraction analysis (fig. 5).

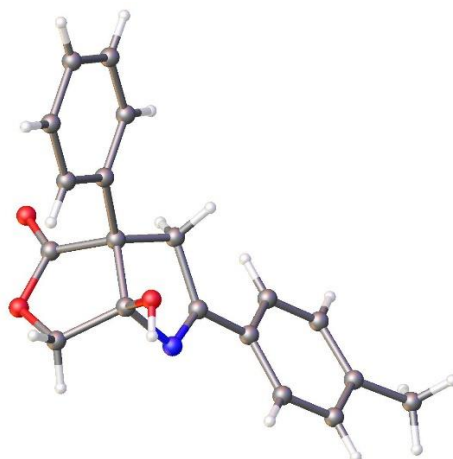


Fig. 5. The structure of compound **50a** according to XRD (CCDC 1532390)

It was shown that the transition from tetronic acids to their thio-analogs, thiotetronic acids, is accompanied by a decrease in the yield of annulation products. Thus, the yields of thienopyrroles **52a,b** (table 4, exp. 17,18) obtained from thiotetronic acid **5** and azirines **2a,i** are significantly lower than the yields of corresponding furofuryrroles **50e,h** (table 4, exp. 5,8).

By-products, analogs of aziridines **36** (scheme 90, p. 310) or spiro compounds **34** (scheme 85, p. 306), isolated in the reactions of tetramic acids, in the reactions of tetronic acids **4** and thiotetronic acid **5** were not formed.

Table 4. Isolated yields of products **50** and **52**^a

$\text{X}=\text{O}$ **4a-d**
 $\text{X}=\text{S}$ **5**

2a,b,d,i,l,q

$\xrightarrow[\text{MeOH or DCE, 100 }^\circ\text{C}]{\text{IPrCuCl (5 mol\%)}}$

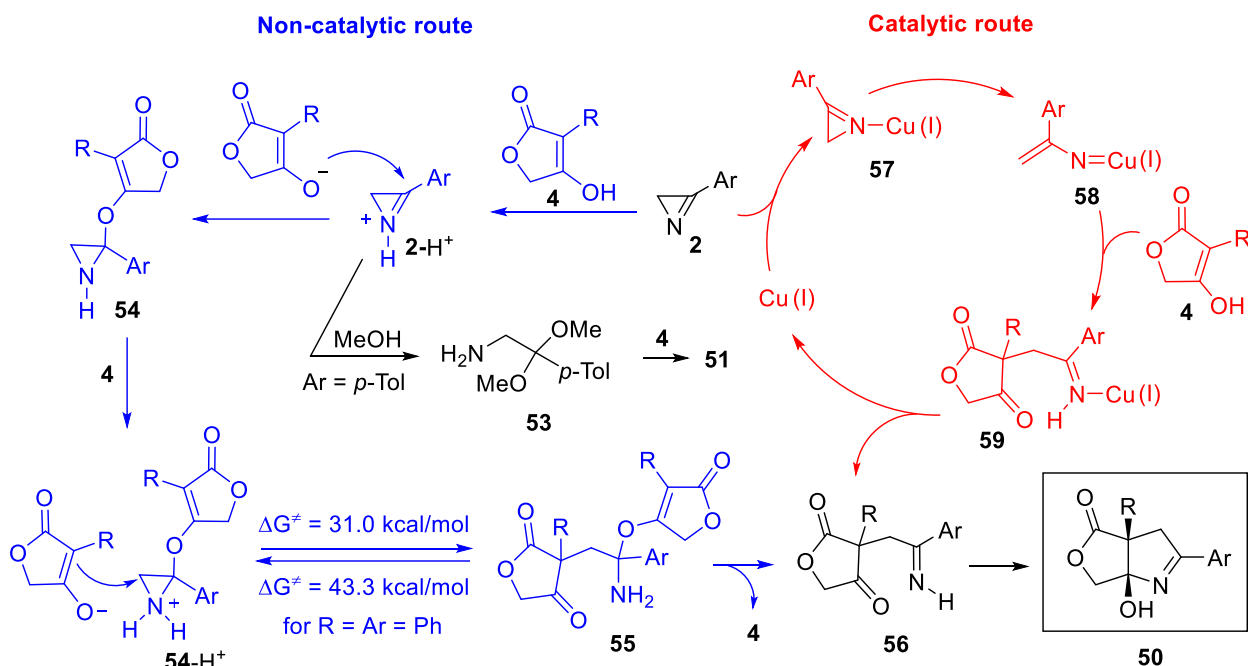
$\text{X}=\text{O}$ **50a-p**
 $\text{X}=\text{S}$ **52a,b**

No	Enol	X	R ¹	Azirine	R ²	R ³	R ⁴	Solvent	Yield of 50 or 52 , %
1	4a	O	Ph	2a	4-MeC ₆ H ₄	H	H	MeOH	97 (50a)
2	4a	O	Ph	2b	Ph	H	H	MeOH	92 (50b)
3	4a	O	Ph	2d	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	DCE	87 (50c)
4	4a	O	Ph	2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	DCE	88 (50d)
5	4b	O	4-MeOC ₆ H ₄	2a	4-MeC ₆ H ₄	H	H	DCE	90 (50e)
6	4b	O	4-MeOC ₆ H ₄	2b	Ph	H	H	MeOH	85 (50f)
7	4b	O	4-MeOC ₆ H ₄	2d	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	MeOH	87 (50g)
8	4b	O	4-MeOC ₆ H ₄	2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	DCE	73 (50h)
9	4b	O	4-MeOC ₆ H ₄	2l	Ph	Ph	H	MeOH	36 (50i)
10	4c	O	4-ClC ₆ H ₄	2a	4-MeC ₆ H ₄	H	H	DCE	90 (50j)
11	4c	O	4-ClC ₆ H ₄	2b	Ph	H	H	DCE	84 (50k)
12	4c	O	4-ClC ₆ H ₄	2d	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	DCE	82 (50l)
13	4c	O	4-ClC ₆ H ₄	2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	DCE	80 (50m)
14	4c	O	4-ClC ₆ H ₄	2l	Ph	Ph	H	DCE	42 (50n)
15	4c	O	4-ClC ₆ H ₄	2q	Ph	Me	Me	MeOH	2 (50o)
16	4d	O	CO ₂ Me	2a	4-MeC ₆ H ₄	H	H	DCE	57 (50p)
17	5	S	4-MeOC ₆ H ₄	2a	4-MeC ₆ H ₄	H	H	MeOH	28 (52a)
18	5	S	4-MeOC ₆ H ₄	2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	DCE	40 (52b)

^a Reaction conditions: 0.067 M soln of **4** or **5** in MeOH or DCE, azirine **2** (1.6 equiv), IPrCuCl (0.05 equiv), 3–15 min, 100 °C.

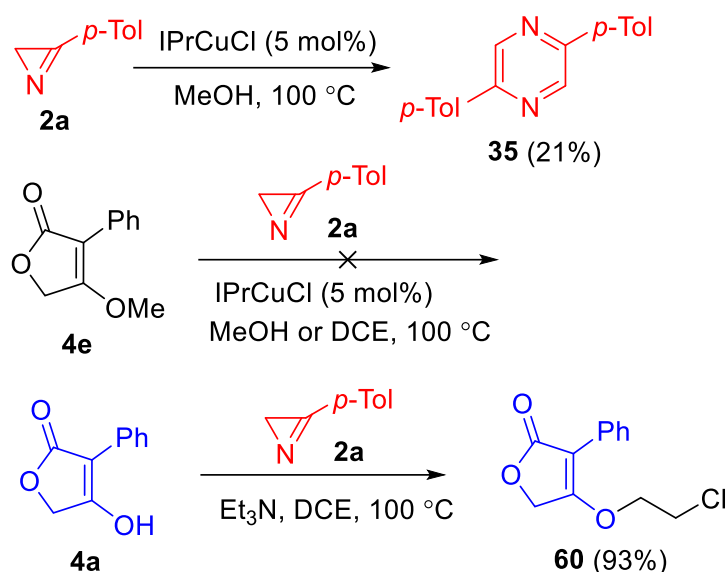
The probable mechanism for the formation of annulation products **50** and salt **51** is shown in scheme 100. In the absence of a catalyst (non-catalytic route, colored blue) in methanol, azirine is protonated with tetrionic acid, with the formation of a cation **2-H⁺**, which further undergoes two transformations. The main focus is on the opening of the ring with the formation of amine **53** and the subsequent formation of salt **51**. At the same time, the addition of enolate to the C=N bond of the cation with the formation of aziridine **54** is, to a small extent, realized. Its protonation and the opening of the three-membered ring under the action of the second enolate molecule leads to the formation of semiaminal **55**, the cyclization of which, possibly through intermediate imine **56**, ultimately leads to the formation of the product of annulation **50**. According to DFT calculations (B3LYP/6-31+G(d,p), PCM for MeOH) of the formation of intermediate **55** (R = Ar = Ph), the activation free energy and the reaction free energy are 31.0 and -12.3 kcal·mol⁻¹ respectively. The three-membered ring-opening in cationic intermediate **54-H⁺** could therefore occur irreversibly under the reaction conditions used (100 °C). One of the arguments in favor of the participation of the imine intermediate **56** in the formation of product **50** is the reported cyclocondensation of ethyl 2-oxo-1-(2-oxo-2-phenylethyl)cyclopentanecarboxylate with liquid ammonia, which leads to the formation of **50**, ethyl 6a-hydroxy-2-phenyl-4,5,6,6a-tetrahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-3a(3*H*)-carboxylate [138]. The above mentioned transformation of azirines to fuopyrroles **50** is the first example of N–C² bond cleavage in 2-unsubstituted 3-aryl-2*H*-azirines in the absence of transition metal compounds. This type of ring-opening under transition-metal-free conditions is known only for 3-arylazirines with two substituents at the C2 atom, which provide a delocalization of the positive charge during the N–C² bond cleavage [129,139]. The formation of fuopyrrole **50** from 2-unsubstituted azirine revealed the existence of an alternative pathway for the N–C² bond cleavage which does not require the presence of donating substituents at the C2 atom and proceeds via “NuH-addition–protonation–nucleophile-assisted ring opening” sequence.

Scheme 100



Some additional experiments were carried out to clarify the catalytic mechanism of the reaction (scheme 101). It was shown that azirine **2a** is quite stable in MeOH at room temperature but decomposes in the presence of IPrCuCl giving 2,5-ditolyipyrazine (**35**) as the main product. The latter reaction proceeds much faster at 100 °C (5 min) and leads to the formation of compound **35** in 21% yield. According to ¹H NMR spectroscopy, tetronic acid **4a**, in the presence of IPrCuCl in MeOH at room temperature, does not undergo any transformations and disappears only when azirine **2a** is added. It was also found that the *O*-methyl ether of **4a**, compound **4e**, is inactive in standard conditions. If Et₃N and NaH are used instead of the copper catalyst, the annulation reaction will not occur. For example, the reaction of enol **4a** with azirine **2a** (1.6 equiv) in the presence of Et₃N (1.6 equiv) in DCE gave chloride **60** as the sole product (scheme 101). Only a slight decrease in the yield of furopyrrole **50a** (from 97 to 77%) was observed in the IPrCuCl-catalyzed reaction of **4a** with **2a** when carried out in the presence of TEMPO (1.5 equiv) as a radical trap. This result is an argument in favor of a non-radical mechanism for the reaction.

Scheme 101



Taking account of these facts a mechanism for the catalytic version of the reaction was proposed (scheme 100, catalytic route, colored red). In the first step azirine **2** coordinates with the copper catalyst forming the azirine complex **57**, which is further transformed into the nitrene copper complex **58** through a reversible N–C² bond cleavage. The addition of intermediate **58** to enol **4** is accompanied by a proton transfer from the enol to the nitrogen atom of the nitrene complex. The formed iminium complex **59** releases the Cu(I)-catalyst to give imine **56**, which then further cyclizes into furopyrrole **50**.

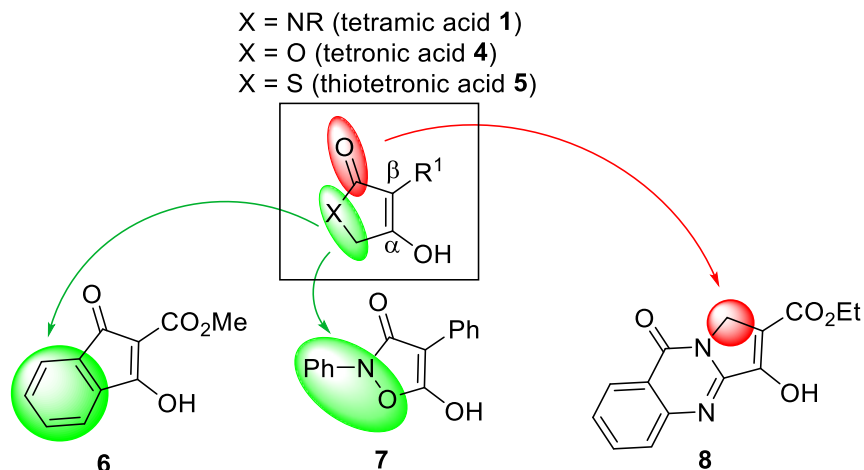
*Thus, the reaction of tetronic and thiotetronic acids with 3-arylazirines catalyzed by the IPrCuCl carbene complex can be used to obtain furo[3,4-*b*]pyrroles and thieno[3,4-*b*]pyrroles.*

3.4. Reactions of azirines with other five-membered non-aromatic enols [137]

Tetramic, tetronic, and thiotetronic acids in their cyclic system besides the enol fragment contain an oxo group, a heteroatom, and a sp³-hybrid carbon atom. The last two fragments of the structure being directly attached across the enol C=C bond. In this section, we tried to determine how important these structural elements are for the annulation of the pyrrole cycle to the C=C bond of the five-membered non-aromatic enol using an azirine reagent. For this, a carbocyclic analog **6**, which lacks heteroatom in the cycle, was synthesized, and the hybridization of the endocyclic carbon atom attached to the α-carbon atom of the enol fragment was changed. In addition, a heterocyclic analog of tetramic acid, isoxazolone **7**, in which the sp³-

hybrid carbon atom is replaced by oxygen, and tricyclic enol **8**, which does not contain the endocyclic oxo group at the β -enol atom, were synthesized (scheme 102).

Scheme 102



It turned out that the presence or absence of a heteroatom not adjacent to the enol fragment of the cyclic enol is not essential for the smooth progress of its reaction with azirines. Thus, the carbocyclic enol of indene series **6** in the reaction with azirines **2a,b,d,i** in the IPrCuCl/MeOH/100 °C system gave adducts **61** in 56–70% yields (table 5). For the synthesis of compound **61d**, DCE was used as a solvent, since 4-nitrophenylazirine is not stable in methanol. For reactions of enol **6** with other azirines, methanol is an optimal solvent, and the use of DCE gives unsatisfactory results. For example, the yield of adduct **61a** in the reaction of azirine **2a** with enol **6** in DCE was only 23%.

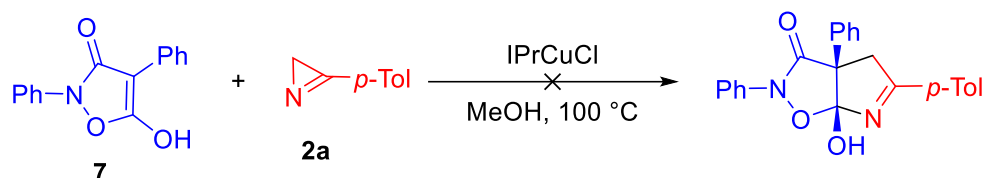
Table 5. Isolated yields of products **55**^a

No	Azirine	Ar	Solvent	Yield of 61 , %
1	2a	4-MeC ₆ H ₄	MeOH	70 (61a)
2	2b	Ph	MeOH	59 (61b)
3	2d	4-MeOC ₆ H ₄	MeOH	56 (61c)
4	2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	DCE	60 (61d)

^a Reaction conditions: 0.067M soln of **6** in MeOH or DCE, azirine **2** (1.6 equiv), IPrCuCl (0.05 equiv), 3–15 min, 100 °C.

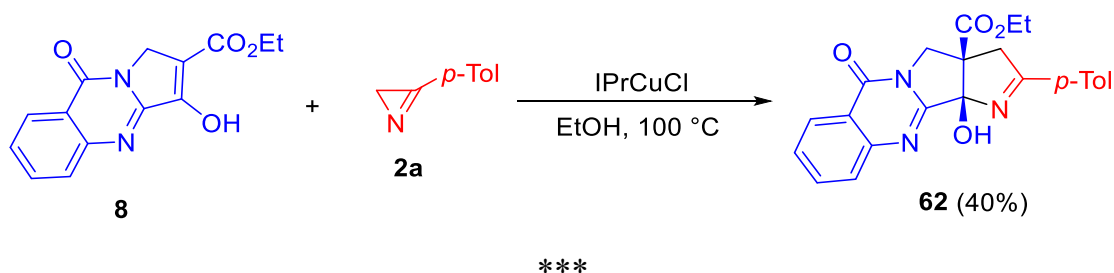
At the same time, the introduction of a heteroatom at the α -atom of the enol fragment dramatically affects the course of the process. Thus, the reaction of the oxa-analog of tetronoic acid **4a**, isoxazolone **7**, leads to a complex mixture of hardly identifiable products (scheme 103). This result can be explained by the strong stabilization of the intermediate radical **44** (Scheme 96, p. 315) and, as a result, by a change in its properties and directions of further transformations.

Scheme 103



It was also shown that the oxo group at the β -atom of the enol fragment is not a requirement for the realization of the annulation of the cyclic enol with azirine. Tricyclic enol **8** reacts with azirine **2a** in the presence of IPrCuCl in ethanol, resulting in the formation of tetracyclic adduct **62** in 40% yield (scheme 104).

Scheme 104



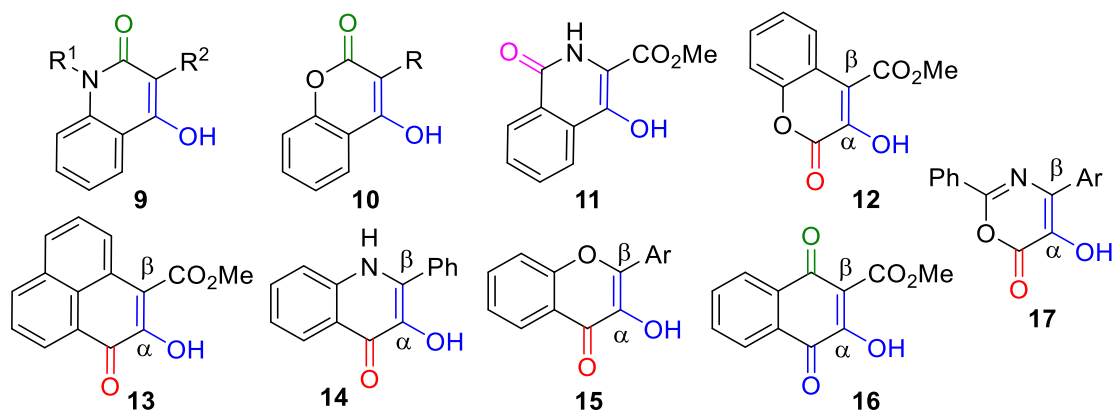
Thus, other five-membered nonaromatic enols containing and not containing a heteroatom in the adjacent position to the oxo group at the β -atom of enol bond, can be involved in the catalytic reaction of annulation with 3-arylazirines. Hybridization of the carbon atom at the α -atom of enol bond also does not fundamentally affect the course of the reaction, while its replacement with a heteroatom completely blocks the annulation reaction.

3.5. Reactions of azirines with 6-membered non-aromatic enols

The studied reaction of the catalytic cycloaddition of azirines to cyclic enols is of particular interest for the structural modification of heterocyclic systems, often found in natural objects and drugs. Such systems, in particular, include quinolone, isoquinolone and chromenone derivatives. To test reactions involving compounds of these heterocyclic series, benzocondensed hetero- and carbocyclic systems **9–16** having an enol fragment in the cycle structure were synthesized (scheme 105). Also, a series of monocyclic enols of the 1,3-oxazine range **17**, which

are synthesized by a very convenient method developed by us in a parallel work, were included in the consideration.

Scheme 105

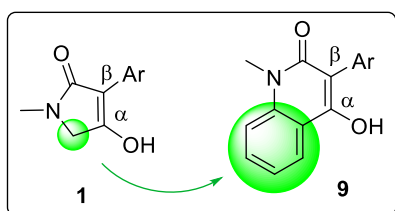


As it turned out, for several 6-membered cyclic enols, the direction of the reaction strongly depends on the nature of the endocyclic and sometimes exocyclic substituent at the β -carbon atom of the enol fragment, and can lead to both the target pyrroline-condensed adduct and other products, the formation of which is consistent with the proposed scheme of the mechanism of the main reaction (scheme 96, p. 315).

3.5.1. Reactions of azirines with 4-hydroxyquinolin-2-ones 9

3.5.1.1. Synthesis of derivatives of pyrrolo[3,2-*c*]quinoline and furo[3,2-*c*]quinoline [140]

Replacing the methylene group in tetramic acid **1** with the carbon-carbon bond of the aromatic system, turns the tetramic acid into a six-membered enol **9**, does not affect the result

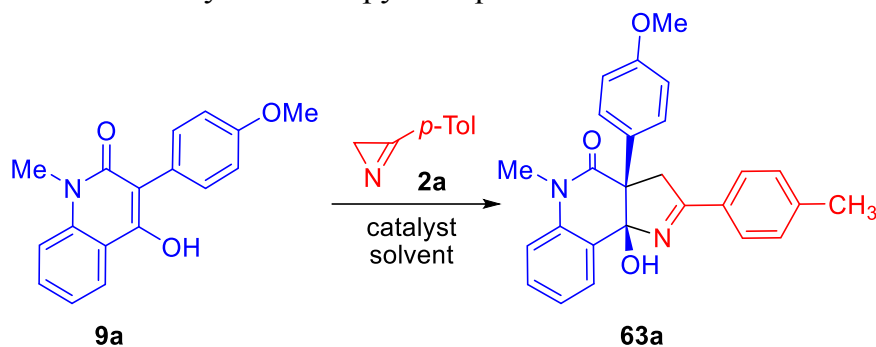


of catalytic annulation with 3-arylazirines. Thus, the yield of tricyclic adduct **63a** in the reaction of enol **9a** and azirine **2a** catalyzed by the IPrCuCl complex in methanol at 100 °C was 98% (table 6). Without a catalyst, only the decomposition of azirine

occurs in the absence of enol conversion. The compounds Fe(III), Co(II), Ni(II) also catalyze the reaction, but less effective: the yield of pyrroloquinoline **63a** in these cases does not reach 70%. Compounds of Cu(II) proved to be more effective. It turned out that the reaction catalyzed by 5 mol% Cu(acac)₂ or Cu(OAc)₂·H₂O, proceeds as smoothly and quickly as when catalyzed by IPrCuCl, providing almost quantitative yields of **63a** pyrroloquinolines. Aqueous CuCl₂ also works effectively, but in this case, to realize full enol conversion, a larger excess of azirine is required. It was shown that the reaction proceeds both at room temperature in methanol and at 100 °C in 80% ethanol, but with lower yields (53% and 77%, respectively (table 6, exp. 9, 10)).

Thus, Cu(OAc)₂·hydrate as the cheapest and most effective catalyst (5 mol%), MeOH as a solvent, and a temperature of 100 °C were further used by us for the synthesis of pyrroloquinoline **63** derivatives from quinolones **9** and azirines **2**.

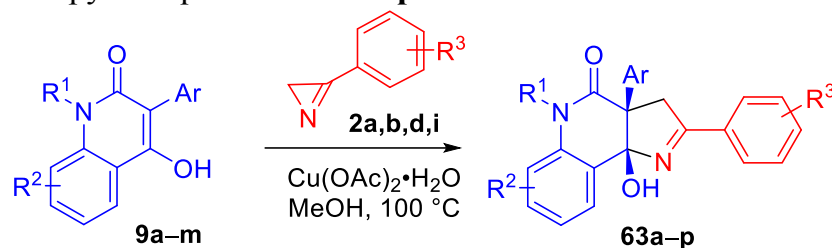
Table 6. Optimization of the synthesis of pyrroloquinoline **63**^a



No	Catalyst	Solvent	Temperature, °C	Yield of 63a , %
1	-	MeOH	100	0
2	IPrCuCl	MeOH	100	98
3	Fe(acac) ₃	MeOH	100	70
4	Co(OAc) ₂ ·4H ₂ O	MeOH	100	17
5	Ni(acac) ₂	MeOH	100	64
6	CuCl ₂ ·2H ₂ O	MeOH	100	95 ^b
7	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	MeOH	100	98
8	Cu(acac) ₂	MeOH	100	98
9	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	EtOH(aq)	100	77 ^c
10	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	MeOH	rt	53
11	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	MeOH	100	65 ^d

^a Reaction conditions: **9a** (0.07 mmol), azirine **2a** (1.6 equiv), catalyst (0.05 equiv), solvent (1 mL), 20–30 min. ^b 2 equiv of azirine **2a** was used. ^c Reaction time 24 h. ^d 1 equiv azirine **2a** was used, incomplete conversion of the enol **9a**.

From the experimental results presented in table 7, it can be seen that the reaction is insensitive to substituents in both the 3-aryl ring of azirine and enol. Sixteen 3,3a,5,9b-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-ones **63** were synthesized, and in all cases, the yield fell in the range of 80–99%.

Table 7. Synthesis of pyrroloquinolines **63a–p**^a

No	Enol	R ¹	R ²	Ar	Azirine	R ³	Yield of 63 , %
1	9a	Me	H	4-MeOC ₆ H ₄	2a	4-CH ₃	97 (63a)
2	9b	Me	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2a	4-CH ₃	98 (63b)
3	9c	Me	H	4-ClC ₆ H ₄	2a	4-CH ₃	99 (63c)
4	9d	Me	H	4-FC ₆ H ₄	2a	4-CH ₃	98 (63d)
5	9e	Me	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2a	4-CH ₃	85 ^b (63e)
6	9f	Me	H	Ph	2a	4-CH ₃	99 (63f)
7	9g	Me	9-Cl	Ph	2a	4-CH ₃	80 (63g)
8	9h	Me	8-Cl	Ph	2a	4-CH ₃	99 (63h)
9	9i	Me	7-Cl	Ph	2a	4-CH ₃	95 (63i)
10	9j	Me	6-Cl	Ph	2a	4-CH ₃	99 (63j)
11	9k	Me	H	thiophen-2-yl	2a	4-CH ₃	92 (63k)
12	9l	Bn	H	Ph	2a	4-CH ₃	95 (63l)
13	9m	-(CH ₂) ₄ -	H	Ph	2a	4-CH ₃	96 (63m)
14	9a	Me	H	Ph	2b	Ph	99 (63n)
15	9a	Me	H	Ph	2d	4-MeO	91 (63o)
16	9a	Me	H	Ph	2i	4-NO ₂	87 (63p)

^a Reaction conditions: **9c** (0.2 mmol), **2a** (0.32 mmol), Cu(OAc)₂·H₂O (0.05 equiv), MeOH (3 mL), 15–20 min, 100 °C. ^b DCE is used as a solvent.

The structure of pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-ones **63** was established based on spectral methods, and the structure of compound **63c** was confirmed by X-ray diffraction analysis (fig. 6).

The introduction of substituents to the C2 atom of azirine has an extremely negative impact on the reaction course. Thus, the reactions of quinolinone **9a** with azirines **2l,m,q** (see azirines in scheme 76, p. 298), carried out under standard conditions, led to complex mixtures of products.

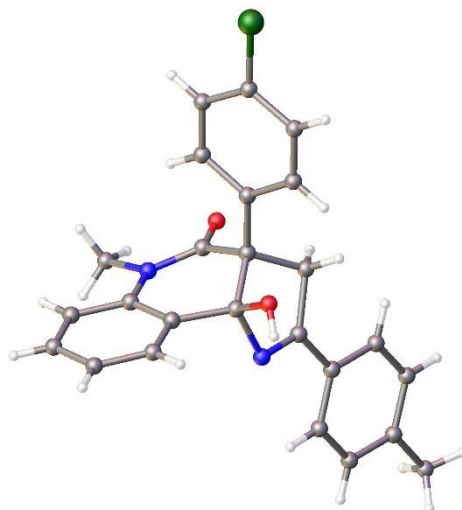


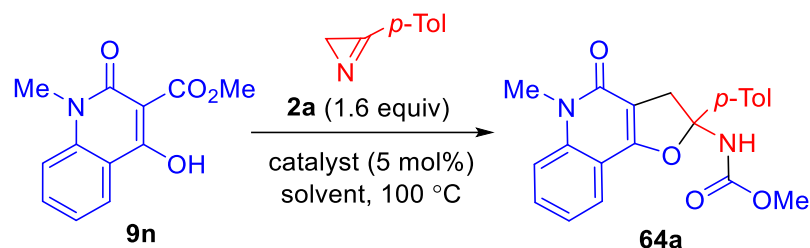
Fig. 6. The structure of compound **63c** according to XRD (CCDC 1535459)

The mechanism of the reaction of enols **9a–m** with 3-arylazirines **2** (scheme 107, p. 331) is generally similar to the tetramic acid annulation mechanism (scheme 96, p. 315). The method limitation on the use of di- and trisubstituted azirines for condensing the pyrroline cycle can be explained by steric factors during both the cyclization of radical **43** and its formation.

A cardinal change in the process is observed when the aryl substituent at the C3 atom of quinolinone is replaced by a methoxycarbonyl group. Thus, the reaction of azirine **2a** with quinolinone **9n**, carried out in MeOH at 100 °C in the presence of IPrCuCl, led to the formation of dihydrofuro[3,2-*c*]quinoline **64a** with a 65% yield (table 8, exp. 2). This reaction, in which azirine introduces a two-carbon structural fragment into the resulting new cycle, is the first example of the use of azirines for the formation of nitrogen-free heterocycles in general and the furan cycle in particular. Only one reaction, in which azirine acts as a C₂-synthon in the construction of a heterocyclic system, is known in the literature. This is the synthesis of 2-phenyl-1-(pyridin-2-yl)indole by the Pd(II)-catalyzed reaction of 3-phenylazirine with N-phenylpyridin-2-amine (scheme 68, p. 291) [83]. This circumstance prompted us to study this process in more detail, starting with the optimization of the method using the reaction of quinolinone **9n** with azirine **2a** as a model. Without the addition of a catalyst, dihydrofuroquinolinone **64** cannot be formed (table 8, exp. 1). Analysis of ¹H NMR spectra of the reaction mixtures showed that among the compounds Cu(I) and Cu(II), the highest yield of the target product is achieved when copper(II) acetylacetonate is used as a catalyst. Among the tested solvents (MeOH, MeCN, 1,4-dioxane, DCE, toluene), methanol again gave the best

results. As a result, the optimal conditions for the reaction occurred at heating of quinolinone **9** with an excess of azirine **2** and Cu(acac)₂ (5 mol%) in MeOH at 100 °C.

Table 8. Optimization of the synthesis of dihydrofuroquinolinone **64a**^a



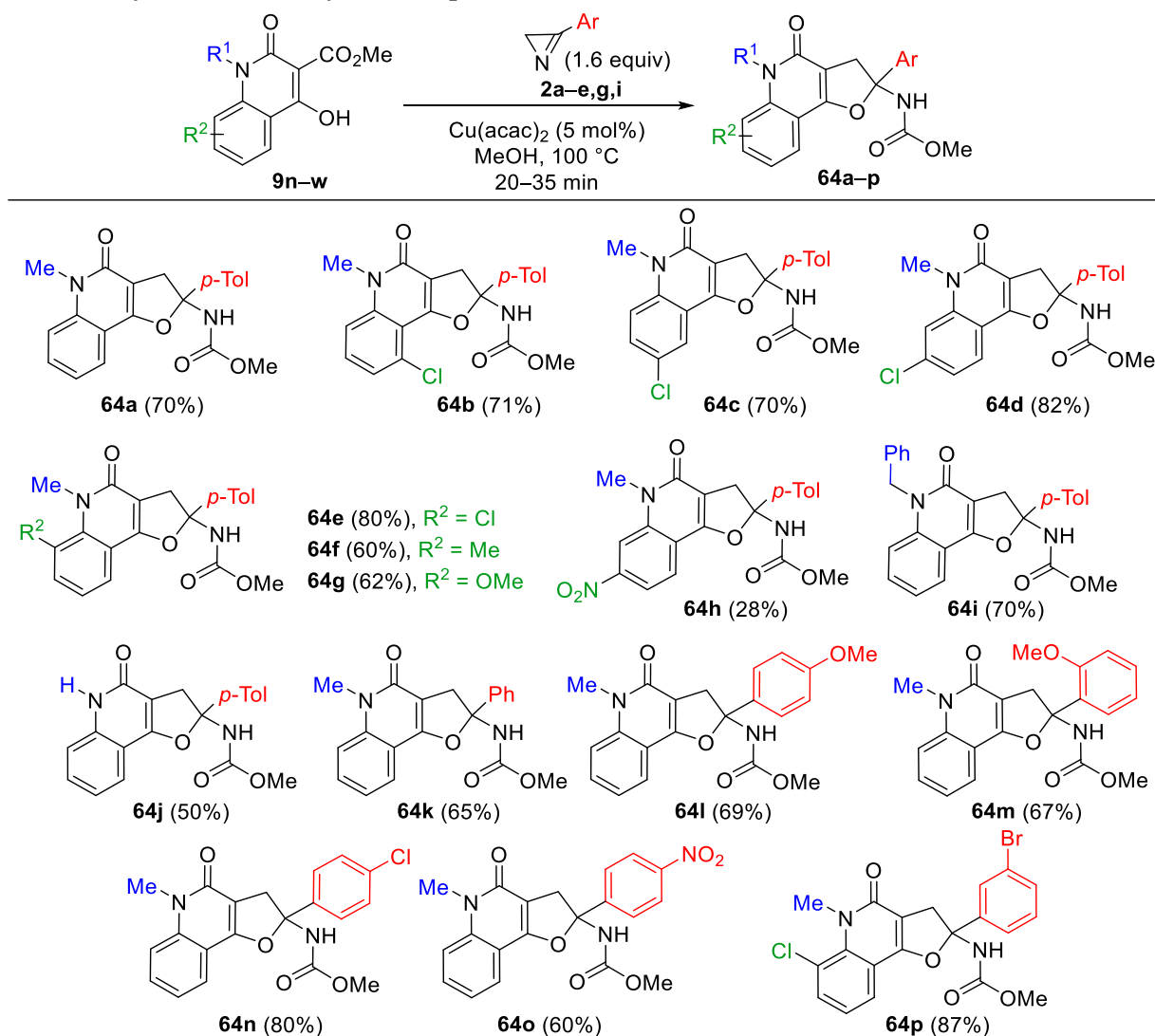
No	Catalyst	Solvent	Yield of 64a , % ^b
1	–	MeOH	0
2	IPrCuCl	MeOH	65
3	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	MeOH	60
4	Cu(acac) ₂	MeOH	77
5	Cu(hfacac) ₂	MeOH	73
6	Cu(tfacac) ₂	MeOH	76
7	Cu(acac) ₂	MeOH	40 ^c
8	Cu(acac) ₂	MeOH	75 ^d
9	Cu(acac) ₂	MeCN	27
10	Cu(acac) ₂	1,4-dioxane	0
11	Cu(acac) ₂	DCE	0
12	Cu(acac) ₂	toluene	0

^a Reaction conditions: **9n** (0.08 mmol), **2a** (0.13 mmol), catalyst (0.004 mmol), solvent (1 mL), 100 °C, 30 min. ^b Yields were determined by ¹H NMR spectroscopy. ^c 1.2 equiv of azirine **2a** was used. ^d 3.2 equiv of azirine **2a** was used at 60 °C.

In optimized conditions, the reactions of substituted quinolinones **9n–w** with azirines **2a–e,g,i** were carried out. Annulation products were obtained with all of the substrates listed, and the yields of dihydrofuroquinolinones **64a–p** were good in almost all cases (scheme 106). Steric hindrances created by a substituent at the *peri* position in relation to the hydroxyl in the quinolone did not affect the reaction efficiency (compound **64b**). However, if the quinolone contains the nitro group at position 7 (compound **64h**), the product yield will significantly decrease. NH-Quinolone **9v** was tolerated under the reaction conditions, giving 5-unsubstituted dihydrofuroquinolone **64j** in moderate yield. Azirines with both electron-donating and electron-withdrawing aryl groups gave good yields of the products (**64k–p**). The introduction of an *ortho*-

substituent in the phenyl ring of the azirine did not reduce the yield of the product (compound **64m**). The scalability of the reaction was demonstrated by 0.2 mmol-scale (45 mg, 60% yield) and 1.25 mmol-scale (308 mg, 65% yield) syntheses of dihydrofuroquinolones **64f**. It was also found that quinolones **9n–w** are inactive towards 2,3-disubstituted azirine **2i** and trisubstituted azirine **2q** under the standard conditions (see azirines in scheme 76, p. 298).

Scheme 106. Synthesis of dihydrofuroquinolones **64^{a,b}**



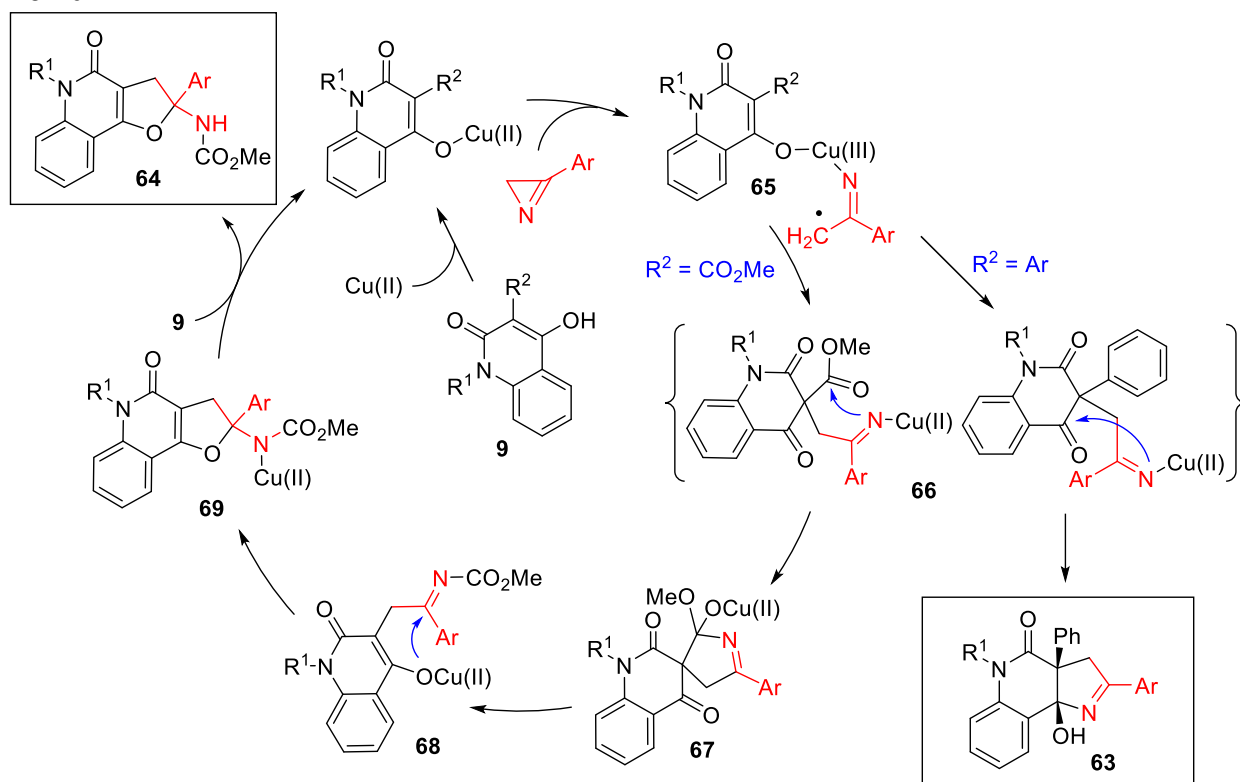
^aReaction conditions: quinolone **4** (0.2 mmol), azirine **2** (0.32 mmol), Cu(acac)₂ (0.01 mmol), MeOH (3 mL), 100 °C, 20–35 min. ^bIsolated yields.

The change in the course of process, arising from the replacement of the aryl substituent at the C3 quinolinone atom with a methoxycarbonyl group is well explained under the general mechanism of copper-catalyzed reactions of cyclic enols with azirines (scheme 96, p. 315). It is due to the inclusion of this functional group in the transformation of the radical intermediate **43**. The general mechanism of pyrroloquinolines **63** and dihydrofuroquinolones **64** formation is

shown in scheme 107. The formation of pyrroline-condensed adduct **63** from 3-aryl substituted quinolinones **9a–m** (scheme 107, $R^2 = \text{Ar}$) occurs similarly to the annulation of five-membered enols (scheme 96, p. 315). When the aryl substituent R^2 is replaced by CO_2Me , intermediate **66** undergoes cyclization not onto the keto group, but the ester group with the formation of a spiro condensed intermediate **67**. Opening the pyrroline ring leads to the formation of enolate **68**. Further cyclization via the formation of intermediate **69** finally leads to carbamate **64**. The cyclization of the intermediate **66** through the attack onto the less electrophilic ester carbonyl, and not on the ketone carbonyl, can be explained by the reversible character of the latter process.

The proposed mechanism does not contradict the result of the reaction of enol **9n** with azirine **2a** carried out in the presence of TEMPO as a radical scavenger. When 55 mol% of TEMPO was added to the reaction mixture, the yield of carbamate **64a** decreased from 80 to 14%. Such a dramatic decrease in yield is a strong argument for the formation of radical intermediates, such as, intermediate **65**, during the reaction.

Scheme 107

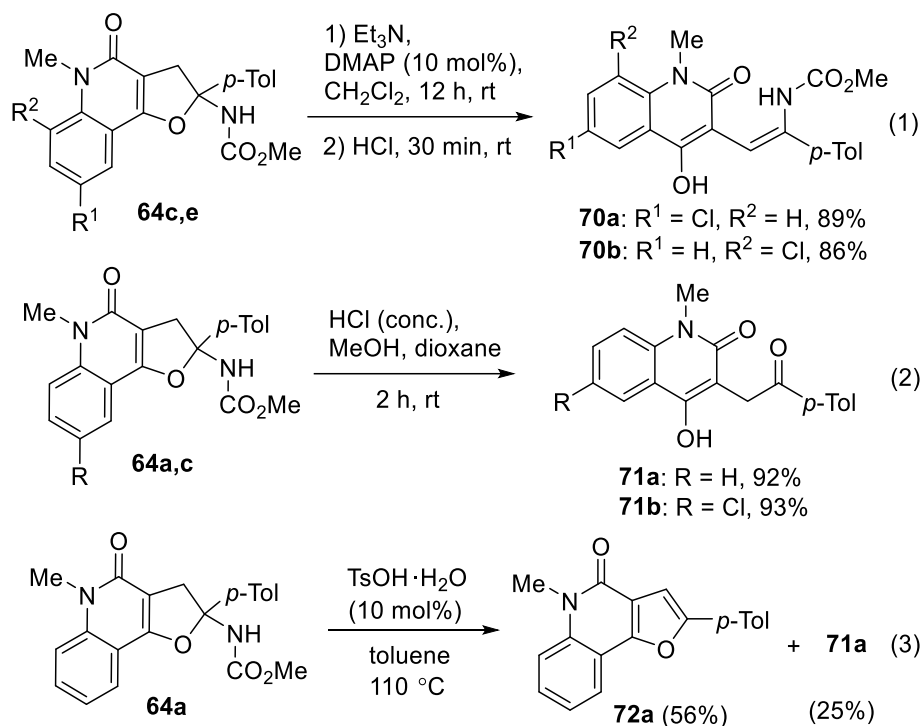


3.5.1.2. Transformations of dihydrofuroquinolones **64** [140]

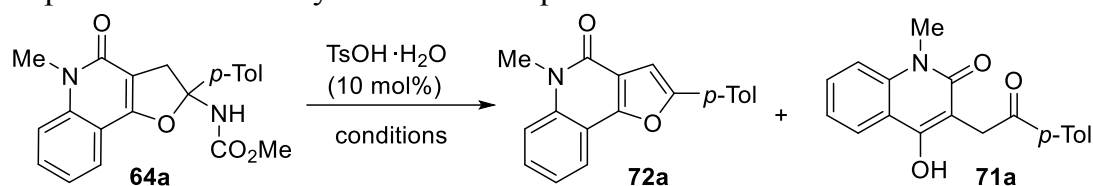
Compounds **64** contain the carbamate group at C2, which could be used for further structural modification of the molecule. In particular, they can be considered as potential precursors of furoquinolones, which exhibit various biological activities [141–143] and can be

used in analytical chemistry [144]. We tried to find the conditions for the dehydrocarbamylation of compounds **64**. As a result it was found that compounds **64** undergo dihydrofuran ring-opening across the O–C² bond under basic conditions. Thus, treatment of compounds **64c,e** with Et₃N in the presence of catalytic amounts of DMAP afforded 3-(2-aminovinyl)-substituted quinolones **70a,b** in high yields (scheme 108, reaction 1). Under acidic conditions (HCl–H₂O–MeOH–dioxane), the ring-opening in **64a,c** was accompanied by hydrolysis providing ketones **71a,b** (scheme 108, reaction 2). Heating under reflux, a toluene solution of compound **64a** and TsOH hydrate (10 mol%) afforded the desired furoquinolone **72a** and ketone **71a** in *ca.* 2:1 ratio (scheme 108, reaction 3). The structure of **72a** was confirmed by X-ray diffraction analysis (CCDC 1900721).

Scheme 108

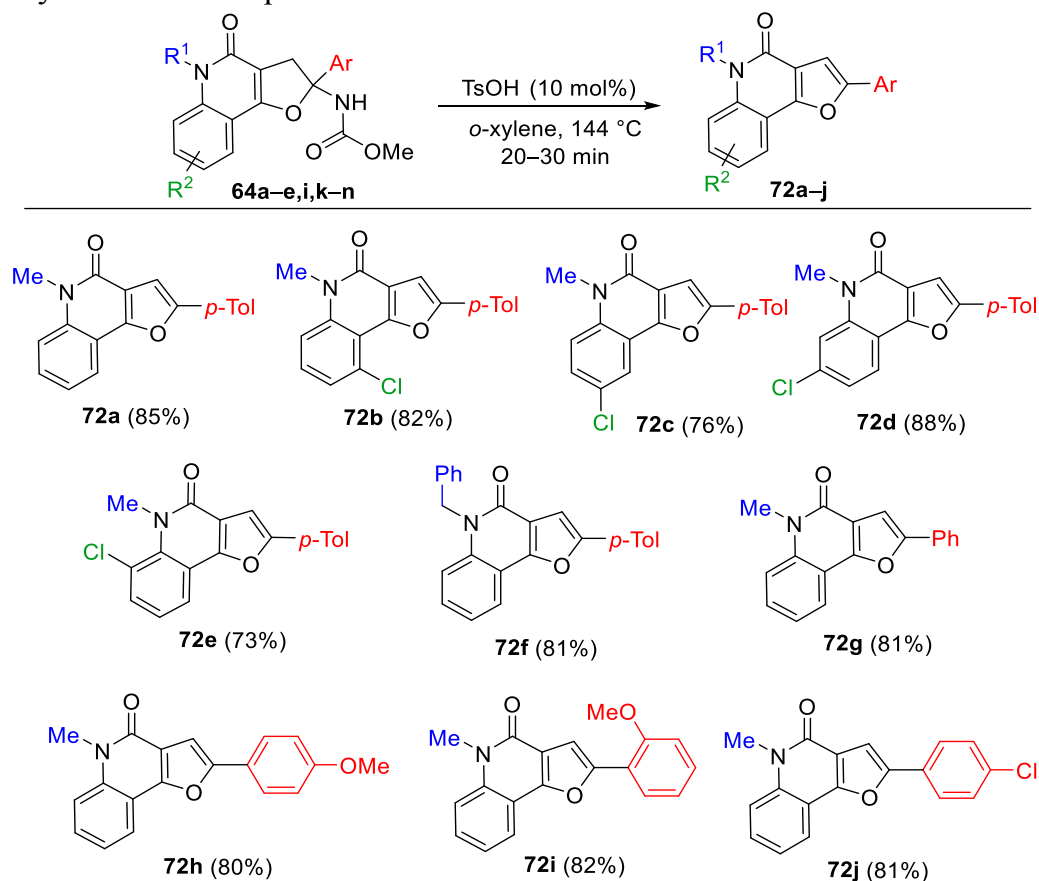


The optimization of the reaction conditions showed that an increase in temperature favors the formation of the target furoquinolone **72a** (table 9), which was obtained in 85% yield after heating of **64a** and anhydrous TsOH under reflux in *o*-xylene solution under an argon atmosphere. Under the same conditions, variously substituted furoquinolones **72b–j** were obtained in good yields (scheme 109). As can be seen from scheme 109, the yield of decarbamylation products weakly depends on the substituents both on the nitrogen atom and in the aromatic rings.

Table 9. Optimization of the synthesis of furoquinolinone **72a**

No	Solvent	Temp., °C	Time, h	Yield of 72a , % ^a	Yield of 71a , % ^a
1	PhMe	110	1	56	25
2	PhMe	25	12	0	95
3	<i>o</i> -xylene	144	0.5	65	15
4 ^b	<i>o</i> -xylene	144	0.5	85	traces

^a Isolated yields. ^b Anhydrous TsOH (10 mol%) was used.

Scheme 109. Synthesis of furoquinolinones **72**^{a,b}

^aReaction conditions: carbamate **64** (0.2 mmol), anhydrous TsOH (0.02 mmol), *o*-xylene (4 mL), 144 °C, 20–30 min. ^bIsolated yields.

Furoquinolones **72** exhibit luminescent properties in solutions. Emission maximums in the fluorescence spectra of these compounds in acetonitrile solutions lie within 360–390 nm. The fluorescence quantum yields reach 86%. The photophysical data for compounds **72a–j** are listed in table 10.

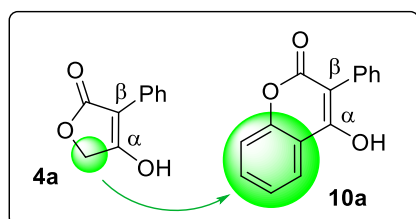
Table 10. Quantum yields, lifetimes, absorption and emission maxima for compounds **72a–j**

Compound	Quantum yield, %	Lifetime, c	λ_{\max} (abs), nm (ϵ , $10^3\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)	λ_{\max} (em), nm
72a	48	1.59E-09	313 (28.3), 337 (26), 355 (23.7)	362, 380
72b	20	8.49E-10	319 (32.6), 341 (30.7), 357 (30.1)	369, 385
72c	33	9.63E-10	317 (33.8), 346 (29.2), 363 (29.3)	390
72d	60	1.35E-09	315 (37.5), 342 (35.6), 360 (33.6)	374, 388
72e	2	5.63E-10	321 (4.03), 340 (3.49), 355 (3.07)	388
72f	31	1.63E-09	313 (8.65), 337 (8.12), 354 (7.24)	360, 377
72g	41	1.42E-09	311 (6.87), 336 (6.27), 353 (5.77)	359, 377
72h	36	1.83E-09	315 (28.4), 340 (28.5), 357 (24.7)	386
72i	86	1.62E-09	317 (18.4), 340 (21.9), 358 (20.9)	366, 385
72j	31	1.36E-09	314 (35.8), 338 (36.0), 355 (34.4)	361, 381

3.5.2. Reactions of azirines **2** with 4-hydroxycoumarins **10**

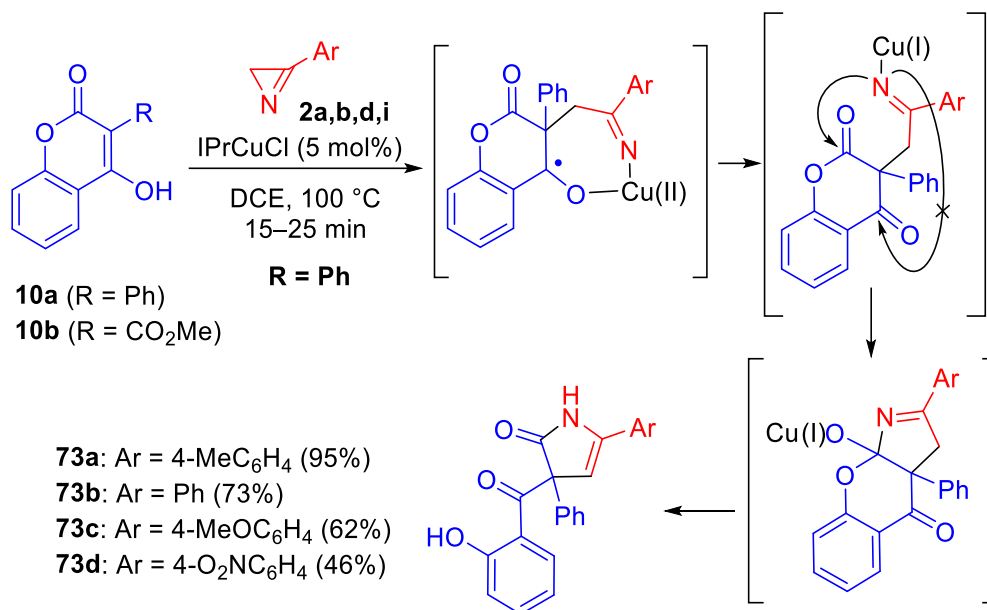
As was shown at the beginning of the previous section, 3-aryl-4-hydroxyquinolinones **9** (6-membered enols) behave similarly to tetramic acids **1** (5-membered enols) in a copper-catalyzed reaction with 3-arylazirines. It would be logical to assume that the same analogy in the reactivity between 5- and 6-membered enols will be observed for their oxygen counterparts: tetronic acids **4** and 3-aryl-4-hydroxycoumarins **10**. However, as was shown at the end of the previous section, the presence of an ester group at the β -atom of the enol fragment can change the direction of the reaction. And if this does not happen with tetronic acids (which contain an endocyclic ester group, i.e., lactonic), then for 6-membered enols like 4-hydroxycoumarin this cannot be ruled out. According to the mechanism given above (scheme 107, p. 331), an increase in the electrophilicity of the C2 atom of cyclic enols can lead to another competitive conversion of intermediate **66**, namely, an attack of nitrogen on the C2 atom and the subsequent opening of the lactone cycle.

To test this hypothesis, 4-hydroxycoumarins **10a,b** were synthesized, and their reactions were carried out with azirine **2a**. The reaction of azirine **2a** with enols **10a** or **10b** in MeOH produced complex mixtures of products in both cases whatever catalyst was used ($\text{Cu}(\text{acac})_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ or IPrCuCl). A complex mixture of compounds was also obtained in the reaction



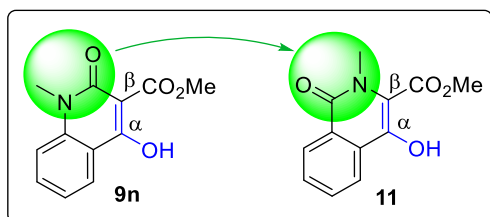
of **10b** using these catalysts in DCE at 100 °C. However, when **10a** was treated with IPrCuCl under these conditions, only one product, pyrrolinone **73a**, was isolated in high yield (scheme 110). Similarly, coumarin **10a** and azirines **2b,d,i** were used to obtain pyrrolinones **73b–d**. As we expected, the transition from the δ -lactam system **9a** to the δ -lactone **10a** leads to a change in the direction of the reaction at the cyclization stage of intermediate **66** (scheme 110). These results are a strong argument for the previously described mechanism involving the N-nucleophilic cyclization in intermediate **66** (scheme 107, p. 331). It is very likely that the previously described Mn(OAc)₂-catalyzed reaction of 4-hydroxycoumarin with vinyl azides as precursors of azirines, resulting in the formation of spiropyrrolinones, occurs through a similar cyclization stage (scheme 64, p. 288) [12].

Scheme 110



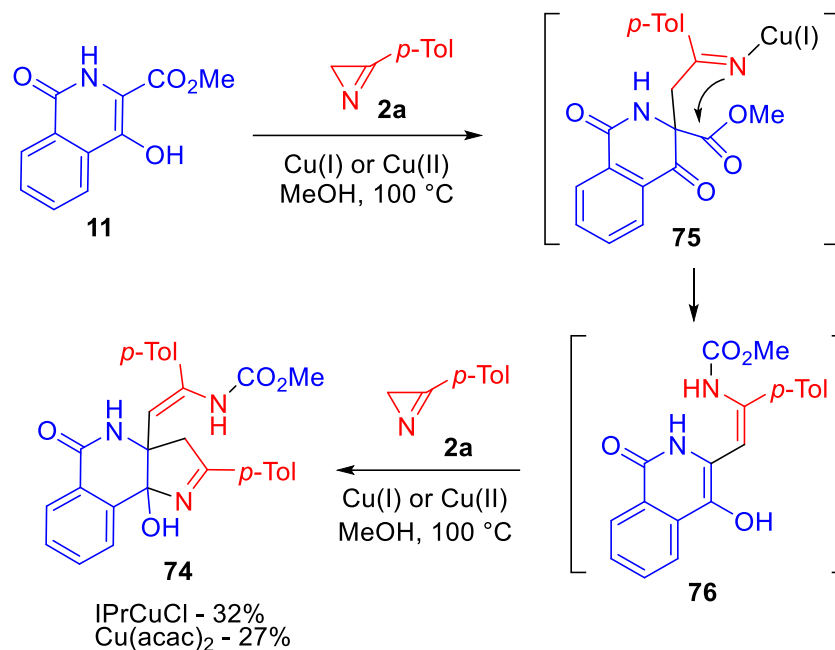
3.5.3. Reaction of azirine **2a** with isoquinolinone **11**

It was found that if in the amide fragment of quinolin-2-ones **9** the nitrogen atom interchanges with the carbonyl group, isoquinolin-1-ones **11**, in which a heteroatom substituent appears at the β -atom of the enol fragment, is formed; however, this does not significantly affect the annulation reaction itself but has a strong impact on the stability of the annulation products. Thus, the reaction of isoquinolinone **11** with azirine **2a** in the presence of IPrCuCl or Cu(acac)₂ in MeOH led to the formation of pyrroloisoquinoline **74**, which was isolated in 32 and 27% yield, respectively (scheme 111). This



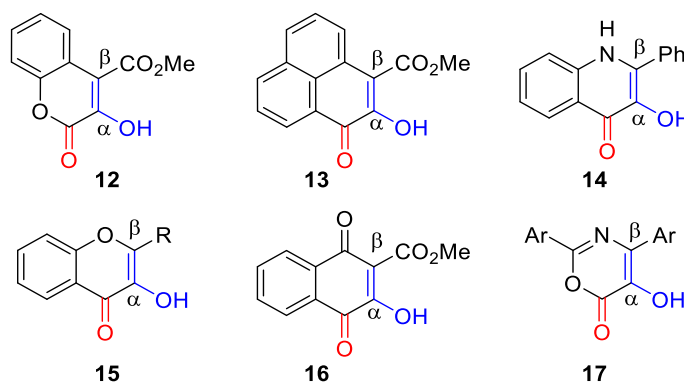
reaction is similar to the reaction of methoxycarbonyl-substituted enols **9** with azirine **2a** under copper catalysis conditions (scheme 107, p. 331). The only difference is that intermediate **75** undergoes an intramolecular shift of the methoxycarbonyl group to form isoquinolinone **76** (structurally similar compounds **70** were obtained from dihydrofuroquinolinones in scheme 108 (p. 332)), which, in turn, is annulated by another molecule azirine giving the final product **74**.

Scheme 111



The following subsections of the work are devoted to copper-catalyzed reactions of azirines with 6-membered enols **12–17** (scheme 112) containing a carbonyl group at the α -carbon atom of the enol fragment. These reactions are united by the fact that, regardless of the nature of the endocyclic substituent at the β -atom of the enol fragment, they are all realized through the *ortho*-condensation of the pyrroline ring and differ only in the stability of the annulation adduct, which in some cases can undergo isomerization.

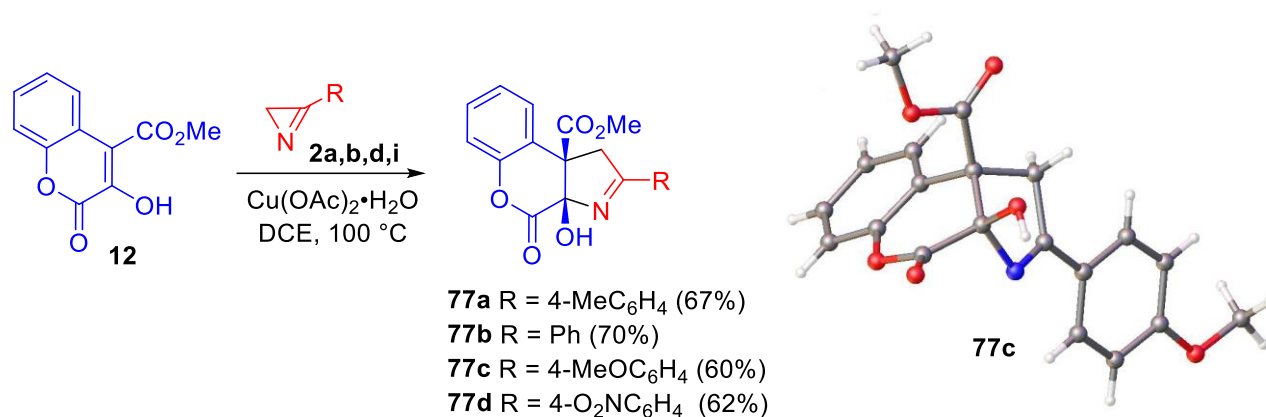
Scheme 112



3.5.4. Reactions of azirines with chromen-2-one **12**, phenalenone **13** and quinolin-4-one **14**

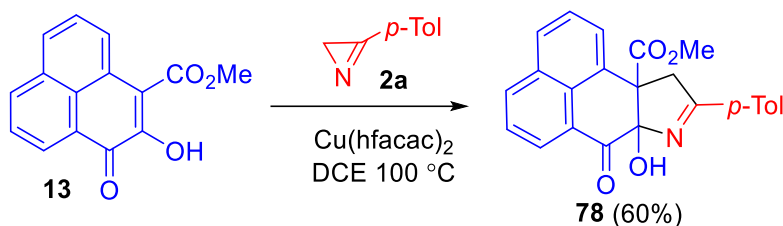
It was found that the reactions of chromen-2-one **12** with azirine **2a**, carried out in the presence of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ or IPrCuCl in MeOH, led to complex mixtures of products. The monovalent copper complex IPrCuCl in DCE did not catalyze this reaction at all, while the reactions carried out in the same solvent in the presence of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ or $\text{Cu}(\text{acac})_2$ gave the product of annulation **77a** (scheme 113) with yields of 67 and 60%, respectively. It was found that the nature of substitution in the substituent at the aryl group of azirine weakly affects the yield of the product. The structure of compound **77c** was confirmed by X-ray diffraction analysis (scheme 113).

Scheme 113



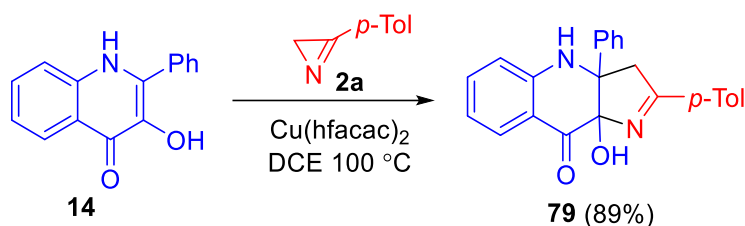
Phenalenone **13**, from which the annulation adduct **78** was obtained in 60% yield using $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ as a catalyst, behaves similarly in this reaction (scheme 114).

Scheme 114



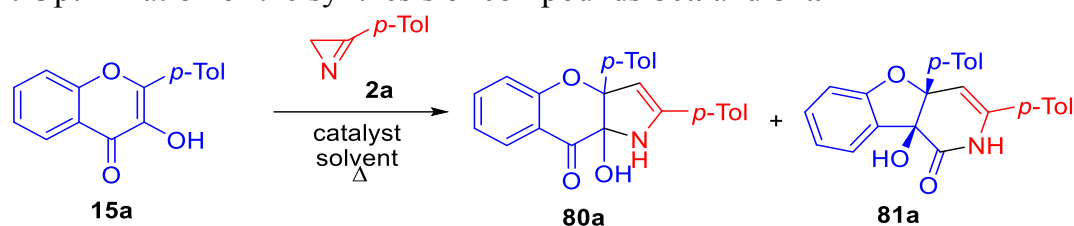
Under similar conditions, the reaction of azirine **2a** with quinolin-4-one **14** proceeds very smoothly. As a result, the annulation product, the pyrroloquinoline derivative **79**, was obtained in high yield (scheme 115).

Scheme 115

3.5.5. Reactions of azirines **2** with chromen-4-ones **15**

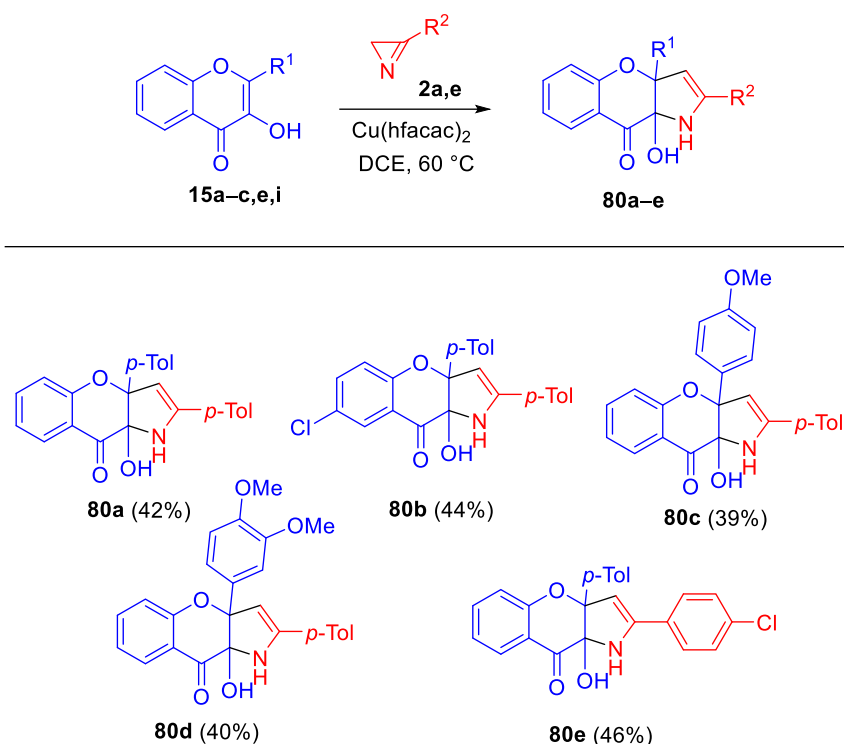
The study of the catalytic reaction of chromenone **15** with azirine **2a** showed that in this reaction, in the general case, two products, chromenopyrrole **80a** and benzofuopyridine **81a** (table 11), are generally formed. Moreover the second compound is formed from the first under the reaction conditions. In the search for effective catalysts, various compounds of Cu(I), Cu(II), Ni(II), Co(II), Co(III), Cr(III), Fe(II) and Fe(III) were tested. It was found that the Ni(II), Cr(III), Co(II), Co(III), Fe(II) and Fe(III) compounds are inactive in this reaction (table 11). Among the tested compounds of monovalent copper, only when using CuOAc in DCE, the formation of insignificant amounts of benzofuopyridine **81a** was recorded (table 11, exp. 12).

A sharp increase in the total yield of compounds **80a** and **81a** was observed when catalysed by divalent copper catalysts. The maximum yields in short reaction time were achieved by using $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ in DCE. It is noteworthy that the product ratio strongly depends on the reaction temperature. If the reaction is carried out at $60\text{ }^\circ\text{C}$, the annulation adduct **80a** will be the main product. The annulation adduct **80a** was isolated in 42% yield (table 11, exp. 22). Under similar conditions, chromenopyrroles **80b–e** were obtained in moderate yields (scheme 116, p. 340).

Table 11. Optimization of the synthesis of compounds **80a** and **81a**

No	Catalyst (mol%)	Solvent	Temperature, °C	Yield of 80a , % ^a	Yield of 81a , % ^a
1	Ni(acac) ₂ (5)	DCE	100	0	0
2	Cr(acac) ₃ (5)	DCE	100	0	0
3	Co(acac) ₃ (5)	DCE	100	0	0
4	Co(OAc) ₂ (5)	DCE	100	0	0
5	Fe(acac) ₃ (5)	DCE	100	0	0
6	FeCl ₂ (5)	DCE	100	0	0
7	Cu(acac) ₂ (5)	DCE	100	0	(68) ^b
8	Cu(OAc) ₂ (5)	DCE	100	0	52 ^b
9	Cu(hfacac) ₂ (5)	DCE	100	7	65
10	IPrCuCl (5)	DCE	100	0	0
11	CuBr(PPh ₃) ₃ (5)	DCE	100	0	0
12	CuOAc (5)	DCE	100	0	25
13	Cu(OTf) ₂ (5)	DCE	100	27	54
14	Cu(hfacac) ₂ (5)	MeOH	100	0	0
15	Cu(hfacac) ₂ (5)	THF	100	0	2
16	Cu(hfacac) ₂ (5)	MeCN	100	0	3
17	Cu(hfacac) ₂ (5)	acetone	100	3	58
18	Cu(hfacac) ₂ (5)	PhMe	100	33	23
19	Cu(hfacac) ₂ (5)	DMF	100	0	7
20	Cu(acac) ₂ (20)	DCE	100	5	(69)
21	Cu(hfacac) ₂ (10)	DCE	100	5	(70) ^c
22	Cu(hfacac) ₂ (10)	DCE	60	(42) ^b	19
23	Cu(hfacac) ₂ (10)	DCE	120	0	10
24	Cu(OTf) ₂ (5)	DCE	40	34 ^d	0
25	Cu(OTf) ₂ (5)	PhMe	60	7	0
26	Cu(OTf) ₂ (5)	DCE	60	23	3

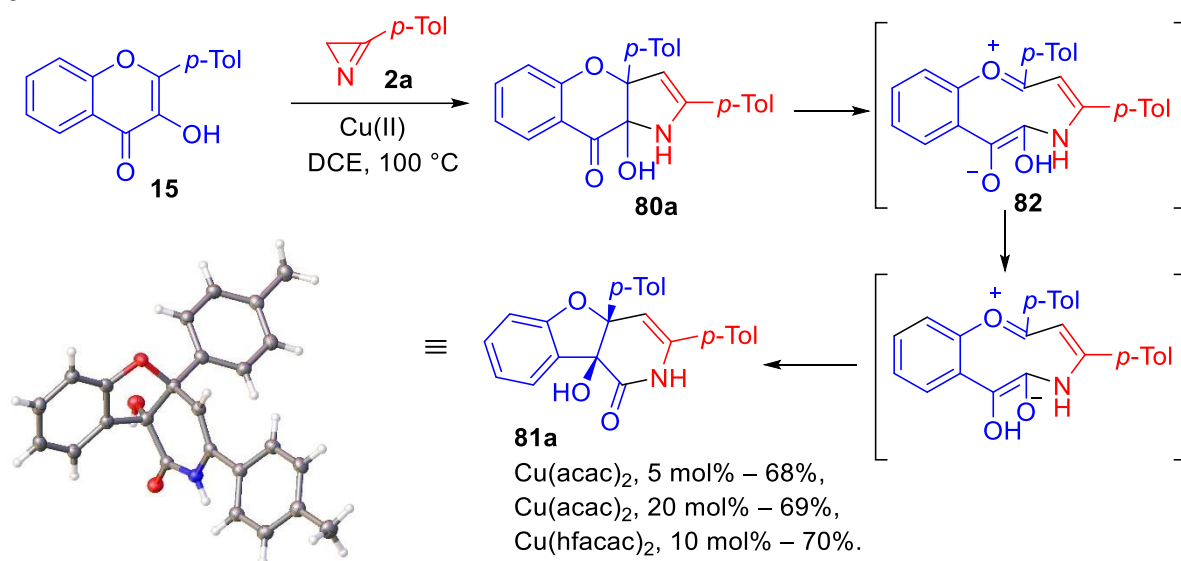
^a Yields were determined by ¹H NMR spectroscopy. In brackets the isolated yields. Reaction conditions: **15** (0.1 mmol), **2** (0.16 mmol), catalyst, solvent (1 mL), 2 h. ^b Reaction time 12 h. ^c Reaction time 3 h. ^d Reaction time 96 h.

Scheme 116. Synthesis of chromenopyrroles **80^{a,b}**


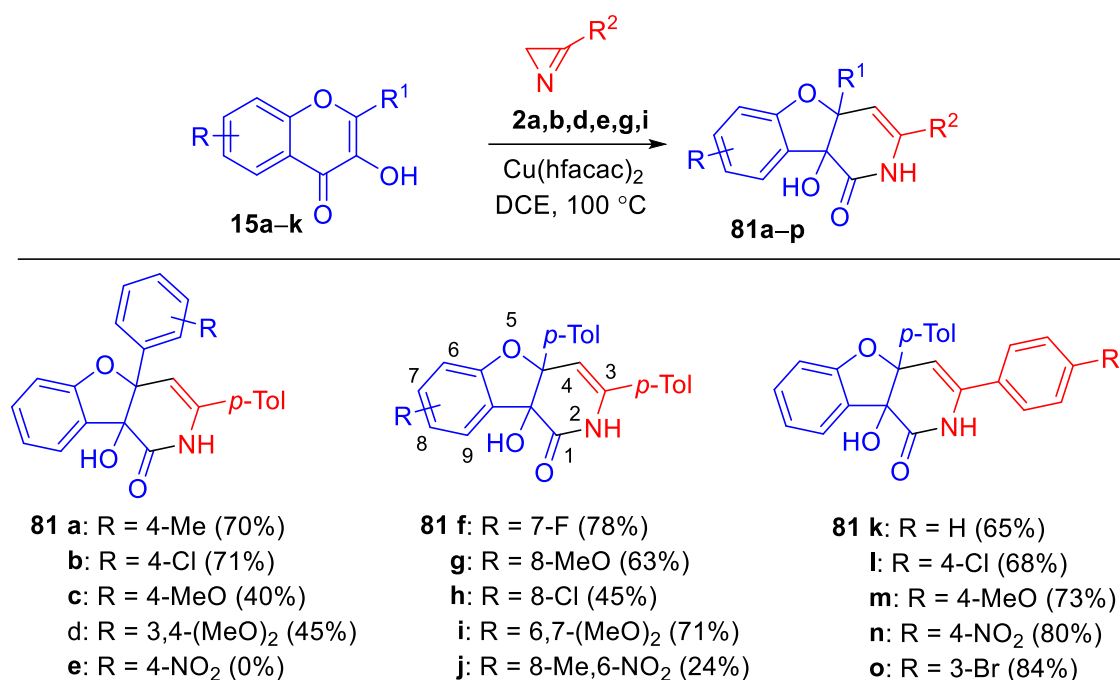
^a Reaction conditions: **15** (0.2 mmol), **2** (0.32 mmol), $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ (0.02 mmol), DCE (3 mL), $60\text{ }^\circ\text{C}$, 6 h. ^b Isolated yields.

If the reaction of chromenone **15** with azirine **2a** and $\text{Cu}(\text{acac})_2$ or $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ is carried out in a DCE solution at a higher temperature ($100\text{ }^\circ\text{C}$), benzofuropyridine **81a** will be the only product. The product yields are about 68–70% (scheme 117, table 11, exp 7,20,21). The formation of compound **81a** is due to the fact that the formed annulation product **80a** undergoes recyclization through the intermediate formation of cyclic 9-membered betaine **82**. The presence of oxygen at the β -atom of the enol fragment, causing an easy heterolytic C–C bond cleavage on the ring joint at **80a** due to the resonance stabilization of the cationic center in the resulting pyrroline intermediate **82**, is the reason for the instability of the primary adduct **80a** and its rapid rearrangement to the benzofuro[3,2-*c*]pyridine derivative **81a**. The structure of benzofuro[3,2-*c*]pyridine **81a** was confirmed by X-ray diffraction analysis (scheme 117).

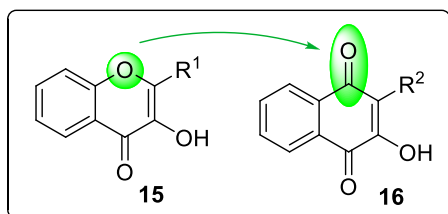
Scheme 117



Under optimized conditions, reactions of various 3-hydroxy-4*H*-chromen-4-ones **15a–k** with azirines **2a,b,d,e,g,i** were carried out (scheme 118). Benzofuro[3,2-*c*]pyridines **81** were obtained in all cases, except benzofuro[3,2-*c*]pyridine **81e** from 4-nitrophenyl substituted chromenone **15d**. This result can be explained by the strong destabilization of the positive charge in the betaine structure **82**. Obviously, for a similar reason, the yield of benzofuro[3,2-*c*]pyridine **81j** obtained from chromen-4-one **15g** containing a nitro group in the *ortho*-position of the benzene ring of chromene relative to the oxygen atom was significantly lower. The yields of recyclization products **81c,d**, for chromenones containing donor 4-methoxyphenyl and 3,4-dimethoxyphenyl substituents, are slightly lower. This seems to be related to side processes occurring due to greater delocalization of the positive charge on the aromatic ring in betaine **82**. A substitution in the aryl ring of azirine has little effect on the yield of the product, which is apparently due to the weak influence of these substituents on the stabilization of charges in intermediate betaine **82**.

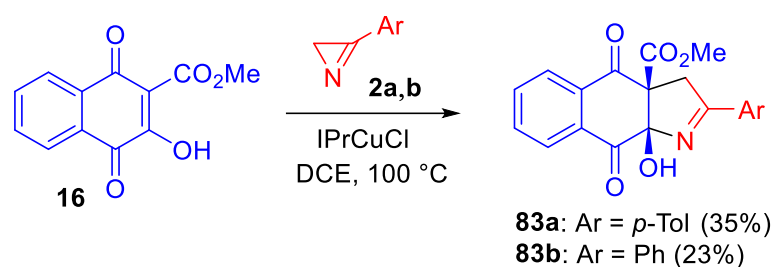
Scheme 118. Synthesis of benzofuropyridines **81**^{a,b}


^a Reaction conditions: **15** (0.2 mmol), **2** (0.32 mmol), Cu(hfacac)₂ (0.02 mmol), DCE (3 mL), 100 °C, 2–8 h. ^b Isolated yields.

3.5.6. Reactions of azirines **2 with 3-hydroxynaphthoquinone **16****


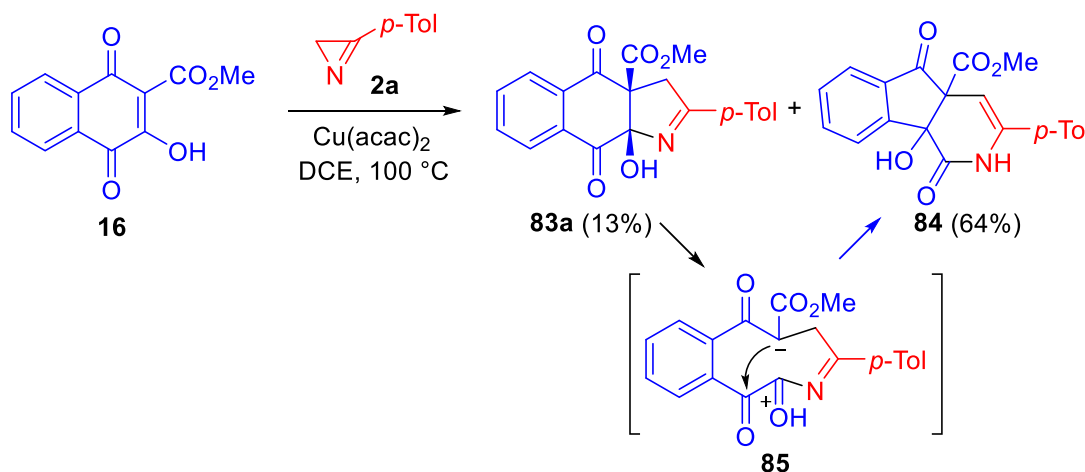
The following experiments using 3-hydroxynaphthoquinone **16** were carried out to determine how the replacement of mesomeric donor endo-cyclic oxa-substituent at the β-carbon atom of the enol fragment with a mesomeric electron-withdrawing endo-cyclic substituent, carbonyl group, affects the course of the annulation reaction of the 6-membered enol and the subsequent recyclization of the primary annulation adduct. It turned out that the annulation of enol **16** with 3-arylazirines is possible. As in the previous case, the most suitable solvent for carrying out this reaction was DCE. The reaction is catalyzed by both Cu(II) and Cu(I) compounds. Thus, derivatives of benzo[*f*]indole **83a,b** were synthesized with low yields when catalyzed by IPrCuCl complex (scheme 119).

Scheme 119

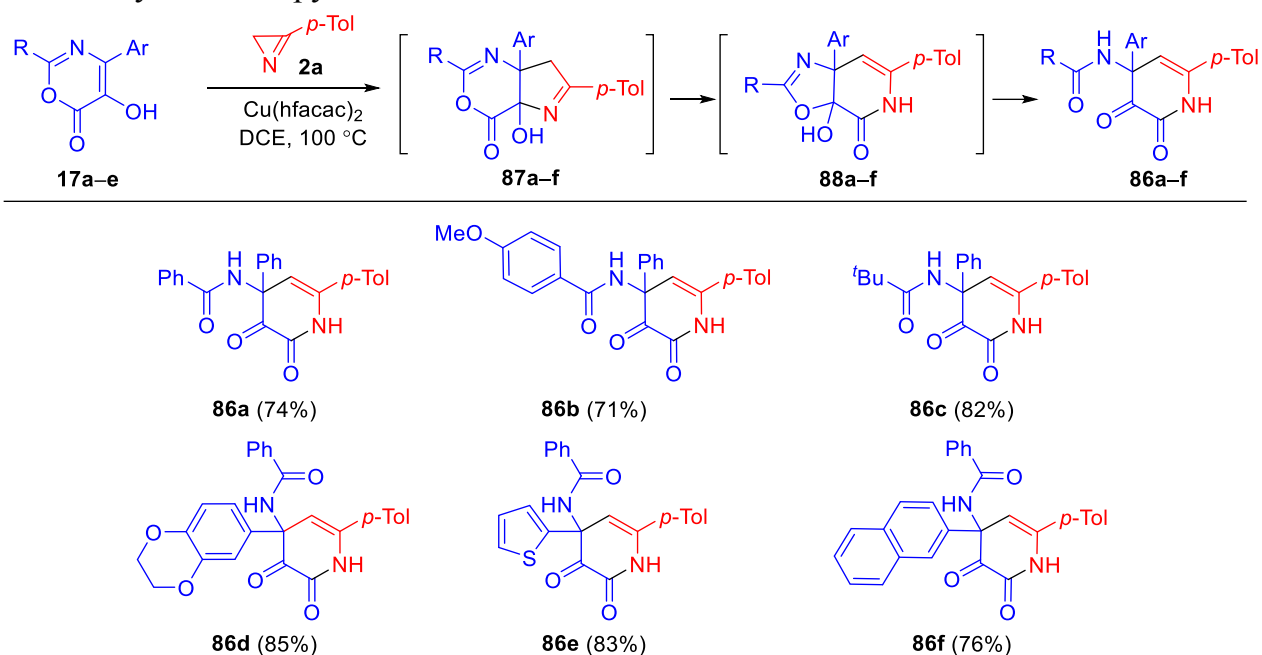


When this reaction is catalysed by Cu(II) compounds, the fraction of the rearrangement product, a derivative of indeno[1,2-*c*]pyridine **84**, sharply increases. Thus, in the reaction of quinone **16** with azirine **2a**, carried out in the presence of Cu(acac)₂ in DCE at 100 °C, the product of quinone annulation, adduct **83a**, was isolated in 13% yield and its rearrangement product, indeno[1,2-*c*]pyridine **84**, in 64% yield (scheme 120). The possibility of rearrangement of **83** to **84** is due to the stabilization of charges in intermediate betaine **85**, the opposite to that realized in betaine **82** (scheme 117), formed in the reaction of chromenones **15**.

Scheme 120

3.5.7. Reactions of azirine **2a** with 1,3-oxazines **17**

The following tested 6-membered non-aromatic enol substrates for annulation were monocyclic enols of the 1,3-oxazine series **17**. It was found that the heating of oxazine **17a** with azirine **2a** at 100 °C in DCE in the presence of IPrCuCl in catalytic quantities leads to the formation of a complex mixture of products. In contrast, when catalyzed by Cu(hfacac)₂ (0.1 equiv), this reaction proceeds smoothly, giving pyridinedione **86a** as the sole product (74%) (scheme 121). Also, pyridinediones **86b–f** were synthesized from oxazines **17b–f** in good yields. Compounds **86a–f** are the rearrangement products of primary annulation adducts **87a–f** (scheme 121), which in this case are very unstable and undergo recyclization with the subsequent opening of the oxazole ring. Even when the temperature drops, they cannot be fixed by NMR and TLC.

Scheme 121. Synthesis of pyridinediones **86**^{a,b}


^a Reaction conditions: **17** (0.2 mmol), **2** (0.32 mmol), $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ (0.02 mmol), DCE (3 mL), $100\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5–2 h. ^b Isolated yields.

A quantum chemical calculation of this rearrangement was performed using oxazolo[5,4-*c*]pyridine **88g** (Ar = R = Ph) as a model compound (fig. 7). For this system, it turned out that recyclization is carried out in one stage with an activation barrier $\Delta G^\ddagger = 28.4\text{ kcal/mol}$, which does not contradict the observed experimental conditions in which similar reactions occur ($100\text{ }^\circ\text{C}$, 30–120 min). The higher thermodynamic stability of 7,7a-dihydrooxazolo[5,4-*c*]pyridine system **89** relative to 7,7a-dihydropyrrolo[3,2-*d*][1,3]oxazine system **87** is the driving force of the rearrangement of **87** to **89**. It's confirmed by the calculation.

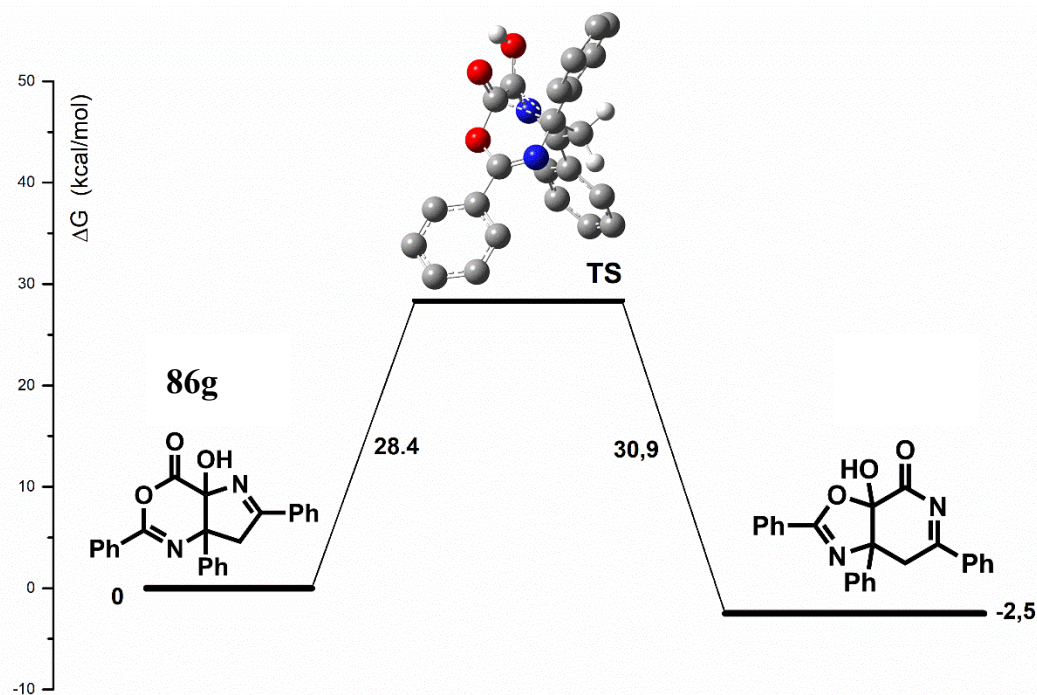


Fig. 7. Energy profile (DFT B3LYP/6-31+G(d,p), kcal/mol, PCM for 1,2-dichloroethane, 383K) of the transformation of dihydropyrrolo[3,2-d][1,3]oxazine **86g** to dihydrooxazolo[5,4-c]pyridine **89g**

Thus, the reactions of 6-membered enols **9,12–17** with 3-arylazirines are most effectively catalyzed by copper(II) compounds: $\text{Cu}(\text{acac})_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$. Under the action of 3-arylazirine, the annulation of the 1-pyrroline ring to the enol fragment of the substrate proceeds smoothly with 3-aryl-4-hydroxyquinolin-2-ones **9a–m**, 3-hydroxychromen-2-one **12**, hydroxyphenalenone **13** and 3-hydroxyquinolin-4-one **14**. Pyrroline-condensed adducts formed from the 6-membered enols of the chromen-4-one **15** and 1,4-naphthoquinone **16** series can be rearranged into more thermodynamically stable pyrido-condensed isomers during the reaction. A similar reaction of 1,3-oxazin-6-ones **17**, proceeding through the annulation of the 1-pyrroline ring, isomerization, and opening of the oxazoline ring, is an effective method of obtaining 4-amidosubstituted pyridin-2,3(1H,4H)dions. In the reactions of quinolin-3-one enols (**9n–w**), containing an exocyclic alkoxycarbonyl substituent at the β -carbon atom of the enol fragment, under Cu(II) catalysis conditions, the direction of the reaction is changed towards the formation of furoannulation adducts as a result of a change around the carbonyl reaction center upon cyclization of key intermediate **66** (scheme 107). In reactions of 4-hydroxycoumarins **10** with

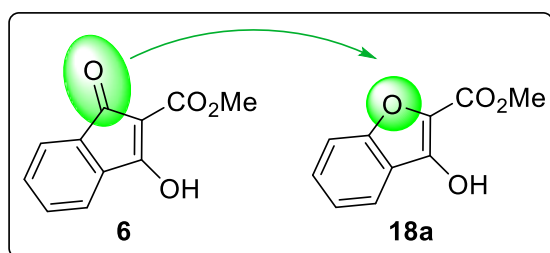
azirines, a similar change occurs around the reaction center occurs upon cyclization of key intermediate **66** (scheme 107). However, in this case, an endocyclic alkoxy carbonyl substituent at the β -carbon atom of the enol fragment is involved.

3.6. Reactions of azirines with aromatic enols

This section analyzes the results of a study of the metal-catalyzed reactions of azirines with 5-membered cyclic enols, the enol fragment of which is part of the aromatic system. As we expected, such systems, under the action of azirines, annulate the pyrroline cycle across their C–C enol bond much worse. However, the transformations taking place, in this case, are of some synthetic interest, and therefore these reactions are given special attention in this section.

3.6.1. Reactions of azirines with 3-hydroxybenzofurans **18** [145]

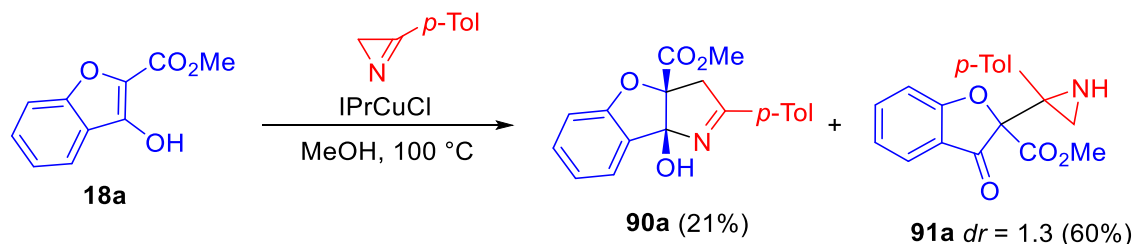
It turned out that the replacement of the carbonyl group in indene enol **6** with oxygen to



form the aromatic benzofuran enol **18a** significantly reduces the yield of the annulation product. The tricyclic adduct **90a** was obtained in a 21% yield as a result of heating of the benzofuran **18a** with azirine **2a** in the presence of IPrCuCl in MeOH (scheme 122).

The reason for the decrease in the yield of the target product is the occurrence of a competitive reaction for the formation of stereoisomeric aziridines **91a**. The said aziridines **91a** were isolated as a mixture of stereoisomers with a total yield of 60%.

Scheme 122

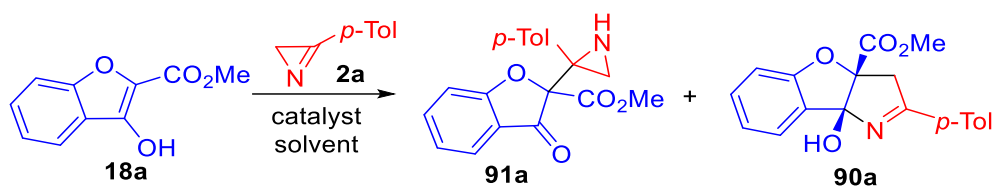


Optimization of the reaction conditions, namely, the use of various catalysts, solvents, and carrying out the reaction at different temperatures, unfortunately, did not lead to a noticeable increase in the yield of the annulation product **90**. However, we managed to find conditions providing good yields of aziridines **91**. Since these coumaranone-containing aziridine scaffolds are nontrivial structures of interest for both synthetic and medical chemistry, we decided to study this reaction in more detail. It was found that benzofuran **18a** does not react with azirine **2a** in

the absence of a catalyst at room temperature. The formation of aziridines is observed with increasing temperature of the reaction mixture to 100 °C. Thus, in DCE, diastereomeric aziridines **91** were obtained with a total yield of 48% (table 12, exp. 4). In order to increase the product yield, various compounds Cu(I), Cu(II), Co(III), Fe(III), Ni(II), Au(I) were tested at various temperatures using MeOH and DCE as solvents. As a result, it was found that Ni(hfacac)₂ catalyzes the reaction in the best way. The reaction in MeOH at 65 °C gives diastereomeric aziridines **91** in an almost quantitative total yield (table 12, exp. 18). A good catalytic activity was also shown when catalysed by Ph₃PAuNTf₂ (table 12, exp. 24). On this basis, Ni(hfacac)₂ (5 mol%) and Ph₃PAuNTf₂ (5 mol%), providing the best results in MeOH at 65 °C, were used in further experiments. The reaction must be stopped immediately after the consumption of benzofuran since the resinification reaction begins immediately and the yield of the aziridine is reduced significantly.

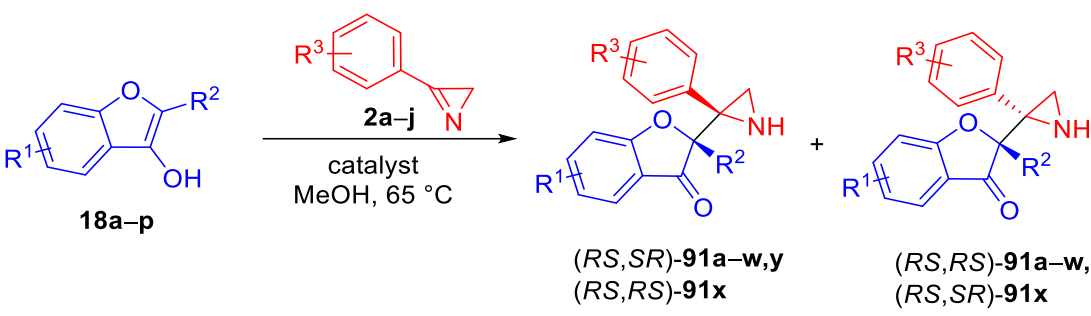
Under optimized conditions, 22 aziridines were synthesized from benzofurans **18a–p** and azirines **2a–j** when catalyzed by Ni(hfacac)₂ (table 13). Most of the tested Ni-catalyzed reactions showed high yield, but low diastereoselectivity. The diastereomeric (*RS,SR*)/(*RS,RS*) ratio of aziridines **91a–s,u–w** is from 0.3 to 2.7. The relative configuration of the stereocenters was established based on ¹H NMR spectra: signals of both CH₂ protons of isomers (*RS,SR*)-**91** are shifted to a higher field on average by 0.5–1.0 ppm relative to signals of another isomer. The relative configuration of the stereocenters in isomer (*RS,RS*)-**91j** was confirmed by X-ray diffraction analysis (CCDC 1902293). The moderate stereoselectivity in favor of (*RS,SR*)-isomer was observed only in a few cases (table 13, exp. 8,14). Unexpectedly, the reaction of naphtho[1,2-*b*]furan **18o** under the same condition showed the opposite stereoselectivity with a significant prevalence of the (*RS,RS*)-isomer (table 13, exp. 22). The increase in the size of the ester group at C2 of the benzofuran system (*tert*-butyl ester, compound **18c**) did not lead to significant changes in the stereoselectivity of the reaction (table 13, exp. 23).

The introduction of the electron-withdrawing substituent CF₃ to the C6 position of benzofuran led to a noticeable decrease in the aziridine yield (table 13, exp. 14), whereas the nitro group at the C5 position of benzofuran or the cyano group at C2 completely inhibited the reaction (table 13, exp. 20,24). The reaction most likely proceeds through the addition of the nickel enolate to the C=N bond of the azirine.

Table 12. Optimization of the synthesis of aziridines **91**^a

No	Catalyst	Solvent	Temp., °C	Yield of 91a , % (91a : 90a) ^b
1	-	MeOH	20	0
2	-	DCE	20	0
3	-	MeOH	100	10 (1 : 2.6)
4	-	DCE	100	48 (only 91a)
5	IPrCuCl	MeOH	20	43 (3 : 1)
6	IPrCuCl	DCE	100	30 (1 : 1)
7	IPrCuCl	MeOH	100	60 (2.3 : 1) ^c
8	IMesCuCl	MeOH	100	47 (4 : 1)
9	(IPr) ₂ CuBF ₄	MeOH	100	46 (1.3 : 1)
10	PhC≡CCu	MeOH	100	64 (6 : 1)
11	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	MeOH	100	46 (8 : 1)
12	Co(acac) ₃	MeOH	100	7 (3 : 1)
13	Fe(acac) ₃	MeOH	100	73 (1 : 1)
14	NiCl ₂ ·H ₂ O	MeOH	100	9 (9 : 1)
15	Ni(TPP)	MeOH	100	5 (1 : 3)
16	Ni(NTf ₂) ₂	MeOH	100	54 (only 91a)
17	Ni(salen)	MeOH	100	18 (2 : 1)
15	Ni(acac) ₂	MeOH	100	7 (9 : 1)
16	Ni(tfacac) ₂	MeOH	100	91 (59 : 1)
17	Ni(hfacac) ₂	MeOH	20	77 (39 : 1)
18	Ni(hfacac) ₂	MeOH	65	98 (only 91a)
19	Ni(hfacac) ₂	MeOH	100	95 (only 91a)
20	Ni(hfacac) ₂	MeOH	100	75 (35 : 1) ^d
21	IPrAuCl	MeOH	20	30 (only 91a)
22	Ph ₃ PAuNTf ₂	MeOH	20	89 (only 91a) ^e
23	Ph ₃ PAuNTf ₂	DCE	20	58 (only 91a) ^f
24	Ph ₃ PAuNTf ₂	MeOH	65	90 (only 91a)

^a Reaction conditions: **18a** (0.067 M solution), catalyst (5 mol%), **2a** (1.6 equiv). ^b Yield was determined by ¹H NMR spectroscopy. ^c Isolated yields: **3a** (60%), **4a** (21%). ^d 1 mol% of catalyst was used. ^e 3.2 equiv of **2a** was used. ^f Not full conversion of **1a**.

Table 13. Synthesis of aziridines **91a–y** from monosubstituted azirines **2a–j**^a


№	18	R ¹	R ²	R ³	Yield of 91 , ^b %	Yield of 91 , ^d %
					(<i>dr</i>) ^c	(<i>dr</i>) ^c
					cat. Ni(hfacac) ₂	cat. Ph ₃ PAuNTf ₂
1	18a	H	CO ₂ Me	4-Me (2a)	98, 91a (0.8)	89, 91a (5.0)
2	18a	H	CO ₂ Me	H (2b)	98, 91b (0.8)	
3	18a	H	CO ₂ Me	2-MeO (2c)	88, 91c (1.4) ^e	88, 91c (12.0)
4	18a	H	CO ₂ Me	4-MeO (2d)	85, 91d (1.4)	60, 91d (6.0)
5	18a	H	CO ₂ Me	4-Cl (2e)	98, 91e (0.8)	89, 91e (6.7)
6	18a	H	CO ₂ Me	2-Br (2f)	98, 91f (1.3)	
7	18a	H	CO ₂ Me	3-Br (2g)	98, 91g (0.9)	91, 91g (5.7)
8	18a	H	CO ₂ Me	2-NO ₂ (2h)	91, 91h (2.7) ^e	
9	18a	H	CO ₂ Me	4-NO ₂ (2i)	98, 91i (1.6) ^e	95, 91i (7.5)
10	18a	H	CO ₂ Me	3,4-(MeO) ₂ (2j)	98, 91j (1.4) ^e	
11	18e	5-Me	CO ₂ Me	4-Me (2a)	98, 91k (0.7)	74, 91k (4.0)
12	18i	6-Me	CO ₂ Me	4-Me (2a)	98, 91l (0.8)	80, 91l (5.3)
13	18m	7-Me	CO ₂ Me	4-Me (2a)	98, 91m (0.4)	
14	18l	6-CF ₃	CO ₂ Me	4-Me (2a)	38, 91n (2.5) ^e	37, 91n (8.0)
15	18j	6-MeO	CO ₂ Me	4-Me (2a)	98, 91o (1.0)	84, 91o (4.0)
16	18n	7-MeO	CO ₂ Me	4-Me (2a)	86, 91p (1.0)	75, 91p (7.0)
17	18f	5-Cl	CO ₂ Me	4-Me (2a)	80, 91q (1.0) ^e	54, 91q (8.0)
18	18k	6-Cl	CO ₂ Me	4-Me (2a)	65, 91r (0.9) ^e	67, 91r (5.5)
19	18h	5-Br	CO ₂ Me	4-Me (2a)	81, 91s (1.0) ^e	
20	18g	5-NO ₂	CO ₂ Me	4-Me (2a)	0, 91t	47, 91t ^f (8.5)
21	18p	5,6-(CH) ₄	CO ₂ Me	4-Me (2a)	97, 91u (1.1) ^e	92, 91u (6.0)
22	18o	6,7-(CH) ₄	CO ₂ Me	4-Me (2a)	90, 91v (0.3)	89, 91v (7.5)
23	18c	H	CO ₂ <i>t</i> -Bu	4-Me (2a)	95, 91w (1.0) ^e	68, 91w (7.2)
24	18b	H	CN	4-Me (2a)	0, 91x	90, 91x ^g
25	18d	H	COPh	4-Me (2a)	0, 91y	0, 91y

^a Reaction conditions: benzofuran **1** (0.067 M solution in MeOH), azirine **2** (1.6 equiv), catalyst (5 mol%), reaction time 4–240 min. ^b Isolated yield of both isomers. ^c *dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) determined by ¹H NMR spectroscopy. ^d Yield of both isomers, determined by ¹H NMR spectroscopy. ^e *dr* after chromatographic separation of isomers. ^f Isolated yield of the (*RS,SR*)-isomer. ^g Isolated yield of the (*RS,RS*)-isomer.

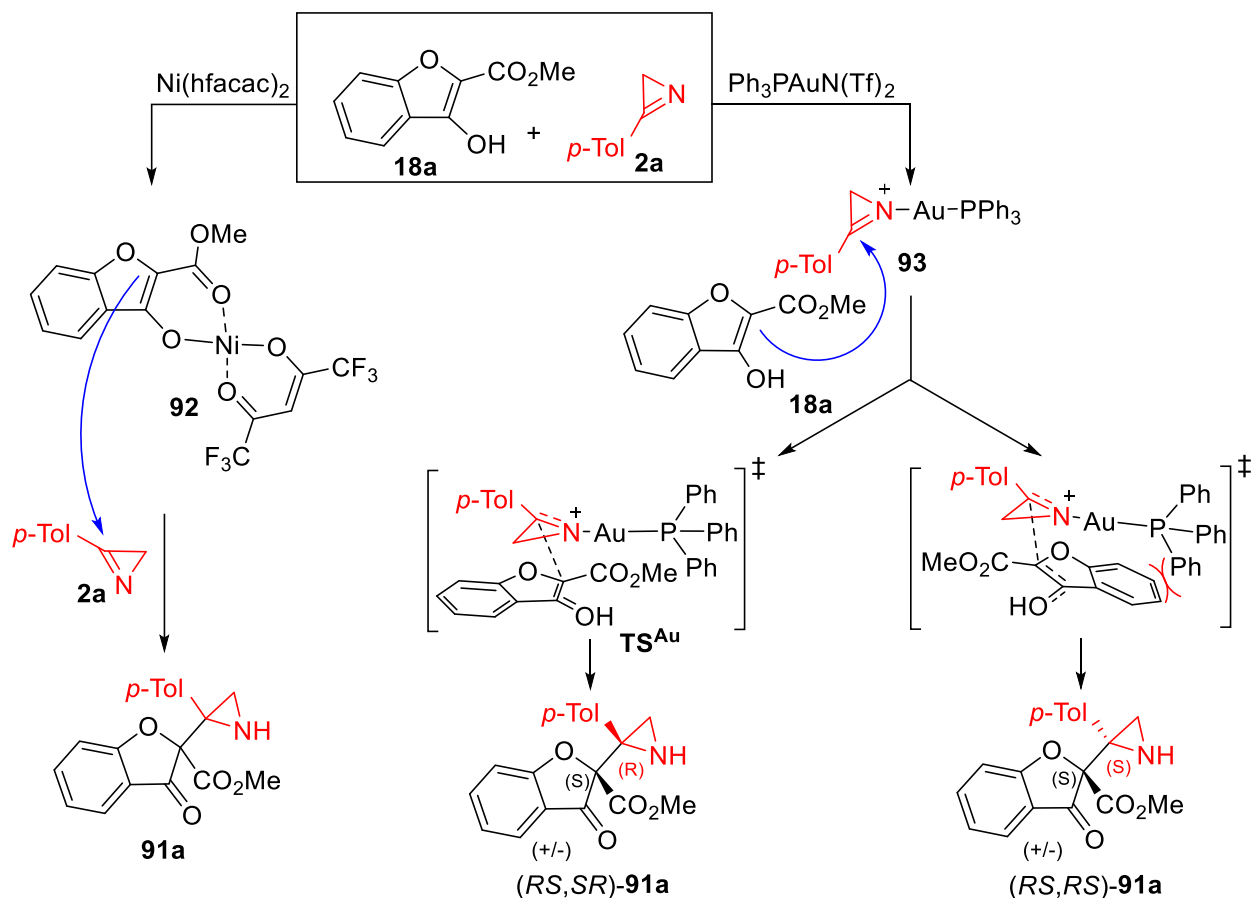
The inactivity of benzofurans **18g** and **18b** in the reaction could be rationalized in terms of the decrease of nucleophilicity of the Ni-enolate having a strong electron-withdrawing substituent. This problem was solved by replacing the catalyst. When the reactions mentioned above were carried out in the presence of Ph₃PAuNTf₂ (5 mol%) aziridines **91t** and **91x** were obtained as a single isomer in 47 and 90% yield respectively (table 13, exp. 20,24). The reaction of 2-benzoyl-substituted benzofuran **18d** provided a complex mixture of unidentified products both under Ni and Au catalysis (table 13, exp. 25).

While testing Ph₃PAuNTf₂ in other reactions, a slight decrease in the overall yield of aziridines **91** and, to our delight, a significant increase in diastereoselectivity was observed (table 13). The Au(I)-catalytic reaction in all cases showed the same stereochemical outcome: the predominant formation of (*RS,SR*)-isomer ((*RS,RS*)-isomer for compound **91x**). Unexpectedly, in some cases (table 13, entries 1,5,11,12,22), the replacement of Ni(hfacac)₂ by Ph₃PAuNTf₂ led to inversion of stereoselectivity. This can be explained by different mechanisms of Ni(II) and Au(I) catalysis for the coupling of benzofurans **18** with azirines **2**. The plausible mechanism for these reactions is shown in scheme 123.

Compounds **18** refer to a class of β-keto esters, which easily form Ni(II)-enolates in the presence of Ni(II) salts and chelates [146]. The reaction of **18a** with **2a** in the presence of Ni(hfacac)₂ occurs even at room temperature (table 12, exp. 17), although 3-arylazirines **2** are relatively stable toward Ni(hfacac)₂ at room temperature and decomposes only at elevated temperatures. All this indicates that the reaction most likely proceeds via an attack of Ni(II)-enolate **92** on the C=N bond of the azirine to afford both diastereomers of aziridine **91a**, generally in low stereoselectivity. Several intra- and intermolecular reactions of 2*H*-azirines with alkynes under Au(I) catalysis are known [36,57,147]. Au(I) catalyst is believed to activate an alkyne in all cases. However, during this work, we found that azirines **2** are very sensitive to Ph₃PAuNTf₂. This complex causes their nonselective decomposition even at room temperature, presumably, through the formation of Au(I)-azirine intermediate **93** (scheme 123). The latter having a highly reactive C=N bond due to coordination of the nitrogen with gold, reacts with enol **18a** to afford aziridine **91a**. The preferable formation of the (*RS,SR*)-isomer under these conditions can be explained by steric hindrances created by the CH₂ group of the azirine ring and PPh₃ ligand to the approach of the enol. As a result, the reaction proceeds through a more

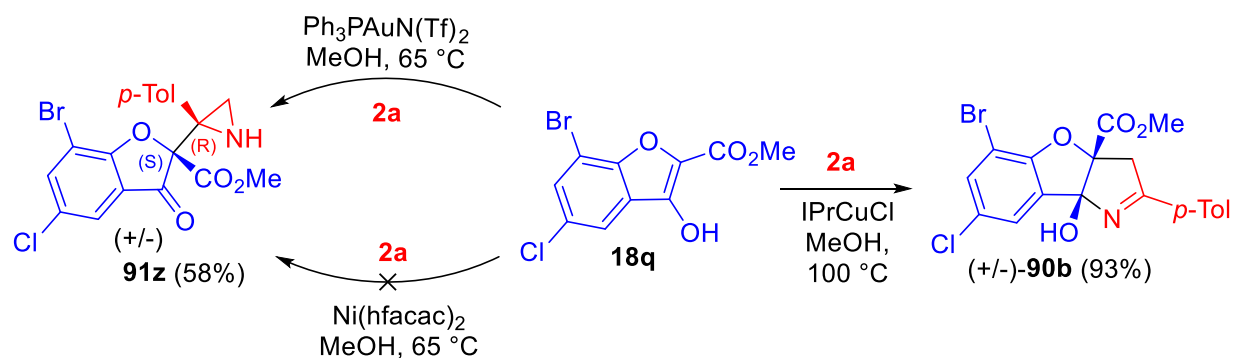
favorable transition state TS^{Au} , in which hydroxyl hydrogen can coordinate to the azirine nitrogen and the fused benzene ring is directed away from the bulky phosphine ligand.

Scheme 123



The most dramatic effect of the nature of the catalyst was observed in the reaction of azirine **2a** with 7-bromo-5-chloro-substituted benzofuran **18q** (scheme 124). Unexpectedly, $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$ proved to be inactive in this reaction. Even traces of the desired aziridine **91z** were not detected in the reaction mixture. But the reaction occurred smoothly in the presence of Cu(I)-NHC-complex (IPrCuCl) to afford benzofuopyrrole **90b** in nearly quantitative yield. When the Cu(I)-NHC-complex was replaced with $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (RS,SR)-isomer of aziridine **91z** was obtained in good yield with the complete absence of annulation product **90b**.

Scheme 124



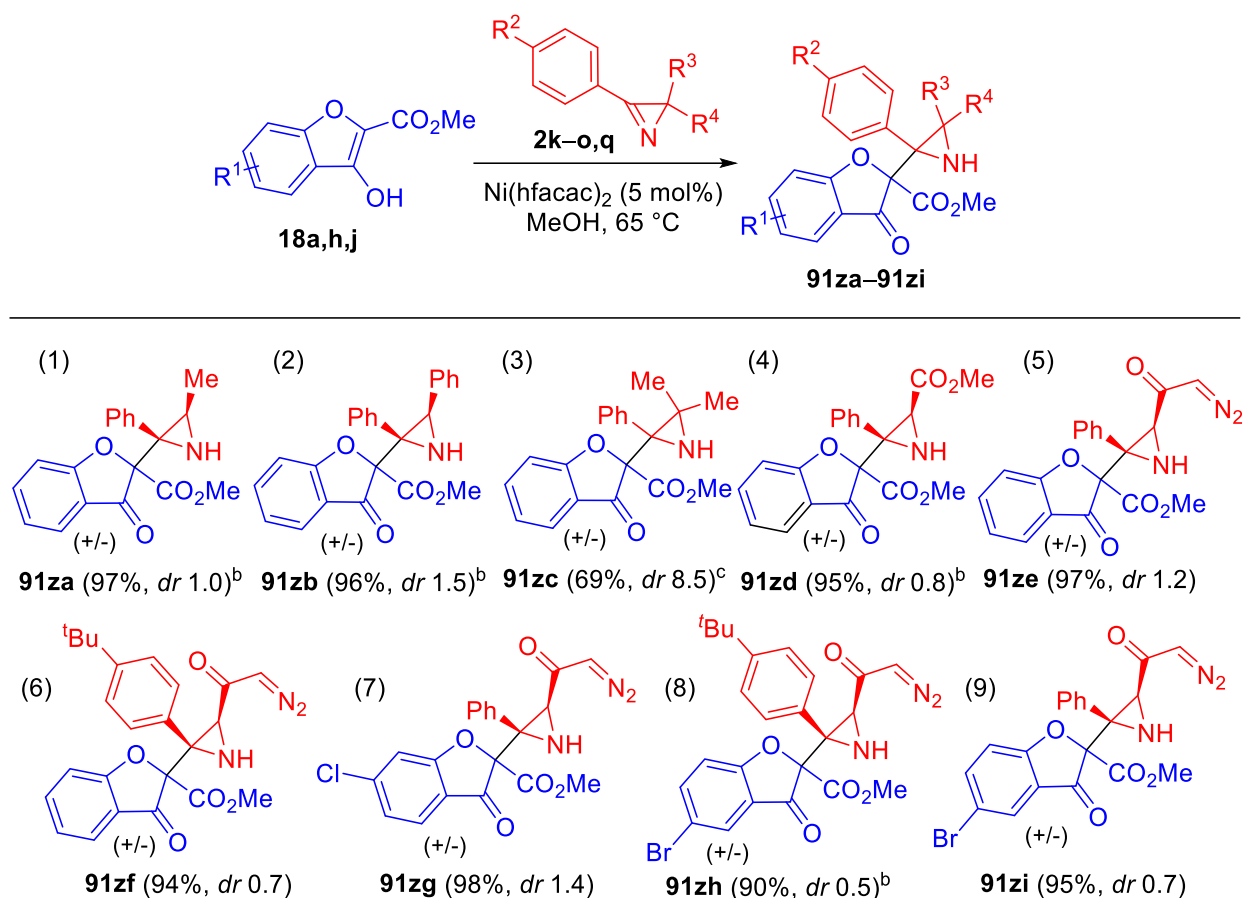
The effect of the substitution pattern of the azirine ring on the reaction outcome was studied using aryl and alkyl substituted azirines **2k–o,q** and Ni(hfacac)₂ as a catalyst. The reactions of 2,3-disubstituted azirines proceeded through the attack of Ni-enolate on the C=N bond of the azirine from the side opposite to the C2-substituent and gave aziridines **91za,91zb,91zd**⁴ in high yields (scheme 125, exp. 1,2,4). In all these cases readily separable mixtures of two diastereomers were formed. The relative stereochemistry of diastereomers of aziridines **91za, 91zd** was confirmed by X-ray diffraction analysis ((*2RS,2'RS,3'SR*)-**91za** (CCDC 1902294), (*2RS,2'SR,3'RS*)-**91za** (CCDC 1902295), (*2RS,2'SR,3SR*)-**91zd** (CCDC 1902419), (*2RS,2'RS,3RS*)-**91zd** (CCDC 1902420)). Due to the steric hindrance in the 2,2-disubstituted azirine ring to approach of nucleophile, trisubstituted azirine **2q** was inactive toward **18a** under the same reaction conditions. However, when the mixture of **18a** and **2q** was treated with 5 mol% of Ph₃PAuNTf₂ in MeOH at 65 °C the desired aziridine **91zc** was obtained in good yield and high diastereoselectivity (scheme 125, exp. 3).

Diazo group is a unique functional group providing a wide range of transformations in a molecule under extremely mild conditions [148]. Most of these reactions are carried out under transition metal catalysis. In this work, we set the task to introduce a benzofuranon fragment into the 2-diazoacetyl-substituted aziridine ring while maintaining the diazo group by using the developed Ni(II)- or Au(I)-catalytic reactions of azirines. For this purpose diazoacetylazirines **2n,o** were prepared. Unfortunately, the diazo group of azirines **2n,o** was very sensitive toward Ph₃PAuNTf₂. The catalyst caused N₂ extrusion both in the presence and absence of benzofuran **18a** even at room temperature, resulting in a complex mixture of products. In contrast, Ni(hfacac)₂ effectively catalyzed the reaction of benzofurans **18a,h,j** with diazoacetylazirines **2n,o**, giving aziridines **91ze–91zi** in high yields and moderate diastereoselectivity (scheme 125, exp. 5–9).

In order to gauge the synthetic potential of the diazoacetyl group in compounds **91ze–91zi** for the design of new aziridine derivatives, we tried to generate the Rh(II) carbenoid **95** from compound **91zf** (scheme 126).

⁴ To number the compounds following compound **91z**, a two-letter system was used: **91za, 91zb, 91zc**, etc.

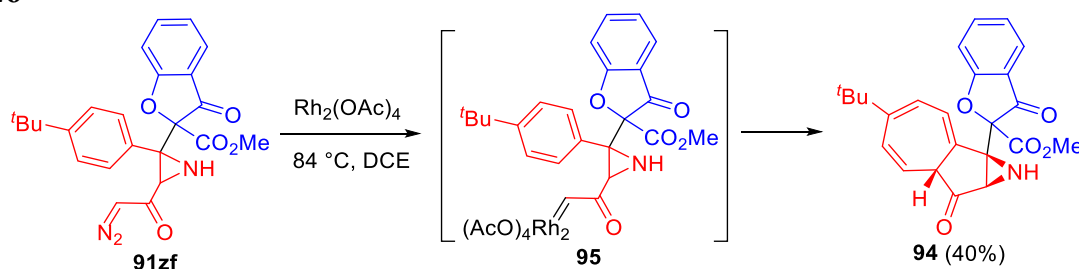
Scheme 125. Synthesis of aziridines **91** from 2,3-di- and 2,2,3-trisubstituted azirines **2^a**



^a Isolated yields, *dr* determined by ¹H NMR spectroscopy. ^b *dr* after chromatographic separation of isomers. ^c Isolated yield of (*RS,SR*)-isomer. $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (5 mol%) was used as a catalyst.

It was supposed that this reactive intermediate could react in the Buchner ring expansion fashion with preservation of the three-membered ring [149–152]. Heating under reflux, the mixture of both diastereomers of **91zf** and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2 mol%) in DCE gave aziridine **94** as a single diastereomer in 40% yield. The relative configuration of stereocenters in the tricyclic system of compound **94** was verified by the data of 2D ¹H-NOESY spectrum containing the cross peak of the NH proton with the proton at the bridgehead atom C6a.

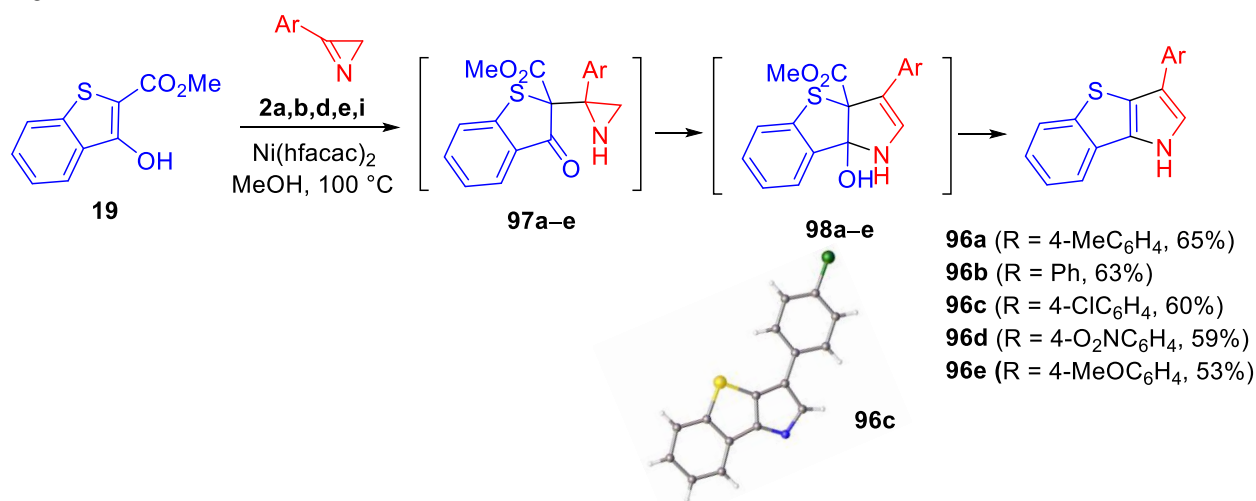
Scheme 126



3.6.2. Reactions of azirines with 3-hydroxybenzothiophene 19

A study of the catalytic reactions of azirines **2a,b,d,e,i** with benzothiophene **19** showed that they lead to the formation of a product of a different type than the similar reactions of benzofurans **18** described above. Acceptable reaction selectivity is observed only under Ni(hfacac)₂ catalysis (MeOH, 100 °C) (scheme 127). The final products of these reactions are substituted benzo[4,5]thieno[3,2-*b*]pyrroles **96a–e**, which were isolated in 53–65% yields. It should be noted that reaction **19** with **2a** also proceeds with cobalt compounds, namely Co(OAc)₂ and Co(acac)₃, but with lower product **96a** yields: 48 and 46%, respectively. It is noteworthy that both aziridines **97** and dihydropyrrole **98** were not detected (by TLC and ¹H NMR) in the reaction mixture obtained when catalysed by the gold(I) Ph₃PAuNTf₂ complex, which was successfully used to obtain benzofuro-substituted aziridines **91** (table 13). The structure of compound **96c** was confirmed by X-ray diffraction analysis. Compounds **96** are the products of the annulation of benzothiophene **19** with azirines. However, the position of the aryl substituent in the pyrrole cycle indicates that this process proceeds via a different mechanism than the annulation of non-aromatic enols (see sections 3.2–3.5), namely, via the double bond N=C³ double bond cleavage of azirine. We believe that the reaction begins the same as the reaction of benzofurans **18**, and aziridine **97** is formed in the first stage. Further, the N–C(Ar) bond cleavage of the aziridine ring occurs, most likely with the participation of a catalyst (coordination with the nitrogen atom), followed by the closure of the pyrroline ring of intermediate **98**. The last stage of destructive aromatization into product **96** is most likely realized by the intramolecular version of the Krapcho reaction.

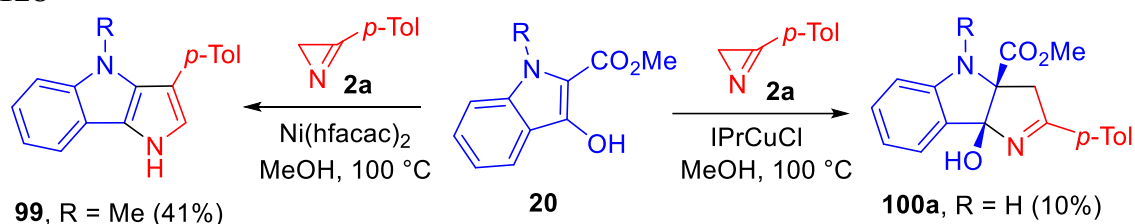
Scheme 127



3.6.3. Reactions of azirines with hydroxyindoles 20,21

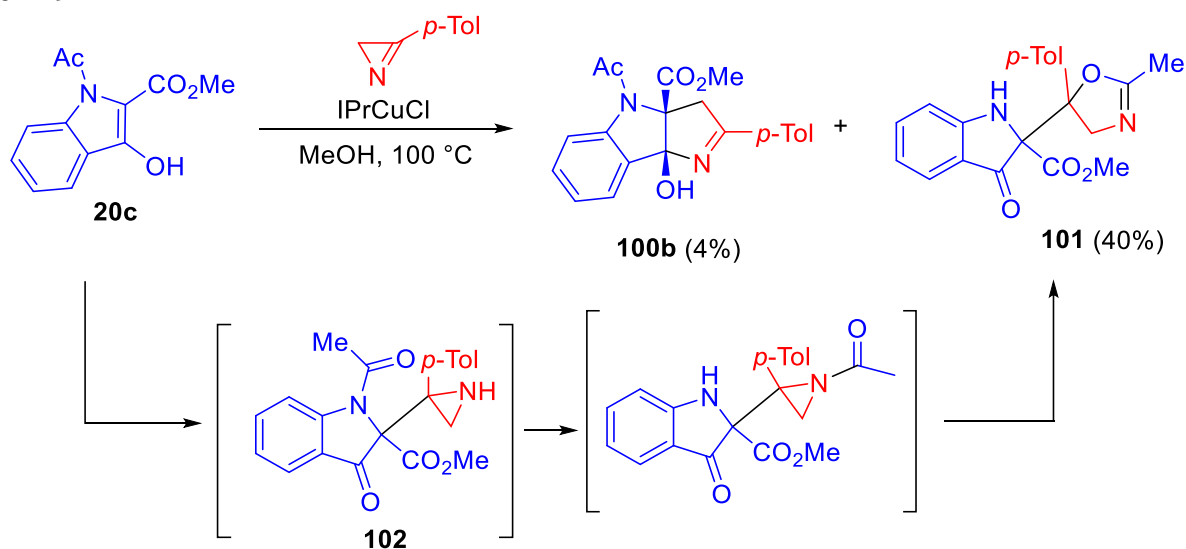
A similar reaction of 3-hydroxy-1-methylindole-2-carboxylate **20a** with azirine **2a** in the presence of $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$ via the azirine double bond cleavage gives the same product of annulation, compound **99**, but with a slightly lower yield (41%) (scheme 128). Unfortunately, we failed to find the conditions for a similar annulation of the N-unsubstituted indole **20b**. However, when $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$ was replaced with IPrCuCl , the annulation product **100a** via cleavage of the single N–C² bond azirine was isolated in 10% yield.

Scheme 128



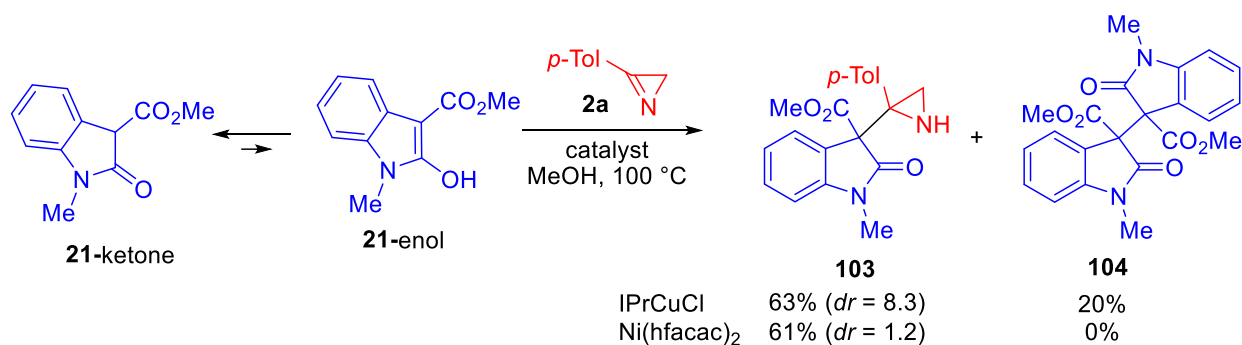
To assess the electronic effect of the substituent at the nitrogen atom on the progress of this reaction, an N-acetylated analog of enol **20a**, enol **20c** was synthesized. It turned out that such a structural change led to an even greater decrease in the yield of the annulation adduct **100b**, which was isolated with a 4% yield (scheme 129). Along with it, the formation of compound **101** as a single isomer unstable at room temperature was detected in the reaction. Compound **101** is likely formed from aziridine **102** by the transfer of an acetyl group and subsequent isomerization of the N-acetylaziridinyl substituent.

Scheme 129



Indole **21**, in which the heteroatom is directly connected to the α -carbon atom of the enol fragment, exhibits nucleophilic properties in the reaction with azirine **2a** in the presence of IPrCuCl and attaches to the C=N bond of azirine to form aziridine **103**. It is the main reaction product, and the by-product is bisindolinone **104** (scheme 130), which is similar to tetramic acid dimer **33** formed by the radical mechanism (scheme 96, p. 315). A proof of the radical pathway for the formation of bisindolinone **104** is the synthesis of **104** from enol **21** via the radical pathway by oxidative dimerization using *t*BuOK-I₂ [116]. It is noteworthy that the formation of both compounds proceeds diastereoselectively with a large prevalence of one of the isomers (for **92** *dr* = 8.3, scheme 130), while the Ni(hfacac)₂-catalyzed reaction proceeds with low diastereoselectivity (the mixture of **92** diastereomers (*dr* = 1.2) was obtained with a 61% yield).

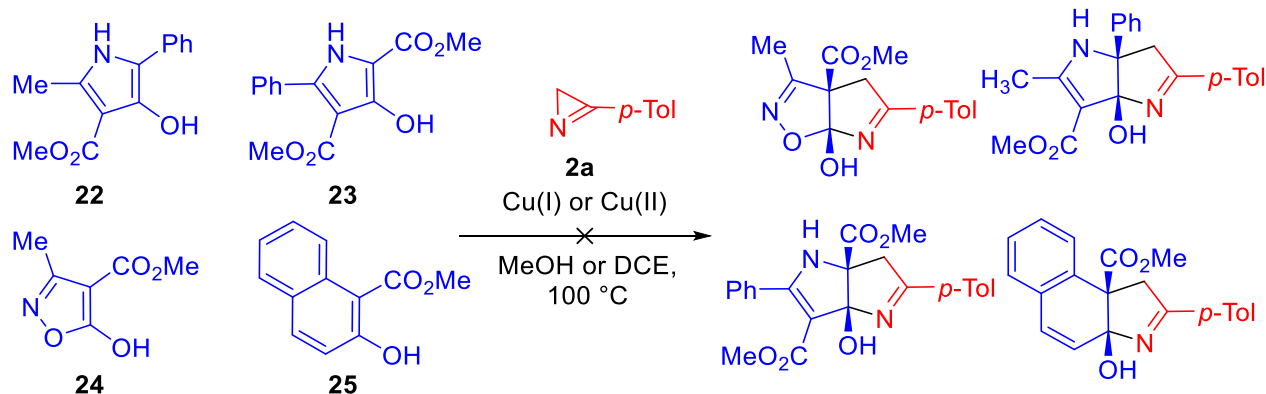
Scheme 130



3.6.4. Reactions of azirines with aromatic enols 22–25

Unfortunately, not all enols, the double bond of which is part of the aromatic system, are suitable for the annulation of the pyrroline ring with azirines. Pyrroles **22**, **23**, isoxazole **24**, and naphthol **25** were also tested in the reaction with azirine **2a**. However, the products of annulation of the pyrroline cycle or the azirine double bond addition products were neither detected in the reaction mixtures in standard conditions nor in modified conditions (using other catalysts and solvents) (scheme 131).

Scheme 131



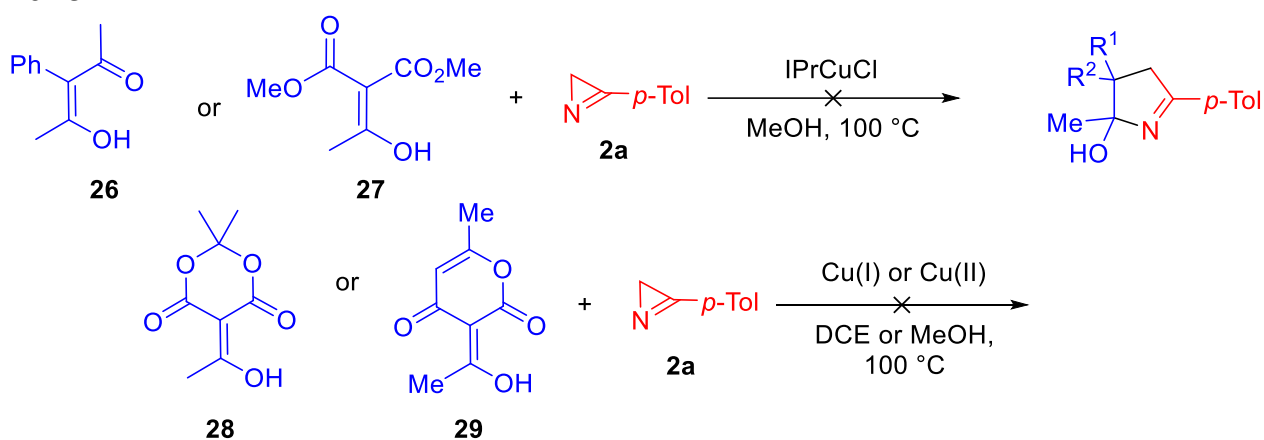
Thus, the metal-catalyzed annulation of aromatic enols with 3-arylazirines with the formation of the pyrroline/pyrrole cycle is possible only for derivatives of the benzofuran, benzothiophene and indole series, but gives the annulation product in a low yield. Depending on the nature of the catalyst (Cu(I) or Ni(II)), two types of annulation of enol can be realized, one of which proceeds through the $N=C^3$ double bond cleavage, and the second, through the $N-C^2$ single bond cleavage of azirine. In the first case, the domino process begins with the intermediate formation of the product of the nucleophilic addition of the enolate across the $N=C^3$ bond of azirine to form the aziridine intermediate. In the reactions of 3-hydroxybenzofurans and 2-hydroxyindole with 3-arylazirines, aziridines are stable compounds. Due to high yields, low sensitivity to variation of substituents, and catalyst-regulated stereoselectivity, this reaction can serve as a convenient method for the synthesis of coumaranone-containing NH-aziridines.

3.7 Reactions of azirines with acyclic β -substituted enols

Examples of catalytic reactions of azirines with enols of acyclic 1,3-dicarbonyl compounds leading to the formation of pyrroles are well known (see section 2.2.2.5.1, p. 287). They proceed in the presence of compounds Cu(II), Cu(I), Ni(I), Co(II) according to a completely different mechanism via the $N=C^3$ azirine bond cleavage. Another important difference between these substrates and the cyclic analogs studied in this work is the absence of a substituent at the enol β -carbon atom. In this part of the work, we decided to check whether this particular substituent, namely, Ph, CO₂Me, Me, could be the key factor that determines the change in the reaction mechanism. For this purpose, the reactions of two acyclic enols **26** and **27** with azirine **2a** were carried out in standard conditions, but no traces of the corresponding pyrrolines or their conversion products have been found (scheme 132). As noted earlier, the chelate structure of metal enolates **41** (scheme 96, p. 315), which cannot form intermediate compounds **43**, may cause the inability of acyclic enols to react with azirines via the radical pathway.

Enols **28** and **29** with an exocyclic C=C bond behaved similarly (scheme 132).

Scheme 132



Thus, enols of acyclic 1,3-dicarbonyl compounds, lactone-based enol with exocyclic bonds, are unsuitable as substrates for pyrrole ring annulation reaction with azirines catalyzed by Cu(I).

4. Conclusions

1. IPrCuCl-catalyzed annulation reaction of tetramic acid with azirines is a convenient method for synthesizing 3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrole derivatives. The yield of cycloadducts decreases with with the increasing volume of substituents at the C5 atom of tetramic acid and substitution degree of the C2 atom of azirine. The introduction of an electron-withdrawing substituent at the C3 atom of azirine can change the direction of the reaction from cycloaddition to nucleophilic addition across the C=N bond of azirine. 3-Aryl-substituted tetramic acids are annulated with azirines by the radical mechanism, while 3-methoxycarbonyl-substituted analogs are annulated with vinyl nitrene complexes.

2. IPrCuCl-Catalyzed reaction of 3-arylazirines with 5-membered cyclic enols such as tetronic and thiotetronic acids, as well as with methyl 3-hydroxy-1-oxo-1*H*-indene-2-carboxylate and ethyl 3-hydroxy-9-oxo-1,9-dihydropyrrolo[2,1-*b*]quinazoline-2-carboxylate, gives the annulation products: 3,3a,6,6a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]pyrroles, 3,3a,6,6a-tetrahydro-4*H*-thieno[3,4-*b*]pyrroles, 4,8b-dihydroindeno[1,2-*b*]pyrroles and pyrrolo[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]quinazoline, respectively. Using tetronic acids as an example, it was shown for the first time that the reaction could proceed even in the absence of transition metal compounds, but in low yields of annulation products.

3. Under the action of 3-arylazirine, the annulation of the 1-pyrroline ring to the carbon-carbon bond of the enol fragment of the 6-membered non-aromatic cyclic enol is effectively catalyzed by the compounds Cu(II) (Cu(OAc)₂, Cu(hfacac)₂) and sensitive to the choice of solvent (MeOH, DCE). These reactions proceed with good yields of adducts for 3-aryl-4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones, methyl 3-hydroxy-2-oxo-2*H*-chromene-4-carboxylate, methyl 2-hydroxy-1-oxo-1*H*-phenalene-3-carboxylate and 3-hydroxy-2-phenylquinolin-4(1*H*)-one.

4. Pyrroline-condensed adducts formed by the Cu(II)-catalyzed annulation of the 6-membered enols of the 3-hydroxychromen-4-one and 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone series with 3-arylazirines are rearranged into more thermodynamically stable pyrido-condensed isomers during the reaction. A similar reaction of 2,4-diaryl-5-hydroxy-6*H*-1,3-oxazin-6-ones, proceeding through the annulation of the 1-pyrroline ring, isomerization, and ring-opening of oxazoline, is an effective method for preparation 4-amidosubstituted pyridin-2,3(1*H*,4*H*)dions.

5. In the presence of an exo- or endocyclic ester group at the β-carbon atom of the enol fragment (4-hydroxyquinolin-2-ones, 4-hydroxyisoquinolin-1-ones and 4-hydroxycoumarins),

the Cu(I)/Cu(II) catalyzed reaction of the 6-membered cyclic enol with 3-arylazirines proceeds with the participation of this functional group. 3-Methoxycarbonyl-substituted 4-hydroxyquinolin-2-ones form furoannulation products, namely 2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-*c*]quinolin-4-ones. Derivatives of 4-pyrrolin-2-one are obtained from 4-hydroxycoumarins. And 4-hydroxyisoquinolin-1-ones give pyrrolinocondensed 1 : 2 adducts with azirines.

6. The metal-catalyzed annulation of the pyrroline/pyrrole ring with 3-arylazirines to enols, the double bond of which is included in the aromatic system, can be realized for 3-hydroxy-substituted derivatives of benzofuran, benzothiophene, and indole. Depending on the nature of the catalyst, a hydroxy-substituted heteroarene can react with 3-arylazirine in two methods, resulting in regioisomeric annulation products. In the first method, under the Ni(hfacac)₂ catalysis conditions, the reaction proceeds via the nucleophilic addition of the enolate across the double azirine bond with the formation of the aziridine intermediate and accompanied by the N=C³ azirine bond cleavage. And in the second method, under the IPrCuCl catalysis conditions, the N-C² azirine bond cleavage occurs. The reaction of 2-hydroxyindole-3-carboxylate with 3-arylazirines leads to the formation of indolyl-substituted aziridines when catalyzed by both IPrCuCl and Ni(hfacac)₂.

7. A method for the diastereoselective synthesis of coumaranone-containing NH-aziridine by the metal-catalyzed reaction of methyl 3-hydroxybenzofuran-2-carboxylate with 3-mono- and 2,3-di- and 2,2,3-trisubstituted azirines has been developed. The stereoselectivity of the process can be controlled by choosing one of two catalysts: Ni(hfacac)₂ or Ph₃PAuNTf₂, having a different mechanism of catalytic action.

8. Alkyl (2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-*c*]quinolin-2-yl)carbamates, when heated in an anhydrous medium under acid catalysis, undergo decarbamylation and can be considered as potential precursors of furo[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ones exhibiting luminescent properties.

9. A two-step method for the synthesis of previously unknown 2-(diazocetyl)azirines from 5-chloroisoxazoles has been developed.

10. A new one-step method for the synthesis of azirin-2-carboxylic acids from 5-chloroisoxazoles has been developed.

5. Experimental part

Melting points were determined with a Stuart SMP30 Melting-point Apparatus. NMR spectra were recorded with Bruker Avance III 400 and Bruker Avance III 500 spectrometers, operating frequencies are 500 (^1H), 400 (^1H), 125 (^{13}C), 100 (^{13}C) MHz. ^1H NMR spectra were calibrated according to the residual peaks of CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm), DMSO-d_6 ($\delta = 2.50$ ppm), acetone- d_6 ($\delta = 2.05$ ppm). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra were calibrated according to the carbon atoms peaks of CDCl_3 ($\delta = 77.0$ ppm), DMSO-d_6 ($\delta = 40.0$ ppm), acetone- d_6 ($\delta = 30.0$ ppm). Mass-spectra were recorded with Bruker maXis HRMS-QTOF, electrospray ionization. X-ray diffraction analysis was performed with Agilent Technologies Supernova and Agilent Technologies Xcalibur Eos diffractometers. UV-spectra were registered with Shimadzu UV-1800 spectrophotometer. Emission and excitation spectra were recorded for solutions in acetonitrile on a FluoroMax-4P spectrofluorimeter. Absolute emission quantum yield was measured for solutions in acetonitrile on a Fluorolog-3 spectrofluorimeter with an integrated sphere Quanta-phi. Reactions were monitored by TLC by Macherey-Nagel Alugram Sil G/UV254 and Polygram Sil G/UV254 plates. Silica gel Merck 60 and Macherey-Nagel Silica 60M were used for column chromatography.

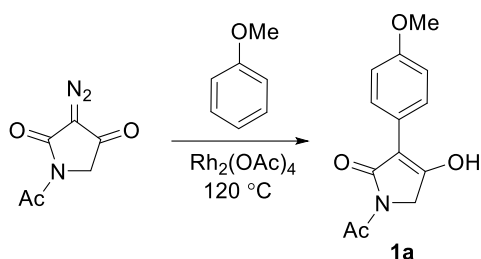
This work was financially supported by the Russian Science Foundation (№ 17-13-01078, 16-13-10036), Russian Foundation for Basic Research (№ 18-33-00699, 16-03-00596, 14-03-31117), Scientific Council of the President of the Russian Federation (MK-2698.2019.3). This research used resources of the Magnetic Resonance Research Centre, Chemical Analysis and Materials Research Centre, Centre for X-ray Diffraction Studies, Centre for Optical and Laser Materials Research, Computing Centre, and Chemistry Educational Centre of the Research Park of St. Petersburg State University.

5.1 Synthesis of starting materials

5.1.1 Synthesis of tetramic acids 1

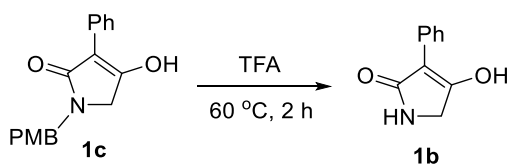
Synthesis of 1-acetyl-4-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**1a**)

Compound **1a** was prepared according to the literature procedure [19] from 1-acetyl-3-diazopyrrolidine-2,4-dione (116 mg, 0.69 mmol), anisole (14 mL) and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3 mg, 0.01 mmol). Beige solid (140 mg, 82%). Mp: 150–201 °C (MeOH, dec.) (lit. mp 153–203 °C [19]). ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6), δ , ppm: 2.49 (s, 3H), 3.11 (br. s, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). Spectral data are in agreement with literature [19].



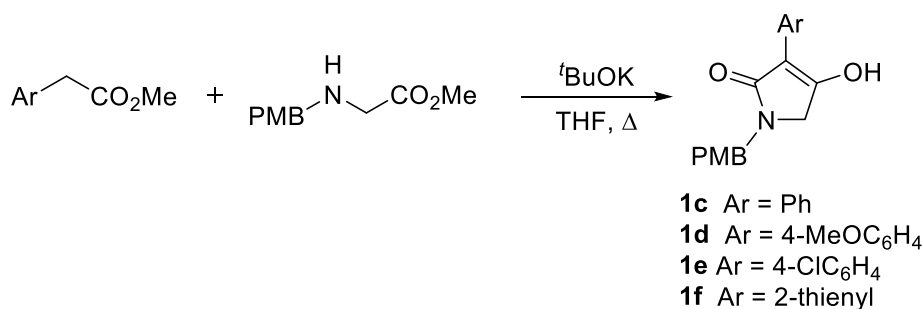
Synthesis of 4-hydroxy-3-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**1b**)

Compound **1b** was prepared according to the literature procedure [85] from tetramic acid **1c** (40 mg, 0.14 mmol) and trifluoroacetic acid (2 mL). Beige solid (21 mg, 90%). Mp: 186–187 °C (MeOH) (lit. mp 187–188 °C [85]). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 3.86 (s, 2H), 7.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 11.66 (br. s). Spectral data are in agreement with literature [85].



General procedure A1 for the preparation of tetramic acids **1c–1f**

Tetramic acids **1c–1f** were synthesized according to the literature procedure [85] from the corresponding esters of acetic acids, methyl *N*-(4-methoxybenzyl)glycinate [153], and *t*BuOK in boiling THF.



4-Hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-3-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (1c)

Compound **1c** (3.5 g, 59%) was prepared according to the general procedure A1 from methyl phenylacetate (3.0 g, 20 mmol), methyl *N*-(4-methoxybenzyl)glycinate (6.3 g, 30 mmol) and *t*BuOK (5.6 g, 50 mmol) as a colorless solid. Mp: 193–195 °C (MeOH/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14–7.22 (m, 3H), 7.30–7.35 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 11.64 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 43.9, 48.5, 55.0, 102.9, 114.0, 125.5, 126.7, 127.7, 128.9, 130.0, 132.4, 158.4, 166.9, 171.0. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₈NO₃⁺ 296.1281, found 296.1284.

4-Hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (1d)

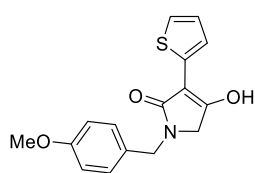
Compound **1d** (454 mg, 23%) was prepared according to the general procedure A1 from methyl (4-methoxyphenyl)acetate (1.11 g, 6.1 mmol), methyl *N*-(4-methoxybenzyl)glycinate (1.93 g, 9.2 mmol) and *t*BuOK (1.72 g, 15.4 mmol) as a colorless solid. Mp: 207–210 °C (acetone/hexane, dec.). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.90 (m, 4H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 11.43 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 43.9, 48.4, 54.9, 55.0, 102.7, 113.2, 114.0, 124.9, 127.9, 128.9, 130.0, 157.1, 158.4, 165.3, 171.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₉NNaO₄⁺ 348.1206, found 348.1215.

3-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (1e)

Compound **1e** (549 mg, 30%) was prepared according to the general procedure A1 from methyl (4-chlorophenyl)acetate (1.04 g, 5.6 mmol), methyl *N*-(4-methoxybenzyl)glycinate (1.76 g, 8.4 mmol) and *t*BuOK (1.6 g, 14.3 mmol) as a colorless solid. Mp: 230–232 °C (acetone/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 11.90 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 43.9, 48.5, 55.0, 101.6, 114.0, 127.8, 128.1, 128.9, 129.77, 129.85, 131.3, 158.4, 167.7, 170.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₇ClNO₃⁺ 330.0891, found 330.0897.

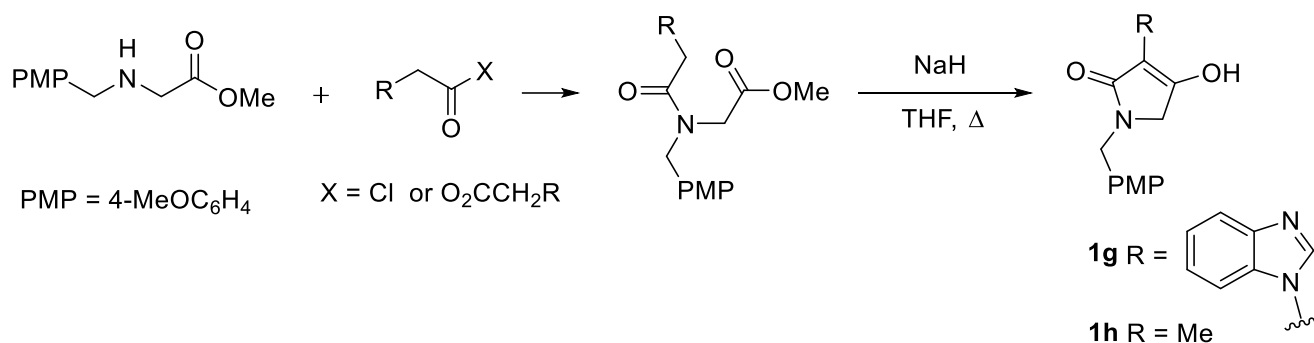
4-Hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-3-(thiophen-2-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**1f**)

Compound **1f** (480 mg, 23%) was prepared according to the general procedure A1 from methyl (thiophen-2-yl)acetate (1.09 g, 7.0 mmol), methyl *N*-(4-methoxybenzyl)glycinate (2.2 g, 10.5 mmol) and *t*BuOK (1.96 g, 17.5 mmol) as a pale grey solid. Mp: 220–227 °C (acetone/hexane, dec.). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 11.91 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 44.0, 48.7, 55.0, 100.4, 113.0, 122.8, 123.2, 126.3, 128.9, 129.8, 133.1, 158.4, 164.3, 169.9. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₆NO₃S⁺ 302.0845, found 302.0848.



General procedure A2 for the preparation of tetramic acids **1g,h**

Compounds **1g,h** were prepared according to an analogous literature procedure [86] from substituted methyl glycinate [153], acid chloride or anhydride of the corresponding acid, triethylamine and sodium hydride.



To a solution of methyl *N*-(4-methoxybenzyl)glycinate (1.0 g, 4.8 mmol) and Et₃N (1.2 g, 12 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ a solution of the freshly prepared benzimidazoleacetic acid chloride (1.0 g, 5.3 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ was added dropwise at 0 °C. The resulting solution was stirred at room temperature for 2–5 h (monitoring by TLC). The resulting mixture was washed with water to pH 7 and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent give methyl *N*-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)acetyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)glycinate, which was used in the next step without further purification.

To a solution of *N*-(4-methoxybenzyl)glycinate (1.0 g, 4.8 mmol) and Et₃N (0.97 g, 9.6 mmol) in 13 mL THF a solution of propionic anhydride (0.68 g, 5.2 mmol) in 3 mL THF was added dropwise at 0 °C. After stirring for 1.5 h at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. EtOAc was added to the resulting mixture, the organic layer was washed with

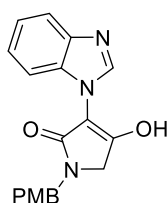
water and a saturated NaCl solution. The resulting solution was dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent give methyl *N*-(4-methoxybenzyl)-*N*-propionylglycinate, which was used in the next step without further purification.

A solution of amide (1 equiv) in anhydrous THF (15 mL) was added in portions to a suspension of NaH (1.2 equiv) in anhydrous THF(15 mL). The resulting suspension was refluxed under argon for 12 h.

In the synthesis of tetramic acid **1g**, after the reaction mixture was cooled to 0 °C, the precipitate formed was filtered off, dissolved in water, a 10% HCl solution was added to pH 2~3. The precipitate formed was filtered off and recrystallized from MeOH give 201 mg (25%) tetramic acid **1g** as a colorless solid.

3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-4-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (1g)

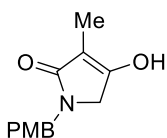
Mp: 250–251 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.75 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H) 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.51–7.53 (m, 2H), 7.60–7.62 (m, 1H), 7.85–7.87 (m, 1H), 9.25 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 44.4, 48.2, 55.1, 99.8, 112.9, 114.1, 116.8, 124.8, 125.0, 129.0, 129.3, 132.3, 143.1, 158.6, 165.5, 166.5. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₈N₃O₃⁺ 336.1342, found 336.1336.



In the synthesis of tetramic acid **1h**, after the reaction mixture was cooled to room temperature, a 10% HCl solution was added to pH ~3. The aqueous phase was extracted with EtOAc, and the combined organic phases were washed with water and dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent and recrystallization from MeOH give 560 mg (50%) of tetramic acid **1h** as a colorless solid.

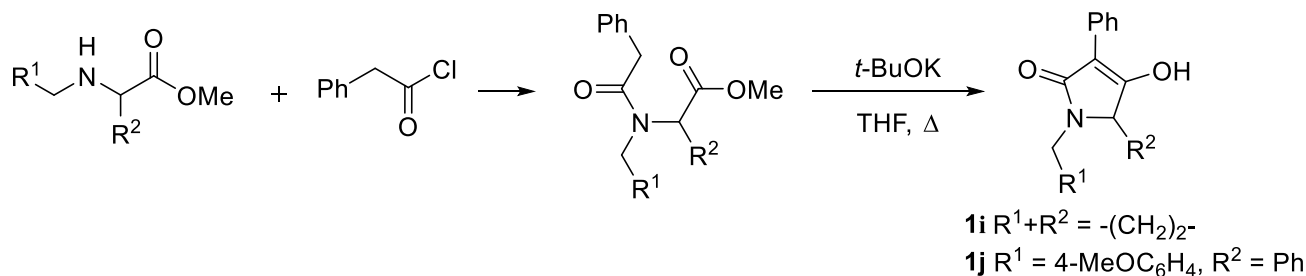
4-Hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (1h)

Mp: 148–149 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 1.56 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.87–6.89 (m, 2H), 7.09–7.11 (m, 2H), 10.56 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 6.4, 43.9, 48.7, 55.0, 100.1, 113.9, 128.8, 130.2, 158.3, 164.5, 172.9. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₆NO₃⁺ 234.1125, found 234.1128.



General procedure A3 for the preparation of tetramic acids **1i,j**

Compounds **1i,j** were prepared according to an analogous literature procedure [87] from a secondary amine, phenylacetyl chloride and *t*BuOK.



1-Hydroxy-2-phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-3H-pyrrolizin-3-one (**1i**)

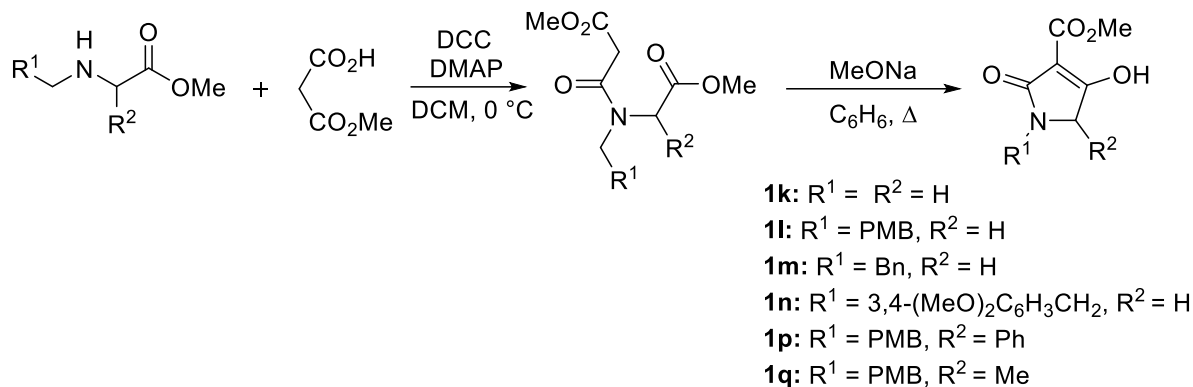
Compound **1i** (380 mg, 57%) was prepared according to the general procedure A3 from methyl prolinolate (400 mg, 3.1 mmol), phenylacetyl chloride (525 mg, 3.4 mmol), Et₃N (783 mg, 7.8 mmol) and *t*BuOK (301 mg, 2.7 mmol) as a colorless solid. Mp: 218–219 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 1.30–1.42 (m, 1H), 2.00–2.10 (m, 2H), 2.16–2.25 (m, 1H), 3.00–3.08 (m, 1H), 3.37–3.46 (m, 1H), 4.12–4.18 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 12.05 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 28.2, 29.0, 43.6, 63.3, 103.3, 126.0, 127.1, 128.2, 132.8, 173.5, 177.3. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NO₂⁺ 216.1019, found 216.1018.

4-Hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-3,5-diphenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**1j**)

Compound **1j** (579 mg, 34%, a mixture of enol and two keto forms (ratio 1 : 0.4 : 0.3)) was prepared according to the general procedure A3 from methyl 2-(4-methoxybenzylamino)-2-phenylacetate [153] (1.3 g, 4.6 mmol), phenylacetyl chloride (0.79 g, 5.1 mmol), Et₃N (1.18 g, 11.67 mmol) and *t*BuOK (0.37 g, 3.3 mmol) as a pale yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) enol form, δ, ppm: 3.44 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.66 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08–7.38 (m, 8H), 7.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) enol form, δ, ppm: 42.5, 55.3, 60.4, 105.5, 113.9, 126.6, 128.0, 128.1, 128.5, 128.8, 129.6, 130.7, 134.3, 158.8, 168.0, 171.6 (2C). HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₂₁NNaO₃⁺ 394.1414 found 394.141.

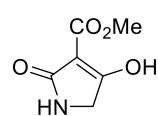
General procedure A4 for the preparation of tetramic acids **1k-n,p,q**

Compounds **1k-n,p,q** were prepared according to an analogous literature procedure [88] from secondary amine [153], monomethyl malonate [154] and MeONa.



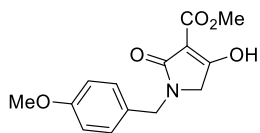
Methyl 4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (**1k**)

Compound **1k** (4.14 g, 44%) was prepared according to the general procedure A4 from methyl glycinate hydrochloride (7.65 g, 0.06 mol), Et₃N (6.3 g, 0.06 mol), monomethyl malonate (7.15 g, 0.06 mol), DCC (12.6 g, 0.06 mol), sodium (0.84 g, 0.037 mol) and MeOH (25 mL) as a colorless solid. Mp: >250 °C (lit. mp >360 °C [155]). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 3.60 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 7.50 (br. s, 1H), 8.51 (br. s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [156]



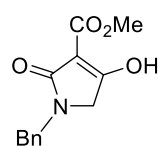
Methyl 4-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (**1l**)

Compound **1l** (4.62 g, 67%) was prepared according to the general procedure A4 methyl *N*-(4-methoxybenzyl)glycinate (5.13 g, 24.5 mmol), monomethyl malonate (2.90 g, 24.4 mmol), DCC (5.12 g, 25.0 mmol), DMAP (0.15 g, 1.2 mmol), sodium (0.58 g, 25.2 mmol) and MeOH (16 mL) as a colorless solid. Mp: 135–140 °C (acetone/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 3.64 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 43.7, 49.1, 50.4, 55.0, 97.0, 114.0, 128.9, 129.6, 158.4, 162.4, 167.7, 179.4. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₆NO₅⁺ 278.1023, found 278.1025.



Methyl 1-benzyl-4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (**1m**)

Compound **1m** (0.99 g, 66%) was prepared according to the general procedure A4 from methyl *N*-benzylglycinate (1.04 g, 5.8 mmol), monomethyl malonate (0.69 g, 5.8 mmol), DCC (1.21 g, 5.8 mmol), DMAP (0.036 g, 0.3 mmol), sodium (0.13 g, 5.8 mol) and MeOH (4 mL) as a colorless solid. Mp: 110–112 °C (acetone/hexane) (lit.



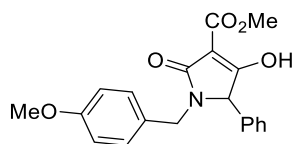
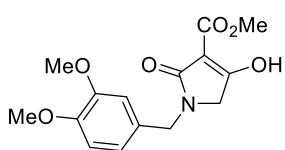
mp 116 °C [157]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.87 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.25–7.35 (m, 5H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 45.3, 48.5, 52.1, 99.4, 127.7, 128.0, 128.8, 136.7, 166.0, 166.7, 183.9. HRMS–ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₃H₁₃NNaO₄⁺ 270.0737, found 270.0740.

Methyl 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate (1n)

Compound **1n** (0.64 g, 44%) was prepared according to the general procedure A4 from methyl *N*-(3,4-dimethoxybenzyl)glycinate (1.12 g, 4.7 mmol), monomethyl malonate (0.55 g, 4.7 mmol), DCC (0.97 g, 4.7 mmol), DMAP (0.03 g, 0.25 mmol), sodium (0.11 g, 4.8 mmol) and MeOH (3 mL) as a colorless solid. Mp: 131–135 °C (acetone/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.85 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.76–6.84 (m, 3H), 11.03 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 45.1, 48.4, 52.1, 55.85, 55.92, 99.4, 111.1, 111.2, 120.5, 129.1, 148.7, 149.3, 165.8, 167.7, 183.9. HRMS–ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₇NNaO₆⁺ 330.0948, found 330.0953.

Methyl 4-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-5-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate (1p)

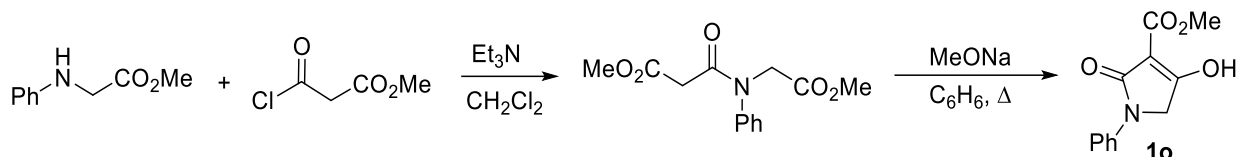
Compound **1p** (0.61 g, 39%) was prepared according to the general procedure A4 from methyl 2-(4-methoxybenzylamino)-2-phenylacetate (1.26 g, 4.4 mmol), monomethyl malonate (0.52 g, 4.4 mmol), DCC (0.93 g, 4.5 mmol), DMAP (0.027 g, 0.22 mmol), sodium (0.1 g, 4.4 mmol) and MeOH (3 mL) as a colorless solid. Mp: 205–210 °C (acetone/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.40 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.14 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.20–7.55 (m, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 41.9, 49.2, 55.0, 65.5, 87.3, 113.8, 127.3, 127.4, 128.3, 128.8, 130.2, 137.7, 158.2, 165.8, 172.9, 189.2. HRMS–ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₉NNaO₅⁺ 376.1155, found 376.1162.



Methyl 4-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate (1q)

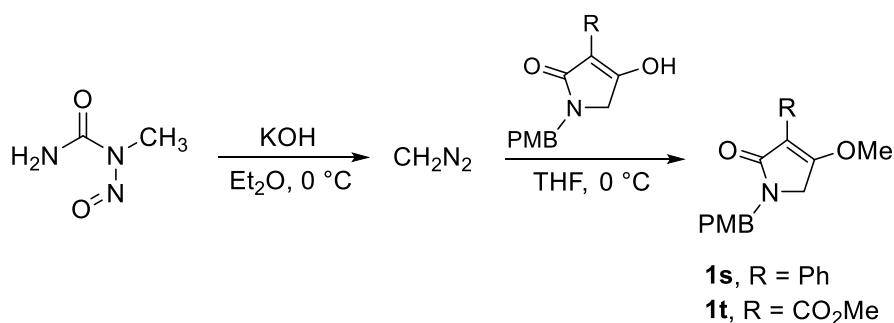
Compound **1q** (0.83 g, 73%) was prepared according to the general procedure A4 from methyl *N*-(4-methoxybenzyl)alaninate (0.87 g, 3.9 mmol), monomethyl malonate (0.46 g, 3.9 mmol), DCC (0.81 g, 3.9 mmol), DMAP (0.024 g, 0.2 mmol), sodium (0.09 g, 3.9 mmol) and MeOH (3 mL) as a colorless solid. Mp: 112–117 °C (acetone/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.84–3.95 (m, 4H), 4.01 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 11.12 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 15.0, 42.3, 52.1, 53.9, 55.2, 98.0, 114.1, 129.1, 129.3, 159.1, 165.3, 167.9, 187.5. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₇NNaO₅⁺ 314.0999, found 314.1000.

Synthesis of methyl 4-hydroxy-2-oxo-1-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate (1o)



Compound **1o** (833 mg, 41%) was prepared according to an analogous literature procedure [88] from amide [87], prepared from methylmalonyl chloride [158] (4.0 g, 29.5 mmol), *N*-phenylglycinate [159] (1.44 g, 8.7 mmol) and Et₃N (2.2 g, 21.8 mmol) as a colorless solid. Mp: 212–215 °C (acetone/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.68 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 49.7, 50.5, 98.1, 118.5, 122.8, 128.7, 139.2, 162.1, 166.3, 178.9. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₂H₁₁NNaO₄⁺ 256.0580, found 256.0583.

General procedure A5 for the preparation of tetramic acids 1s,t



Compounds **1s,t** were prepared according to the literature procedure [90]. An aqueous solution of KOH (1.15 g in 1.8 mL water) was diluted with Et₂O (8 mL) and to this stirred mixture *N*-methyl-*N*-nitroso-urea (0.7 g, 6.8 mmol) was added portionwise at 0 °C. The organic layer was separated, dried over KOH pellets and added dropwise to a solution of tetramic acid (1 mmol) in dry THF (25 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature, the solvent and an excess of diazomethane were removed in vacuum. Column chromatographic purification afforded pure methylated tetramic acid.

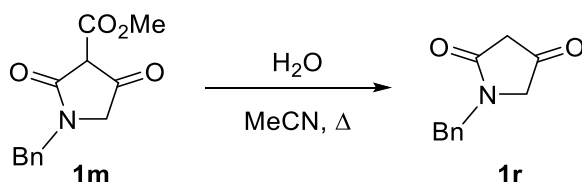
4-Methoxy-1-(4-methoxybenzyl)-3-phenyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (**1s**)

Compound **1s** was prepared according to the general procedure A5 as a pale yellow oil (200 mg, 65%) using column chromatography for purification (SiO₂, EtOAc–C₆H₆ 1 : 7). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.82 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.87–6.92 (m, 2H), 7.22–7.27 (m, 3H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.94–7.98 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆), δ, ppm: 45.2, 47.0, 55.5, 57.6, 107.0, 114.8, 127.0, 128.3, 128.5, 130.1, 131.0, 133.0, 160.0, 168.8, 171.3. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₀NO₃⁺ 310.1438, found 310.1439.

Methyl 4-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (**1t**)

Compound **1t** was prepared according to the general procedure A5 as a pale yellow oil (137 mg, 47%) using column chromatography for purification (SiO₂, EtOAc–hexane, 1 : 1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 44.8, 47.1, 51.6, 55.2, 58.5, 101.9, 114.2, 128.7, 129.4, 159.2, 162.3, 167.4, 176.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₈NO₅⁺ 292.1179, found 292.1190.

Synthesis of 1-benzylpyrrolidine-2,4-dione (**1r**)

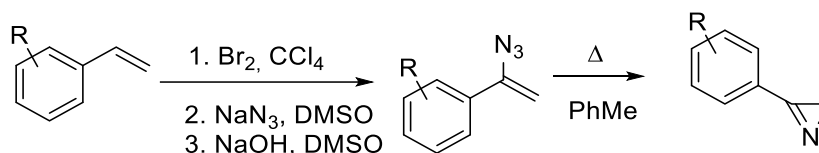


Compound **1r** was prepared according to the literature procedure [89]. A solution of tetramic acid **1m** (1.0 g, 4 mmol) in 100 mL aqueous acetonitrile (1V H₂O : 20V MeCN) was refluxed for 8 h. After removing the solvent and chromatographic separation, the resulting mixture on silica

gel (EtOAc : petroleum ether 1 : 3) give **1r** as a yellow oil (420 mg, 55%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 3.12 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.28–7.40 (m, 5H). Spectral data are in agreement with literature [89].

5.1.2 Synthesis of azirines **2**

General procedure A6 for the preparation of azirines **2a-j**

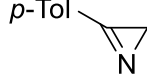


2a R = 4-Me, **2b** R = H, **2c** R = 2-MeO, **2d** R = 4-MeO, **2e** R = 4-Cl,
2f R = 2-Br, **2g** R = 3-Br, **2h** R = 2-NO₂, **2i** R = 4-NO₂, **2j** R = 3,4-(MeO)₂

Monosubstituted 3-arylazirines **2a-j** were prepared by thermolysis of vinylazides synthesized from the corresponding styrenes (0.1 mol) [126]. All substituted styrenes were prepared from the corresponding substituted benzaldehydes by the Wittig reaction [160].

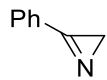
3-(4-Methylphenyl)-2*H*-azirine (**2a**)

Compound **2a** was prepared according to the general procedure A6. Colorless oil (7.2 g, 55%).

 Bp: 88–89 °C (6.8 torr) (lit. bp: 74.8–76.3 °C (5 torr) [126]). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 1.74 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). Spectral data are in agreement with literature [126].

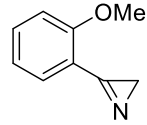
3-Phenyl-2*H*-azirine (**2b**)

Compound **2b** was prepared according to the general procedure A6. Colorless oil (7.0 g, 60%).

 Bp: 58–59 °C (2.8 torr). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 1.81 (s, 2H), 7.55–7.61 (m, 3H), 7.91–7.93 (m, 2H). Spectral data are in agreement with literature [126].

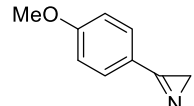
3-(2-Methoxyphenyl)-2*H*-azirine (**2c**)

Compound **2c** was prepared according to the general procedure A6. Colorless oil (7.5 g, 51%).

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 1.64 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 7.5$ and 0.7 Hz, 1H), 7.53–7.58 (m, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.5$ and 1.7 Hz, 1H). Spectral data are in agreement with literature [40].

3-(4-Methoxyphenyl)-2*H*-azirine (**2d**)

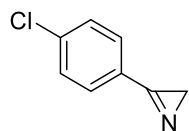
Compound **2d** was prepared according to the general procedure A6. Colorless oil (7.9 g, 54%).

 Bp: 101–102 °C (2.8 torr). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 1.76 (s, 2H),

3.92 (s, 3H), 7.07–7.09 (m, 2H), 7.86–7.88 (m, 2H). Spectral data are in agreement with literature [126].

3-(4-Chlorophenyl)-2*H*-azirine (2e)

Compound **2e** was prepared according to the general procedure A6. Colorless solid (9.1 g, 60%).

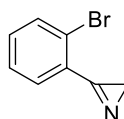


Mp: 42–43 °C (hexane) (lit. mp: 42.5–44.5 °C [126]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.81 (s, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H).

Spectral data are in agreement with literature [126].

3-(2-Bromophenyl)-2*H*-azirine (2f)

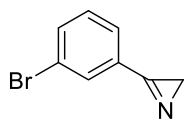
Compound **2f** was prepared according to the general procedure A6. Yellow solid (8.8 g, 45%).



Mp: 35–37 °C (hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.92 (s, 2H), 7.46 (td, *J* = 7.6 and 1.8 Hz, 1H), 7.53 (td, *J* = 7.5 and 1.2 Hz, 1H), 7.74–7.80 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.6 and 1.8 Hz, 1H). Spectral data are in agreement with literature [161].

3-(3-Bromophenyl)-2*H*-azirine (2g)

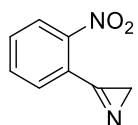
Compound **2g** was prepared according to the general procedure A6. Colorless oil (7.8 g, 40%).



Bp: 75–77 °C (0.2 torr). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.82 (s, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.83–7.85 (m, 1H), 8.04 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 20.1, 123.0, 127.4, 127.8, 130.6, 132.3, 135.7, 165.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₈H₆⁷⁹BrNNa⁺ 219.9576, found 219.9578.

3-(2-Nitrophenyl)-2*H*-azirine (2h)

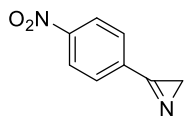
Compound **2h** was prepared according to the general procedure A6. Yellow solid (5.7 g, 35%).



Mp: 37–38 °C (hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.02 (s, 2H), 7.78 (td, *J* = 7.8 and 1.6 Hz, 1H), 7.84 (td, *J* = 7.5 and 1.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 7.6 and 1.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.0 and 1.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 24.0, 121.5, 124.7, 130.0, 132.9, 133.6, 148.2, 165.7. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₈H₆N₂O₂Na⁺ 185.0321, found 185.0324.

3-(4-Nitrophenyl)-2*H*-azirine (2i)

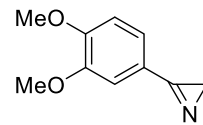
Compound **2i** was prepared according to the general procedure A6. Pale yellow solid (6.5 g, 40%).



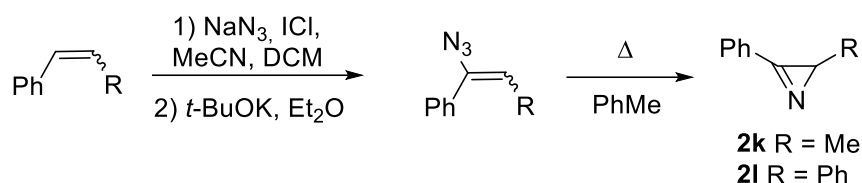
Mp: 103–104 °C (hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.95 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). Spectral data are in agreement with literature [127].

3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2*H*-azirine (**2j**)

Compound **2j** was prepared according to the general procedure A6. Colorless solid (7.6 g, 43%).

 Mp: 60–61 °C (hexane). Bp: 115–117 °C (0.2 torr). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.76 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 and 1.8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 19.7, 56.0 (2C), 110.7, 110.9, 118.2, 124.3, 149.4, 152.9, 146.7. HRMS-ESI: [M+Na]⁺calcd for C₁₀H₁₁NO₂Na⁺ 200.0682, found 201.0716.

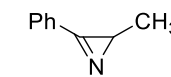
General procedure A7 for the preparation of azirines **2k,l**



Azirines **2k,l** were prepared by thermolysis of vinylazides synthesized from the corresponding styrenes (0.1 mol) [127].

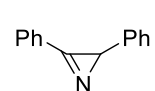
2-Methyl-3-phenyl-2*H*-azirine (**2k**)

Compound **2k** was prepared according to the general procedure A7. Colorless oil (7.9 g, 60%).

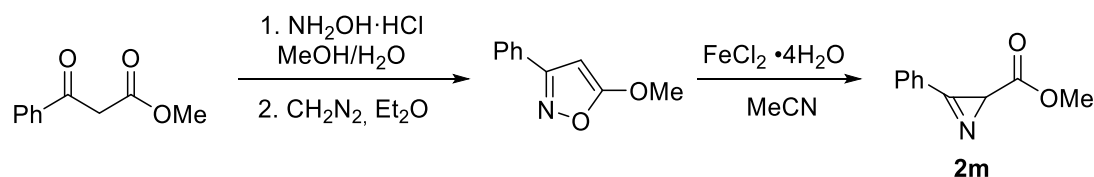
 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.33 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.57–7.59 (m, 2H), 7.87–7.90 (m, 2H). Spectral data are in agreement with literature [127].

2,3-Diphenyl-2*H*-azirine (**2l**)

Compound **2l** was prepared according to the general procedure A7. Colorless solid (10.0 g,

 52%). Mp: 59–61 °C (hexane) (lit. mp: 60–62 °C [162]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.35 (s, 1H), 7.17–7.19 (m, 2H), 7.26–7.33 (m, 3H), 7.56–7.63 (m, 3H), 7.93–7.95 (m, 2H). Spectral data are in agreement with literature [127].

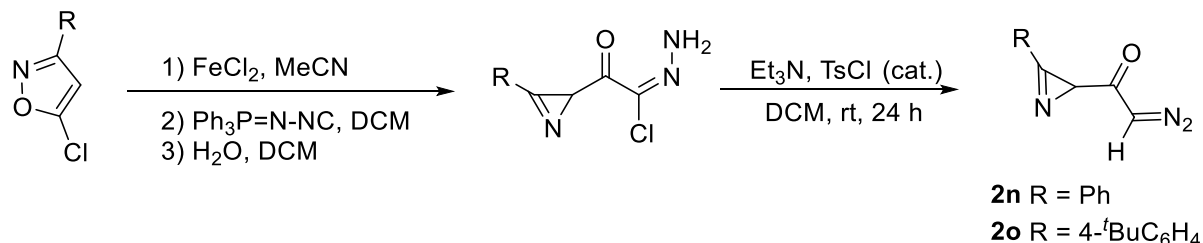
Synthesis of methyl 3-phenyl-2*H*-azirine-2-carboxylate (**2m**)



Azirine **2m** was prepared in three steps from benzoyl acetate (8.9 g, 0.05 mol) according to the literature procedure [128]. Colorless solid (5.4 g, 62%). Mp: 44–46 °C (hexane) (lit. mp: 44–

46 °C [128]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.89 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 7.59–7.63 (m, 2H), 7.66–7.68 (m, 1H), 7.91–7.93 (m, 2H). Spectral data are in agreement with literature [128].

General procedure A8 for the preparation of azirines **2n,o**



Step 1. Anhydrous FeCl₂ (0.2 equiv, 140 mg) was added to a solution of 5-chloroisoxazole (5.6 mmol) [130] in dry acetonitrile (50 mL) under Ar atmosphere. The mixture was stirred at rt for 1.5 h, the solvent was evaporated and dry diethyl ether (50 mL) was added to the residue. The resulting mixture was filtered through celite and the solvent was evaporated. The residue was dissolved in dry CH₂Cl₂ (100 mL) and *N*-isocyanotriphenyliminophosphorane (1.69 g, 5.6 mmol) was added. The solution was stirred at rt for 12 h, then water (3.5 mL) was added and the resulting mixture was stirred at rt for 12 h. The organic layer was separated and dried over NaSO₄. After filtration and concentration in vacuum the crude product, containing besides 2-(3-aryl-2*H*-azirin-2-yl)-2-oxoacetohydrazonoyl chloride Ph₃PO and a small amount of 2-diazo-1-(3-aryl-2*H*-azirin-2-yl)ethan-1-one, can be used in the next step of the preparation of 2-(diazomethylcarbonyl)-2*H*-azirine **2n,o** without any purification, that does not reduce yield of the reaction. Flash column chromatography on silica gel (EtOAc/hexane/CHCl₃, 1 : 2 : 3) can be used for the purification of acetohydrazonoyl chloride.

2-Oxo-2-(3-phenyl-2*H*-azirin-2-yl)acetohydrazonoyl chloride

Light brown oil (864 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.98 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 7.53–7.57 (m, 2H), 7.60–7.64 (m, 1H), 7.84–7.87 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 32.9, 122.1, 127.2, 129.2, 130.5, 133.8, 157.2, 187.7. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₈ClN₃NaO⁺, 244.0248; found 244.0251.

2-(3-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-2*H*-azirin-2-yl)-2-oxoacetohydrazonoyl chloride

Light brown oil (849 mg, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.35 (s, 9H), 3.95 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 30.9, 32.7, 35.2, 119.2, 126.2, 127.1, 130.4,

156.7, 157.8, 187.8. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{14}H_{17}ClN_3O^+$, 278.1055; found, 278.1051.

Step 2. *p*-Toluenesulfonyl chloride (149 mg, 0.78 mmol) was added to a mixture of 2-(3-aryl-2*H*-azirin-2-yl)-2-oxoacetohydrazonoyl chloride (3.92 mmol), dry CH_2Cl_2 (50 mL) and Et_3N (396 mg, 3.92 mmol), the solution was stirred at rt for 24h and then concentrated to dryness. The residue was purified by column chromatography on silica gel ($EtOAc/hexane/CHCl_3$, 1 : 2 : 3) to give 2-(diazomethylcarbonyl)-2*H*-azirine. 2-(Diazomethylcarbonyl)-2*H*-azirines **2n,o** was crystallized from a mixture of hexane/ Et_2O .

2-Diazo-1-(3-phenyl-2*H*-azirin-2-yl)ethan-1-one (**2n**)

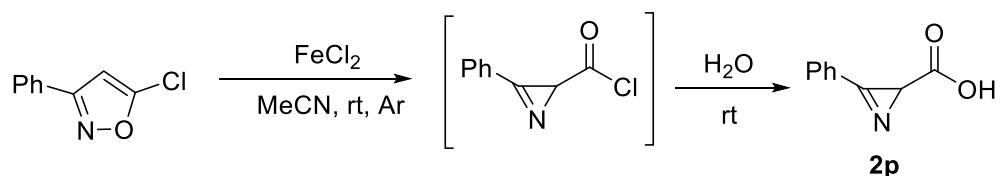
Pale yellow solid (398 mg, 55%). Mp: 54–55 °C ($Et_2O/hexane$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 2.92 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.59–7.63 (m, 2H), 7.66–7.70 (m, 1H), 7.90–7.92 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 36.3, 52.9, 122.3, 129.4, 130.5, 134.2, 160.3, 192.3. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{10}H_8N_3O^+$ 186.0662, found 186.0670.

1-(3-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-2*H*-azirin-2-yl)-2-diazoethan-1-one (**2o**)

Light brown oil (450 mg, 61%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 1.37 (s, 9H), 2.87 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 30.9, 35.3, 36.1, 52.6, 119.3, 126.4, 130.3, 158.3, 159.6, 192.6. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{14}H_{15}N_3NaO^+$ 264.1107, found 264.1115.

Azirines **2r–y** data are available in the article [18].

Synthesis of 3-phenyl-2*H*-azirine-2-carboxylic acid (**2p**)

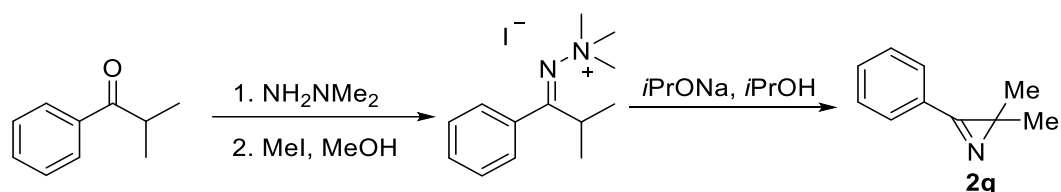


Anhydrous $FeCl_2$ (50 mg, 0.2 equiv) was added to a solution of 5-chloroisoxazole (358 mg, 2 mmol) [130] in dry acetonitrile (25 mL) under Ar atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 h until 5-chloroisoxazole was consumed (monitoring by TLC). Water (25 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. The 2*H*-azirine-2-carboxylic acid was extracted with $EtOAc$ (3×25 mL), washed with water (25 mL), brine (10 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue

was washed with hexane–Et₂O mixture (10 : 1) to give 2*H*-azirine-2-carboxylic acid **2p**. Pale yellow solid (315 mg, 98%). Mp: 105–107 °C (Et₂O/hexane, dec.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.87 (s, 1H), 7.58–7.62 (m, 2H), 7.65–7.69 (m, 1H), 7.90–7.92 (m, 2H), 11.06 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 29.1, 121.7, 129.4, 130.6, 134.1, 157.7, 178.1. Spectral data are in agreement with literature [132].

Azirines **2z,za–zr** data are available in the article [130].

Synthesis of 2,2-dimethyl-3-phenyl-2*H*-azirine (**2q**)

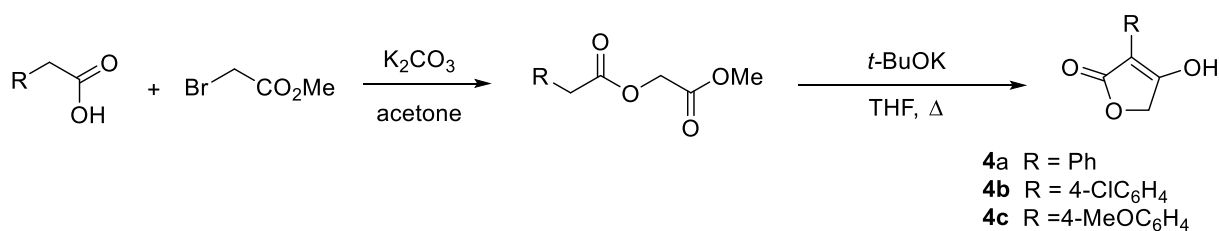


Azirine **2q** was obtained in three steps from isobutyrophenone (14.8 g, 0.1 mol) [129]. Colorless oil (5.9 g, 41%). Bp: 86–87 °C (10 torr). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.44 (s, 6H), 7.54–7.59 (m, 3H), 7.82–7.84 (m, 2H). Spectral data are in agreement with literature [129].

5.1.3 Synthesis of enols 4–8

General procedure A9 for the preparation of tetronic acids 4a–c

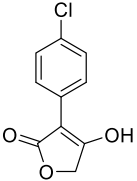
Compounds **4a–c** were prepared according to an analogous literature procedure [91] from arylacetic acids or potassium salt of monomethylmalonic acid [154], methyl bromoacetate, anhydrous potassium carbonate, *t*BuOK.



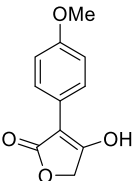
4-Hydroxy-3-phenylfuran-2(5*H*)-one (**4a**)

Compound **4a** (475 mg, 45%) was prepared according to the general procedure A9 from phenylacetic acid (0.82 g, 6 mmol), K₂CO₃ (1.24 g, 9 mmol), methyl bromoacetate (1 g, 6.6 mmol) and *t*BuOK (1.34 g, 12 mmol) as a colorless solid. Mp: 254–256 °C (acetone) (lit. mp: 253 °C [94]). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 4.78 (s, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.91–7.93 (m, 2H), 12.79 (br. s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [94].

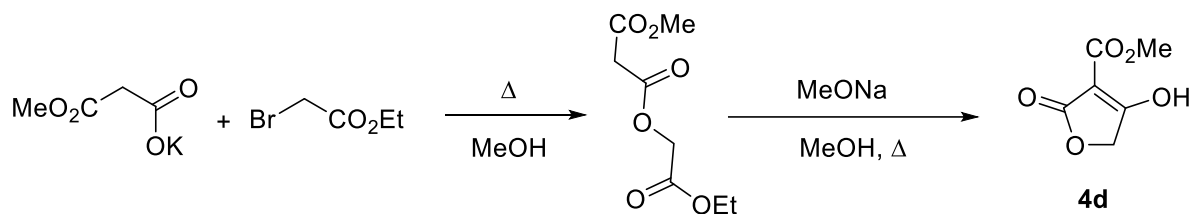
3-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxyfuran-2(5H)-one (4b)

Compound **4b** (516 mg, 41%) was prepared according to the general procedure A9 from 4-chlorophenylacetic acid (1.02 g, 6 mmol), K₂CO₃ (1.24 g, 9 mmol), methyl bromoacetate (1 g, 6.6 mmol) and *t*BuOK (1.34 g, 12 mmol) as a colorless solid.  Mp: 274–275 °C (acetone) (lit. mp: 275 °C [94]). ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆), δ, ppm: 4.82 (s, 2H), 7.41–7.44 (m, 2H), 8.05–8.08 (m, 2H), 11.41 (br. s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [94].

4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one (4c)

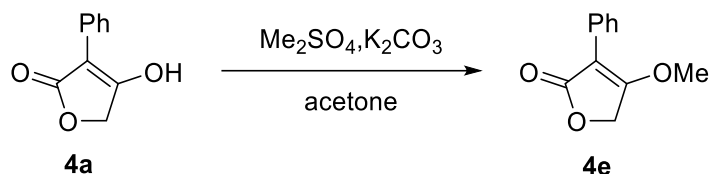
Compound **4c** (618 mg, 50%) was prepared according to the general procedure A9 from 4-methoxyphenylacetic acid (0.99 g, 6 mmol), K₂CO₃ (1.24 g, 9 mmol), methyl bromoacetate (1 g, 6.6 mmol) and *t*BuOK (1.34 g, 12 mmol) as a colorless solid.  Mp: 227–228 °C (acetone) (lit. mp: 228 °C [94]). ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆), δ, ppm: 3.82 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 10.92 (br. s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [94].

Synthesis of methyl 4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carboxylate (4d)



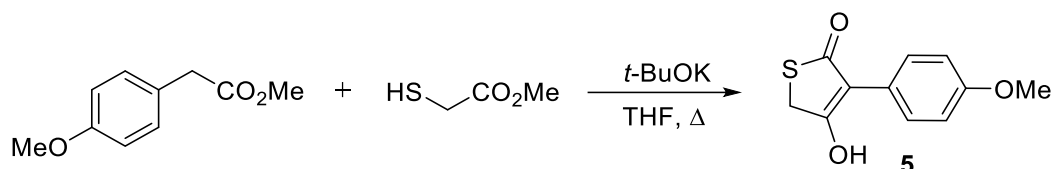
A mixture of ethyl bromoacetate (1.52 g, 10 mmol) and potassium salt of monomethylmalonic acid (1.56 g, 10 mmol) in 12 mL MeOH was refluxed for 3 h. The resulting suspension was filtered through celite and the solvent was removed under reduced pressure. To the residue 15 mL Et₂O was added. After filtration and removal of the solvent, 2-methoxy-2-oxoethyl methylmalonate was obtained, which was used without further purification. The resulting ether was cyclized according to the literature procedure [92]. Colorless solid (48 mg, 5%). Mp: 162–163 °C (lit. mp: 162–163 °C [92]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.98 (s, 3H), 4.82 (s, 2H). Spectral data are in agreement with literature [92].

Synthesis of 4-methoxy-3-phenylfuran-2(5H)-one (4e)



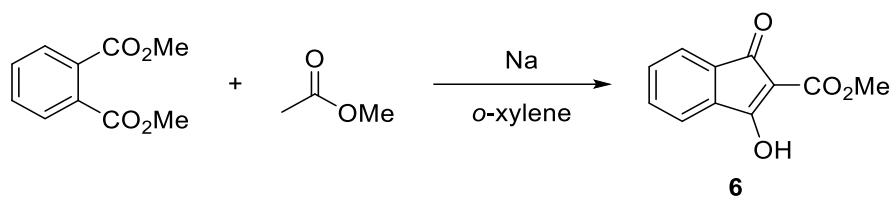
Compound **4e** (0.77 g, 71%) was prepared according to the literature procedure [93] from tetramic acid **4a** (1 g, 5.7 mmol), dimethyl sulfate (0.8 g, 6.8 mmol) and K_2CO_3 (1.1 g, 8 mmol) as a colorless solid. Mp: 123–124 °C (lit. mp: 123–124 °C [163]). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 3.99 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 7.30–7.33 (m, 1H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.85–7.87 (m, 2H). Spectral data are in agreement with literature [163].

Synthesis of 4-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)thiophen-2(5H)-one (5)



Compound **5** (400 mg, 25%) was prepared according to the literature procedure [94], from methyl thioglycolate (0.92 g, 8.7 mmol), methyl 2-(4-methoxyphenyl)acetate (1.3 g, 7.2 mmol) and *t*BuOK (1.78 g, 15.9 mmol) as a grey solid. Mp: 233–234 °C (MeOH). 1H NMR (400 MHz, acetone- d_6), δ , ppm: 3.82 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 6.92–6.96 (m, 2H), 7.55–7.59 (m, 2H). Spectral data are in agreement with literature [94].

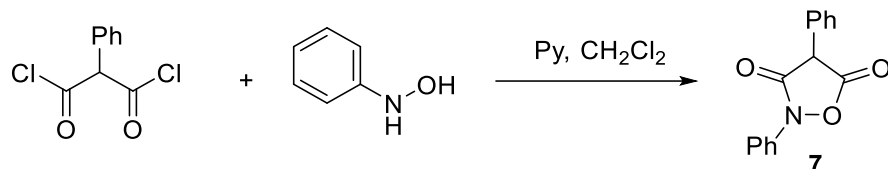
Synthesis of methyl 3-hydroxy-1-oxo-1H-indene-2-carboxylate (6)



Compound **6** was prepared according to the literature procedure [95]. Sodium salt of enol **6** was obtained from methyl acetate (50 mL), dimethyl phthalate (21.3 g, 0.11 mmol), sodium (5.0 g, 0.21 mmol). The salt was dissolved in water, acidified with concentrated HCl to pH 2. After filtration and drying under reduced pressure obtained 9 g (40%) of enol **6** as a yellow solid. Mp: 128–130 °C (H_2O). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) enol : ketone = 5 : 1; enol form, δ , ppm: 3.97 (s, 3H), 7.55–7.66 (m, 4H), 11.60 (br. s, 1H); keto form, δ , ppm: 3.81 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 7.90–7.93 (m, 2H), 8.06–8.09 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), enol form, δ , ppm: 52.0, 99.4,

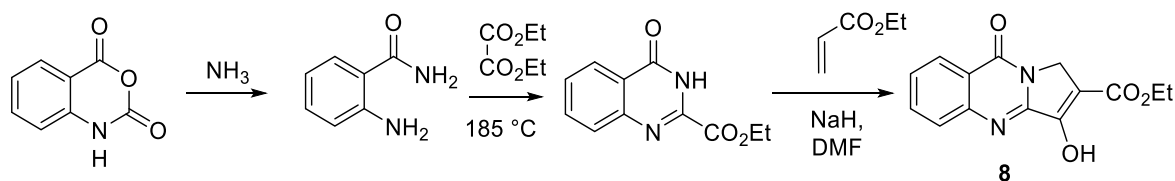
121.1, 122.5, 132.7, 133.6, 133.8, 135.0, 168.6, 186.8, 189.0; keto form, δ , ppm: 53.1, 60.3, 124.0, 136.1, 142.8, 164.4, 192.0. HRMS–ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{11}H_8NaO_4^+$ 227.0315, found 227.0321.

Synthesis of 2,4-diphenylisoxazolidine-3,5-dione (7) [96]



To a solution in CH_2Cl_2 of phenylmalonyl dichloride obtained from phenylmalonic acid (526 mg, 3 mmol) and oxalyl chloride (1.1 g, 9 mmol), a solution of *N*-phenylhydroxylamine (0.821 g, 7.5 mmol) and pyridine (1.2 g, 15 mmol) was added. After stirring for 18 h at room temperature, most of the solvent was removed and a 5M HCl solution was added. The formed precipitate was filtered off and recrystallized from MeOH to give 37 mg (5%) of enol **7** as a light brown solid. Mp: 107–108 °C (MeOH) (lit. mp: 108–109 °C [96]). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$), δ , ppm: 5.82 (br. s, 1H), 6.84–6.87 (m, 1H), 6.99–7.03 (m, 1H), 7.14–7.18 (m, 2H), 7.29–7.33 (m, 2H), 7.51–7.54 (m, 2H), 8.13–8.15 (m, 2H) [164]. HRMS–ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{15}H_{11}NO_3Na^+$ 276.0631, found 276.0632.

Synthesis of ethyl 3-hydroxy-9-oxo-1,9-dihydropyrrolo[2,1-*b*]quinazoline-2-carboxylate (8)

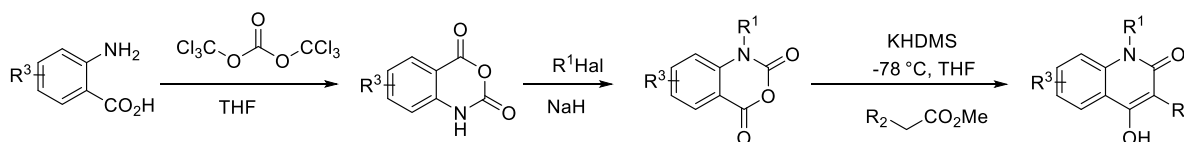


Compound **8** was obtained from anthranilic acid amide in two steps: by condensation with diethyl oxalate [165], and then by reaction with ethyl acrylate [97]. The yield in two steps was 5%. Colorless solid. Mp: 167–169 °C (MeOH). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$), δ , ppm: 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.59–7.62 (m, 1H), 7.82–7.84 (m, 1H), 7.88–7.91 (m, 1H), 8.24–8.26 (m, 1H), 11.98 (br. s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [166].

5.1.4 Synthesis of 4-hydroxyquinolinones 9

General procedure A10 for the preparation of enols 9a–l

Compounds **9a–l** were prepared according to the literature procedure [98] from isatoic anhydrides obtained from anthranilic acids and triphosgene [167] followed by alkylation [168].



- 9a** R¹ = Me, R² = 4-MeOC₆H₄, R³ = H
9b R¹ = Me, R² = 4-MeC₆H₄, R³ = H
9c R¹ = Me, R² = 4-ClC₆H₄, R³ = H
9d R¹ = Me, R² = 4-FC₆H₄, R³ = H
9e R¹ = Me, R² = 4-NO₂C₆H₄, R³ = H
9f R¹ = Me, R² = Ph, R³ = H
9g R¹ = Me, R² = Ph, R³ = 5-Cl
9h R¹ = Me, R² = Ph, R³ = 6-Cl
9i R¹ = Me, R² = Ph, R³ = 7-Cl
9j R¹ = Me, R² = Ph, R³ = 8-Cl
9k R¹ = Me, R² = 2-thienyl, R³ = H
9l R¹ = Bn, R² = Ph, R³ = H

4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1-methylquinolin-2(1H)-one (**9a**)

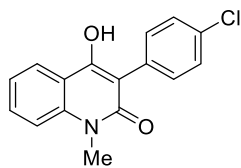
Compound **9a** (1.07 g, 76%) was prepared according to the general procedure A10 from *N*-methylisatoic anhydride (0.89 g, 5 mmol), methyl 4-methoxyphenylacetate (0.90 g, 5 mmol) and KHDMS (1.99 g, 10 mmol) as a colorless solid. Mp: 167–169 °C (MeOH) (lit. mp: 168–170 °C [99]). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 3.60 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.25–7.29 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61–7.65 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 9.89 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 29.7, 55.5, 112.4, 113.8, 114.8, 116.8, 121.7, 124.0, 126.1, 131.3, 132.8, 139.3, 156.4, 158.8, 162.6. Spectral data are in agreement with literature [99].

4-Hydroxy-1-methyl-3-(4-methylphenyl)quinolin-2(1H)-one (**9b**)

Compound **9b** (1.09 g, 82%) was prepared according to the general procedure A10 from *N*-methylisatoic anhydride (0.89 g, 5 mmol), methyl 4-methylphenylacetate (0.82 g, 5 mmol) and KHDMS (1.99 g, 10 mmol) as a colorless solid. Mp: 204–205 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 2.35 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 7.20–7.29 (m, 5H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61–7.65 (m, 1H), 8.02–8.04 (m, 1H), 9.92 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 21.4, 29.7, 112.6, 114.8, 116.8, 121.7, 124.0, 128.9, 131.1, 131.3, 131.5, 136.5, 139.3, 156.5, 162.5. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₆NO₂⁺ 266.1176, found 216.1187.

3-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxy-1-methylquinolin-2(1H)-one (9c)

Compound **9c** (1.24 g, 87%) was prepared according to the general procedure A10 from *N*-

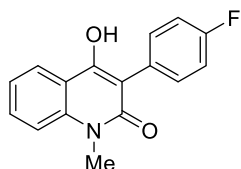


methylisatoic anhydride (0.89 g, 5 mmol), methyl 4-chlorophenylacetate (0.92 g, 5 mmol) and KHDMS (1.99 g, 10 mmol) as a colorless solid. Mp: 279–281 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 3.60 (s, 3H),

7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 10.21 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 29.7, 111.5, 114.9, 116.7, 121.9, 124.1, 128.2, 131.6, 132.1, 133.1, 133.5, 139.5, 156.9, 162.2. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₃³⁵ClNO₂⁺ 286.0629, found 286.0639.

3-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxy-1-methylquinolin-2(1H)-one (9d)

Compound **9d** (0.89 g, 66%) was prepared according to the general procedure A10 from *N*-

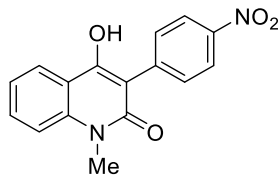


methylisatoic anhydride (0.89 g, 5 mmol), methyl 4-fluorophenylacetate (0.84 g, 5 mmol) and KHDMS (1.99 g, 10 mmol) as a colorless solid. Mp: 288–290 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 3.61 (s, 3H),

7.20–7.24 (m, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36–7.39 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 10.11 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 29.7, 111.7, 114.9, 115.1 (d, *J* = 21.2 Hz), 116.7, 121.8, 124.0, 130.4 (d, *J* = 3.2 Hz), 131.5, 133.6 (d, *J* = 8.1 Hz), 139.4, 156.8, 161.8 (d, *J* = 243.0 Hz), 162.4. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₃FNO₂⁺ 270.0925, found 270.0931.

4-Hydroxy-1-methyl-3-(4-nitrophenyl)quinolin-2(1H)-one (9e)

Compound **9e** (0.77 g, 52%) was prepared according to the general procedure A10 from *N*-

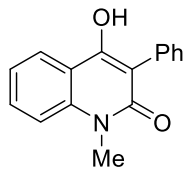


methylisatoic anhydride (0.89 g, 5 mmol), methyl 4-nitrophenylacetate (0.98 g, 5 mmol) and KHDMS (1.99 g, 10 mmol) as a colorless solid. Mp: 339–340 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 3.62 (s,

3H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67–7.71 (m, 3H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 10.61 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 29.3, 110.9, 114.5, 116.4, 121.5, 122.6, 123.9, 131.6, 132.6, 139.5, 141.8, 146.5, 157.3, 161.5. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₃N₂O₄⁺ 297.0870, found 297.0885.

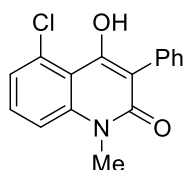
4-Hydroxy-1-methyl-3-phenylquinolin-2(1H)-one (9f)

Compound **9f** (1.0 g, 80%) was prepared according to the general procedure A10 from *N*-methylisatoic anhydride (0.89 g, 5 mmol), methyl phenylacetate (0.75 g, 5 mmol) and KHDMS (1.99 g, 10 mmol) as a colorless solid. Mp: 221–222 °C (MeOH) (lit. mp: 221–223 °C [98]) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.77 (s, 3H), 6.09 (br. s, 1H), 7.28–7.32 (m, 1H), 7.41–7.49 (m, 4H), 7.53–7.57 (m, 2H), 7.63–7.67 (m, 1H), 8.06–8.09 (m, 1H). Spectral data are in agreement with literature [98].



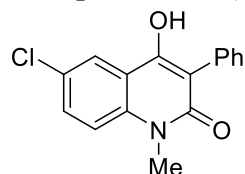
5-Chloro-4-hydroxy-1-methyl-3-phenylquinolin-2(1H)-one (9g)

Compound **9g** (1.05 g, 74%) was prepared according to the general procedure A10 from *N*-methyl-5-chloroisatoic anhydride (1.06 g, 5 mmol), methyl phenylacetate (0.75 g, 5 mmol) and KHDMS (1.99 g, 10 mmol) as a colorless solid. Mp: 208–209 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 3.61 (s, 3H), 7.31–7.57 (m, 8H), 9.78 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 30.7, 114.3, 114.6, 114.8, 125.7, 127.8, 128.5, 131.1 (2C), 131.7, 133.6, 141.8, 157.0, 161.6. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₃³⁵ClNO₂⁺ 286.0629, found 286.0636.



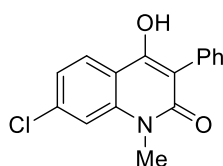
6-Chloro-4-hydroxy-1-methyl-3-phenylquinolin-2(1H)-one (9h)

Compound **9h** (0.97 g, 68%) was prepared according to the general procedure A10 from *N*-methyl-6-chloroisatoic anhydride (1.06 g, 5 mmol), methyl phenylacetate (0.75 g, 5 mmol) and KHDMS (1.99 g, 10 mmol) as a colorless solid. Mp: 265–267 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 3.60 (s, 3H), 7.32–7.36 (m, 3H), 7.40–7.44 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.0 and 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 10.29 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 29.9, 113.8, 117.0, 118.2, 123.1, 126.2, 127.6, 128.2, 131.0, 131.5, 133.8, 138.2, 155.6, 162.2. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₃³⁵ClNO₂⁺ 286.0629, found 286.0640.



7-Chloro-4-hydroxy-1-methyl-3-phenylquinolin-2(1H)-one (9i)

Compound **9i** (1.0 g, 70%) was prepared according to the general procedure A10 from *N*-methyl-7-chloroisatoic anhydride (1.06 g, 5 mmol), methyl phenylacetate (0.75 g, 5 mmol) and KHDMS (1.99 g, 10 mmol) as a colorless solid. Mp: 230–231 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 3.58 (s, 3H), 7.29–7.35 (m, 4H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 10.22 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 29.9, 113.0, 114.5, 115.7, 121.8, 125.9, 127.6, 128.3,



131.6, 133.8, 136.1, 140.4, 156.2, 162.4. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{16}H_{13}^{35}ClNO_2^+$ 286.0629, found 286.0638.

8-Chloro-4-hydroxy-1-methyl-3-phenylquinolin-2(1H)-one (9j)

Compound **9j** (0.87 g, 61%) was prepared according to the general procedure A10 from *N*-methyl-8-chloroisatoic anhydride (1.06 g, 5 mmol), methyl phenylacetate (0.75 g, 5 mmol) and KHDMS (1.99 g, 10 mmol) as a colorless solid. Mp: 238–239 °C (MeOH). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 3.77 (s, 3H), 7.25 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31–7.43 (m, 5H), 7.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 10.32 (br. s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 37.3, 113.0, 119.8, 121.0, 123.1, 123.6, 127.6, 128.3, 131.5, 133.7, 134.4, 137.8, 156.5, 164.2. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{16}H_{12}^{35}ClNNaO_2^+$ 308.0449, found 308.0461.

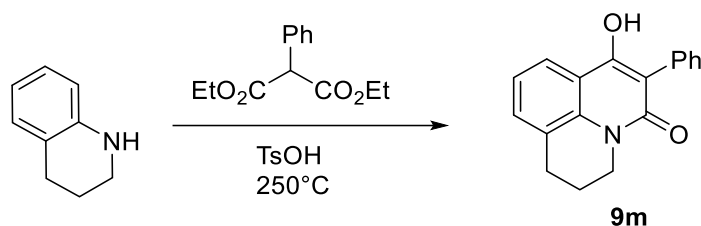
4-Hydroxy-1-methyl-3-(thiophen-2-yl)quinolin-2(1H)-one (9k)

Compound **9k** (0.71 g, 55%) was prepared according to the general procedure A10 from *N*-methylisatoic anhydride (0.89 g, 5 mmol), methyl (thiophen-2-yl)acetate (0.78 g, 5 mmol) and KHDMS (1.99 g, 10 mmol) as a colorless solid. Mp: 175–176 °C (MeOH). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 3.68 (s, 3H), 7.13 (dd, $J = 5.1$ and 3.8 Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 5.2$ and 1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.64–7.68 (m, 1H), 8.01 (dd, $J = 3.7$ and 1.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.1$ and 1.0 Hz, 1H), 11.08 (br. s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 30.1, 107.0, 115.1, 116.4, 121.1, 123.9, 126.2, 126.6, 128.7, 131.5, 135.1, 138.4, 156.4, 161.6. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{14}H_{12}NO_2S^+$ 258.0583, found 258.0595.

1-Benzyl-4-hydroxy-3-phenylquinolin-2(1H)-one (9l)

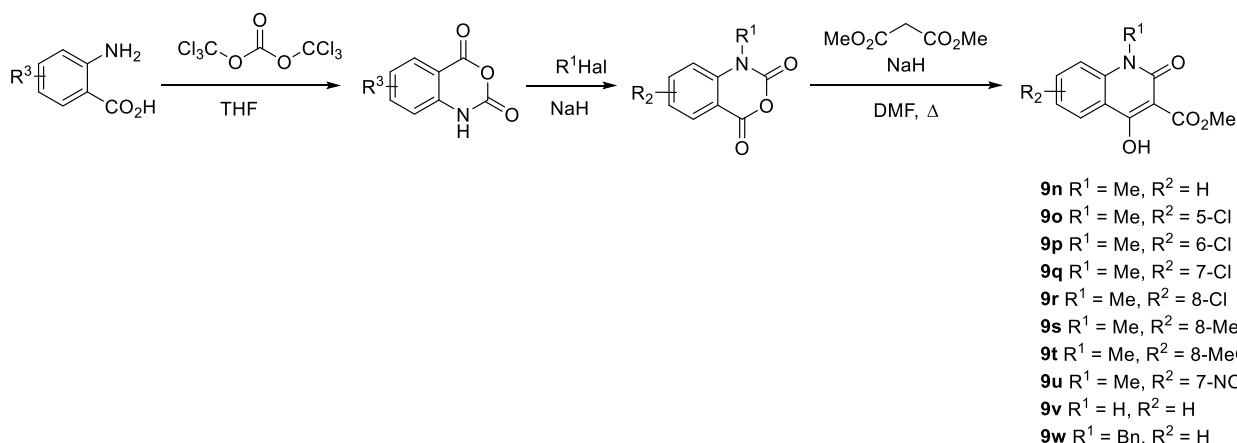
Compound **9l** (1.31 g, 80%) was prepared according to the general procedure A10 from *N*-benzylisatoic anhydride (1.27 g, 5 mmol), methyl phenylacetate (0.75 g, 5 mmol) and KHDMS (1.99 g, 10 mmol) as a colorless solid. Mp: 161–163 °C (MeOH) (lit. mp: 161–163 °C [99]). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 5.52 (s, 2H), 7.21–7.26 (m, 4H), 7.29–7.38 (m, 4H), 7.42–7.43 (m, 4H), 7.50–7.54 (m, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.0$ and 1.1 Hz, 1H), 10.21 (br. s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 45.3, 112.6, 115.3, 117.1, 122.0, 124.2, 127.0, 127.4, 127.5, 128.2, 129.0, 131.4, 131.7, 134.1, 137.8, 138.7, 157.0, 162.7. Spectral data are in agreement with literature [99].

Synthesis of 7-hydroxy-6-phenyl-2,3-dihydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinolin-5-one (**9m**)



Compound **9m** (2.2 g, 37%) was prepared according to the literature procedure [99] from diethyl 2-phenylmalonate (5.00 g, 21.2 mmol), 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (2.82 g, 21.2 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (0.38 mg, 2.2 mmol) as a colorless solid. Mp: 189–191 °C (MeOH) (lit. mp: 190–192 °C [99]). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.00–2.03 (m, 2H), 2.94–2.97 (m, 2H), 4.02–4.05 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31–7.43 (m, 6H), 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 9.94 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [99].

General procedure A11 for the preparation of enols **9n-w**



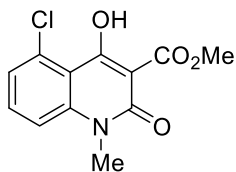
Compounds **9n–w** were prepared according to the literature procedure [100] from isatoic anhydrides, obtained from anthranilic acids and triphosgene [167] followed by alkylation [168], dimethyl malonate and NaH.

Methyl 4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate (**9n**)

Compound **9n** (0.41 g, 89%) was prepared according to the general procedure A11 from *N*-methylisatoic anhydride (0.35 g, 2 mmol), dimethyl malonate (2.64 g, 20 mmol) and 60% dispersion NaH in mineral oil (0.08 g, 2 mmol) as a colorless solid. Mp: 164–166 °C (MeOH) (lit. mp: 165–167 °C [169]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.67 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.69–7.73 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 14.08 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [169].

Methyl 5-chloro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate (9o)

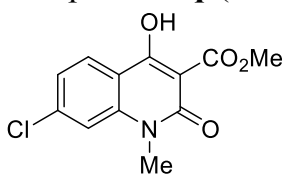
Compound **9o** (0.47 g, 88%) was prepared according to the general procedure A11 from *N*-methyl-5-chloroisatoic anhydride (0.42 g, 2 mmol), dimethyl malonate (2.64 g, 20 mmol) and 60% dispersion NaH in mineral oil (0.08 g, 10 mmol) as a colorless solid. Mp: 158–159 °C (MeOH) (lit. mp: 158.8–159.7 °C [170]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.67 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.26–7.32 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 14.94 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [170].

**Methyl 6-chloro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate (9p)**

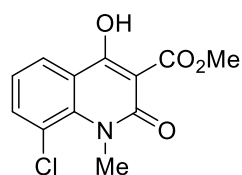
Compound **9p** (0.46 g, 87%) was prepared according to the general procedure A11 from *N*-methyl-6-chloroisatoic anhydride (0.42 g, 2 mmol), dimethyl malonate (2.64 g, 20 mmol) and 60% dispersion NaH in mineral oil (0.08 g, 2 mmol) as a colorless solid. Mp: 206–208 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.64 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.62 (dd, *J* = 9.0 and 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 14.06 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 29.3, 53.1, 98.4, 115.7, 115.8, 125.0, 127.7, 134.4, 139.7, 159.1, 170.4, 172.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₁³⁵ClNO₄⁺ 268.0371, found 268.0382.

Methyl 7-chloro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate (9q)

Compound **9q** (0.45 g, 85%) was prepared according to the general procedure A11 from *N*-methyl-7-chloroisatoic anhydride (0.42 g, 2 mmol), dimethyl malonate (2.64 g, 20 mmol) and 60% dispersion NaH in mineral oil (0.08 g, 2 mmol) as a colorless solid. Mp: 200–202 °C (MeOH) (lit. mp: 201.9–202.5 °C [170]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.60 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 14.07 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 29.2, 53.0, 97.7, 113.2, 114.1, 122.4, 127.0, 140.8, 141.9, 159.3, 171.0, 172.8. Spectral data are in agreement with literature [170].

**Methyl 8-chloro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate (9r)**

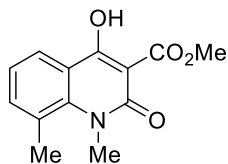
Compound **9r** (0.48 g, 90%) was prepared according to the general procedure A11 from *N*-methyl-8-chloroisatoic anhydride (0.42 g, 2 mmol), dimethyl malonate (2.64 g, 20 mmol) and 60% dispersion NaH in mineral oil (0.08 g, 2 mmol) as a colorless solid. Mp: 140–141 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.87 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.8 and 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* =



8.0 and 1.5 Hz, 1H), 14.04 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 36.7, 53.1, 98.0, 118.4, 120.6, 122.8, 124.6, 137.4, 139.8, 160.8, 170.9, 172.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}^{35}\text{ClNNaO}_4^+$ 290.0191, found 290.0196.

Methyl 4-hydroxy-1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate (**9s**)

Compound **9s** (0.35 g, 70%) was prepared according to the general procedure A11 from 1,8-

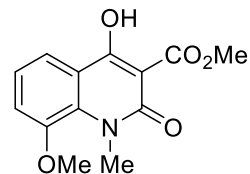


dimethylisatoic anhydride (0.38 g, 2 mmol), dimethyl malonate (2.64 g, 20 mmol) and 60% dispersion NaH in mineral oil (0.08 g, 2 mmol) as a colorless solid. Mp: 145–146 °C (MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 2.65

(s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 13.96 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 23.6, 36.7, 52.8, 97.3, 116.8, 122.3, 123.6, 125.0, 138.5, 142.8, 161.5, 171.8, 172.8. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NNaO}_4^+$ 270.0737, found 270.0744.

Methyl 4-hydroxy-8-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate (**9t**)

Compound **9t** (0.41 mg, 78%) was prepared according to the general procedure A11 from *N*-

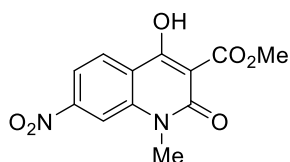


methyl-8-methoxyisatoic anhydride (0.41 g, 2 mmol), dimethyl malonate (2.64 g, 20 mmol) and 60% dispersion NaH in mineral oil (0.08 g, 2 mmol) as a colorless solid. Mp: 134–136 °C (MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3),

δ , ppm: 3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.16–7.17 (m, 2H), 7.79–7.81 (m, 1H), 13.95 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 35.1, 52.9, 56.6, 97.8, 117.0 (2C), 117.7, 122.4, 133.2, 148.2, 160.6, 171.3, 172.9. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NNaO}_5^+$ 286.0686, found 286.0679.

Methyl 4-hydroxy-1-methyl-7-nitro-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate (**9u**)

Compound **9u** (0.39 g, 70%) was prepared according to the general procedure A11 from *N*-

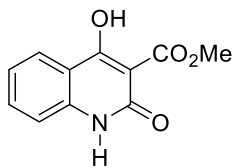


methyl-7-nitroisatoic anhydride (0.44 g, 2 mmol), dimethyl malonate (2.64 g, 20 mmol) and 60% dispersion NaH in mineral oil (0.08 g, 2 mmol) as a colorless solid. Mp: 236–238 °C (MeOH) (lit. mp: 238–239 °C [169]).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 3.63 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 8.03–8.24 (m, 3H). Spectral data are in agreement with literature [169].

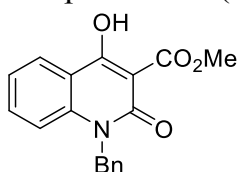
Methyl 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate (**9v**)

Compound **9v** (0.31 g, 71%) was prepared according to the general procedure A11 from isatoic anhydride (0.33 g, 2 mmol), dimethyl malonate (2.64 g, 20 mmol) and 60% dispersion NaH in mineral oil (0.08 g, 2 mmol) as a colorless solid. Mp: 296–298 °C (MeOH) (lit. mp: 298–299 °C [171]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.86 (s, 3H), 7.19–7.23 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60–7.65 (m, 1H), 7.93–7.95 (m, 1H), 11.53 (s, 1H), 13.33 (br. s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [171].



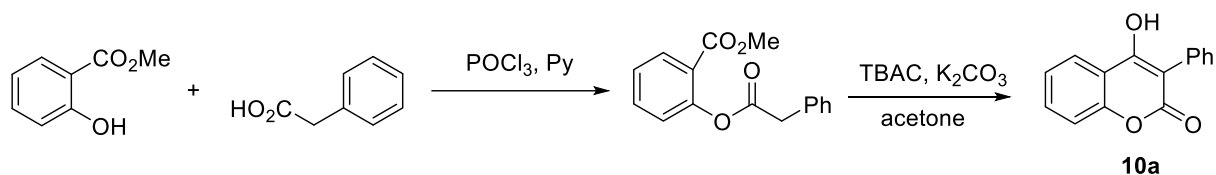
Methyl 1-benzyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate (**9w**)

Compound **9w** (0.42 g, 68%) was prepared according to the general procedure A11 from *N*-benzylisatoic anhydride (0.51 g, 2 mmol), dimethyl malonate (2.64 g, 20 mmol) and 60% dispersion NaH in mineral oil (0.08 g, 2 mmol) as a colorless solid. Mp: 147–149 °C (MeOH) (lit. mp: 149–152 °C [169]). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.89 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.19–7.36 (m, 7H), 7.60–7.64 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 13.18 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 44.9, 52.9, 101.2, 115.2, 115.7, 122.5, 125.2, 126.9, 127.5, 129.1, 134.3, 137.4, 140.3, 159.4, 166.6, 170.1. Spectral data are in agreement with literature [169].



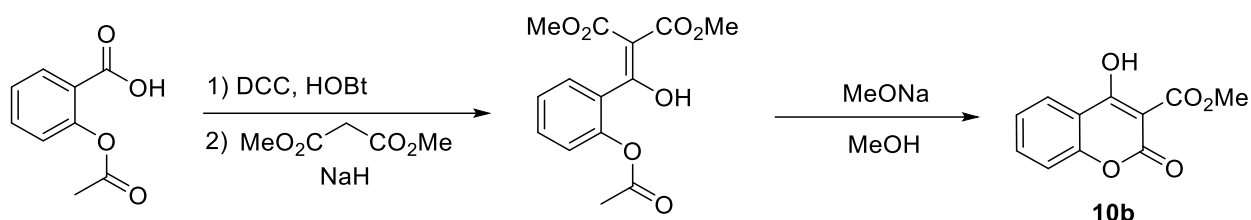
5.1.5 Synthesis of enols 10–14

Synthesis of 4-hydroxy-3-phenyl-2*H*-chromen-2-one (**10a**)



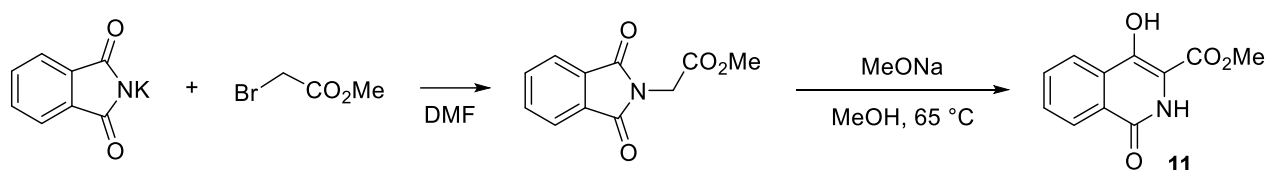
Compound **10a** (0.52 g, 20%) was prepared according to the literature procedure [101] by cyclization of methyl 2-(2-phenylacetoxy)benzoate, obtained from phenylacetic acid (1.50 g, 11 mmol), POCl₃ (1.1 mL, 12 mmol) and methyl salicylate (1.52 g, 10 mmol) [102], as a colorless solid. Mp: 232–233 °C (MeOH) (lit. mp: 232–233 °C [172]). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 7.33–7.45 (m, 7H), 7.64–7.68 (m, 1H), 8.02–8.03 (m, 1H), 11.39 (br. s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [172].

Synthesis of methyl 4-hydroxy-2-oxo-2*H*-chromene-3-carboxylate (**10b**)



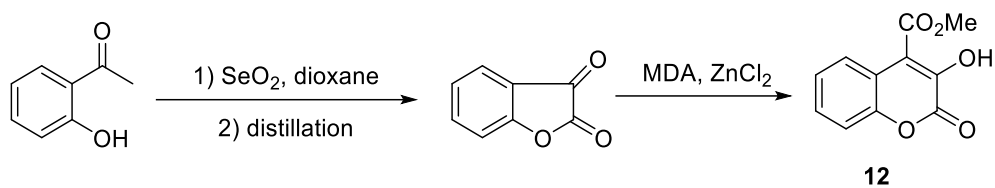
Compound **10b** (1.19 g, 54%) was prepared according to an analogous literature procedure [103] from acetylsalicylic acid (1.9 g, 10 mmol), HOBT (1.35 g, 10 mmol), DCC (2.47 g, 12 mmol), dimethyl malonate (2.3 g, 15.1 mmol), 60% dispersion NaH in mineral oil (0.60 g, 15.1 mmol) and sodium (0.35 g, 15.1 mmol) as a colorless solid. Mp: 139–141 °C (MeOH) (lit. mp: 139–140 °C [103]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 4.06 (s, 3H), 7.32–7.38 (m, 2H), 7.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 14.63 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [103].

Synthesis of methyl 4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydroisoquinoline-3-carboxylate (**11**)



Compound **11** (0.62 g, 52%) was prepared by the Gabriel–Colman rearrangement of amide [104], obtained from potassium phthalimide (1 g, 5.4 mmol) and methyl bromoacetate (0.91 g, 6 mmol) [105], as a colorless solid. Mp: 218–219 °C (MeOH) (lit. mp: 217–219 °C [173]). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.91 (s, 3H), 7.75–7.79 (m, 1H), 7.87–7.91 (m, 1H), 8.09–8.11 (m, 1H), 8.27–8.29 (m, 1H), 10.40 (br. s, 1H), 10.54 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, T = 80 °C), δ, ppm: 52.5, 108.1, 122.7, 126.8, 128.6, 130.0, 130.6, 132.2, 144.2, 157.7, 164.5. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₉NNaO₄⁺ 242.0424, found 242.0433.

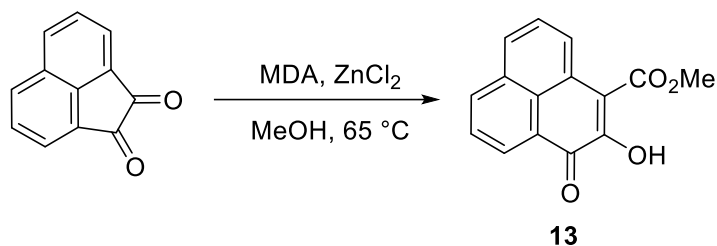
Synthesis of methyl 3-hydroxy-2-oxo-2*H*-chromene-4-carboxylate (**12**)



Compound **12** was prepared according to the literature procedure [107] from coumarandione (3 g, 20.3 mmol), obtained from *o*-hydroxyacetophenone [106], and methyl diazoacetate (10 mL) under catalysis by anhydrous ZnCl₂ (0.2 g, 1.5 mmol), as a colorless solid. Mp: 140–142 °C

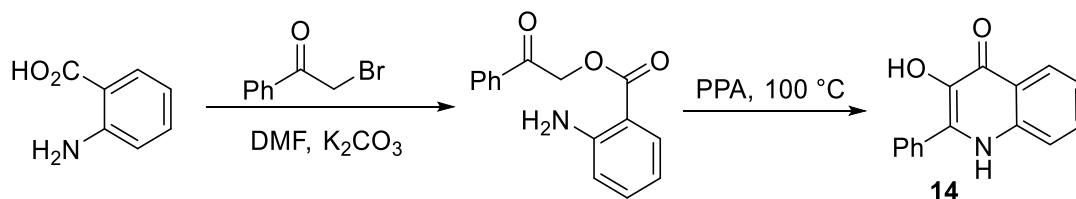
(MeOH). The yield in two steps was 2.7 g (36%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 3.94 (s, 3H), 7.32–7.35 (m, 1H), 7.41–7.48 (m, 3H), 11.14 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 53.2, 116.8, 117.8, 118.3, 124.6, 125.5, 128.8, 140.3, 148.7, 158.7, 165.0. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NaO}_5^+$ 243.0264, found 243.0266.

Synthesis of methyl 2-hydroxy-1-oxo-1*H*-phenalene-3-carboxylate (**13**)



Compound **13** (0.8 g, 10%) was prepared according to the literature procedure [108] from acenaphthoquinone (5.6 g, 30.8 mmol) and methyl diazoacetate (5.2 g, 52.6 mmol) under catalysis by anhydrous ZnCl_2 (5 g, 37.3 mmol) as a colorless solid. Mp: 135–136 °C (MeOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 3.91–3.92 (m, 4H), 7.61–7.63 (m, 2H), 7.88–7.92 (m, 2H), 8.48–8.50 (m, 1H), 8.70 (br. s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 45.6, 52.2, 115.3, 121.4, 126.1, 126.9, 127.4, 127.6, 128.0, 128.6, 132.2, 138.6, 169.1, 185.9, 197.0. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NaO}_4^+$ 277.0471, found 277.0468.

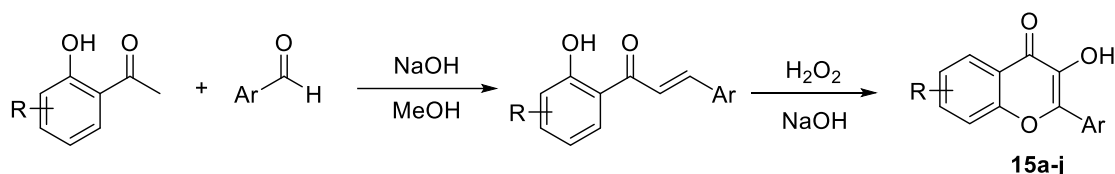
Synthesis of 3-hydroxy-2-phenylquinolin-4(1*H*)-one (**14**)



Compound **14** (1.2 g, 51%) was prepared by cyclization in polyphosphoric acid of an amine [109], obtained from anthranilic acid (1.37 g, 10 mmol), K_2CO_3 (0.98 g, 7 mmol) and phenacyl bromide (1.65 g, 8 mmol) [109], as a colorless solid. Mp: 274–276 °C (MeOH) (lit. mp: 273–275 °C [174]). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.50–7.62 (m, 4H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 11.58 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [174].

5.1.6 Synthesis of 3-hydroxychromen-4-ones **15**

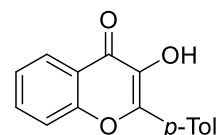
General procedure A12 for the preparation of enols



Compounds **15** were obtained by the Algar-Flynn-Oyamada reaction [110] from chalcone, obtained from benzaldehyde (7 mmol) and *o*-hydroxyacetophenone (7 mmol) [110].

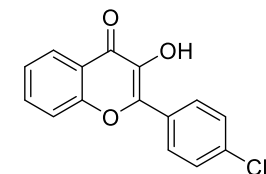
3-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)-4*H*-chromen-4-one (**15a**)

Compound **15a** was prepared according to the general procedure A12. Colorless solid (0.92 g, 52%). Mp: 190–192 °C (MeOH) (lit. mp: 192–194 °C [110]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.47 (s, 3H), 7.04 (br. s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.70–7.74 (m, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.27–8.29 (m, 1H). Spectral data are in agreement with literature [110].



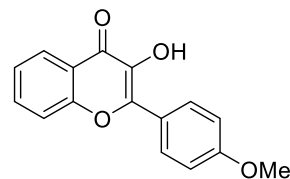
2-(4-Chlorophenyl)-3-hydroxy-4*H*-chromen-4-one (**15b**)

Compound **15b** was prepared according to the general procedure A12. Colorless solid (1.05 g, 55%). Mp: 199–201 °C (MeOH) (lit. mp: 200–202 °C [110]). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 7.44–7.48 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 9.81 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [110].



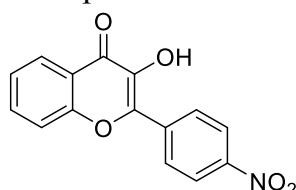
3-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-4*H*-chromen-4-one (**15c**)

Compound **15c** was prepared according to the general procedure A12. Colorless solid (0.79 g, 42%). Mp: 230–232 °C (MeOH) (lit. mp: 234–236 °C [110]). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.86 (s, 3H), 7.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.45–7.49 (m, 1H), 7.75–7.82 (m, 2H), 8.12 (dd, *J* = 8.0 and 1.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 9.43 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [110].



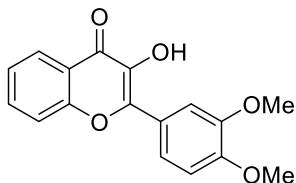
3-Hydroxy-2-(4-nitrophenyl)-4*H*-chromen-4-one (**15d**)

Compound **15d** was prepared according to the general procedure A12. Colorless solid (0.55 g, 28%). Mp: 250–252 °C (MeOH) (lit. mp: 254–256 °C [175]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 7.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). Spectral data are in agreement with literature [175].

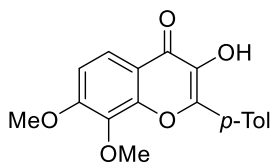


2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-4*H*-chromen-4-one (15e)

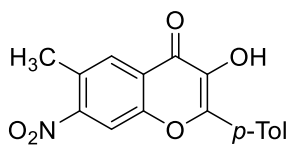
Compound **15e** was prepared according to the general procedure A12. Colorless solid (0.98 g, 47%). Mp: 200–201 °C (MeOH) (lit. mp: 200–202 °C [110]). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.86 (s, 6H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45–7.46 (m, 1H), 7.77–7.88 (m, 4H), 8.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [110].

**3-Hydroxy-7,8-dimethoxy-2-(4-methylphenyl)-4*H*-chromen-4-one (15f)**

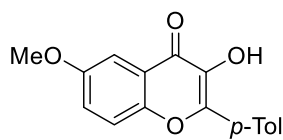
Compound **15f** was prepared according to the general procedure A12. Colorless solid (0.92 g, 42%). Mp: 214–215 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.40 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.95 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.0, 56.8, 61.1, 111.2, 116.5, 120.1, 127.4, 128.9, 129.2, 136.8, 138.1, 139.7, 145.2, 149.1, 156.1, 172.6. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₁₆NaO₅⁺ 335.0890, found 335.0892.

**3-Hydroxy-6-methyl-2-(4-methylphenyl)-7-nitro-4*H*-chromen-4-one (15g)**

Compound **15g** was prepared according to the general procedure A12. Colorless solid (0.83 g, 38%). Mp: 271–272 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.42 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.56 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 20.1, 21.0, 123.3, 127.7, 128.2, 129.3, 130.5, 130.6, 134.1, 138.1, 139.1, 140.3, 145.1, 146.1, 171.7. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₁₃NNaO₅⁺ 334.0686, found 334.0684.

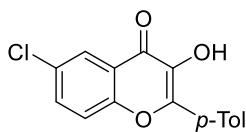
**3-Hydroxy-6-methoxy-2-(4-methylphenyl)-4*H*-chromen-4-one (15h)**

Compound **15h** was prepared according to the general procedure A12. Colorless solid (0.99 g, 50%). Mp: 198–200 °C (MeOH) (lit. mp: 197–199 °C [176]). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.38 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.35–7.44 (m, 4H), 7.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 9.44 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [176].



6-Chloro-3-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-4*H*-chromen-4-one (**15i**)

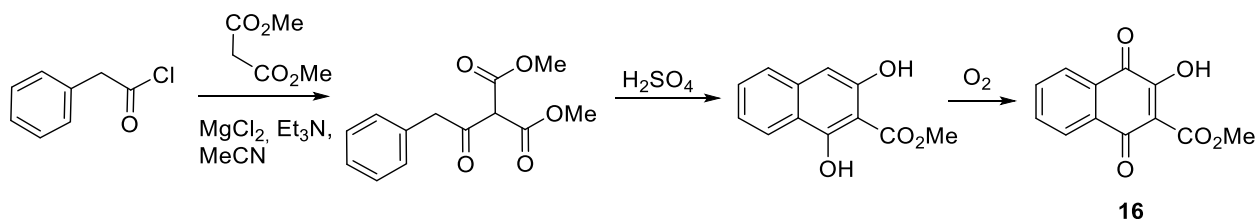
Compound **15i** was prepared according to the general procedure A12. Colorless solid (0.96 g, 48%). Mp: 198–200 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.38 (s, 3H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.79 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 9.69 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.5, 121.3, 122.9, 124.0, 128.1, 128.7, 129.4, 129.6, 133.9, 139.4, 140.4, 146.4, 153.4, 172.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₁³⁵ClNaO₃⁺ 309.0289, found 309.0293.



7-Fluoro-3-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-4*H*-chromen-4-one (**15j**)

Compound **15j** was prepared according to the general procedure A12. Colorless solid (1 g, 53%). Mp: 156–158 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.38 (s, 3H), 7.33–7.37 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10–8.15 (m, 3H), 9.59 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.5, 105.3 (d, *J* = 25.7 Hz), 113.9 (d, *J* = 23.4 Hz), 119.0, 127.9, 128.0 (d, *J* = 11.1 Hz), 128.7, 129.6, 139.2, 140.3, 146.2 (d, *J* = 1.8 Hz), 155.9 (d, *J* = 14.3 Hz), 165.2 (d, *J* = 251.2 Hz), 172.7. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₁FNao₃⁺ 293.0584, found 293.0585.

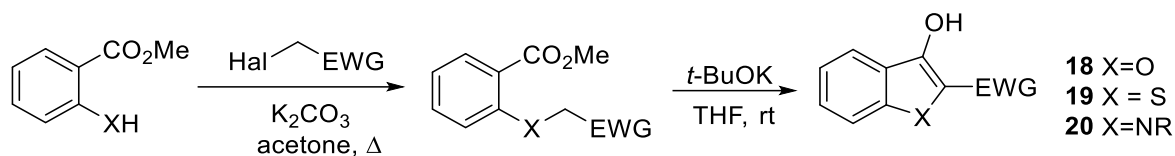
5.1.7 Synthesis of methyl 3-hydroxy-1,4-naphthoquinone **16**



Methyl 3-hydroxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalene-2-carboxylate (**16**) was synthesized in three steps. The acylation of dimethyl malonate with phenylacetic acid chloride was carried out according to the known procedure [177], the resulting ester was used in the next step without further purification. Acylated dimethylmalonate (2.5 g, 10 mmol) was cyclized according to a published procedure [178]. The resulting 1,3-dihydroxynaphthalene was oxidized with atmospheric oxygen [111]. Orange solid (348 mg, 15%). Mp: 123–125 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.79 (s, 3H), 7.83 (td, *J* = 7.5 and 1.4 Hz, 1H), 7.88 (td, *J* = 7.5 and 1.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 7.6 and 1.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 7.6 and 1.2 Hz, 1H), 11.15 (br s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 52.1, 116.1, 125.7, 126.1, 130.1, 131.4, 133.5, 134.9, 157.0, 164.2, 181.0, 181.2. Spectral data are in agreement with literature [179].

5.1.8 Synthesis of benzofurans **18**, benzo[*b*]thiophene **19** and indoles **20,21**

General procedure A13 for the preparation of enols **20–22**



Benzofurans **18a,c,e–q** were synthesized by cyclization with *t*BuOK (2 equiv) [112], obtained from salicylic acid ester (10 mmol), K₂CO₃ (4.1 g, 30 mmol) and bromoacetate (10 mmol) [112]. Benzofurans **18b,d** were obtained similarly from chloroacetonitrile [113], phenacyl bromide (according to the one-pot method) [114]. Benzothiophene **19** was obtained by a similar procedure [112], using thiosalicylic acid methyl ester (1.7 g, 10 mmol) and methyl bromoacetate (1.5 g, 10 mmol). Indole **20b** was synthesized in a similar way [115], by Dieckmann condensation of diester obtained from methyl ester of anthranilic acid (1.5 g, 10 mmol) and methyl bromoacetate (2.1 g, 13.6 mmol) [115]. The synthesis of indoles **20a,c** differed from synthesis **20a** only by the additional stage of alkylation/acylation of methyl 2-((2-methoxy-2-oxoethyl)amino)benzoate [180].

Methyl 3-hydroxybenzofuran-2-carboxylate (**18a**)

Compound **18a** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (1.47 g, 77%). Mp: 112–113 °C (Et₂O/hexane) (lit. mp: 109–110 °C [181]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 4.03 (s, 3H), 7.31 (ddd, *J* = 8.0, 6.7, 1.4 Hz, 1H), 7.46–7.53 (m, 2H), 7.75–7.77 (m, 1H), 8.08 (br. s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [182].

3-Hydroxybenzofuran-2-carbonitrile (**18b**)

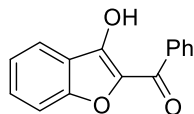
Compound **18b** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (1.13 g, 71%). Mp: 144–146 °C (MeOH) (lit. mp: 145–147 °C [113]). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 7.33–7.40 (m, 1H), 7.56–7.57 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 12.05 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [182].

tert-Butyl 3-hydroxybenzofuran-2-carboxylate (**18c**)

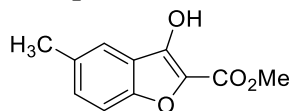
Compound **18c** was prepared according to the general procedure A13. Light yellow oil (1.52 g, 65%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 1.56 (s, 9H), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 10.46 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [183].

(3-Hydroxybenzofuran-2-yl)(phenyl)methanone (18d)

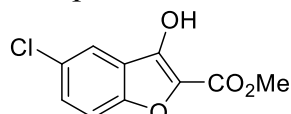
Compound **18d** was prepared according to the general procedure A13. Yellow solid (1.90 g, 80%). Mp: 80–82 °C (MeOH) (lit. mp: 82–83 °C[184]). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 7.34–7.38 (m, 1H), 7.56–7.68 (m, 5H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.02–8.04 (m, 2H). Spectral data are in agreement with literature [185].

**Methyl 3-hydroxy-5-methylbenzofuran-2-carboxylate (18e)**

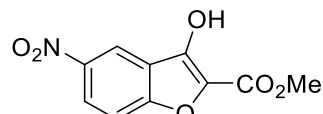
Compound **18e** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (1.73 g, 84%). Mp: 107–108 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 2.40 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.31–7.33 (m, 1H), 7.42–7.44 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 10.62 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 21.3, 51.6, 112.3, 120.8, 122.1, 127.3, 130.7, 132.4, 147.5, 151.7, 160.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₀O₄Na⁺ 229.0471, found 229.0470. Spectral data are in agreement with literature [186].

**Methyl 5-chloro-3-hydroxybenzofuran-2-carboxylate (18f)**

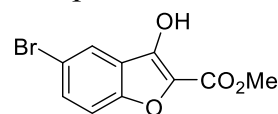
Compound **18f** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (1.7 g, 75%). Mp: 152–153 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 4.03 (s, 3H), 7.38–7.46 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 52.2, 113.8, 120.1, 121.2, 127.2, 129.0, 129.6, 149.9, 151.8, 162.4. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₇C³⁵ClO₄Na⁺ 248.9925, found 248.9933. Spectral data are in agreement with literature [186].

**Methyl 3-hydroxy-5-nitrobenzofuran-2-carboxylate (18g)**

Compound **18g** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (0.95 g, 40%). Mp: 213–214 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 3.89 (s, 3H), 7.50 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 9.1 and 2.2 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 10.57 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 50.9, 112.2, 117.7, 121.4, 122.6, 128.7, 142.7, 147.0, 154.5, 159.1. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₇NNaO₆⁺ 260.0166, found 260.1670.

**Methyl 5-bromo-3-hydroxybenzofuran-2-carboxylate (18h)**

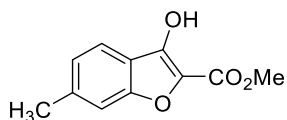
Compound **18h** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (2.16 g, 80%). Mp: 162–163 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 3.81 (s, 3H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.9 and 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 10.97 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 51.8,



115.0, 115.4, 124.0, 124.1, 128.3, 131.8, 146.5, 151.9, 159.8. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{10}H_8^{79}BrO_4^+$ 279.9600, found 279.9588. Spectral data are in agreement with literature [186].

Methyl 3-hydroxy-6-methylbenzofuran-2-carboxylate (**18i**)

Compound **18i** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (1.54 g,

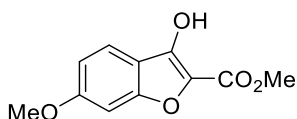


75%). Mp: 101–102 °C (MeOH). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm:

2.43 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 10.69 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 21.9, 51.5, 112.5, 119.6, 121.2, 124.9, 126.7, 139.7, 147.9, 153.7, 160.2. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{11}H_{10}NaO_4^+$ 229.0471, found 229.0482.

Methyl 3-hydroxy-6-methoxybenzofuran-2-carboxylate (**18j**)

Compound **18j** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (1.77 g,

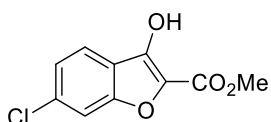


80%). Mp: 97–98 °C (MeOH). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm:

3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.92 (dd, $J = 8.8$ and 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 10.69 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 51.4, 56.2, 96.3, 113.3, 115.1, 122.1, 126.6, 148.2, 154.9, 160.1, 161.5. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{11}H_{10}NaO_5^+$ 245.0420, found 245.0410.

Methyl 6-chloro-3-hydroxybenzofuran-2-carboxylate (**18k**)

Compound **18k** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (1.83 g,

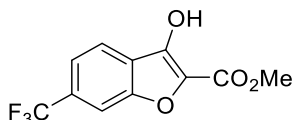


81%). Mp: 135–136 °C (MeOH). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm:

3.83 (s, 3H), 7.34 (dd, $J = 8.5$ and 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 51.8, 113.1, 121.1, 122.9, 124.0, 128.0, 133.8, 147.2, 153.2, 159.9. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{10}H_7^{35}ClNaO_4^+$ 248.9925, found 248.9934.

Methyl 3-hydroxy-6-(trifluoromethyl)benzofuran-2-carboxylate (**18l**)

Compound **18l** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (1.43 g,

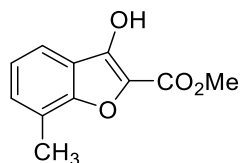


55%). Mp: 108–109 °C (MeOH). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm:

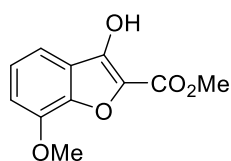
4.06 (s, 3H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.05 (br. s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 52.3, 110.3 (q, $J = 4.4$ Hz), 120.0 (q, $J = 3.7$ Hz), 121.5, 122.9, 123.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 128.1, 131.2 (q, $J = 32.8$ Hz), 149.9, 152.4, 162.4. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{11}H_8F_3O_4^+$ 261.0369, found 261.0367.

Methyl 3-hydroxy-7-methylbenzofuran-2-carboxylate (18m)

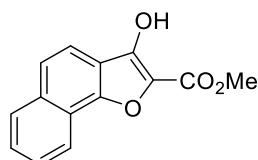
Compound **18m** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (1.65 g, 80%). Mp: 93–94 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.54 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30–7.32 (m, 1H), 7.57–7.59 (m, 1H), 8.13 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 14.7, 51.9, 118.0, 119.6, 122.9, 123.2, 130.0, 139.2, 139.8, 151.5, 152.8. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₀NaO₄⁺ 229.0471, found 229.0473.

**Methyl 3-hydroxy-7-methoxybenzofuran-2-carboxylate (18n)**

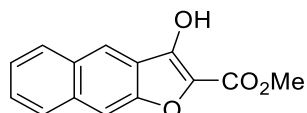
Compound **18n** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (1.86 g, 84%). Mp: 109–110 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 4.00 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.96–6.98 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.0 and 0.9 Hz, 1H), 8.09 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 51.8, 56.0, 110.3, 112.3, 121.6, 123.8, 126.3, 143.4, 146.0, 151.2, 162.8. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₀NaO₅⁺ 245.0420, found 245.0416.

**Methyl 3-hydroxynaphtho[1,2-*b*]furan-2-carboxylate (18o)**

Compound **18o** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (1.35 g, 56%). Mp: 128–129 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.88 (s, 3H), 7.63–7.72 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 10.87 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 51.6, 117.5, 118.6, 120.5, 121.0, 124.0, 127.5, 127.7, 127.8, 129.1, 133.6, 148.7, 149.6, 160.0. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₀NaO₄⁺ 265.0471, found 265.0460.

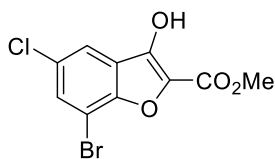
**Methyl 3-hydroxynaphtho[2,3-*b*]furan-2-carboxylate (18p)**

Compound **18p** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (1.6 g, 65%). Mp: 158–159 °C (MeOH). (lit. mp: 159.5–160.5 °C [181]). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.88 (s, 3H), 7.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.98 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 51.8, 108.0, 120.7, 123.5, 125.0, 126.9, 128.2, 128.4, 129.1, 129.8, 133.8, 147.3, 151.0, 160.3. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₀NaO₄⁺ 265.0471, found 265.0478.

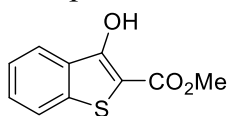


Methyl 7-bromo-5-chloro-3-hydroxybenzofuran-2-carboxylate (18q)

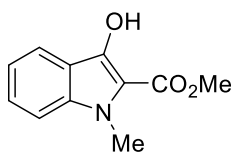
Compound **18q** was prepared according to the general procedure A13. Colorless solid (2.6 g, 87%). Mp: 187–188 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 4.05 (s, 3H), 7.66 and 7.68 (AB-q, *J* = 1.9 Hz, 2H), 8.06 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 52.3, 106.1, 119.3, 122.0, 127.9, 129.4, 131.9, 149.1, 149.9, 162.4. HRMS-ESI: [M-H]⁻ calcd for C₁₀H₅⁷⁹Br³⁵ClO₄⁻ 302.9065, found 302.9052.

**Methyl 3-hydroxybenzo[b]thiophene-2-carboxylate (19)**

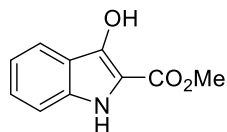
Compound **19** was prepared according to the general procedure A13. Light pink solid (1.52 g, 73%). Mp: 105–107 °C (MeOH) (lit. mp: 103–106 °C [187]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.98 (s, 3H), 7.41–7.45 (m, 1H), 7.51–7.55 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.15 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [187].

**Methyl 3-hydroxy-1-methyl-1H-indole-2-carboxylate (20a)**

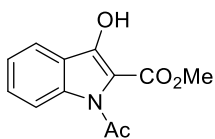
Compound **20a** was prepared according to the general procedure A13. Gray solid (1.15 g, 56%). Mp: 148–150 °C (MeOH) (lit. mp: 150–151 °C [188]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.88 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [189].

**Methyl 3-hydroxy-1H-indole-2-carboxylate (20b).**

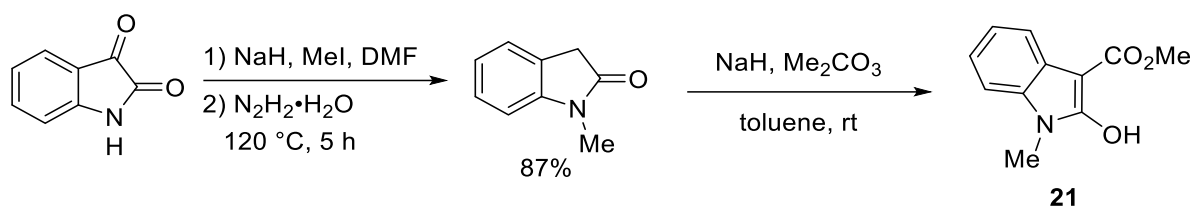
Compound **20b** was prepared according to the general procedure A13. Gray solid (0.50 g, 26%). Mp: 160–161 °C (MeOH) (lit. mp: 163 °C [190]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.99 (s, 1H), 7.11–7.15 (m, 1H), 7.28–7.30 (m, 1H), 7.35–7.40 (m, 1H), 7.76–7.79 (m, 1H), 7.81 (br. s, 1H), 7.97 (br. s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [115].

**Methyl 1-acetyl-3-hydroxy-1H-indole-2-carboxylate (20c)**

Compound **20c** was prepared according to the general procedure A13. Gray solid (0.82 g, 35%). Mp: 128–129 °C (MeOH) (lit. mp: 130 °C [190]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) keto and enol forms, δ, ppm: 2.23–2.26 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.02–5.12 (m, 1H), 7.24–7.80 (m, 3H), 8.63–8.65 (m, 1H). HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₂H₁₁NNaO₄⁺ 256.0580, found 256.0584. Spectral data are in agreement with literature [190].



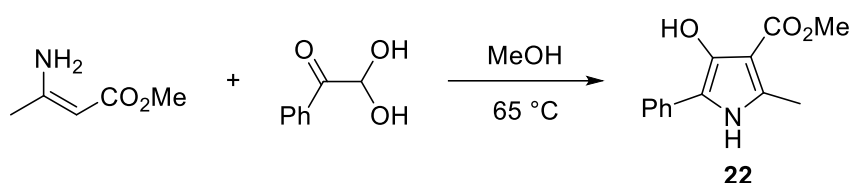
Synthesis of methyl 2-hydroxy-1-methyl-1*H*-indole-3-carboxylate (**21**)



Compound **21** was synthesized by methylation of isatin (1.5 g, 10 mmol), then by reduction of the keto group (according to Kizner-Wolf procedure) to indolin-2-one, followed by condensation with dimethyl carbonate [116]. Light brown solid (1.1 g, 53%). Mp: 117–118 °C (MeOH) (lit. mp: 117–119 °C [116]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ketone : enol = 5.3 : 1, keto form, δ, ppm: 3.26 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35–7.39 (m, 2H); enol form, δ, ppm: 3.64 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.16–7.25 (m, 3H), 7.74–7.76 (m, 1H). Spectral data are in agreement with literature [116].

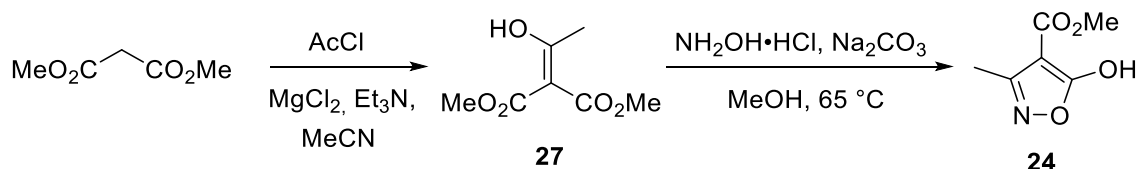
5.1.9 Synthesis of enols **22**, **24**–**28**

Synthesis of methyl 4-hydroxy-2-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (**22**)



Hydroxypyrrole **22** was obtained from phenylglyoxal hydrate (0.60 g, 4 mmol) and acetoacetic ester enamine (0.45 g, 4 mmol) in 0.41 g (44%) yield [117]. Colorless solid. Mp: 173–174 °C (MeOH) (lit. mp: 173–175 °C [117]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.35 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 7.27–7.28 (m, 3H), 7.73–7.75 (m, 2H), 10.53 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [117].

Synthesis of enols **24** and **27**



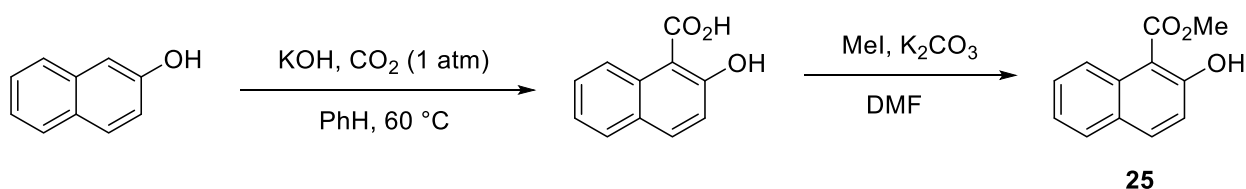
Compound **24** was obtained in two stages from dimethyl malonate (1.3 g, 10 mmol): malonate **27** was obtained by acylation with acetyl chloride [122], which was condensed with hydroxylamine in the second stage [118].

Dimethyl 2-(1-hydroxyethylidene)malonate (27)

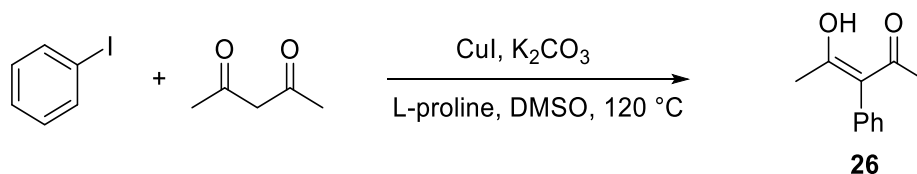
Colorless oil (1.0 g, 60%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ketone : enol = 1 : 3.5, enol form, δ , ppm: 2.22 (s, 3H), 3.83–3.83 (m, 6H), 13.56 (s, 1H); keto form, δ , ppm: 2.36 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 4.49 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [122].

Methyl 5-hydroxy-3-methylisoxazole-4-carboxylate (24)

Colorless solid (0.45 g, 58%). Mp: 125–127 °C (MeOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 2.33 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 13.55 (br. s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 12.4, 50.5, 84.8, 162.2, 162.9, 168.3. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_6\text{H}_7\text{NNaO}_4^+$ 180.0267, found 180.0272.

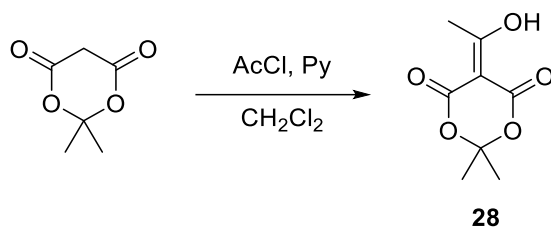
Synthesis of methyl 2-hydroxy-1-naphthoate (25)

Compound **25** was synthesized from 2-naphthol (1.4 g, 10 mmol) by the Kolbe-Schmidt reaction at atmospheric pressure [119] followed by methylation [120]. Pale yellow solid (81 mg, 4%). Mp: 79–80 °C (MeOH) (lit. mp: 80–82 °C [191]). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 3.99 (s, 3H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 12.00 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [120].

Synthesis of 4-hydroxy-3-phenylpent-3-en-2-one (26)

Compound **26** (0.62 g, 35%) was obtained from acetylacetone (3 g, 30 mmol), K_2CO_3 (5.5 g, 40 mmol), CuI (0.2 g, 1 mmol), L-proline (0.23 g, 2 mmol) and iodobenzene (2 g, 10 mmol) as a light yellow oil [121]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 1.91 (s, 6H), 7.19–7.21 (m, 2H), 7.33–7.43 (m, 3H), 16.98 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [192].

Synthesis of 5-(1-hydroxyethylidene)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (**28**)



Compound **28** was obtained according to a known procedure [123] by acylation of Meldrum's acid (1.44 g, 10 mmol) with acetyl chloride (0.78 g, 10 mmol) in 1.12 g (60%) yield. Colorless solid. Mp: 83–84 °C (EtOAc) (lit. mp: 83–84 °C [123]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.76 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 15.14 (s, 1H). Spectral data are in agreement with literature [123].

5.2 Reactions of enols with azirines

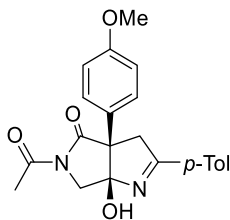
5.2.1 Reactions of tetramic acids **1** with azirines

General procedure A14 for the catalytic reaction of tetramic acids with 2*H*-azirines

Tetramic acid **1** (0.2 mmol), IPrCuCl (4.9 mg, 0.01 mmol), azirine **2** (0.32 mmol) and MeOH (3 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 3–15 min until full consumption of tetramic acid was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent petroleum ether–EtOAc 2 : 1 – 1 : 2) followed by recrystallization from hexane–Et₂O mixture to give adduct **3**.

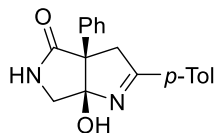
(3*a**RS*,6*a**SR*)-5-Acetyl-6*a*-hydroxy-3*a*-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methylphenyl)-3*a*,5,6,6*a*-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (**3aa**)

Compound **3aa** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1a** (60 mg, 0.243 mmol), azirine **2a** (51 mg, 0.389 mmol) and IPrCuCl (5.9 mg) as a colorless solid (73 mg, 80%). Mp: 194–196 °C (hexane) (lit. mp: 192–197 °C [19]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.44 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.74 (br. s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H). Spectral data are in agreement with literature [19].



(3aRS,6aSR)-6a-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)-3a-phenyl-3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (3ba)

Compound **3ba** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1b** (60

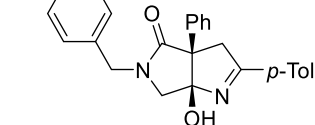


mg, 0.342 mmol), azirine **2a** (72 mg, 0.550 mmol) and IPrCuCl (8.3 mg) as a colorless solid (48 mg, 46%). Mp: 210–211 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.37 (s, 3H), 3.50 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.53 and

3.58 (AB-q, *J* = 17.4 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.22–7.40 (m, 7H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.1, 43.1, 51.4, 59.6, 105.7, 126.5, 127.9, 127.99, 128.04, 129.2, 130.6, 137.3, 141.4, 172.6, 177.2. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₉N₂O₂⁺ 307.1441, found 307.1449.

(3aRS,6aSR)-6a-Hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methylphenyl)-3a-phenyl-3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (3ca)

Compound **3ca** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1c** (60 mg, 0.203 mmol), azirine **2a** (43 mg, 0.328 mmol) and IPrCuCl (4.9

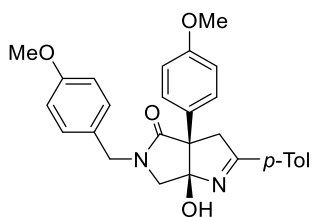


mg) as a colorless solid (68 mg, 78%). Mp: 203–204 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.45 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 17.7 Hz,

1H), 3.57 and 3.65 (AB-q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.71–3.84 (m, 4H), 4.19 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.33–7.41 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.6, 44.5, 45.9, 55.2, 56.7, 60.5, 103.6, 114.0, 127.4, 127.69, 127.71, 128.3, 128.4, 129.3, 129.4, 129.6, 136.1, 142.6, 159.1, 174.6, 175.1. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₂₇N₂O₃⁺ 427.2016; found 427.2016.

(3aRS,6aSR)-6a-Hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-3a-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methylphenyl)-3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (3da)

Compound **3da** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1d** (50



mg, 0.154 mmol), azirine **2a** (30 mg, 0.229 mmol) and IPrCuCl (3.8 mg) as a colorless solid (46 mg, 65%). Mp: 200–202 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.45 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 17.9 Hz,

1H), 3.57 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.77–3.86 (m, 7H), 4.21 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.55 (br. s, 1H), 4.67 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.18–7.25 (m, 4H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz,

2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.6, 44.9, 46.0, 55.3 (2C). 56.8, 60.1, 103.5, 114.0, 114.1, 127.8, 128.0, 128.3, 128.8, 129.3, 129.4, 129.8, 142.6, 158.9, 159.1, 174.8, 175.2. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4^+$ 457.2122, found 457.2129.

(3aRS,6aSR)-3a-(4-Chlorophenyl)-6a-hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methylphenyl)-3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (3ea)

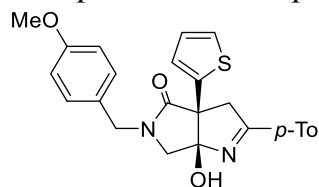
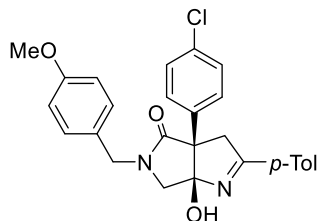
Compound **3ea** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1e** (60 mg, 0.182 mmol), azirine **2a** (38 mg, 0.290 mmol) and IPrCuCl (4.4 mg) as a colorless solid (74 mg, 88%). Mp: 245–247 °C (EtOAc/Et₂O).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 2.38 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.55–3.67 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.35 and 4.45 (AB-q, $J = 14.6$ Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29–7.34 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 21.1, 43.7, 44.8, 55.0, 55.7, 60.0, 103.4, 113.9, 127.9, 128.0, 128.1, 129.0, 129.2, 129.9, 130.5, 131.5, 136.3, 141.5, 158.6, 172.6, 174.2. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_3^+$ 461.1626, found 461.1628.

(3aRS,6aSR)-6a-Hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methylphenyl)-3a-(thiophen-2-yl)-3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (3fa)

Compound **3fa** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1f** (60 mg, 0.199 mmol), azirine **2a** (42 mg, 0.321 mmol) and IPrCuCl (4.8 mg) as a light brown oil (40 mg, 46%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ ,

ppm: 2.43 (s, 3H), 3.36 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.60 and 3.66 (AB-q, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.52 (br. s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.97–7.00 (m, 1H), 7.03–7.05 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29–7.33 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.6, 45.7, 46.1, 55.2, 55.9, 57.9, 103.2, 114.1, 125.1, 125.9, 126.8, 127.5, 128.4, 129.3 (2C), 129.4, 138.9, 142.8, 159.1, 173.4, 175.2. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$ 433.1580, found 433.1587.



(3aRS,6aRS)-3a-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-yl)-6a-hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methylphenyl)-3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (3ga) and 9-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-7-(4-methoxybenzyl)-3-(4-methylphenyl)-1-oxa-4,7-diazaspiro[4.4]non-3-en-8-one (34)

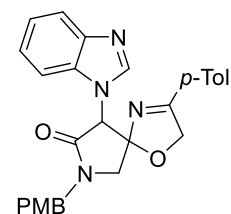
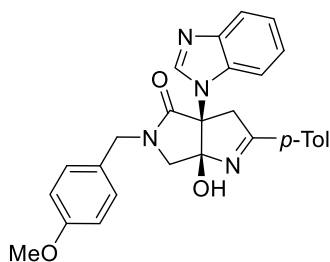
Compounds **3ga** (19 mg, 20%) and **36** (14 mg, 15%) were prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1g** (67 mg, 0.2 mmol), azirine **2a** (42 mg, 0.32 mmol) and IPrCuCl (4.9 mg).

Compound **3ga**. Colorless solid. Mp: 196–197 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d₆), δ, ppm: 2.40 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.16–7.21 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 21.1, 43.2, 45.5, 55.1, 57.0, 69.9, 101.1, 112.4, 114.0, 119.5, 121.6, 122.4, 127.1, 128.2, 129.3, 129.9, 129.9, 133.7, 142.0, 143.4, 143.8, 158.9, 169.3, 170.5. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₈H₂₇N₄O₃⁺ 467.2078, found 467.2094.

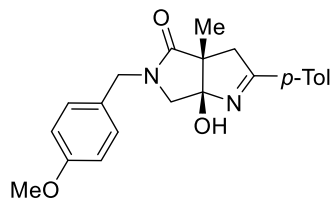
Compound **34**. Mixture of isomers 1 : 1.8. Light yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ,

ppm: 2.33–2.36 (m, 10H), 3.42–3.51 (m, 3.6H), 3.75–3.88 (m, 14.5H), 4.03 (d, *J* = 10.9 Hz, 1.9H), 4.47–4.91 (m, 10.6H), 5.48 (s, 1H), 5.59 (s, 1.8H), 6.94–7.37 (m, 44H), 7.66–7.74 (m, 3H), 8.00–8.01 (m, 2.6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.5, 21.6, 46.6, 46.7, 53.7, 53.9, 55.3, 62.3, 63.5, 74.7, 74.9, 109.7, 110.1, 111.5, 112.3, 113.7, 113.8, 114.3, 114.4, 120.1, 120.3, 122.1, 122.1, 122.9, 123.0, 126.6, 127.0, 127.1, 127.7, 127.7, 128.4, 129.0, 129.1, 129.4, 129.5, 129.6, 129.7, 142.9, 143.0, 159.4, 159.5, 166.1, 166.2, 169.7, 171.5. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₈H₂₅N₄NaO₃⁺ 489.1897, found 489.1900.



(3a*RS*,6a*RS*)-6a-Hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-3a-methyl-2-(4-methylphenyl)-3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (3ha)

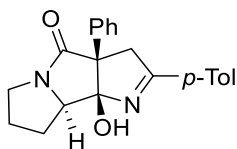
Compound **3ha** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1h** (47 mg, 0.2 mmol), azirine **2a** (42 mg, 0.32 mmol) and IPrCuCl (4.9 mg) as a colorless solid (29 mg, 40%). Mp: 163–165 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.37 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.12 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.20 (br. s, 1H), 6.78–6.81 (m, 2H), 7.01–7.03 (m, 2H), 7.19–7.21 (m, 2H), 7.60–7.62 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 16.5, 21.5, 45.6, 45.6, 51.4, 55.2, 55.6, 102.9, 114.0, 127.9, 128.3, 129.1, 129.3, 129.7, 142.5, 159.0, 175.2, 176.5. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₅N₂O₃⁺ 365.1860, found 365.1863.



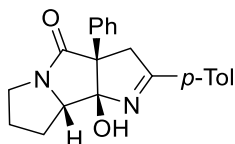
8b-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)-3a-phenyl-3a,6,7,8,8a,8b-hexahydropyrrolo[2,3-*a*]pyrrolizin-4(3*H*)-one (3ia)

Compounds (3a*RS*,8a*SR*,8b*SR*)-**3ia** (49 mg, 51%) and (3a*RS*,8a*RS*,8b*SR*)-**3ia** (11 mg, 11%) were prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1i** (60 mg, 0.279 mmol), azirine **2a** (58 mg, 0.443 mmol) and IPrCuCl (6.8 mg).

Compound (3a*RS*,8a*SR*,8b*SR*)-**3ia**. (CCDC 1061136). Colorless solid. Mp: 83–84 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.79–1.93 (m, 1H), 1.94–2.10 (m, 2H), 2.11–2.24 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.13–3.38 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 3.84–3.97 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25–7.42 (m, 6H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.6, 25.0, 26.0, 42.2, 47.6, 64.6, 70.5, 106.7, 127.6, 128.0, 128.2, 128.6, 129.5, 129.8, 136.3, 142.5, 172.5, 175.4. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₃N₂O₂⁺ 347.1754, found 347.1760.

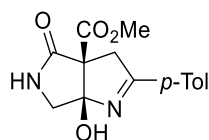


Compound (3a*RS*,8a*RS*,8b*SR*)-**3ia**. Colorless solid. Mp: 82–83 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.94–2.10 (m, 3H), 2.15–2.26 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.11–3.17 (m, 1H), 3.24 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 3.53–3.60 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 4.20–4.24 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.31–7.36 (m, 2H), 7.40–7.45 (m, 3H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.6, 24.1, 26.6, 42.4, 44.8, 65.6, 69.4, 105.6, 127.5, 127.7, 128.4, 128.5, 129.3, 130.0, 135.8, 142.7, 174.7, 177.0. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₃N₂O₂⁺ 347.1754, found 347.1767.



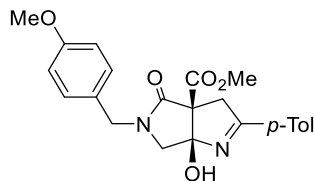
Methyl (3*aRS*,6*aSR*)-6*a*-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-4,5,6,6*a*-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrole-3*a*(3*H*)-carboxylate (3*ka*)

Compound **3ka** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1k** (60 mg, 0.382 mmol), azirine **2a** (80 mg, 0.611 mmol) and IPrCuCl (9.3 mg) as a colorless solid (96 mg, 87%). Mp: 194–198 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.36 (s, 3H), 3.29 (d, *J* = 18.0, 1H), 3.54 and 3.60 (AB-q, *J* = 10.1 Hz, 2H), 3.63–3.73 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.1, 40.1, 51.9, 52.4, 62.7, 107.4, 128.1, 129.3, 130.0, 141.7, 168.0, 172.0, 172.6. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₇N₂O₄⁺ 289.1183, found 289.1189.



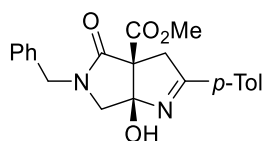
Methyl (3*aRS*,6*aSR*)-6*a*-hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-4,5,6,6*a*-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrole-3*a*(3*H*)-carboxylate (3*la*) (CCDC 1061210)

Compound **3la** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1l** (60 mg, 0.217 mmol), azirine **2a** (45 mg, 0.344 mmol) and IPrCuCl (5.3 mg) or Cu(acac)₂ (2.8 mg) as a colorless solid (81 mg, 91% for the reaction with IPrCuCl or 71 mg, 80% for the reaction with Cu(acac)₂). Mp: 180–190 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.42 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 3.59 and 3.62 (AB-q, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.74–3.86 (m, 7H), 4.05 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.94 (br. s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.6, 41.0, 45.9, 52.9, 55.2, 56.6, 63.4, 105.0, 113.9, 127.4, 128.4, 128.8, 129.2, 129.3, 143.0, 159.1, 167.8, 170.5, 175.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₃H₂₄N₂NaO₅⁺ 431.1577, found 431.1584.



Methyl (3*aRS*,6*aSR*)-5-benzyl-6*a*-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-4,5,6,6*a*-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrole-3*a*(3*H*)-carboxylate (3*ma*)

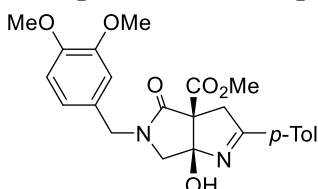
Compound **3ma** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1m** (60 mg, 0.243 mmol), azirine **2a** (51 mg, 0.389 mmol) and IPrCuCl (5.9 mg) as a colorless solid (83 mg, 90%). Mp: 175–187 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.37 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 3.57 and 3.63 (AB-q, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.24–7.36 (m, 5H),



7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.1, 40.3, 45.3, 52.5, 56.4, 63.4, 104.9, 127.3, 127.3, 128.2, 128.5, 129.3, 129.9, 136.1, 141.8, 167.8, 170.6, 172.3. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_4^+$ 401.1472, found 401.1482.

Methyl (3a*RS*,6a*SR*)-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-6a-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-4,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrole-3a(3*H*)-carboxylate (3na)

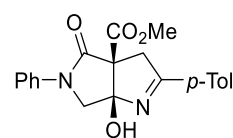
Compound **3na** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1n** (60 mg, 0.195 mmol), azirine **2a** (41 mg, 0.313 mmol) and IPrCuCl (4.7 mg) as a colorless solid (83 mg, 97%). Mp: 159–162 °C (EtOAc/Et₂O).



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 2.42 (s, 3H), 3.49 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.61 and 3.65 (AB-q, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.75–3.85 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.16 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.70–6.81 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.6, 41.2, 46.2, 52.9, 55.7, 55.8, 56.5, 63.4, 105.0, 110.7, 111.0, 120.3, 127.8, 128.4, 128.7, 129.4, 143.1, 148.5, 149.2, 167.8, 170.6, 175.2. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6^+$ 439.1864, found 439.1868.

Methyl (3a*RS*,6a*SR*)-6a-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-5-phenyl-4,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrole-3a(3*H*)-carboxylate (3oa)

Compound **3oa** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1o** (60 mg, 0.257 mmol), azirine **2a** (54 mg, 0.412 mmol) and IPrCuCl (6.3 mg) as a colorless solid (74 mg, 79%). Mp: 110–112 °C (EtOAc/Et₂O). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 2.44 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 4.30 and 4.31 (AB-q, $J = 10.8$ Hz, 2H), 6.03 (br. s, 1H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.57–7.66 (m, 4H).

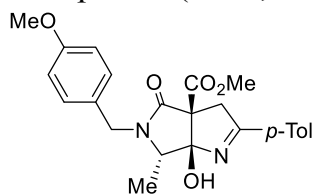


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.6, 42.0, 53.2, 58.5, 64.6, 103.8, 120.6, 125.4, 128.6, 128.7, 128.9, 129.5, 138.3, 143.3, 167.6, 169.7, 175.8. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4^+$ 365.1496, found 365.1495.

Methyl 6a-hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-4,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrole-3a(3*H*)-carboxylate (3qa)

Compounds (3a*RS*,6*RS*,6a*SR*)-**3qa** (30 mg, 35%) and (3a*RS*,6*SR*,6a*SR*)-**3qa** (43 mg, 49%) were prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1q** (60 mg, 0.206 mmol), azirine **2a** (43 mg, 0.328 mmol) and IPrCuCl (5.0 mg).

Compound (3*aRS*,6*RS*,6*aSR*)-**3qa**. Colorless solid. Mp: 190–192 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR



(400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.48

(d, *J* = 18.0 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 15.0 Hz,

1H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.92 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.19 (br. s, 1H),

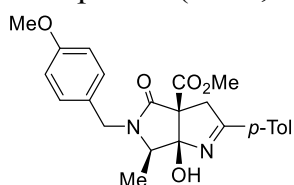
5.15 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22–7.29 (m, 4H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 12.4, 21.7, 41.4, 43.1, 52.8, 55.3, 60.4, 63.1, 107.4, 113.9,

127.6, 128.5, 129.27, 129.31, 129.4, 143.0, 159.1, 168.0, 170.8, 175.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺

calcd for C₂₄H₂₇N₂O₅⁺ 423.1914, found 423.1934.

Compound (3*aRS*,6*SR*,6*aSR*)-**3qa**. Colorless solid. Mp: 195–197 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR



(400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.50

(d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 3.73–3.80 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (d, *J* = 18.1

Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.25 (br. s,

1H) 6.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.0

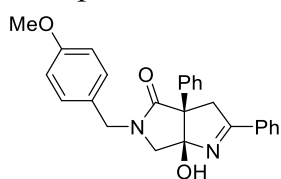
Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 13.9, 21.6, 42.5, 44.3, 52.9, 55.2, 61.9, 63.0,

105.9, 114.0, 127.9, 128.4, 128.7, 129.0, 129.3, 142.9, 158.9, 168.5, 170.0, 174.4. HRMS-ESI:

[M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₇N₂O₅⁺ 423.1914, found 423.1932.

(3*aRS*,6*aSR*)-6a-Hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-2,3a-diphenyl-3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (3cb)

Compound **3cb** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1c** (60



mg, 0.203 mmol), azirine **2b** (38 mg, 0.325 mmol) and IPrCuCl (4.9 mg)

as a pale yellow oil (70 mg, 84%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm:

3.36 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 3.46 and 3.55 (AB-q, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.68 (d,

J = 17.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.07 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.08 (br. s,

1H), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.20–7.33 (m,

5H), 7.40–7.45 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 44.6,

46.0, 55.2, 56.6, 60.6, 103.7, 114.1, 127.4, 127.6, 127.7, 128.3, 128.5, 128.6, 129.4, 132.0, 132.4,

135.9, 159.1, 174.6, 175.3. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₂₅N₂O₃⁺ 413.1860, found

413.1860.

(3a*RS*,6a*SR*)-6a-Hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3a-phenyl-3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (3cd) (CCDC 1061124)

Compound **3cd** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1c** (60 mg, 0.203 mmol), azirine **2d** (48 mg, 0.327 mmol) and IPrCuCl (4.9 mg) as a colorless solid (63 mg, 70%). Mp: 166–167 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.57 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.60 and 3.69 (AB-q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.79 (br. s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.25 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.28–7.43 (m, 5H), 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 44.5, 46.0, 55.2, 55.4, 56.8, 60.6, 103.5, 113.9, 114.0, 125.0, 127.3, 127.7 (2C), 128.4, 129.4, 130.2, 136.2, 159.1, 162.6, 174.4, 174.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₂₇N₂O₄⁺ 443.1965, found 443.1965.

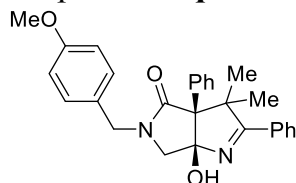
(3*RS*,3a*SR*,6a*RS*)-6a-Hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-2,3,3a-triphenyl-3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (3cl) (CCDC 1061125)

Compound **3cl** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1c** (60 mg, 0.203 mmol), azirine **2l** (65 mg, 0.337 mmol) and IPrCuCl (4.9 mg) as a colorless solid (40 mg, 40%). Mp: 202–203 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.64 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.42 and 4.48 (AB-q, *J* = 14.8 Hz, 2H), 5.0 (br. s, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.05–7.14 (m, 6H), 7.17–7.22 (m, 2H), 7.30–7.46 (m, 5H), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 46.0, 55.2, 55.6, 62.8, 64.2, 103.1, 114.0, 126.8, 127.1, 127.3, 127.5, 128.4, 128.5, 129.1, 129.4, 129.8, 130.1, 131.7, 132.1, 133.5, 136.2, 159.0, 174.6, 177.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₃₂H₂₉N₂O₃⁺ 489.2173, found 489.2173.

(3a*RS*,6a*RS*)-6a-Hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-3,3-dimethyl-2,3a-diphenyl-3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (3cq) and 1,1'-bis(4-methoxybenzyl)-3,3'-diphenyl-[3,3'-bipyrrolidine]-2,2',4,4'-tetraones (33c and 33c')

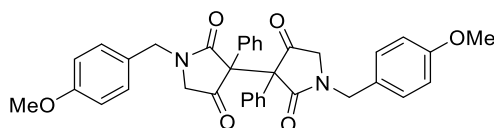
Compound **3cq** (6 mg, 7%), diastereomer **33c** (12 mg, 20%) and diastereomer **33c'** (12 mg, 20%) were prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1c** (60 mg, 0.203 mmol), azirine **2q** (47 mg, 0.33 mmol) and IPrCuCl (4.9 mg).

Compound **3cq**. Colorless solid. Mp: 155–162 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃),



δ , ppm: 1.20 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.49 and 3.50 (AB-q, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.27 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.56 (br. s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.29–

7.51 (m, 6H), 7.62–7.65 (m, 2H), 7.93–7.97 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 23.2, 26.0, 45.6, 55.2, 55.6, 56.7, 64.6, 101.0, 114.0, 127.3, 127.9, 128.2, 128.3, 128.4, 129.2, 129.4, 130.6, 133.5, 134.8, 159.1, 172.2, 184.6. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for C₂₈H₂₉N₂O₃⁺ 441.2173, found 441.2173.



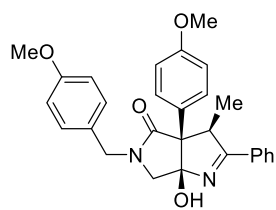
Compound **33c**. Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 3.55 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.92 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 4.59 and 4.71 (AB-q, $J = 14.7$ Hz, 4H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 7.20–7.24 (m, 4H), 7.25–7.31 (m, 4H), 7.35–7.40 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 45.8, 55.2, 55.3, 62.0, 114.2, 126.6, 127.5, 128.5, 128.6, 129.4, 130.5, 159.4, 172.0, 199.7. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for C₃₆H₃₃N₂O₆⁺ 589.2333, found 589.2342.

Compound **33c'**. Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 3.59 and 3.72 (AB-q, $J = 17.1$ Hz, 4H), 3.79 (s, 6H), 4.54 and 4.67 (AB-q, $J = 14.7$ Hz, 4H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 7.18–7.22 (m, 4H), 7.27–7.33 (m, 4H), 7.35–7.41 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 45.6, 53.5, 55.2, 61.5, 114.1, 127.0, 127.6, 128.6, 128.7, 129.5, 130.6, 159.3, 170.0, 203.8. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for C₃₆H₃₃N₂O₆⁺ 589.2333, found 589.2346.

(3*RS*,3*aSR*,6*aRS*)-6*a*-Hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-3*a*-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-2-phenyl-3*a*,5,6,6*a*-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (3dk) and 1,1'-bis(4-methoxybenzyl)-3,3'-bis(4-methoxyphenyl)-[3,3'-bipyrrolidine]-2,2',4,4'-tetraone (33d)

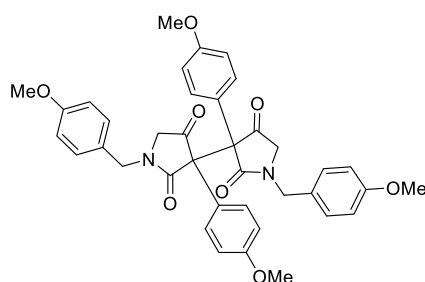
Compounds **3dk** (37 mg, 26%) and **33d** (2 : 1 mixture of diastereomers, 33 mg, 33%) were prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1d** (100 mg, 0.307 mmol), azirine **2k** (60 mg, 0.458 mmol) and IPrCuCl (7.5 mg).

Compound **3dk**. (CCDC 1407546). Colorless solid. Mp: 162–163 °C (CH₂Cl₂/hexane). ¹H NMR



(400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.23 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.72 (br. s, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.39–7.57 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 8.8

Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 16.5, 45.7, 48.7, 55.17, 55.18, 55.3, 61.2, 102.5, 113.6, 113.9, 126.6, 127.7, 128.7, 128.8, 128.9, 130.5, 131.8 (2C), 158.6, 158.9, 174.9, 181.3. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₈H₂₉N₂O₄⁺ 457.2122, found 457.2130.

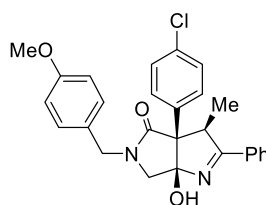


Compound **33d** (2 : 1 mixture of diastereomers). Colorless solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.52–3.60 (m, 2H), 3.69 (d, *J* = 17.0 Hz, 0.67H), 3.77–3.85 (m, 12H), 3.90 (d, *J* = 16.9 Hz, 1.33H), 4.49–4.60 (m, 2H), 4.63–4.74 (m, 2H), 6.80–6.87 (m, 8H), 7.10–7.19 (m, 8H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 45.5, 45.7, 53.5, 55.1, 55.15, 55.22, 55.25, 60.8, 61.4, 112.89, 112.94, 114.1, 114.2, 120.2, 120.3, 126.7, 127.1, 129.4, 129.5, 131.8 (2C), 159.2, 159.3, 159.8 (2C), 170.3, 172.3, 199.9, 204.0 (1 signal is overlapped). HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₃₆H₃₃N₂O₆⁺ 589.2333, found 589.2342.

(3*RS*,3*aSR*,6*aRS*)-3*a*-(4-Chlorophenyl)-6*a*-hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2-phenyl-3*a*,5,6,6*a*-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (3ek) and 3,3'-bis(4-chlorophenyl)-1,1'-bis(4-methoxybenzyl)-[3,3'-bipyrrolidine]-2,2',4,4'-tetraone (33e)

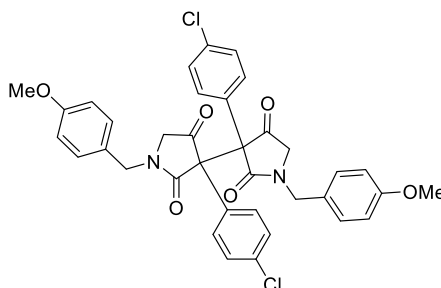
Compounds **3ek** (34 mg, 41%) and **33e** (6 : 1 mixture of diastereomers, 12 mg, 20%) were prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1e** (60 mg, 0.182 mmol), azirine **2k** (38 mg, 0.290 mmol) and IPrCuCl (4.4 mg).

Compound **3ek**. Light yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H),



3.61 and 3.63 (AB-q, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.22 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.60 (br. s, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H),

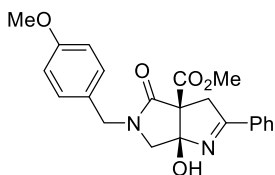
7.43–7.49 (m, 2H), 7.51–7.56 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 16.5, 45.8, 48.7, 55.18, 55.22, 61.3, 102.3, 114.0, 127.5, 128.3, 128.8 (2C), 129.0, 130.8, 131.6, 132.1, 133.0, 133.3, 159.0, 174.2, 181.2. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_3^+$ 461.1626, found 461.1634.



Compound **33e** (6 : 1 mixture of diastereomers). Colorless solid. Mp: 155–162 °C (EtOAc/Et₂O). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 3.51–3.57 (m, 2H), 3.72 (d, $J = 17.4$ Hz, 0.29H), 3.80 (s, 6H), 3.93 (d, $J = 17.1$ Hz, 1.71H), 4.50–4.58 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 14.6$ Hz, 0.29H), 4.70 (d, $J = 14.6$ Hz, 1.71H), 6.82–6.89 (m, 4H), 7.09–7.19 (m, 8H), 7.23–7.30 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) signals of major isomer δ 45.9, 55.2, 55.3, 61.2, 114.3, 126.3, 126.8, 127.9, 129.4, 131.8, 135.3, 159.5, 171.4, 199.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_6^+$ 679.1373, found 679.1383.

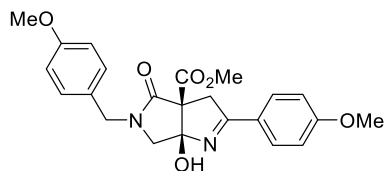
Methyl (3a*RS*,6a*SR*)-6a-hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-4-oxo-2-phenyl-4,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrole-3a(3*H*)-carboxylate (31b)

Compound **31b** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **11** (60 mg, 0.217 mmol), azirine **2b** (41 mg, 0.350 mmol) and IPrCuCl (5.3 mg) as a colorless solid (82 mg, 96%). Mp: 193–195 °C (EtOAc/Et₂O). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 3.41 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 3.54 and 3.61 (AB-q, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.76 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.45–7.59 (m, 3H), 7.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 40.4, 44.8, 52.5, 55.1, 56.2, 63.5, 104.9, 113.9, 127.9, 128.2, 128.7, 128.8, 131.8, 132.6, 158.6, 167.8, 170.4, 172.4. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_5^+$ 417.1421, found 417.1425.



Methyl (3*aRS*,6*aSR*)-6*a*-hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4,5,6,6*a*-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrole-3*a*(3*H*)-carboxylate (3*ld*)

Compound **3ld** was prepared according to the general procedure A14 from tetramic acid **1l** (60 mg, 0.217 mmol), azirine **2d** (51 mg, 0.347 mmol) and IPrCuCl (5.3 mg) as a colorless solid (71 mg, 77%). Mp: 195–197 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.43 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 3.57 and 3.62 (AB-q, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.73 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.04 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 6.11 (br. s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 40.9, 45.9, 52.8, 55.2, 55.4, 56.6, 63.5, 104.9, 113.95, 113.99, 124.1, 127.4, 129.2, 130.3, 159.1, 162.9, 167.9, 170.6, 174.5. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₃H₂₄N₂NaO₆⁺ 447.1527, found 447.1535.

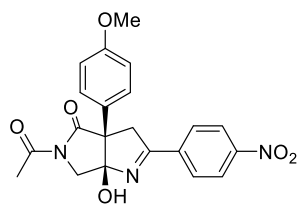


Methyl (3*aRS*,6*aSR*)-6*a*-hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-2-(4-nitrophenyl)-4-oxo-4,5,6,6*a*-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrole-3*a*(3*H*)-carboxylate (3*li*)

Compound **3li** was prepared according to the general procedure A14 (using DCE as a solvent) from tetramic acid **1l** (60 mg, 0.217 mmol), azirine **2i** (56 mg, 0.346 mmol) and IPrCuCl (5.3 mg) as a brown solid (72 mg, 76%). Mp: 203–207 °C (MeOH/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.47 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 3.55 and 3.64 (AB-q, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 40.6, 44.8, 52.6, 55.1, 56.0, 63.5, 105.0, 114.0, 123.8, 127.8, 128.8, 129.6, 138.2, 149.2, 158.6, 167.6, 170.0, 171.3. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₁N₃NaO₇⁺ 462.1272, found 462.1281.

(3*aRS*,6*aSR*)-5-Acetyl-6*a*-hydroxy-3*a*-(4-methoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-3*a*,5,6,6*a*-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (3*ai*)

Compound **3ai** was prepared according to the general procedure A14 (using DCE as a solvent) from tetramic acid **1a** (60 mg, 0.243 mmol), azirine **2i** (63 mg, 0.389 mmol) and IPrCuCl (5.9 mg) as a colorless solid (79 mg, 79%). Mp: 190–193 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.38 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* =



12.0 Hz, 1H), 6.58 (br. s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.23 and 8.33 (AB-q, $J = 8.5$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 25.2, 44.8, 53.9, 55.1, 62.2, 101.5, 113.7, 123.8, 127.5, 129.2, 129.5, 138.5, 149.2, 158.5, 170.4, 172.2, 176.4. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_6^+$ 432.1166, found 432.1166.

1-(4-Methoxybenzyl)-3-(2-(4-nitrophenyl)aziridin-2-yl)-3-phenylpyrrolidine-2,4-diones (36a)

Compounds (*RS,SR*)-**36a** (42 mg, 45%) and (*RS,RS*)-**36a** (14 mg, 15%) were prepared according to the general procedure A14 (using DCE as a solvent) from tetramic acid **1c** (60 mg, 0.203 mmol), azirine **2i** (53 mg, 0.327 mmol) and IPrCuCl (4.9 mg).

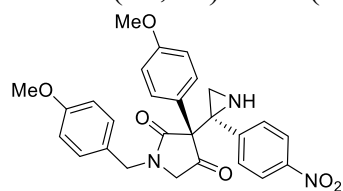
Compound (*RS,SR*)-**36a**. Pale yellow solid. Mp: 160–163 °C (EtOAc/Et₂O). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 1.75 (br. s, 1H), 1.92 (br. s, 1H), 3.27 (br. d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.24 (br. d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42–7.46 (m, 3H), 7.61 (br. d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.78–7.82 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 27.6, 43.1, 45.6, 54.0, 55.2, 62.2, 114.1, 122.9, 126.2, 128.7, 129.0, 129.28, 129.35, 129.6, 131.4, 146.4, 147.2, 159.5, 170.2, 204.5. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5^+$ 458.1710, found 458.1717.

Compound (*RS,RS*)-**36a**. Pale yellow solid. Mp: 171–172 °C (EtOAc/Et₂O). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 1.71 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 3.32 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.96 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 6.68 and 6.72 (AB-q, $J = 8.5$ Hz, 4H), 7.41–7.50 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.80–7.88 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 27.0, 43.0, 45.3, 54.3, 55.2, 62.4, 114.0, 123.1, 126.1, 128.8 (2C), 129.1, 129.3, 129.5, 131.7, 146.6, 147.3, 159.4, 169.8, 205.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5^+$ 458.1710, found 458.1710.

1-(4-Methoxybenzyl)-3-(4-methoxyphenyl)-3-(2-(4-nitrophenyl)aziridin-2-yl)pyrrolidine-2,4-diones (36b)

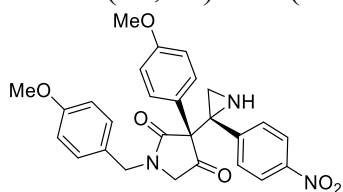
Compound (*RS,SR*)-**36b** (18 mg, 20%) and unseparated 1 : 1 mixture of compounds (*RS,RS*)-**36b** and (*RS,SR*)-**36b** were prepared according to the general procedure A14 (using DCE as a solvent) from tetramic acid **1d** (60 mg, 0.185 mmol), azirine **2i** (45 mg, 0.277 mmol) and IPrCuCl (4.5 mg).

Isomer (*RS,SR*)-**36b**. (CCDC 1061137). Pale yellow solid. Mp: 197–200 °C. ¹H NMR (400



MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.06 (br. s, 1H, NH), 1.73 (br. s, 1H), 1.89 (br. s, 1H), 3.22 (br. d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.23 (br. d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.91–6.98 (m, 4H), 7.62 (br. d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 27.3, 43.0, 45.5, 53.9, 55.2, 55.3, 61.8, 114.1, 114.4, 120.4, 123.0, 126.2, 129.5, 130.1, 131.4, 146.6, 147.2, 159.5, 160.3, 170.5, 204.8.

Isomer (*RS,RS*)-**36b** (not separated from (*RS,SR*)-isomer). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm:

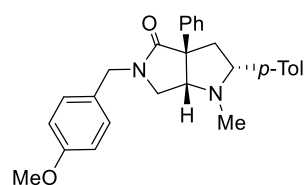


1.01 (br. s, 1H, NH), 1.68 (br. s, 1H), 1.88 (br. s, 1H), 3.30 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.94 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 6.64–6.73 (m, 4H), 6.92–6.98 (m, 2H), 7.64–7.66 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 26.8, 42.9, 45.2, 54.2, 55.2, 55.3, 62.0, 114.0, 114.4, 120.1, 126.1, 129.2, 130.2, 131.6, 146.8, 147.3, 159.4, 160.4, 170.0, 205.9. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₂₆N₃O₆⁺ 488.1816, found 488.1837.

Synthesis of (*2RS,3aSR,6aSR*)-5-(4-methoxybenzyl)-1-methyl-2-(4-methylphenyl)-3a-phenylhexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(*1H*)-one (**37**)

To a solution of compound **3ea** (40 mg, 0.09 mmol) in 5 mL MeOH, Pd/C (5 mg) and ammonium formate (102 mg, 1.62 mmol) were added. After refluxing the resulting mixture for 70 h, the reaction mixture was filtered through celite and poured into water, extracted with EtOAc, and dried with anhydrous Na₂SO₄. Chromatographic purification on silica gel gave 24 mg (63%) of compound **37**.

Light yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.14 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.64–2.77 (m,

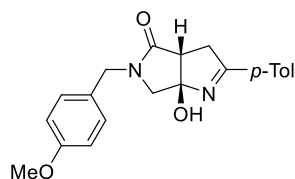


2H), 3.20–3.25 (m, 2H), 3.40–3.43 (m, 1H), 3.56–3.61 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.54 and 4.61 (AB-q, *J* = 14.8 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.17–7.29 (m, 5H), 7.37–7.41 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.1, 38.4, 46.2, 46.8, 48.4, 55.3, 59.3, 71.7, 71.9, 114.0, 126.6, 126.9, 127.5, 128.4, 128.7, 129.1, 137.1, 138.6, 141.8, 159.0, 176.8. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₈H₃₁N₂O₂⁺ 427.2380, found 427.2384.

Synthesis of (3*aRS*,6*aRS*)-6*a*-hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methylphenyl)-3*a*,5,6,6*a*-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one (38)

To a solution of compound **31a** (40 mg, 0.1 mmol) in 5 mL anhydrous THF, *t*BuOK (33 mg, 0.3 mmol) was added and the mixture was stirred for 6 h at room temperature. Water was added, acidified with 1M HCl solution to neutral pH, extracted with EtOAc, dried with anhydrous Na₂SO₄. Chromatographic purification on silica gel gave 23 mg (67%) of compound **38**.

Light yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.43 (s, 3H), 3.18 (dd, *J* = 8.9 and 2.2



Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 17.9 and 2.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 18.0 and 9.0 Hz, 1H), 3.56 and 3.59 (AB-q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.12 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H),

7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.5, 38.6, 45.8, 49.1, 55.2, 58.5, 103.5, 114.0, 127.7, 128.4, 129.3, 129.5, 129.5, 142.7, 159.0, 173.1, 174.9. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₃N₂O₃⁺ 351.1703, found 351.1712.

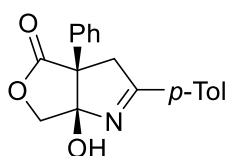
5.2.2 Reactions of enols 4–8 with azirines

General procedure A15 for the catalytic reaction of enols 4–8 with 2*H*-azirines

Enol **4–8** (0.2 mmol), IPrCuCl (4.9 mg, 0.01 mmol), azirine **2** (0.32 mmol) and MeOH, EtOH or DCE (3 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 3–15 min under stirring until full consumption of the enol was detected (control by TLC). The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 4 : 1 – 1 : 2) followed by recrystallization from hexane–Et₂O.

(3*aRS*,6*aSR*)-6*a*-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)-3*a*-phenyl-3,3*a*,6,6*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]pyrrol-4-one (50a) (CCDC 1532390)

Compound **50a** (102 mg, 97%) was prepared according to the general procedure A15 in MeOH



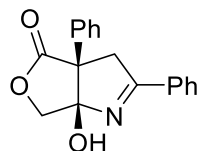
from tetronic acid **4a** (60 mg, 0.341 mmol) and azirine **2a** (71 mg, 0.542 mmol). The use of DCE as a solvent at room temperature gave compound **50a** in 87% yield. Colorless solid, mp 174–176 °C (hexane–Et₂O). *R_f* (50% EtOAc/hexane) 0.40. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.45 (s, 3H), 3.50 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.93 (br. s, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.36–7.48 (m, 5H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz,

113

CDCl₃), δ , ppm: 21.6, 46.1, 58.5, 75.1, 105.7, 127.6, 128.1, 128.4, 128.7, 128.9, 129.5, 133.6, 143.4, 176.1, 178.3. HRMS–ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₇NNaO₃⁺ 330.1101, found 330.1093.

(3aRS,6aSR)-6a-Hydroxy-2,3a-diphenyl-3,3a,6,6a-tetrahydro-4H-furo[3,4-b]pyrrol-4-one (50b)

Compound **50b** (92 mg, 92%) was prepared according to the general procedure A15 in MeOH



from tetric acid **4a** (60 mg, 0.341 mmol) and azirine **2b** (64 mg, 0.547 mmol).

Colorless solid, mp 138–140 °C (hexane–Et₂O). *R_f* (50% EtOAc/hexane) 0.38.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 3.57 and 3.82 (AB-q, *J* = 17.9 Hz, 2H),

4.42 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 4.70 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 5.71 (br. s, 1H), 7.36–7.49 (m, 7H), 7.56–7.60

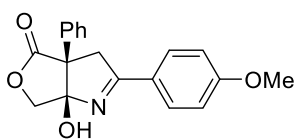
(m, 1H), 7.73–7.75 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 46.2, 58.5, 75.0, 105.8, 127.6,

128.2, 128.4, 128.8 (2C), 131.6, 132.7, 133.4, 176.3, 178.3. HRMS–ESI: [M+Na]⁺ calcd for

C₁₈H₁₅NNaO₃⁺ 316.0944, found 316.0947.

(3aRS,6aSR)-6a-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-3a-phenyl-3,3a,6,6a-tetrahydro-4H-furo[3,4-b]pyrrol-4-one (50c)

Compound **50c** (94 mg, 85%) was prepared according to the general procedure A15 in MeOH



from tetric acid **4a** (60 mg, 0.341 mmol) and azirine **2d** (80 mg, 0.544

mmol). The use of DCE as a solvent at room temperature gave compound

8c in 87% yield. Colorless solid, mp 161–163 °C (hexane–Et₂O). *R_f* (50%

EtOAc/hexane) 0.26. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 3.71 and 3.77 (AB-q, *J* = 17.6 Hz,

2H), 3.84 (s, 3H), 4.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.06 (d, *J* =

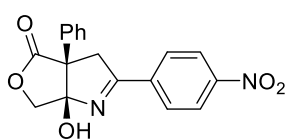
8.8 Hz, 2H), 7.32–7.43 (m, 5H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ ,

ppm: 44.7, 55.4, 58.9, 74.3, 105.4, 114.0, 125.2, 127.3, 127.8, 128.4, 130.0, 134.7, 162.1, 173.0,

179.0. HRMS–ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₇NNaO₄⁺ 346.1050, found 346.1050.

(3aRS,6aSR)-6a-Hydroxy-2-(4-nitrophenyl)-3a-phenyl-3,3a,6,6a-tetrahydro-4H-furo[3,4-b]pyrrol-4-one (50d)

Compound **50d** (101 mg, 88%) was prepared according to the general procedure A15 in DCE



from tetric acid **4a** (60 mg, 0.341 mmol) and azirine **2i** (88 mg, 0.543

mmol). Colorless solid, mp 160–162 °C (hexane–Et₂O). *R_f* (50%

EtOAc/hexane) 0.41. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 3.84 and

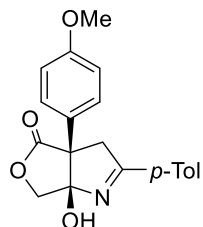
3.96 (AB-q, *J* = 17.9 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H),

7.19–7.44 (m, 5H), 8.22–8.40 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 45.1, 58.9,

74.3, 105.9, 123.8, 127.5, 127.8, 128.5, 129.5, 134.3, 138.2, 149.3, 172.6, 178.7. HRMS–ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{18}H_{15}N_2O_5^+$ 339.0975, found 339.0963.

(3*a*RS,6*a*SR)-6*a*-Hydroxy-3*a*-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methylphenyl)-3,3*a*,6,6*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]pyrrol-4-one (50e)

Compound **50e** (74 mg, 75%) was prepared according to the general procedure A15 in MeOH from tetronic acid **4b** (60 mg, 0.291 mmol) and azirine **2a** (61 mg, 0.466 mmol).

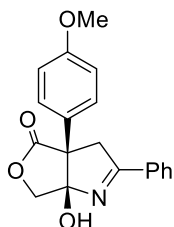


The use of DCE as a solvent at room temperature gave compound **50e** in 90% yield. Colorless solid, mp 173–174 °C (hexane–Et₂O). R_f (50% EtOAc/hexane) 0.33. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 2.39 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.78 (s,

3H), 4.41 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33–7.34 (m, 4H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 21.1, 45.0, 55.1, 58.1, 74.3, 105.2, 113.8, 126.5, 128.1, 129.0, 129.3, 130.0, 141.9, 158.5, 173.6, 179.2. HRMS–ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{20}H_{20}NO_4^+$ 338.1387, found 338.1376.

(3*a*RS,6*a*SR)-6*a*-Hydroxy-3*a*-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-3,3*a*,6,6*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]pyrrol-4-one (50f)

Compound **50f** (80 mg, 85%) was prepared according to the general procedure A15 in MeOH from tetronic acid **4b** (60 mg, 0.291 mmol) and azirine **2b** (55 mg, 0.470 mmol).

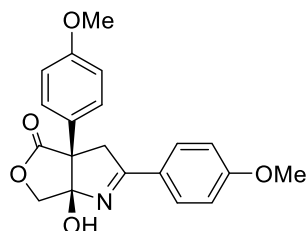


Colorless solid, mp 151–153 °C (hexane–Et₂O). R_f (50% EtOAc/hexane) 0.30. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 3.73 and 3.75 (AB-q, $J = 17.8$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.50–7.60 (m, 3H), 7.99–8.01 (m, 2H). ¹³C NMR (100

MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 45.0, 55.1, 58.1, 74.2, 105.3, 113.8, 126.4, 128.1, 128.7, 129.0, 131.9, 132.6, 158.5, 173.8, 179.1. HRMS–ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{19}H_{17}NNaO_4^+$ 346.1050, found 346.1044.

(3*a*RS,6*a*SR)-6*a*-Hydroxy-2,3*a*-bis(4-methoxyphenyl)-3,3*a*,6,6*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]pyrrol-4-one (50g)

Compound **50g** (89 mg, 87%) was prepared according to the general procedure A15 in MeOH from tetronic acid **4b** (60 mg, 0.291 mmol) and azirine **2d** (69 mg, 0.469

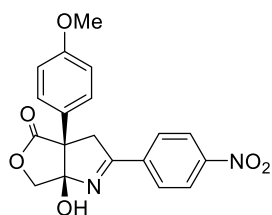


mmol). Colorless solid, mp 192–194 °C (hexane–Et₂O). R_f (50% EtOAc/hexane) 0.19. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 3.70 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 9.4$

Hz, 1H), 6.46 (br. s, 1H), 6.90–7.10 (m, 4H), 7.25–7.37 (m, 2H), 7.88–8.03 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 44.9, 55.1, 55.4, 58.2, 74.3, 105.1, 113.8, 114.1, 125.2, 126.5, 129.0, 130.0, 158.5, 162.1, 173.0, 179.2. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_5^+$ 354.1336, found 354.1337.

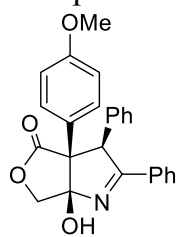
(3aRS,6aSR)-6a-Hydroxy-3a-(4-methoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-3,3a,6,6a-tetrahydro-4H-furo[3,4-b]pyrrol-4-one (50h)

Compound **50h** (78 mg, 73%) was prepared according to the general procedure A15 in DCE from tetronic acid **4b** (60 mg, 0.291 mmol) and azirine **2i** (75 mg, 0.463 mmol). Light yellow oil. R_f (50% EtOAc/hexane) 0.33. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 3.78 (s, 3H), 3.80 and 3.87 (AB-q, $J = 18.0$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 45.2, 55.1, 58.2, 74.2, 105.6, 113.9, 123.8, 126.1, 129.0, 129.5, 138.2, 149.3, 158.6, 172.6, 178.8. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6^+$ 369.1081, found 369.1084.



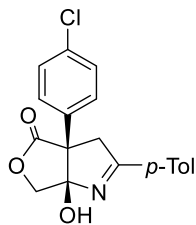
(3RS,3aSR,6aRS)-6a-Hydroxy-3a-(4-methoxyphenyl)-2,3-diphenyl-3,3a,6,6a-tetrahydro-4H-furo[3,4-b]pyrrol-4-one (50i)

Compound **50i** (42 mg, 36%) was prepared according to the general procedure A15 in MeOH from tetronic acid **4b** (60 mg, 0.291 mmol) and azirine **2l** (90 mg, 0.466 mmol). Colorless solid, mp 182–184 °C (hexane–Et $_2$ O). R_f (50% EtOAc/hexane) 0.45. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 3.64 (s, 3H), 4.50 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 6.66–6.72 (m, 2H), 7.04–7.14 (m, 3H), 7.36–7.45 (m, 7H), 7.62 (br. s, 1H), 7.89–7.95 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 54.8, 60.9, 62.5, 74.0, 104.1, 113.0, 124.1, 127.1, 128.2, 128.6, 128.8, 130.3, 130.6, 131.6, 132.0, 135.4, 158.0, 175.4, 178.3. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$ 400.1543, found 400.1537.



(3*a*RS,6*a*SR)-3*a*-(4-Chlorophenyl)-6*a*-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-3,3*a*,6,6*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]pyrrol-4-one (50j)

Compound **50j** (60 mg, 62%) was prepared according to the general procedure A15 in MeOH



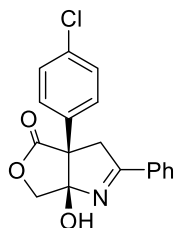
from tetronic acid **4c** (60 mg, 0.286 mmol) and azirine **2a** (60 mg, 0.458 mmol).

The use of DCE as a solvent at room temperature gave compound **50j** in 90%

yield. Colorless solid, mp 206–207 °C (hexane–Et₂O). *R_f* (50% EtOAc/hexane) 0.42. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.39 (s, 3H), 3.75 and 3.79 (AB-q, *J* = 17.8 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.1, 45.0, 58.4, 74.4, 105.5, 128.2, 128.4, 129.3, 129.77, 129.84, 132.3, 133.7, 142.0, 173.4, 178.6. HRMS–ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₇³⁵ClNO₃⁺ 342.0891, found 342.0901.

(3*a*RS,6*a*SR)-3*a*-(4-Chlorophenyl)-6*a*-hydroxy-2-phenyl-3,3*a*,6,6*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]pyrrol-4-one (50k)

Compound **50k** (79 mg, 84%) was prepared according to the general procedure A15 in DCE



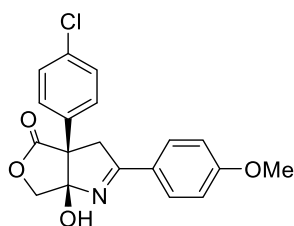
from tetronic acid **4c** (60 mg, 0.286 mmol) and azirine **2b** (53 mg, 0.453 mmol).

Colorless solid, mp 188–190 °C (hexane–Et₂O). *R_f* (50% EtOAc/hexane) 0.41. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.80 and 3.84 (AB-q, *J* = 17.8 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.44–7.55 (m, 6H), 7.58–7.61 (m, 1H), 8.01–8.03 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 45.1, 58.5, 74.5, 105.6, 128.2, 128.4, 128.7, 129.8, 132.0, 132.3, 132.5, 133.6, 173.7, 178.6. HRMS–ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₅³⁵ClNO₃⁺ 328.0735, found 328.0727.

(3*a*RS,6*a*SR)-3*a*-(4-Chlorophenyl)-6*a*-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-3,3*a*,6,6*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]pyrrol-4-one (50l)

Compound **50l** (84 mg, 82%) was prepared according to the general procedure A15 in DCE from



tetronic acid **4c** (60 mg, 0.286 mmol) and azirine **2d** (67 mg, 0.456

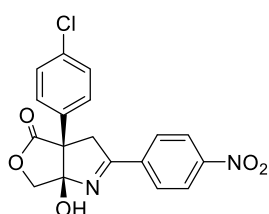
mmol). Colorless solid, mp 203–205 °C (hexane–Et₂O). *R_f* (50%

EtOAc/hexane) 0.27. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.75 and 3.76 (AB-q, *J* = 18.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.41 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 45.0, 55.4, 58.6,

74.5, 105.4, 114.1, 125.1, 128.4, 129.8, 130.1, 132.3, 133.8, 162.2, 172.9, 178.7. HRMS–ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{17}^{35}ClNO_4^+$ 358.0841, found 358.0834.

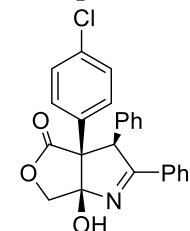
(3*aRS*,6*aSR*)-3*a*-(4-Chlorophenyl)-6*a*-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)-3,3*a*,6,6*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]pyrrol-4-one (50*m*)

Compound **50*m*** (85 mg, 80%) was prepared according to the general procedure A15 in DCE from tetronic acid **4c** (60 mg, 0.286 mmol) and azirine **2i** (74 mg, 0.457 mmol). Colorless solid, mp 170–172 °C (hexane–Et₂O). *R_f* (50% EtOAc/hexane) 0.45. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.83 and 3.94 (AB-*q*, *J* = 18.0 Hz, 2H), 4.48 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.86 (br. s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 45.3, 58.5, 74.4, 105.9, 123.8, 128.4, 129.5, 129.8, 132.4, 133.4, 138.0, 149.3, 172.4, 178.3. HRMS–ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{18}H_{14}^{35}ClN_2O_5^+$ 373.0586, found 373.0570.



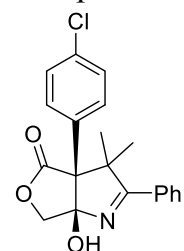
(3*RS*,3*aSR*,6*aRS*)-3*a*-(4-Chlorophenyl)-6*a*-hydroxy-2,3-diphenyl-3,3*a*,6,6*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]pyrrol-4-one (50*n*)

Compound **50*n*** (43 mg, 37%) was prepared according to the general procedure A15 in MeOH from tetronic acid **4c** (60 mg, 0.286 mmol) and azirine **2l** (88 mg, 0.456 mmol). The use of DCE as a solvent at room temperature gave compound **50*n*** in 42% yield. Colorless solid, mp 183–184 °C (hexane–Et₂O). *R_f* (25% EtOAc in hexane) 0.49. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 4.44 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.91 (br. s, 1H), 7.09–7.15 (m, 7H), 7.34–7.38 (m, 4H), 7.45–7.49 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 61.3, 64.3, 74.0, 104.7, 128.0 (2C), 128.78, 128.83, 129.4, 129.5, 129.8, 131.0, 131.3, 132.5, 134.0, 134.6, 177.5, 178.8. HRMS–ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{19}^{35}ClNO_3^+$ 404.1048, found 404.1057.



(3*aRS*,6*aRS*)-3*a*-(4-Chlorophenyl)-6*a*-hydroxy-3,3-dimethyl-2-phenyl-3,3*a*,6,6*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]pyrrol-4-one (50*o*)

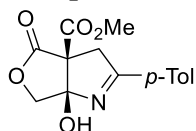
Compound **50*o*** (2 mg, 2%) was prepared according to the general procedure A15 in MeOH from tetronic acid **4c** (60 mg, 0.286 mmol) and azirine **2q** (66 mg, 0.455 mmol). Colorless solid. *R_f* (50% EtOAc/hexane) 0.45. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.11 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 4.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.85 (br. s, 1H), 7.34–7.38 (m, 2H), 7.45–7.55 (m, 3H), 7.63–7.65 (m, 2H), 7.99–



8.01 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.1, 25.8, 56.9, 60.0, 72.4, 102.5, 128.2, 128.5, 128.6, 130.4, 131.0, 131.3, 132.6, 134.4, 174.6, 186.8. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}^{35}\text{ClNO}_3^+$ 356.1048, found 356.1054.

Methyl (3a*RS*,6a*RS*)-6a-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-6,6a-dihydro-3*H*-furo[3,4-*b*]pyrrole-3a(4*H*)-carboxylate (50p)

Compound **50p** (63 mg, 57%) was prepared according to the general procedure A15 in DCE



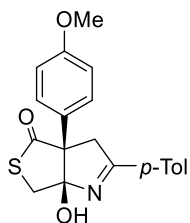
from tetrone acid **4d** (60 mg, 0.380 mmol) and azirine **2a** (80 mg, 0.611 mmol).

Colorless solid, mp 205–207 °C (hexane–Et₂O). R_f (50% EtOAc/hexane) 0.52.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 –DMSO-*d*₆ mixture), δ , ppm: 2.35 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.91 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.48 and 4.60 (AB-q, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 –DMSO-*d*₆ mixture), δ , ppm: 20.6, 40.8, 52.2, 60.6, 74.7, 107.3, 127.4, 128.5, 128.7, 141.7, 165.2, 172.6, 173.5. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_5^+$ 290.1023, found 290.1011.

(3a*RS*,6a*SR*)-6a-Hydroxy-3a-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methylphenyl)-3,3a,6,6a-tetrahydro-4*H*-thieno[3,4-*b*]pyrrol-4-one (52a)

Compound **52a** (27 mg, 28%) was prepared according to the general procedure A15 in MeOH



from thiotetrone acid **5** (60 mg, 0.270 mmol) and azirine **2a** (57 mg, 0.435

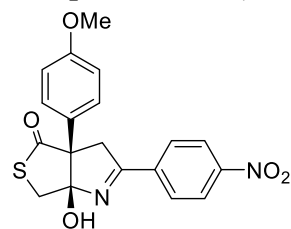
mmol). Light yellow oil. R_f (50% EtOAc/hexane) 0.47. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆), δ , ppm: 2.38 (s, 3H), 3.65 and 3.70 (AB-q, $J = 17.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.81 and 3.98 (AB-q, $J = 11.7$ Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz,

2H), 7.31–7.37 (m, 4H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 21.0, 39.8, 44.4, 55.1, 66.0, 106.0, 113.7, 127.6, 128.0, 129.1, 129.2, 130.2, 141.7, 158.4, 173.4, 209.2. HRMS–ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}^+$ 354.1158, found 354.1140.

(3a*RS*,6a*SR*)-6a-Hydroxy-3a-(4-methoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-3,3a,6,6a-tetrahydro-4*H*-thieno[3,4-*b*]pyrrol-4-one (52b)

Compound **52b** (42 mg, 40%) was prepared according to the general procedure A15 in DCE



from thiotetrone acid **5** (60 mg, 0.270 mmol) and azirine **2i** (70 mg, 0.432

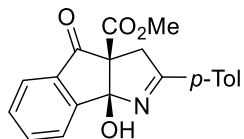
mmol). Pale yellow solid, mp 170–172 °C (hexane–Et₂O). R_f (50% EtOAc/hexane) 0.32. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 3.77 (s,

3H), 3.79 (s, 2H), 3.88 and 4.05 (AB-q, $J = 11.8$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J = 8.9$ Hz,

2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 39.6, 44.7, 55.1, 66.1, 106.3, 113.8, 123.8, 127.3, 129.1, 129.3, 138.4, 149.2, 158.5, 172.6, 208.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}^+$ 407.0672, found 407.0656.

Methyl (3*aRS*,8*bRS*)-8*b*-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-4,8*b*-dihydroindeno[1,2-*b*]pyrrole-3*a*(3*H*)-carboxylate (61*a*)

Compound **61a** (69 mg, 70%) was prepared according to the general procedure A15 in MeOH



from enol **6** (60 mg, 0.294 mmol) and azirine **2a** (62 mg, 0.473 mmol). Beige

solid, mp 193–195 °C (hexane–Et₂O). R_f (50% EtOAc/hexane) 0.27. ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 2.40 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H),

3.79 (s, 3H), 4.10 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 5.87 (br. s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55–7.59 (m,

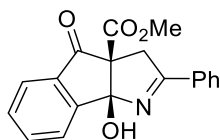
3H), 7.79–7.83 (m, 2H), 8.21–8.25 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.6, 41.8,

53.1, 68.2, 110.7, 124.1, 125.7, 128.3, 129.1, 129.3, 130.3, 135.4, 136.3, 142.8, 154.1, 169.3,

172.6, 199.9. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4^+$ 336.1230, found 336.1239.

Methyl (3*aRS*,8*bRS*)-8*b*-hydroxy-4-oxo-2-phenyl-4,8*b*-dihydroindeno[1,2-*b*]pyrrole-3*a*(3*H*)-carboxylate (61*b*)

Compound **61b** (56 mg, 59%) was prepared according to the general procedure A15 in MeOH



from enol **6** (60 mg, 0.294 mmol) and azirine **2b** (55 mg, 0.470 mmol).

Colorless solid, mp 171–173 °C (hexane–Et₂O). R_f (50% EtOAc/hexane)

0.27. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 3.40 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 3.79 (s,

3H), 4.06 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 6.55 (br. s, 1H), 7.37–7.40 (m, 2H), 7.46–7.47 (m, 1H), 7.55–

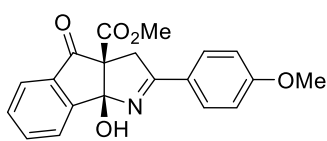
7.61 (m, 3H), 7.79–7.83 (m, 2H), 8.28–8.30 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm:

41.6, 53.1, 68.2, 110.7, 124.0, 125.8, 128.2, 128.7, 130.4, 131.5, 132.2, 135.4, 136.3, 154.0,

169.1, 172.6, 199.8. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4^+$ 344.0893, found 344.0898.

Methyl (3*aRS*,8*bRS*)-8*b*-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4,8*b*-dihydroindeno[1,2-*b*]pyrrole-3*a*(3*H*)-carboxylate (61*c*)

Compound **61c** (58 mg, 56%) was prepared according to the general procedure A15 in MeOH



from enol **6** (60 mg, 0.294 mmol) and azirine **2d** (69 mg, 0.469 mmol).

Colorless solid, mp 195–197 °C (hexane–Et₂O). R_f (50%

EtOAc/hexane) 0.18. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 3.40

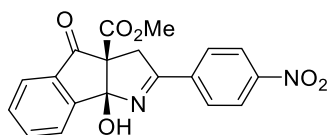
(d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 6.96–6.99 (m, 2H),

7.29 (s, 1H), 7.58–7.62 (m, 1H), 7.71–7.73 (m, 1H), 7.83–7.87 (m, 3H), 7.98–8.00 (m, 1H). ^{13}C

NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 41.3, 52.5, 55.3, 68.1, 110.6, 113.9, 123.5, 125.1, 125.6, 129.9, 130.1, 134.5, 136.2, 155.1, 161.9, 168.9, 169.3, 200.1. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{17}NNaO_5^+$ 347.0999, found 347.0983.

Methyl (3aRS,8bRS)-8b-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)-4-oxo-4,8b-dihydroindeno[1,2-b]pyrrole-3a(3H)-carboxylate (61d)

Compound **61d** (65 mg, 60%) was prepared according to the general procedure A15 in DCE

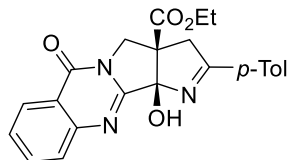


from enol **6** (60 mg, 0.294 mmol) and azirine **2i** (76 mg, 0.469 mmol).

Colorless solid, mp 191–193 °C (hexane–Et₂O). R_f (50% EtOAc/hexane) 0.29. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 3.55 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.06 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.61–7.65 (m, 1H), 7.74–7.76 (m, 1H), 7.86–7.90 (m, 1H), 8.01–8.03 (m, 1H), 8.13–8.15 (m, 2H), 8.26–8.28 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 41.5, 52.6, 68.0, 110.7, 123.6 (2C), 125.7, 129.5, 130.4, 134.8, 136.3, 138.3, 149.1, 154.3, 168.7, 169.0, 199.5. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{19}H_{14}N_2NaO_6^+$ 389.0744, found 389.0729.

Ethyl (3aRS,11bRS)-11b-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-6-oxo-6,11b-dihydro-3H-pyrrolo[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazoline-3a(4H)-carboxylate (62)

Compound **62** (36 mg, 40%) was prepared according to the general procedure A15 in EtOH



from enol **8** (60 mg, 0.221 mmol) and azirine **2a** (46 mg, 0.350 mmol).

Colorless solid, mp 125–128 °C (hexane–Et₂O). R_f (50% EtOAc/hexane) 0.22. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.24–4.29 (m, 3H), 5.05 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 5.09 (br. s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49–7.53 (m, 1H), 7.74–7.78 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.30–8.33 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 14.1, 21.6, 45.1, 53.4, 55.8, 62.3, 110.5, 121.3, 126.4, 127.1, 127.9, 128.7, 129.4, 129.5, 134.3, 143.1, 149.3, 156.0, 160.4, 169.6, 176.1. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{23}H_{21}N_3NaO_4^+$ 426.1424, found 426.1435.

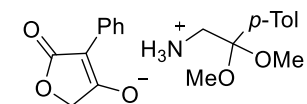
Reaction of enol 4a with azirine 2a under catalyst-free conditions

Enol **4a** (60 mg, 0.34 mmol), azirine **2a** (71 mg, 0.55 mmol) and MeOH (5 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 45 min under stirring. The solvent was removed in vacuo and the residue was treated with ethyl acetate and **12** was filtered off (104

mg, 82%). Filtrate was concentrated in vacuo and purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 4 : 1 – 1 : 2) to give **50a** (16 mg, 15%).

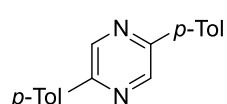
2,2-Dimethoxy-2-(4-methylphenyl)ethan-1-aminium 5-oxo-4-phenyl-2,5-dihydrofuran-3-olate (51)

Colorless solid. Mp: 137–139 °C (EtOAc). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 2.28 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 3.11 (s, 6H), 4.33 (s, 2H), 6.90–7.09 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 20.3, 43.5, 48.2, 67.7, 92.2, 100.3, 123.3, 124.7, 126.3, 126.9, 128.5, 133.1, 133.5, 137.7, 176.2, 183.5. HRMS–ESI: cation [M–MeOH]⁺ calcd for C₁₀H₁₄NO⁺ 164.1070, found 164.1067; anion [M][–] calcd for C₁₀H₇O₃[–] 175.0401, found 175.0396.

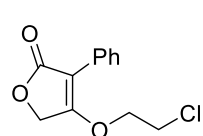


Reaction of azirine 2a with IPrCuCl

Azirine **2a** (24 mg, 0.18 mmol), IPrCuCl (2.8 mg, 0.006 mmol) and MeOH (1.7 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 5 min under stirring. The reaction mixture was cooled to 0 °C and 2,5-di(4-methylphenyl)pyrazine **35** was filtered off (10 mg, 21%). Colorless solid, mp 201–202 °C (MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm:



2.46 (s, 6H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 9.06 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.4, 126.6, 129.8, 133.6, 139.8, 140.9, 150.4.



Synthesis of 4-(2-chloroethoxy)-3-phenylfuran-2(5H)-one (60)

Enol **4a** (46 mg, 0.26 mmol), Et₃N (42 mg, 0.42 mmol), azirine **2a** (55 mg, 0.42 mmol), and DCE (4 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 24 h under stirring. The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 1 : 1) to give **60** (58 mg, 93%). Colorless solid, mp 121–122 °C (CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.79 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.33 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.40–7.44 (m, 2H), 7.81–7.85 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 41.7, 64.9, 70.7, 103.7, 127.9, 128.0, 128.3, 128.9, 171.2, 172.3. HRMS–ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₂H₁₁³⁵ClNaO₃ 261.0289, found 261.0295.

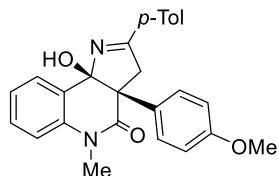
5.2.3 Reactions of 4-hydroxyquinolinones **9** with azirines

General procedure A16 for the preparation of pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-ones **63**

Quinolone **9a–m** (0.2 mmol), Cu(OAc)₂·H₂O (2 mg, 0.01 mmol), azirine **2** (0.32 mmol) and MeOH (3 mL) (or DCE for compound **63x**) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 15–20 min under stirring until full consumption of the quinolinone **9** was detected (control by TLC). The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2) followed by recrystallization from hexane–Et₂O to give adduct **63**. After recrystallization, all compounds **63** for recording NMR spectra were redissolved from CHCl₃, since it was impossible to completely remove the solvent from them (at 60 °C and vacuum 5·10⁻³ torr), and the ¹H and ¹³C NMR spectra of chloroform were represented by only one signal. The spectra of compounds **63** contain an insignificant amount of chloroform (5–15 wt%). Signals in the ¹H and ¹³C NMR spectra recorded from solutions of compounds **63** in CDCl₃ are strongly broadened..

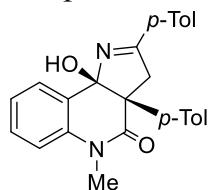
(3*aRS*,9*bRS*)-9*b*-Hydroxy-3*a*-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-3,3*a*,5,9*b*-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (**63a**) (CCDC 1535459)

Compound **63a** was prepared according to the general procedure A16. Colorless solid (80 mg, 97%). Mp: 144–145 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.36 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25–7.30 (m, 3H), 7.43–7.48 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J* = 7.6 and 1.3 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.5, 30.5, 44.2, 55.4, 60.9, 97.5, 113.8, 115.0, 123.7, 127.2, 128.4 (2C), 129.4, 129.7, 129.9, 130.0, 131.3, 138.3, 142.0, 158.7, 171.5, 175.6. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₂₅N₂O₃⁺ 413.1860, found 413.1858.



(3*aRS*,9*bRS*)-9*b*-Hydroxy-5-methyl-2,3*a*-di-(4-methylphenyl)--3,3*a*,5,9*b*-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (**63b**)

Compound **63b** was prepared according to the general procedure A16. Colorless solid (78 mg, 98%). Mp: 178–179 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.22 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29–7.31 (m, 3H), 7.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz,



2H), 7.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 21.0, 21.5, 30.5, 44.1, 61.3, 97.5, 115.0, 123.6, 127.2, 128.2, 128.4 (2C), 128.9, 129.7, 129.9, 131.3, 135.0, 136.6, 138.3, 142.0, 171.4, 175.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2^+$ 397.1911, found 397.1914

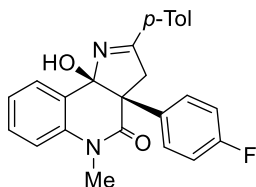
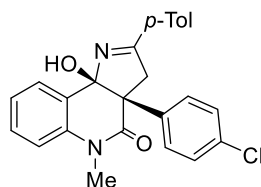
(3a*RS*,9b*RS*)-3a-(4-Chlorophenyl)-9b-hydroxy-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-3,3a,5,9b-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (63c)

Compound **63c** was prepared according to the general procedure A16. Colorless solid (82 mg, 99%). Mp: 202–203 °C (Et₂O/hexane). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 2.35 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.84 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.21–7.31 (m, 8H), 7.44–7.48 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.97 (dd, $J = 7.6$ and 1.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 21.5, 30.7, 44.4, 61.2, 97.5, 115.2, 123.9, 127.2, 128.1, 128.4 (2C), 129.7, 130.0, 130.2, 131.1, 132.3, 137.0, 138.1, 142.2, 170.9, 175.4. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2^+$ 417.1364, found 417.1369.

Crystal Data: $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ ($M = 416.89$ g/mol): monoclinic, space group $\text{P}2_1/\text{c}$ (no. 14), $a = 12.0877(6)$ Å, $b = 9.3537(4)$ Å, $c = 18.5922(10)$ Å, $\beta = 105.038(5)^\circ$, $V = 2030.15(18)$ Å³, $Z = 4$, $T = 100(2)$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.213$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.364$ g/cm³, 11952 reflections measured ($6.29^\circ \leq 2\theta \leq 55^\circ$), 4647 unique ($R_{\text{int}} = 0.0263$, $R_{\text{sigma}} = 0.0345$). The final R_1 was 0.0373 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 0.0957 (all data).

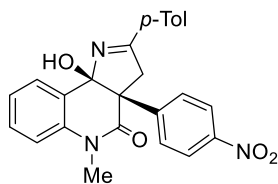
(3a*RS*,9b*RS*)-3a-(4-Fluorophenyl)-9b-hydroxy-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-3,3a,5,9b-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (63d)

Compound **63d** was prepared according to the general procedure A16. Colorless solid (78 mg, 98%). Mp: 148–149 °C (Et₂O/hexane). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 2.36 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.82 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.21–7.30 (m, 6H), 7.44–7.49 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.97 (dd, $J = 7.6$ and 1.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 21.5, 30.6, 44.5, 61.0, 97.5, 115.1 (d, $J = 21.1$ Hz), 115.2, 123.8, 127.2, 128.2, 128.4, 129.7, 130.0, 130.3 (d, $J = 8.0$ Hz), 131.1, 134.3 (d, $J = 3.1$ Hz), 138.1, 142.1, 161.7 (d, $J = 243.7$ Hz), 171.1, 175.5. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_2^+$ 401.1660, found 401.1655.



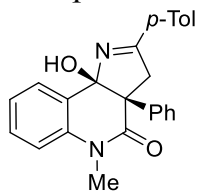
(3*aRS*,9*bRS*)-9*b*-Hydroxy-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-3*a*-(4-nitrophenyl)-3,3*a*,5,9*b*-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (63e)

Compound **63e** was prepared according to the general procedure A16. Colorless solid (73 mg, 85%). Mp: 186–187 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.36 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.93 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.25–7.32 (m, 4H), 7.46–7.51 (m, 3H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J* = 7.7 and 1.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.5, 30.8, 44.6, 61.9, 97.7, 115.4, 123.5, 124.1, 127.3, 127.8, 128.5, 129.7, 129.8, 130.2, 130.9, 137.9, 142.3, 145.5, 147.0, 170.2, 175.2. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₂N₃O₄⁺ 428.1605, found 428.1608.



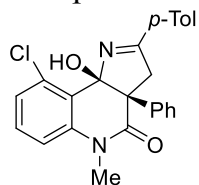
(3*aRS*,9*bRS*)-9*b*-Hydroxy-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-3*a*-phenyl-3,3*a*,5,9*b*-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (63f)

Compound **63f** was prepared according to the general procedure A16. Pale yellow solid (76 mg, 99%). Mp: 165–167 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.44 (s, 3H), 3.33 (br. s, 3H), 3.53–3.57 (m, 1H), 4.11 (br. s, 1H), 4.27–4.29 (m, 1H), 7.10–7.49 (m, 10H), 7.44–7.53 (m, 1H), 7.67–7.80 (m, 1H), 8.06–8.09 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.5, 30.4, 44.1, 61.4, 97.7, 114.4, 123.8, 127.0, 127.6 (2C), 128.4 (3C), 129.1, 129.9, 130.1, 136.6, 138.0, 142.5, 170.9, 177.6. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₃N₂O₂⁺ 383.1754, found 383.1748.



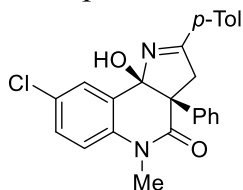
(3*aRS*,9*bSR*)-9-Chloro-9*b*-hydroxy-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-3*a*-phenyl-3,3*a*,5,9*b*-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (63g)

Compound **63g** was prepared according to the general procedure A16. Colorless solid (67 mg, 80%). Mp: 146–148 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.37 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.21–7.33 (m, 9H), 7.44 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.6, 31.6, 43.2, 62.5, 98.4, 114.8, 125.5, 126.9, 127.4, 128.4, 128.5 (2C), 129.7, 130.5, 131.0, 134.3, 138.7, 141.0, 142.3, 170.8, 176.2. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₂³⁵ClN₂O₂⁺ 417.1364, found 417.1372.



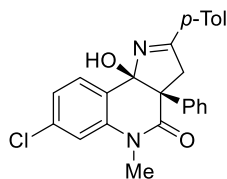
(3a*RS*,9b*RS*)-8-Chloro-9b-hydroxy-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-3a-phenyl-3,3a,5,9b-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (63h)

Compound **63h** was prepared according to the general procedure A16. Colorless solid (82 mg, 99%). Mp: 124–126 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.36 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.86 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.17–7.31 (m, 8H), 7.52 (dd, *J* = 8.7 and 2.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.5, 30.7, 44.2, 61.5, 97.1, 117.2, 126.8, 127.6, 128.0, 128.3, 128.5 (2C), 129.6, 129.7, 130.5, 131.0, 137.2, 137.6, 142.3, 171.1, 176.1. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₂³⁵ClN₂O₂⁺ 417.1364, found 417.1376.



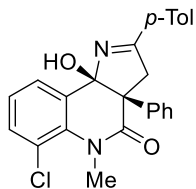
(3a*RS*,9b*RS*)-7-Chloro-9b-hydroxy-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-3a-phenyl-3,3a,5,9b-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (63i)

Compound **63i** was prepared according to the general procedure A16. Colorless solid (79 mg, 95%). Mp: 120–121 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.36 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.88 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.22–7.36 (m, 9H), 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.5, 30.7, 44.2, 61.6, 97.2, 115.1, 123.5, 127.3, 127.6, 128.3, 128.4, 128.5, 128.9, 129.7, 131.0, 134.4, 137.7, 139.6, 142.2, 171.5, 175.8. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₂³⁵ClN₂O₂⁺ 417.1364, found 417.1374.



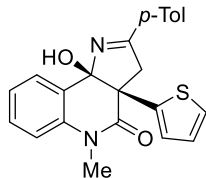
(3a*RS*,9b*RS*)-6-Chloro-9b-hydroxy-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-3a-phenyl-3,3a,5,9b-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (63j)

Compound **63j** was prepared according to the general procedure A16. Colorless solid (82 mg, 99%). Mp: 170–171 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.37 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.13–7.34 (m, 8H), 7.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.85–7.90 (m, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.6, 38.1, 44.7, 62.3, 97.3, 122.1, 126.1, 126.2, 127.6, 128.2, 128.4, 128.5, 129.7, 131.2, 132.3, 134.1, 136.2, 137.2, 142.3, 173.3, 177.4. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₂³⁵ClN₂O₂⁺ 417.1364, found 417.1372.



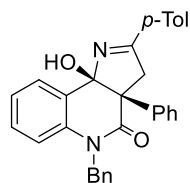
(3a*RS*,9b*RS*)-9b-Hydroxy-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-3a-(thiophen-2-yl)-3,3a,5,9b-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (63k)

Compound **63k** was prepared according to the general procedure A16. Colorless solid (71 mg, 92%). Mp: 112–114 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.37 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.88–6.90 (m, 1H), 7.22–7.33 (m, 5H), 7.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.5, 30.7, 45.0, 59.2, 97.6, 115.1, 123.8, 125.7, 126.3, 126.6, 127.3, 127.8, 128.4, 129.7, 130.1, 131.0, 138.2, 139.7, 142.2, 170.0, 176.1. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₁N₂O₂S⁺ 389.1318, found 389.1333.



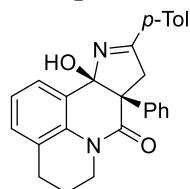
(3a*RS*,9b*RS*)-5-Benzyl-9b-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-3a-phenyl-3,3a,5,9b-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (63l)

Compound **63l** was prepared according to the general procedure A16. Colorless solid (87 mg, 95%). Mp: 173–175 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.39 (s, 3H), 3.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.92–6.93 (m, 2H), 7.08–7.12 (m, 4H), 7.22–7.35 (m, 9H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 7.6 and 1.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.6, 44.2, 45.3, 61.9, 97.4, 115.7, 123.9, 126.5, 127.2 (2C), 127.6, 128.4 (2C), 128.5, 128.8, 129.0, 129.7, 129.8, 131.4, 137.1, 137.2, 137.8, 142.1, 171.8, 176.1. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₃₁H₂₆N₂NaO₂⁺ 481.1886, found 481.1896.



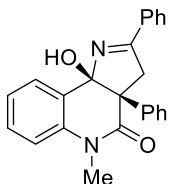
(8a*RS*,11a*RS*)-11a-Hydroxy-10-(4-methylphenyl)-8a-phenyl-5,6,9,11a-tetrahydro-4*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-8(8a*H*)-one (63m)

Compound **63m** was prepared according to the general procedure A16. Colorless solid (78 mg, 96%). Mp: 187–188 °C (Et₂O/MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 1.80 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 3.42–3.45 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.00–4.03 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.15–7.31 (m, 9H), 7.79–7.85 (m, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.1, 21.6, 27.5, 42.3, 44.0, 61.3, 97.6, 123.2, 125.0, 125.3, 127.4, 128.1, 128.3, 128.4 (2C), 129.7, 130.2, 131.3, 134.0, 138.2, 142.0, 170.6, 175.4. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₂₅N₂O₂⁺ 409.1911, found 409.1916.



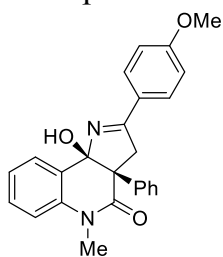
(3a*RS*,9b*RS*)-9b-Hydroxy-5-methyl-2,3a-diphenyl-3,3a,5,9b-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (63n)

Compound **63n** was prepared according to the general procedure A16. Colorless solid (73 mg, 99%). Mp: 174–175 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.27 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.22–7.31 (m, 7H), 7.45–7.55 (m, 4H), 7.95–7.98 (m, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 30.6, 44.2, 61.6, 97.6, 115.1, 123.8, 127.1, 127.5, 128.3, 128.4 (3C), 129.1, 130.0, 132.1, 133.8, 138.0, 138.2, 171.2, 175.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₁N₂O₂⁺ 369.1598, found 369.1592.



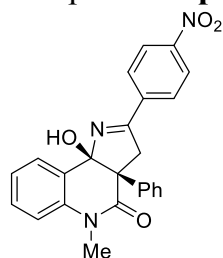
(3a*RS*,9b*RS*)-9b-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-3a-phenyl-3,3a,5,9b-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (63o)

Compound **63o** was prepared according to the general procedure A16. Colorless solid (72 mg, 91%). Mp: 99–100 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.26 (s, 3H), 3.78–3.82 (m, 4H), 4.26 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19–7.29 (m, 7H), 7.44–7.48 (m, 1H), 7.88–7.94 (m, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 30.6, 44.0, 55.9, 61.7, 97.4, 114.5, 115.1, 123.7, 126.5, 127.1, 127.4, 128.4 (2C), 128.5, 129.9, 130.2, 138.1, 138.2, 162.4, 171.3, 175.0. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₃N₂O₃⁺ 399.1703, found 399.1693.



(3a*RS*,9b*RS*)-9b-Hydroxy-5-methyl-2-(4-nitrophenyl)-3a-phenyl-3,3a,5,9b-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinolin-4-one (63p)

Compound **63p** was prepared according to the general procedure A16 (using DCE as a solvent). Colorless solid (72 mg, 87%). Mp: 101–102 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.27 (s, 3H), 3.96 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.21–7.31 (m, 7H), 7.47–7.51 (m, 1H), 7.95–7.98 (m, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.31–8.33 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 30.7, 44.5, 61.7, 97.9, 115.2, 123.9, 124.3, 127.2, 127.6, 127.7, 128.3, 128.5, 129.7, 130.2, 137.6, 138.3, 139.3, 149.6, 171.0, 174.6. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₀N₃O₄⁺ 414.1448, found 414.1440.



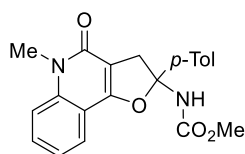
General procedure A17 for the preparation of dihydrofuroquinolinones 64

Quinolone **9n–w** (0.2 mmol), Cu(acac)₂ (2.6 mg, 0.01 mmol), azirine **2** (0.32 mmol) and MeOH (3 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 20–35 min

under stirring until full consumption of the quinolinone **9** was detected (control by TLC). The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc/CHCl₃ 2 : 1 : 3 – 1 : 2 : 3) followed by recrystallization from hexane–Et₂O to give adduct **64**.

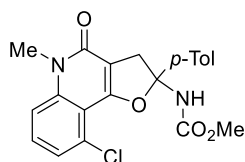
Methyl (5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]quinolin-2-yl)carbamate (64a)

Compound **64a** was prepared according to the general procedure A17. Colorless solid (51 mg, 70%). Mp: 126–127 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.34 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.98 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.61 (br. s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.25–7.29 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54–7.58 (m, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.0 and 1.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.0, 28.9, 42.1, 52.1, 99.8, 107.0, 112.1, 114.4, 121.6, 123.1, 124.4, 129.3, 130.9, 138.3, 139.6, 140.4, 154.7, 160.7 (2C). ¹⁵N NMR from HMBC ¹H-¹⁵N spectra (400 MHz, CDCl₃), δ ¹⁵N, ppm: 109, 140. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₀N₂NaO₄⁺ 387.1315, found 387.1311.



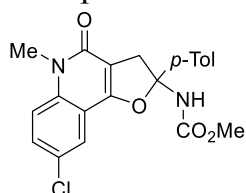
Methyl (9-chloro-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]quinolin-2-yl)carbamate (64b)

Compound **64b** was prepared according to the general procedure A17. Colorless solid (57 mg, 71%). Mp: 207–208 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 2.29 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.51–7.60 (m, 2H), 8.72 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 21.1, 29.9, 41.4, 51.9, 100.3, 109.3, 110.4, 115.0, 124.5, 125.3, 129.4, 129.6, 131.5, 137.8, 140.4, 142.6, 155.2, 159.2, 159.4. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₀³⁵ClN₂O₄⁺ 399.1106, found 399.1115.



Methyl (8-chloro-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]quinolin-2-yl)carbamate (64c)

Compound **64c** was prepared according to the general procedure A17. Colorless solid (56 mg, 70%). Mp: 168–169 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.33 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.00 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.59 (br. s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 9.1 Hz,



1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 9.1$ and 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 20.9, 29.1, 41.8, 52.2, 100.1, 108.2, 113.0, 115.9, 122.3, 124.3, 127.3, 129.4, 130.8, 138.4, 138.9, 139.3, 154.7, 159.6, 160.3. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_2\text{NaO}_4^+$ 421.0926, found 421.0942.

Methyl (7-chloro-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]quinolin-2-yl)carbamate (64d)

Compound **64d** was prepared according to the general procedure A17. Colorless solid (65 mg,

82%). Mp: 128–129 °C (Et_2O /hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 –DMSO- d_6 mixture), δ , ppm: 2.27 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.55–3.56 (m, 6H), 3.91 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.32–7.34 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (br. s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 –DMSO- d_6 mixture), δ , ppm: 20.4, 28.5, 41.4, 51.4, 99.7, 106.5, 110.1, 114.0, 121.4, 123.8, 123.9, 128.7, 136.3, 137.5, 139.1, 140.7, 154.5, 159.8, 159.9. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_2\text{NaO}_4^+$ 421.0926, found 421.0942.

Methyl (6-chloro-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]quinolin-2-yl)carbamate (64e)

Compound **64e** was prepared according to the general procedure A17. Colorless solid (64 mg,

80%). Mp: 179–180 °C (Et_2O /hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 2.33 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.03 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.41 (br. s, 1H), 7.15–7.20 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J = 7.8$ and 1.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.7$ and 1.1 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.0, 36.1, 41.7, 52.2, 99.9, 107.6, 115.4, 120.9, 122.2, 122.6, 124.3, 129.4, 134.4, 138.5, 138.8, 139.4, 154.6, 160.5, 162.0. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_2\text{NaO}_4^+$ 421.0926, found 421.0942.

Methyl (5,6-dimethyl-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]quinolin-2-yl)carbamate (64f)

0.2 mmol-scale synthesis: Compound **64f** (45 mg, 60%) was prepared according to the general

procedure A17 from quinolone **9s** (50 mg, 0.2 mmol), $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (2.6 mg, 0.01 mmol), azirine **2a** (42 mg, 0.32 mmol) in MeOH (3.0 mL) (reaction time 30 min).

1.25 mmol-scale synthesis: Compound **64f** (308 mg, 65%) was prepared according to the general procedure A17 from quinolone **9s** (310 mg, 1.25 mmol), Cu(acac)₂ (16 mg, 0.06 mmol), azirine **2a** (262 mg, 2.0 mmol) in MeOH (18.0 mL) (reaction time 35 min). Colorless solid. Mp: 188–190 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 2.57 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.12–3.15 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.10–7.12 (m, 3H), 7.31–7.33 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 19.7, 22.8, 34.7, 41.0, 50.4, 98.6, 104.9, 112.4, 119.9, 120.9, 123.4, 124.2, 127.8, 134.3, 136.3, 138.9, 140.7, 153.9, 160.1, 161.0. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₃N₂O₄⁺ 379.1652, found 379.1651.

Methyl (6-methoxy-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]quinolin-2-yl)carbamate (64g)

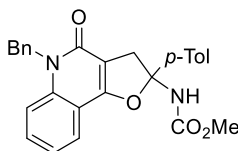
Compound **64g** was prepared according to the general procedure A17. Colorless solid (49 mg, 62%). Mp: 186–188 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 2.27 (s, 3H), 3.11 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.85–3.89 (m, 4H), 7.10–7.18 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 19.6, 33.1, 41.1, 50.3, 55.3, 98.5, 105.4, 112.7, 113.1, 114.1, 121.3, 123.3, 127.7, 130.7, 136.2, 138.8, 147.4, 153.8, 159.4, 160.0. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₃N₂O₅⁺ 395.1601, found 395.1602.

Methyl (5-methyl-2-(4-methylphenyl)-7-nitro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]quinolin-2-yl)carbamate (64h)

Compound **64h** was prepared according to the general procedure A17. Red oil (23 mg, 28%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.37 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.13 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.6 and 1.7 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.0, 29.5, 41.3, 52.4, 100.3, 110.0, 111.2, 116.0, 116.3, 124.3, 124.4, 129.7, 139.1, 139.2, 140.6, 148.8, 154.6, 159.4, 160.4. HRMS-ESI: [M-H]⁻ calcd for C₂₁H₁₈N₃O₆⁻ 408.1201, found 408.1186.

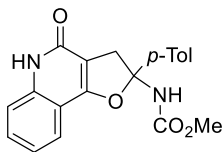
Methyl (5-benzyl-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]quinolin-2-yl)carbamate (64i)

Compound **64i** was prepared according to the general procedure A17. Colorless solid (62 mg, 70%). Mp: 189–190 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 2.32 (s, 3H), 3.14 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.92 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 7.18–7.21 (m, 5H), 7.24–7.30 (m, 3H), 7.37–7.40 (m, 3H), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 18.8, 40.4, 42.5, 49.5, 98.1, 104.3, 110.0, 113.7, 119.9, 120.9, 122.7, 124.5, 125.0, 126.6, 127.1, 129.2, 135.3 (2C), 137.8, 138.1, 152.9, 158.1, 158.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₂₅N₂O₄⁺ 441.1809, found 441.1825.



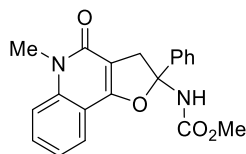
Methyl (2-(4-methylphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]quinolin-2-yl)carbamate (64j)

Compound **64j** was prepared according to the general procedure A17. Colorless solid (35 mg, 50%). Mp: 164–166 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.35 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.06 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.44 (br. s, 1H), 7.18–7.21 (m, 3H), 7.40–7.46 (m, 4H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 12.06 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.0, 41.2, 52.3, 99.9, 107.0, 111.2, 116.4, 122.0, 122.4, 124.4, 129.5, 130.7, 138.5, 139.5, 139.6, 154.8, 162.7, 162.8. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉N₂O₄ 351.1339, found 351.1356.



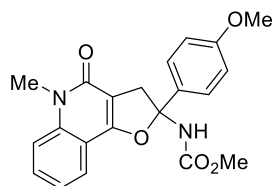
Methyl (2-(4-methylphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]quinolin-2-yl)carbamate (64k)

Compound **64k** was prepared according to the general procedure A17. Colorless solid (46 mg, 65%). Mp: 166–168 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 3.07 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.87 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.31–7.36 (m, 2H), 7.38–7.42 (m, 2H), 7.46–7.48 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.67–7.71 (m, 1H), 7.81–7.83 (m, 1H), 8.84 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 29.2, 42.7, 51.9, 100.2, 106.6, 111.7, 115.7, 122.2, 122.9, 125.1, 128.4, 128.9, 131.8, 140.7, 143.3, 155.3, 160.0, 160.5. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉N₂O₄⁺ 351.1339, found 351.1339.



Methyl (2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-*c*]quinolin-2-yl)carbamate (64l)

Compound **64l** was prepared according to the general procedure A17. Colorless solid (52 mg,



69%). Mp: 98–100 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.07 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz,

1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.75 (s, 1H).

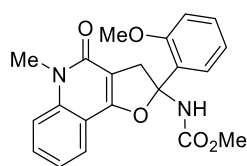
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 29.2, 42.5, 51.9, 55.6, 100.3, 106.8, 111.8, 114.2,

115.7, 122.2, 122.9, 126.5, 131.7, 135.3, 140.7, 155.2, 159.4, 160.1, 160.4. HRMS-ESI: [M+H]⁺

calcd for C₂₁H₂₁N₂O₅⁺ 381.1445, found 381.1457.

Methyl (2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-*c*]quinolin-2-yl)carbamate (64m)

Compound **64m** was prepared according to the general procedure A17. Colorless solid (51 mg,



67%). Mp: 165–166 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.16 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.87–3.91 (m, 4H), 6.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31–7.36 (m, 2H),

7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz,

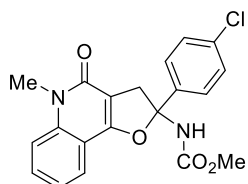
1H), 8.65 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 29.1, 41.1, 51.7, 56.2, 98.6, 107.9,

111.8, 112.6, 115.6, 120.1, 122.1, 122.9, 126.4, 130.1, 130.3, 131.6, 140.6, 155.1, 156.0, 159.7,

160.1. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₁N₂O₅⁺ 381.1445, found 381.1441.

Methyl (2-(4-chlorophenyl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-*c*]quinolin-2-yl)carbamate (64n)

Compound **64n** was prepared according to the general procedure A17. Colorless solid (61 mg,



80%). Mp: 146–148 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.08 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.85 (d, *J* = 16.2

Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42–7.50 (m, 4H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-

*d*₆), δ, ppm: 29.2, 42.7, 52.0, 99.7, 106.6, 111.7, 115.7, 122.3, 122.9, 127.2, 128.9, 131.8, 133.1,

140.7, 142.2, 155.2, 160.0, 160.3. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₇³⁵ClN₂NaO₄⁺ 407.0769,

found 407.0787.

Methyl (5-methyl-2-(4-nitrophenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-*c*]quinolin-2-yl)carbamate (64o)

Compound **64o** was prepared according to the general procedure A17. Colorless solid (47 mg, 60%). Mp: 146–147 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.31 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.28–7.33 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.75–7.77 (m, 3H), 7.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 28.9, 43.5, 52.4, 99.2, 106.1, 111.9, 114.6, 122.1, 123.1, 124.0, 125.8, 131.6, 140.3, 147.6, 149.1, 155.0, 160.5, 160.7. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₇N₃NaO₆⁺ 418.1010, found 418.1022.

Methyl (2-(3-bromophenyl)-6-chloro-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-*c*]quinolin-2-yl)carbamate (64p)

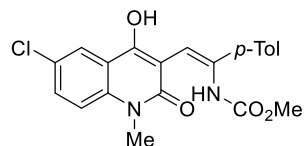
Compound **64p** was prepared according to the general procedure A17. Colorless solid (80 mg, 87%). Mp: 115–117 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.36 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25–7.27 (m, 1H), 7.47–7.48 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 36.1, 42.5, 52.3, 99.2, 107.2, 115.3, 121.0, 122.3, 122.9 (2C), 123.3, 127.8, 130.4, 131.7, 134.7, 138.7, 144.3, 154.6, 160.5, 161.9. HRMS-ESI: [M-H]⁻ calcd for C₂₀H₁₅⁷⁹Br³⁵ClN₂O₄⁻ 460.9009, found 460.9897.

General procedure A18 for the preparation of quinolinones 70

To a solution of carbamate **64** (0.2 mmol) in DCM (4.0 mL) Et₃N (0.2 mmol) and DMAP (0.02 mmol) were added and the solution was stirred at rt for 12 h. The reaction mixture was diluted with 2N HCl (4.0 mL) and stirred at rt for 1 h. The layers were separated and methanol was added to DCM phase to dissolve precipitate formed. The resulting solution was dried over Na₂SO₄. After filtration and concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 3 : 1) followed by recrystallization from hexane–Et₂O mixture to give compound **70**.

Methyl (Z)-(2-(6-chloro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1-(4-methylphenyl)vinyl)carbamate (70a)

Compound **70a** was prepared according to the general procedure A18. Colorless solid (71 mg,

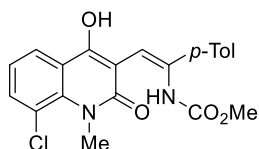


89%). Mp: 209–211 °C (Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 2.34 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 9.0

and 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.09 (br. s, 1H), 11.17 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 21.2, 30.3, 52.0, 109.2, 109.7, 117.5, 117.9, 123.0, 126.7, 126.8, 129.1, 131.1, 136.4, 137.5, 137.7, 138.3, 154.1, 157.2, 162.1. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₁₉³⁵ClN₂NaO₄⁺ 421.0926, found 421.0913.

Methyl (Z)-(2-(8-chloro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1-(4-methylphenyl)vinyl)carbamate (70b)

Compound **70b** was prepared according to the general procedure A18. Colorless solid (68 mg,



86%). Mp: 192–194 °C (Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 2.33 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* =

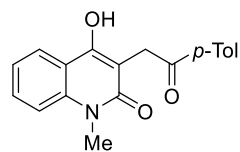
7.8 and 1.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.0 and 1.4 Hz, 1H), 8.93 (br. s, 1H), 11.10 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 21.2, 37.4, 51.8, 108.4, 109.2, 120.0, 120.5, 123.2, 123.4, 126.6, 128.8 (2C), 134.2, 136.2, 137.3, 138.3, 154.0, 157.8, 164.0. ¹⁵N NMR from HMBC ¹H-¹⁵N spectra (400 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ ¹⁵N, ppm: 101, 133. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₁₉³⁵ClN₂NaO₄⁺ 421.0926, found 421.0935.

General procedure A19 for the preparation of ketones 71

To a solution of carbamate **64** (0.2 mmol) in MeOH (4.0 mL) 4M HCl in dioxane (10 equiv) was added and the solution was stirred at rt for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 3 : 1) followed by recrystallization from hexane–Et₂O mixture to give compound **71**.

4-Hydroxy-1-methyl-3-(2-(4-methylphenyl)-2-oxoethyl)quinolin-2(1H)-one (71a)

Compound **71a** was prepared according to the general procedure A19. Pale yellow solid (56 mg,

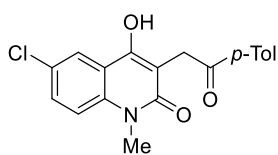


92%). Mp: 107–110 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.43 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.24–7.33 (m, 4H), 7.55–7.59 (m, 1H), 8.11–8.13 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 10.32 (br. s, 1H). ¹³C NMR

(100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.8, 29.8, 34.2, 103.4, 113.7, 116.6, 121.8, 123.9, 129.5, 129.6, 130.1, 131.0, 132.8, 139.0, 145.9, 160.5, 162.8, 203.3. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₇NNaO₃⁺ 330.1101, found 330.1117.

6-Chloro-4-hydroxy-1-methyl-3-(2-(4-methylphenyl)-2-oxoethyl)quinolin-2(1H)-one (71b)

Compound **71b** was prepared according to the general procedure A19. Colorless solid (63 mg,



93%). Mp: 172–173 °C (Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.44 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.42 (s, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 7.8 and 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.0 and 1.5 Hz, 1H), 8.25

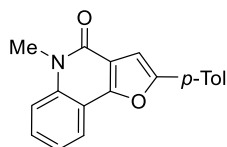
(d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 10.49 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.8, 34.1, 37.2, 103.8, 120.2, 120.3, 122.6, 122.9, 129.6, 130.2, 132.8, 134.3, 137.5, 146.1, 160.0, 164.4, 203.3. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₆³⁵ClNNaO₃⁺ 364.0711, found 364.0726.

General procedure A20 for the preparation of furoquinolinones 72

A solution of carbamate **64** (0.2 mmol) and anhydrous *p*-toluenesulfonic acid (3.5 mg, 0.02 mmol) in anhydrous *o*-xylene (4.0 mL) was reflux for 20–30 min. The reaction mixture was diluted with EtOAc (10 mL), washed with 0.1M NaOH and dried over Na₂SO₄. After filtration and concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent CHCl₃/EtOAc, 7 : 1 – 3 : 1) followed by recrystallization from hexane–Et₂O mixture to give compound **72**

5-Methyl-2-(4-methylphenyl)furo[3,2-*c*]quinolin-4(5H)-one (72a) (CCDC 1900721)

Compound **72a** was prepared according to the general procedure A20. Pale yellow solid (49 mg,



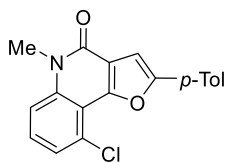
85%). Mp: 245–246 °C (Et₂O/hexane) (lit. mp: 244–246 °C [141]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.43 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.28–7.30 (m, 2H), 7.34–7.38 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55–7.59 (m, 1H), 7.75

(d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.11 (dd, *J* = 7.8 and 1.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.4, 29.5, 102.1, 113.1, 115.1, 117.3, 121.1, 122.3, 124.5, 127.0, 129.2, 129.6, 138.1, 138.7,

154.2, 155.8, 159.4. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ $C_{19}H_{15}NNaO_2^+$ calcd for 312.0995, found 312.0991. Spectral data are in agreement with literature [141].

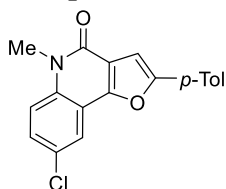
9-Chloro-5-methyl-2-(4-methylphenyl)furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-one (72b)

Compound **72b** was prepared according to the general procedure A20. Pale yellow solid (53 mg, 82%). Mp: 266–267 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.43 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.28–7.31 (m, 3H), 7.38–7.47 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.4, 30.2, 101.5, 112.1, 113.7, 119.2, 124.5, 124.6, 126.8, 128.5, 129.0, 129.6, 138.9, 139.6, 152.1, 156.4, 159.0. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{15}^{35}ClNO_2^+$ 324.0786, found 324.0775.



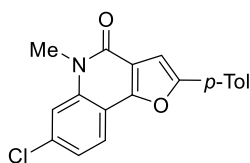
8-Chloro-5-methyl-2-(4-methylphenyl)furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-one (72c)

Compound **72c** was prepared according to the general procedure A20. Pale yellow solid (49 mg, 76%). Mp: 215–216 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 19.8, 28.0, 100.6, 112.1, 115.6, 116.4, 118.5, 123.0, 124.9, 126.1, 127.7, 128.1, 135.0, 137.3, 151.0, 154.7, 156.8. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{15}^{35}ClNO_2^+$ 324.0786, found 324.0793.



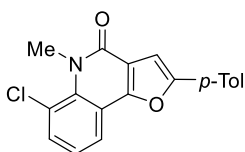
7-Chloro-5-methyl-2-(4-methylphenyl)furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-one (72d)

Compound **72d** was prepared according to the general procedure A20. Pale yellow solid (57 mg, 88%). Mp: 224–225 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 2.39 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 7.31–7.40 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 20.7, 29.3, 102.2, 110.9, 115.3, 116.8, 122.0, 122.3, 124.4, 126.4, 129.4, 134.3, 138.5, 138.9, 153.0, 155.8, 158.0. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{15}^{35}ClNO_2^+$ 324.0786, found 342.0788.



6-Chloro-5-methyl-2-(4-methylphenyl)furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-one (72e)

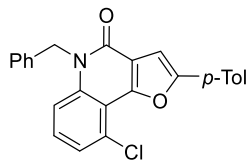
Compound **72e** was prepared according to the general procedure A20. Pale yellow solid (47 mg, 73%). Mp: 201–202 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.40 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.3, 36.9, 101.8, 116.2, 117.4, 119.8, 121.6, 123.2,



124.4, 126.6, 129.5, 132.6, 136.2, 138.9, 153.6, 156.4, 160.6. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{15}^{35}ClNO_2^+$ 324.0786, found 324.0801.

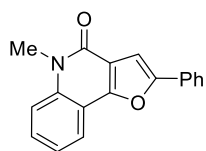
5-Benzyl-9-chloro-2-(4-methylphenyl)furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-one (72f)

Compound **72f** was prepared according to the general procedure A20. Pale yellow solid (59 mg, 81%). Mp: 235–236 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 2.44 (s, 3H), 5.68 (s, 3H), 7.12–7.56 (m, 11H), 7.79 (br. s, 2H), 8.12 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 20.9, 45.2, 101.6, 112.8, 115.5, 116.4, 120.6, 122.0, 124.0, 126.0, 126.4, 126.7, 128.3, 128.9, 129.1, 136.2, 136.9, 138.3, 154.0, 155.5, 158.9. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{25}H_{20}NO_2^+$ 366.1489, found 366.1495.



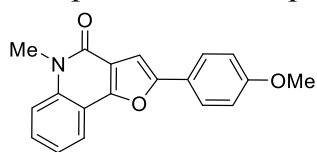
5-Methyl-2-phenylfuro[3,2-c]quinolin-4(5H)-one (72g)

Compound **72g** was prepared according to the general procedure A20. Pale yellow solid (45 mg, 81%). Mp: 208–209 °C (Et₂O/hexane) (lit. mp: 199–201 °C [141]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.73 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.33–7.36 (m, 2H), 7.42–7.51 (m, 3H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.98–8.00 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 29.3, 102.7, 112.8, 114.9, 117.0, 120.9, 122.1, 124.3, 128.4, 128.7, 129.2, 129.5, 137.9, 154.2, 155.3, 159.1. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{18}H_{14}NO_2^+$ 276.1019, found 276.1007. Spectral data are in agreement with literature [141].



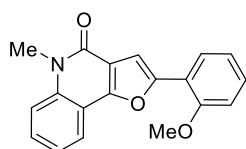
2-(4-Methoxyphenyl)-5-methylfuro[3,2-c]quinolin-4(5H)-one (72h)

Compound **72h** was prepared according to the general procedure A20. Pale yellow solid (49 mg, 80%). Mp: 205–206 °C (Et₂O/hexane) (lit. mp: 179–181 °C [141]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.81 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 29.4, 55.4, 101.2, 113.1, 114.3, 115.0, 117.3, 120.9, 122.3, 122.6, 126.0, 129.1, 137.9, 154.0, 155.7, 159.4, 160.0. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{15}NO_3^+$ 306.1125, found 306.1140. Spectral data are in agreement with literature [141].



2-(2-Methoxyphenyl)-5-methylfuro[3,2-c]quinolin-4(5H)-one (72i)

Compound **72i** was prepared according to the general procedure A20. Pale yellow solid (50 mg, 82%). Mp: 212–213 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.80 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz,



1H), 7.31–7.36 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51–7.55 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.8$ and 1.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.9$ and 0.9 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 29.4, 55.4, 107.7, 111.0, 113.1, 115.0, 117.5, 118.7, 120.6, 121.2, 122.2, 126.2, 129.2, 129.3, 138.1, 151.9, 153.4, 156.1, 159.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ 306.1125, found 306.1139.

2-(4-Chlorophenyl)-5-methylfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-one (72j)

Compound **72j** was prepared according to the general procedure A20. Pale yellow solid (50 mg,

81%). Mp: 258–260 °C (Et_2O /hexane) (lit. mp: 198–200 °C [141]). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 3.83 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.58–7.62 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.10 (dd, $J = 7.8$ and 1.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 29.5, 103.4, 113.0, 115.2, 117.2, 121.2, 122.4, 125.7, 128.2, 129.2, 129.6, 134.4, 138.3, 154.4, 154.6, 159.2. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}^{35}\text{ClNO}_2^+$ 310.0629, found 310.0644. Spectral data are in agreement with literature [141].

5.2.4 Reactions of enols 10–14 with azirines

General procedure A21 for the preparation of 4-pyrrolin-2-ones 73

4-Hydroxycoumarin **10a** (0.2 mmol), IPrCuCl (5 mg, 0.01 mmol), azirine **2** (0.32 mmol) and DCE (3.0 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 15–25 min until full consumption of 4-hydroxycoumarin **10a** was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/ EtOAc 2 : 1 – 1 : 2) followed by recrystallization from hexane– Et_2O mixture to give compound **73**.

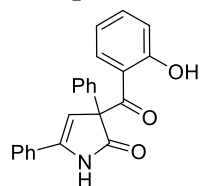
3-(2-Hydroxybenzoyl)-5-(4-methylphenyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (73a)

Compound **73a** was prepared according to the general procedure A21. Colorless solid (70 mg,

95%). Mp: 185–186 °C (Et_2O / EtOAc). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 2.34 (s, 3H), 6.38 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.70–6.74 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.32–7.41 (m, 7H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 10.51 (br. s, 1H), 11.41 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 21.4, 72.3, 102.3, 118.4, 119.1, 119.9, 125.9, 126.9, 127.8, 128.2, 129.2, 129.8, 131.4, 135.8, 138.1, 139.9, 145.1, 161.3, 176.6, 199.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_3^+$ 370.1438, found 370.1446.

3-(2-Hydroxybenzoyl)-3,5-diphenyl-1,3-dihydro-2H-pyrrol-2-one (73b)

Compound **73b** was prepared according to the general procedure A21. Colorless solid (52 mg,

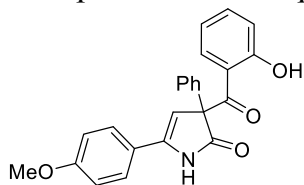


73%). Mp: 162–163 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 6.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30–7.48 (m, 10H), 7.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 10.58 (br. s, 1H), 11.41 (s, 1H). ¹³C

NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 72.4, 103.3, 118.4, 119.1, 120.0, 125.9, 127.8, 128.2, 129.2 (2C), 129.6, 130.2, 131.4, 135.8, 138.0, 145.1, 161.3, 176.6, 199.6. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₃H₁₇NNaO₃⁺ 378.1101, found 378.1115.

3-(2-Hydroxybenzoyl)-5-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-pyrrol-2-one (73c)

Compound **73c** was prepared according to the general procedure A21. Colorless solid (48 mg,

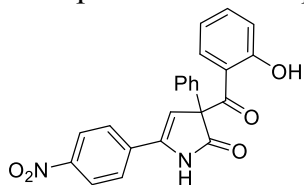


62%). Mp: 182–183 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 3.80 (s, 3H), 6.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37–7.41 (m, 6H),

7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 10.48 (br. s, 1H), 11.44 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 55.8, 72.2, 101.0, 114.7, 118.4, 119.1, 119.8, 122.1, 127.5, 127.8, 128.2, 129.2, 131.5, 135.8, 138.2, 144.9, 160.8, 161.4, 176.7, 199.8. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₀NO₄⁺ 386.1387, found 386.1399.

3-(2-Hydroxybenzoyl)-5-(4-nitrophenyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-pyrrol-2-one (73d)

Compound **73d** was prepared according to the general procedure A21. Colorless solid (37 mg,

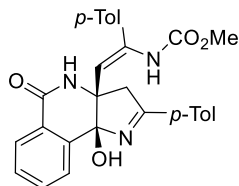


46%). Mp: 195–196 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 6.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33–7.41 (m, 7H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H),

10.76 (br. s, 1H), 11.21 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 72.7, 108.1, 118.2, 119.1, 120.6, 124.4, 127.1, 127.8, 128.3, 129.2, 131.2, 135.6, 137.6, 143.3, 148.1, 160.7, 176.3, 199.0. HRMS-ESI: [M-H]⁻ calcd for C₂₃H₁₅N₂O₅⁻ 399.0975, found 399.0966.

Synthesis of methyl (2-((3*aRS*,9*bRS*)-9*b*-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-5-oxo-3,4,5,9*b*-tetrahydro-3*aH*-pyrrolo[3,2-*c*]isoquinolin-3*a*-yl)-1-(4-methylphenyl)vinyl)carbamate (74)

Enol **11** (44 mg, 0.2 mmol), IPrCuCl (5 mg, 0.01 mmol), azirine **2a** (42 mg, 0.32 mmol) and



MeOH (3.0 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 30 min until full consumption of enol **11** was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by

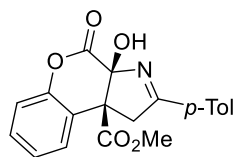
column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2). Light yellow oil (31 mg, 32%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.28 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.37 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 5.49 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45–7.49 (m, 1H), 7.65–7.68 (s, 1H), 7.79–7.81 (m, 3H), 7.93–7.95 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.17 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 20.7, 21.1, 50.9, 51.6, 78.5, 89.7, 115.4, 125.5, 126.1, 126.3, 127.0, 127.7, 127.8, 128.4, 129.2, 130.6, 132.3, 135.6, 137.1, 138.0, 141.4, 141.7, 154.3, 161.3, 175.1. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₉H₂₇N₃NaO₄⁺ 504.1894, found 504.1897.

General procedure A22 for the preparation of chromenopyrroles 77

3-Hydroxycoumarin **12** (0.2 mmol), Cu(OAc)₂·H₂O (2 mg, 0.01 mmol), azirine **2** (0.32 mmol) and DCE (3.0 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 20–30 min until full consumption of 3-hydroxycoumarin **12** was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2) followed by recrystallization from hexane–Et₂O mixture to give compound **77**.

Methyl (3*aRS*,9*bRS*)-3*a*-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-4-oxo-3*a*,4-dihydrochromeno[3,4-*b*]pyrrole-9*b*(1*H*)-carboxylate (77a)

Compound **77a** was prepared according to the general procedure A22. Colorless solid (47 mg,

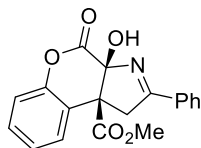


67%). Mp: 203–204 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.32 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.02 and 3.88 (AB-q, *J* = 17.2 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (t,

J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.6, 44.6, 53.2, 60.8, 95.5, 117.4, 122.7, 125.8, 128.3, 128.7, 129.8, 130.0, 130.7, 143.3, 150.3, 166.2, 169.7, 179.8. HRMS-ESI: [M-H]⁻ calcd for C₂₀H₁₆NO₅⁻ 350.1034, found 350.1039.

Methyl (3a*RS*,9b*RS*)-3a-hydroxy-4-oxo-2-phenyl-3a,4-dihydrochromeno[3,4-*b*]pyrrole-9b(1*H*)-carboxylate (77b)

Compound **77b** was prepared according to the general procedure A22. Colorless solid (47 mg,

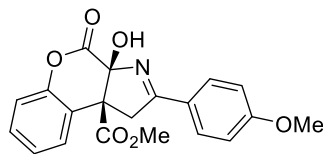


70%). Mp: 171–172 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.60 (s, 3H), 3.93 and 4.08 (AB-q, *J* = 17.3 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.2 and 1.0 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.6 and 1.1 Hz, 1H), 7.33–7.37 (m, 1H), 7.44–7.49

(m, 3H), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.89–7.91 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 44.7, 53.3, 60.9, 95.5, 117.4, 122.6, 125.8, 128.3, 128.7, 129.3, 130.7, 132.6, 133.0, 150.3, 166.1, 169.7, 180.1. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₆NO₅⁺ 338.1023, found 338.1039.

Methyl (3a*RS*,9b*RS*)-3a-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-3a,4-dihydrochromeno[3,4-*b*]pyrrole-9b(1*H*)-carboxylate (77c)

Compound **77c** was prepared according to the general procedure A22. Colorless solid (44 mg,



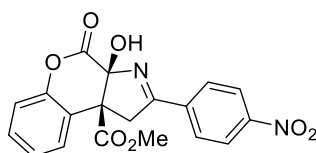
60%). Mp: 199–200 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.59 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.00 and 3.88 (AB-q, *J* = 17.1 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* =

7.4 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 44.5, 53.2, 55.9, 60.9, 95.4, 114.6, 117.4, 122.8, 125.3, 125.7, 128.3, 130.6, 130.7, 150.3, 163.1, 166.3, 169.8, 179.2. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₈NO₆⁺ 368.1129, found 368.1138.

Crystal Data: C₂₀H_{17.444}NO_{6.222} (*M* = 371.34 g/mol): monoclinic, space group P2₁/c (no. 14), *a* = 18.9991(6) Å, *b* = 11.0188(2) Å, *c* = 17.6331(7) Å, β = 107.678(4)°, *V* = 3517.1(2) Å³, *Z* = 8, *T* = 100.01(10) K, μ(CuKα) = 0.881 mm⁻¹, *D*_{calc} = 1.403 g/cm³, 12891 reflections measured (9.396° ≤ 2θ ≤ 144.988°), 6683 unique (*R*_{int} = 0.0310, *R*_{sigma} = 0.0355). The final *R*₁ was 0.0410 (*I* > 2σ(*I*)) and *wR*₂ 0.1340 (all data).

Methyl (3a*RS*,9b*RS*)-3a-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)-4-oxo-3a,4-dihydrochromeno[3,4-*b*]pyrrole-9b(1*H*)-carboxylate (77d)

Compound **77d** was prepared according to the general procedure A22. Colorless solid (47 mg,

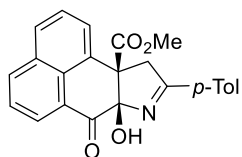


62%). Mp: 190–191 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.62 (s, 3H), 4.17 and 4.00 (AB-q, *J* = 17.5 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 8.2 and 1.0 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.7 and 1.1 Hz, 1H), 7.35–

7.39 (m, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.8$ and 1.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 45.1, 53.4, 61.0, 95.6, 117.5, 122.2, 124.3, 125.9, 128.4, 130.1, 130.9, 138.0, 150.1, 150.2, 165.8, 169.5, 178.9. HRMS-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^-$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_7^-$ 381.0728, found 381.0720.

Synthesis of methyl (7aRS,10aRS)-7a-hydroxy-9-(4-methylphenyl)-7-oxo-7a,10-dihydronaphtho[1,8-ef]indole-10a(7H)-carboxylate (78)

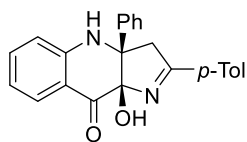
Enol **13** (51 mg, 0.2 mmol), $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ (5 mg, 0.01 mmol), azirine **2a** (42 mg, 0.32 mmol) and DCE (3.0 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 2.5 h until full consumption of enol **13** was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by



column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2). Yellow solid (not isolated in pure form, yield 60%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -DMSO- d_6 mixture), δ , ppm: 2.28 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.93 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55–7.58 (m, 1H), 7.64–7.71 (m, 4H), 7.84–7.87 (m, 1H), 8.17–8.19 (m, 1H), 8.31 (dd, $J = 7.2$ and 1.2 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 -DMSO- d_6 mixture), δ , ppm: 21.4, 46.5, 52.5, 64.1, 98.1, 126.3, 126.9, 127.2, 127.3 (2C), 128.1, 128.3, 129.3, 130.4, 130.6, 133.0, 133.6, 135.0, 142.3, 170.6, 178.2, 193.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$ 386.1387, found 386.1387.

Synthesis of (3aRS,9aSR)-9a-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-3a-phenyl-3,3a,4,9a-tetrahydro-9H-pyrrolo[3,2-b]quinolin-9-one (79)

Enol **14** (47 mg, 0.2 mmol), $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ (5 mg, 0.01 mmol), azirine **2a** (42 mg, 0.32 mmol) and DCE (3.0 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 40 min until full consumption of enol **14** was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by



column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2) followed by recrystallization from hexane- Et_2O mixture to give compound **79**. Colorless solid (66 mg, 89%). Mp: 191–192 °C (Et_2O /hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 2.44 (s, 3H), 3.38 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.28–7.40 (m, 6H), 7.51 (br. s, 2H), 7.81–7.83 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.6, 51.6, 83.0, 94.7, 112.4, 114.4, 117.6, 126.5, 128.1 (3C), 128.4, 129.3,

130.7, 136.8, 139.4, 142.2, 149.8, 177.0, 195.7. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{21}N_2O_2^+$ 369.1598, found 369.1597.

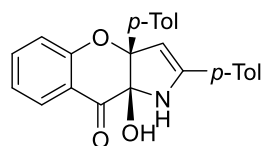
5.2.5 Reactions of 3-hydroxychromenones **15** and 3-hydroxy-1,4-naphthoquinone **16** with azirines

General procedure A23 for the preparation of chromenopyrroles **80**

Enol **15** (0.2 mmol), $Cu(hfacac)_2$ (10 mg, 0.02 mmol), azirine **2** (0.32 mmol) and DCE (3.0 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 60 °C for 8–12 h until full consumption of enol **15** was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2) followed by recrystallization from hexane–Et₂O mixture to give compound **80**.

(3*a*R*S*,9*a*S*R*)-9*a*-Hydroxy-2,3*a*-di-(4-methylphenyl)-3*a*,9*a*-dihydrochromeno[3,2-*b*]pyrrol-9(1*H*)-one (**80a**)

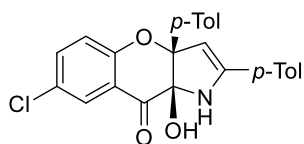
Compound **80a** was prepared according to the general procedure A23. Light yellow oil (32 mg,



42%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 5.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34–7.36 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 10.27 (br. s, 1H), 11.95 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 20.0, 20.2, 70.5, 100.1, 116.5, 117.4, 117.5, 124.3, 125.4, 125.7, 128.3, 128.7, 130.7, 133.6, 134.8, 136.5, 138.6, 144.6, 162.4, 175.7, 198.7. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{25}H_{21}NNaO_3^+$ 406.1414, found 406.1416.

(3*a*R*S*,9*a*S*R*)-7-Chloro-9*a*-hydroxy-2,3*a*-di-(4-methylphenyl)-3*a*,9*a*-dihydrochromeno[3,2-*b*]pyrrol-9(1*H*)-one (**80b**)

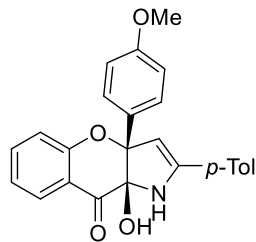
Compound **80b** was prepared according to the general procedure A23. Colorless solid (37 mg,



44%). Mp: 185–187 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 5.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.12–7.17 (m, 5H), 7.22–7.25 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53–7.55 (m, 2H), 10.28 (s, 1H), 11.87 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 20.3, 20.5, 70.7, 99.9, 117.6, 119.6, 122.0, 124.7, 125.6, 126.0, 128.6, 129.2, 129.9, 133.4, 135.0, 137.2, 139.1, 145.3, 161.2, 175.8, 198.0. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{25}H_{20}^{35}ClNNaO_3^+$ 440.1024, found 440.1028.

(3a*RS*,9a*SR*)-9a-Hydroxy-3a-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methylphenyl)-3a,9a-dihydrochromeno[3,2-*b*]pyrrol-9(1*H*)-one (80c)

Compound **80c** was prepared according to the general procedure A23. Colorless solid (31 mg,

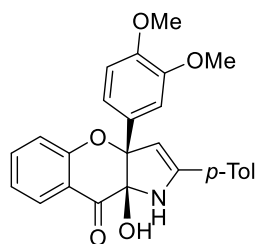


39%). Mp: 192–193 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆ mixture), δ, ppm: 2.30 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.86 (s, 1H), 6.58–6.60 (m, 1H), 6.82–6.88 (m, 3H), 7.14–7.16 (m, 2H), 7.26–7.28 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51–7.53 (m, 2H), 10.18 (s, 1H), 12.01 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆ mixture), δ, ppm: 20.6, 54.5, 70.5, 100.4, 113.8, 116.8, 117.7, 118.0, 124.7, 125.7, 127.3, 128.7, 129.0, 131.0, 135.2, 139.1, 145.0, 158.6, 162.9, 176.5, 199.1. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₅H₂₁NNaO₄⁺ 422.1363, found 422.1368.

(3a*RS*,9a*SR*)-3a-(3,4-Dimethoxyphenyl)-9a-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-3a,9a-dihydrochromeno[3,2-*b*]pyrrol-9(1*H*)-one (80d)

Compound **80d** was prepared according to the general procedure A23. Light yellow oil (34 mg,

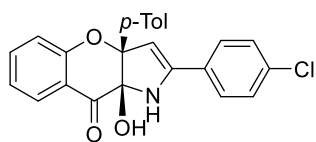


40%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.41 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.98–7.00 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 8.3 and 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48–7.50 (m, 3H), 8.86 (s, 1H), 12.05 (s, 1H). ¹³C

NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.4, 55.8, 56.1, 71.7, 102.0, 110.4, 111.6, 117.7, 118.5, 118.9, 119.4, 125.2, 126.2, 129.6 (2C), 131.5, 136.0, 140.4, 144.8, 149.2, 149.6, 163.8, 177.4, 199.1. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₂₃NNaO₅⁺ 452.1468, found 452.1472.

(3a*RS*,9a*SR*)-2-(4-Chlorophenyl)-9a-hydroxy-3a-(4-methylphenyl)-3a,9a-dihydrochromeno[3,2-*b*]pyrrol-9(1*H*)-one (80e)

Compound **80e** was prepared according to the general procedure A23. Colorless solid (37 mg,



46%). Mp: 199–200 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆ mixture), δ, ppm: 2.50 (s, 3H), 6.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H),

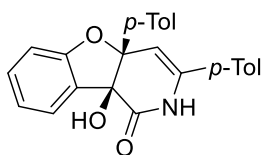
7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34–7.38 (m, 1H), 7.40–7.45 (m, 3H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 10.51 (br. s, 1H), 11.62 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆ mixture), δ, ppm: 21.0, 71.8, 103.6, 118.4, 118.7, 118.8, 127.2, 127.5, 128.3, 129.0, 129.7, 131.7, 134.7, 134.9, 135.9, 137.4, 144.2, 162.3, 176.5, 199.6. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₁₈³⁵CINNaO₃⁺ 426.0867, found 426.0863.

General procedure A24 for the preparation of benzofuopyridines 81

Enol **15** (0.2 mmol), Cu(hfacac)₂ (10 mg, 0.02 mmol), azirine **2** (0.32 mmol) and DCE (3.0 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 2–4 h until full consumption of enol **15** was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2) followed by recrystallization from hexane–Et₂O mixture to give compound **81**.

(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Hydroxy-3,4a-di-(4-methylphenyl)-4a,9b-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (**81a**)

Compound **81a** was prepared according to the general procedure A24. Colorless solid (54 mg,



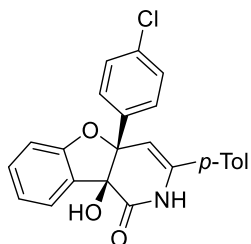
70%). Mp: 192–194 °C (EtOAc/Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 5.28 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19–7.24 (m,

3H), 7.29–7.34 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 10.02 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.2 (2C), 79.7, 95.5, 106.2, 111.1, 121.5, 124.4, 126.1, 126.8, 128.9, 129.5, 130.8, 131.1, 131.4, 135.4, 137.3, 137.8, 139.3, 159.2, 171.3. ¹⁵N NMR from HMBC ¹H-¹⁵N spectra (400 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆ mixture), δ ¹⁵N, ppm: 126. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₅H₂₁NNaO₃⁺ 406.1414, found 406.1422.

Crystal Data: C₂₅H₂₁NO₃ (*M* = 383.43 g/mol): monoclinic, space group P2₁/c (no. 14), *a* = 13.5293(3) Å, *b* = 10.2283(2) Å, *c* = 14.7927(3) Å, β = 108.248(2)°, *V* = 1944.09(7) Å³, *Z* = 4, *T* = 99.98(10) K, μ(CuKα) = 0.688 mm⁻¹, *D*_{calc} = 1.310 g/cm³, 12989 reflections measured (6.88° ≤ 2θ ≤ 124.96°), 3098 unique (*R*_{int} = 0.0552, *R*_{sigma} = 0.0414). The final *R*₁ was 0.0416 (*I* > 2σ(*I*)) and *wR*₂ 0.1157 (all data).

(4a*RS*,9b*RS*)-4a-(4-Chlorophenyl)-9b-hydroxy-3-(4-methylphenyl)-4a,9b-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (**81b**)

Compound **81b** was prepared according to the general procedure A24. Colorless solid (57 mg,

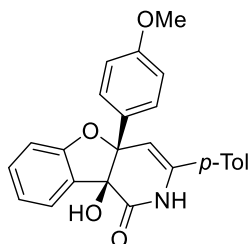


71%). Mp: 178–180°C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.38 (s, 3H), 4.18 (br. s, 1H), 5.45 (s, 1H), 6.99–7.07 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.30–7.42 (m, 6H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.17 (br. s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.2, 80.1, 93.9, 106.7, 111.2, 121.8, 123.7, 125.1, 128.1, 128.4, 129.3, 129.6, 130.2, 131.4, 134.3, 135.4, 136.9, 140.2, 159.0, 171.4. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₁₈³⁵ClNNaO₃⁺ 426.0867, found 426.0873.

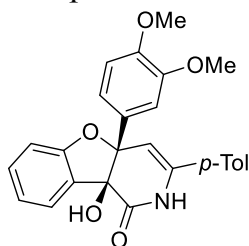
(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Hydroxy-4a-(4-methoxyphenyl)-3-(4-methylphenyl)-4a,9b-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (81c)

Compound **81c** was prepared according to the general procedure A24. Colorless solid (32 mg, 40%). Mp: 152–153°C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.37 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.96–7.05 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.28–7.37 (m, 4H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.2, 55.2, 80.2, 94.3, 107.4, 111.1, 113.7, 121.7, 123.8, 125.1, 127.9, 128.5, 129.6, 129.7, 130.5, 131.3, 136.4, 140.0, 159.2, 159.6, 171.4. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₅H₂₁NNaO₃⁺ 422.1363, found 422.1376.



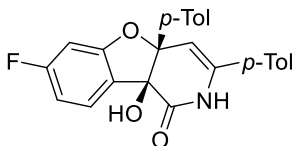
(4a*RS*,9b*RS*)-4a-(3,4-Dimethoxyphenyl)-9b-hydroxy-3-(4-methylphenyl)-4a,9b-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (81d)

Compound **81d** was prepared according to the general procedure A24. Colorless solid (39 mg, 45%). Mp: 109–110°C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.37 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 4.10 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.90–6.92 (m, 1H), 7.00–7.02 (m, 1H), 7.06–7.10 (m, 2H), 7.19–7.23 (m, 3H), 7.28–7.35 (m, 4H), 8.21 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.1, 55.8, 55.9, 80.2, 94.4, 107.4, 110.3, 110.7, 111.2, 118.9, 121.7, 123.7, 125.1, 128.9, 129.5, 129.6, 130.4, 131.2, 136.6, 140.0, 148.8, 149.1, 159.2, 171.6. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₂₃NNaO₅⁺ 452.1468, found 452.1470.



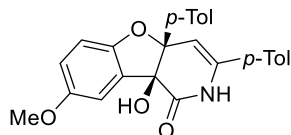
(4a*RS*,9b*RS*)-7-Fluoro-9b-hydroxy-3,4a-di-(4-methylphenyl)-4a,9b-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (81f)

Compound **81f** was prepared according to the general procedure A24. Colorless solid (63 mg, 78%). Mp: 214–215°C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆ mixture), δ, ppm: 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 5.20 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.61–6.70 (m, 2H), 7.10–7.15 (m, 4H), 7.19–7.23 (m, 1H), 7.33–7.35 (m, 4H), 9.88 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆ mixture), δ, ppm: 21.1 (2C), 79.0, 96.7, 99.0 (d, *J* = 26.5 Hz), 105.8, 107.9 (d, *J* = 23.2 Hz), 125.1 (d, *J* = 10.9 Hz), 125.9, 126.6, 127.1 (d, *J* = 1.9 Hz), 128.6, 129.2, 130.7, 134.6, 137.3, 137.9, 139.2, 160.5 (d, *J* = 13.4 Hz), 164.4 (d, *J* = 245.7 Hz), 170.9. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₅H₂₀FNNaO₃⁺ 424.1319, found 424.1320.



(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Hydroxy-8-methoxy-3,4a-di-(4-methylphenyl)-4a,9b-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (81g)

Compound **81g** was prepared according to the general procedure A24. Colorless solid (52 mg,

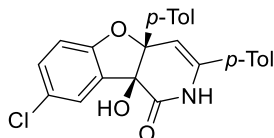


63%). Mp: 132–134°C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.96 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.87–6.97 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H),

7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.2 (2C), 56.0, 80.3, 94.5, 107.8, 108.5, 111.5, 117.7, 125.0, 126.4, 129.0, 129.7, 129.8, 130.5, 133.8, 136.2, 138.2, 140.0, 153.3, 154.9, 171.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₂₃NNaO₄⁺ 436.1519, found 436.1523.

(4a*RS*,9b*RS*)-8-Chloro-9b-hydroxy-3,4a-di-(4-methylphenyl)-4a,9b-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (81h)

Compound **81h** was prepared according to the general procedure A24. Colorless solid (38 mg,

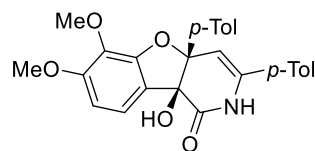


45%). Mp: 194–195°C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.38 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.07 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.21–7.25 (m, 3H), 7.27–7.31 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H),

7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.90 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.2 (2C), 80.0, 95.3, 107.1, 112.3, 123.9, 125.1, 126.3, 126.4, 129.1, 129.7, 130.3, 131.2 (2C), 133.2, 136.6, 138.4, 140.2, 157.8, 170.8. HRMS-ESI: [M-H]⁻ calcd for C₂₅H₁₉³⁵ClNO₃⁻ 416.1059, found 416.1054.

(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Hydroxy-6,7-dimethoxy-3,4a-di-(4-methylphenyl)-4a,9b-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (81i)

Compound **81i** was prepared according to the general procedure A24. Colorless solid (63 mg,

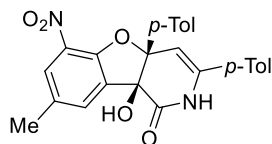


71%). Mp: 118–119°C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.37 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 5.50 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d,

J = 7.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.88 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.2 (2C), 56.4, 60.7, 79.9, 95.8, 105.8, 107.3, 117.4, 124.3, 125.1, 126.4, 129.0, 129.6, 130.5, 133.7, 134.3, 136.3, 138.2, 140.0, 151.0, 154.3, 171.4. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₇H₂₅NNaO₅⁺ 466.1625, found 466.1635.

(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Hydroxy-8-methyl-3,4a-di-(4-methylphenyl)-6-nitro-4a,9b-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (81j)

Compound **81j** was prepared according to the general procedure A24. Colorless solid (21 mg,

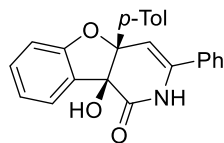


24%). Mp: 185–186°C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.38–2.41 (m, 9H), 4.12 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.26–7.28 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (br. s, 1H), 7.49 (d,

J = 7.9 Hz, 2H), 7.71 (br. s, 1H), 7.96 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 20.5, 21.2 (2C), 79.1, 97.4, 106.5, 125.0, 126.4, 126.8, 129.2, 129.8, 129.9, 130.6, 132.0, 132.3, 133.5, 134.5, 136.6, 138.7, 140.6, 152.0, 170.5. HRMS-ESI: [M–H][–] calcd for C₂₆H₂₁N₂O₅[–] 441.1456, found 441.1464.

(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Hydroxy-4a-(4-methylphenyl)-3-phenyl-4a,9b-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (81k)

Compound **81k** was prepared according to the general procedure A24. Colorless solid (48 mg,

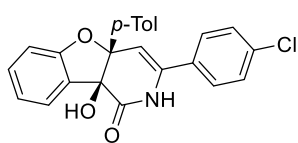


65%). Mp: 196–197 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.43 (s, 3H), 4.15 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 7.03–7.09 (m, 2H), 7.28–7.54 (m, 11H), 8.28 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.2, 80.1, 94.4,

108.2, 111.2, 121.7, 123.7, 125.3, 126.4, 128.9, 129.0, 129.5, 129.7, 131.3, 133.3, 133.6, 136.5, 138.2, 159.2, 171.6. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₁₉NNaO₃⁺ 392.1257, found 392.1245.

(4a*RS*,9b*RS*)-3-(4-Chlorophenyl)-9b-hydroxy-4a-(4-methylphenyl)-4a,9b-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (81l)

Compound **81l** was prepared according to the general procedure A24. Colorless solid (55 mg,

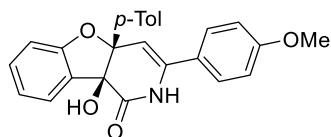


68%). Mp: 222–223 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆ mixture), δ, ppm: 2.32 (s, 3H), 5.27 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.90–6.96 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23–7.26 (m, 2H),

7.30–7.35 (m, 4H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 10.03 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆ mixture), δ, ppm: 21.1, 79.6, 95.1, 107.4, 110.8, 121.3, 124.2, 126.7, 127.8, 128.6 (2C), 130.8, 131.0, 132.3, 134.5, 134.8, 136.8, 137.2, 159.1, 171.1. HRMS-ESI: [M–H][–] calcd for C₂₄H₁₇³⁵ClNO₃[–] 402.0902, found 402.0900.

(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-4a-(4-methylphenyl)-4a,9b-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (81m)

Compound **81m** was prepared according to the general procedure A24. Colorless solid (58 mg,

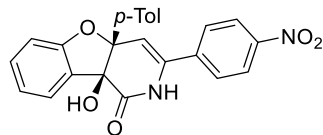


73%). Mp: 96–98 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.41 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.08 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.99–7.02 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26–7.29 (m,

2H), 7.32–7.40 (m, 4H), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.12 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.2, 55.3, 80.1, 94.5, 106.7, 111.2, 114.3, 121.6, 123.7, 125.7, 126.4, 126.6, 129.0, 129.6, 131.3, 133.8, 136.1, 138.2, 159.2, 160.7, 171.6. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₅H₂₁NNaO₄⁺ 422.1363, found 422.1366.

(4a*RS*,9b*RS*)-9b-Hydroxy-4a-(4-methylphenyl)-3-(4-nitrophenyl)-4a,9b-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (81n)

Compound **81n** was prepared according to the general procedure A24. Colorless solid (66 mg,

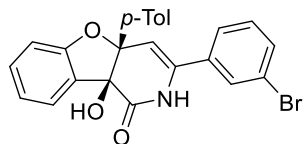


80%). Mp: 136–138 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆ mixture), δ, ppm: 2.31 (s, 3H), 5.44–5.46 (m, 2H), 6.89–6.94 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23–7.26 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1

Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 10.17 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆ mixture), δ, ppm: 21.1, 79.7, 94.7, 110.2, 110.8, 121.4, 123.6, 124.1, 126.5, 127.1, 128.7, 130.4, 130.9, 134.2, 136.2, 137.5, 139.7, 147.8, 159.1, 171.1. HRMS-ESI: [M-H][–] calcd for C₂₄H₁₇N₂O₅[–] 413.1143, found 413.1152.

(4a*RS*,9b*RS*)-3-(3-Bromophenyl)-9b-hydroxy-4a-(4-methylphenyl)-4a,9b-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-one (81o)

Compound **81o** was prepared according to the general procedure A24. Colorless solid (75 mg,



84%). Mp: 115–117 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆ mixture), δ, ppm: 2.32 (s, 3H), 5.27 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 6.92 (br. s, 2H), 7.15–7.25 (m, 5H), 7.37–7.38 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 9.99 (s,

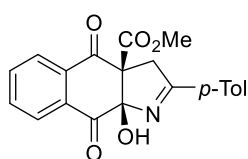
1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆ mixture), δ, ppm: 21.1, 79.7, 94.7, 108.2, 110.7, 121.3, 122.3, 124.0, 124.8, 126.5, 128.6, 128.8, 130.2, 130.6, 130.8, 132.0, 134.4, 135.8, 136.5, 137.4, 159.1, 171.1. HRMS-ESI: [M-H][–] calcd for C₂₄H₁₇⁷⁹BrNO₃[–] 446.0397, found 446.0376.

General procedure A25 for the preparation of benzo[*f*]indoles **83**

Enol **16** (0.2 mmol), IPrCuCl (5 mg, 0.01 mmol), azirine **2** (0.32 mmol) and DCE (3.0 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 25–35 min until full consumption of enol **16** was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2) followed by recrystallization from hexane–Et₂O mixture to give compound **83**.

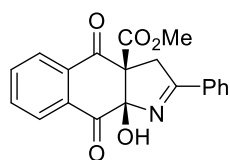
Methyl (3*aRS*,9*aSR*)-9*a*-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-4,9-dioxo-3,4,9,9*a*-tetrahydro-3*aH*-benzo[*f*]indole-3*a*-carboxylate (**83a**)

Compound **83a** was prepared according to the general procedure A25. Colorless solid (25 mg, 35%). Mp: 135–137 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.39 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.99 and 4.17 (AB-q, *J* = 17.5 Hz, 2H), 5.04 (br. s, 1H), 7.20–7.22 (m, 2H), 7.75–7.88 (m, 4H), 8.10–8.12 (m, 1H), 8.26–8.29 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.6, 42.5, 53.2, 70.4, 98.5, 128.0, 128.1, 128.5, 129.3, 129.7, 132.7, 134.5, 135.0, 135.2, 143.2, 166.2, 179.7, 191.7, 193.1. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₁₇NNaO₅⁺ 386.0999, found 386.1006.



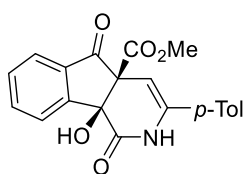
Methyl (3*aRS*,9*aSR*)-9*a*-hydroxy-4,9-dioxo-2-phenyl-3,4,9,9*a*-tetrahydro-3*aH*-benzo[*f*]indole-3*a*-carboxylate (**83b**)

Compound **83b** was prepared according to the general procedure A25. Colorless solid (16 mg, 23%). Mp: 156–157 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 3.71 (s, 3H), 4.01 and 4.20 (AB-q, *J* = 17.5 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.48–7.52 (m, 1H), 7.79–7.88 (m, 4H), 8.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 42.5, 53.3, 70.4, 95.5, 128.0, 128.1, 128.5, 128.6, 132.4, 132.5, 132.7, 134.5, 135.0, 135.3, 166.1, 179.8, 191.6, 193.0. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₅NNaO₅⁺ 372.0842, found 372.0838.



Synthesis of methyl (4*aRS*,9*bRS*)-9*b*-hydroxy-3-(4-methylphenyl)-1,5-dioxo-1,2,5,9*b*-tetrahydro-4*aH*-indeno[1,2-*c*]pyridine-4*a*-carboxylate (**84**)

Enol **16** (46 mg, 0.2 mmol), Cu(acac)₂ (2.6 mg, 0.01 mmol), azirine **2** (42 mg, 0.32 mmol) and DCE (3.0 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 30 min until full consumption of enol **16** was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2) followed by



recrystallization from hexane–Et₂O mixture to give compound **84**. Colorless solid (46 mg, 64%). Mp: 90–95 °C (CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.35 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.78 (br. s, 1H), 5.34 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28–7.30 (m, 2H), 7.56–7.60 (m, 1H), 7.70–7.77 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.1, 52.8, 66.4, 76.1, 99.4, 124.8, 125.0, 125.2, 129.6, 130.5, 130.8, 134.1, 136.3, 137.2, 140.0, 151.4, 167.9, 170.5, 196.7. ¹⁵N NMR from HMBC ¹H-¹⁵N spectra (400 MHz, CDCl₃), δ ¹⁵N, ppm: 135. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₁₇NNaO₅⁺ 386.0999, found 386.1002.

5.2.6 Reactions of 1,3-oxazin-6-ones **17** with azirines

General procedure A26 for the preparation of pyridine-2,3-diones **86**

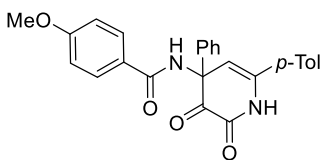
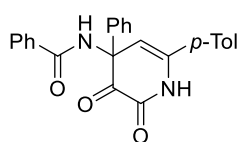
Oxazine **17** (0.2 mmol), Cu(hfacac)₂ (5 mg, 0.01 mmol), azirine **2** (0.32 mmol) and DCE (3.0 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 30–90 min until full consumption of oxazine **17** was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 2 : 1 – 1 : 2) followed by recrystallization from hexane–Et₂O mixture to give compound **86**.

N-(6-(4-Methylphenyl)-2,3-dioxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)benzamide (**86a**)

Compound **86a** was prepared according to the general procedure A26. Yellow solid (59 mg, 74%). Mp: 184–185 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 2.35 (s, 3H), 5.50 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.41–7.44 (m, 1H), 7.47–7.51 (m, 4H), 7.56–7.59 (m, 3H), 7.67–7.69 (m, 2H), 7.97–7.99 (m, 2H), 9.74 (s, 1H), 10.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm: 21.3, 65.4, 107.5, 126.5, 128.0, 128.5, 128.8, 129.2, 129.3, 129.6, 131.5, 132.5 (2C), 136.6, 136.7, 139.3, 156.4, 167.4, 186.5. ¹⁵N NMR from HMBC ¹H-¹⁵N spectra (400 MHz, DMSO-d₆), δ ¹⁵N, ppm: 135. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₅H₂₀N₂NaO₃⁺ 419.1366, found 419.1366.

N-(6-(4-Methoxyphenyl)-2,3-dioxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)-4-methoxybenzamide (**86b**)

Compound **86b** was prepared according to the general procedure A26. Yellow solid (60 mg, 71%). Mp: 198–200 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃–DMSO-d₆ mixture), δ, ppm: 2.35 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.40–7.44 (m, 2H),



7.51–7.59 (m, 5H), 7.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 9.50 (s, 1H), 10.50 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 –DMSO- d_6 mixture), δ , ppm: 21.2, 55.5, 64.8, 107.6, 114.3, 126.2, 127.9, 128.3, 128.4, 129.2, 129.3, 131.5, 132.0, 132.6, 136.3, 139.0, 156.5, 160.1, 167.1, 186.5. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_4^+$ 449.1472, found 449.1468.

***N*-(6-(4-Methylphenyl)-2,3-dioxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)pivalamide (86c)**

Compound **86c** was prepared according to the general procedure A26. Yellow solid (62 mg, 82%). Mp: 195–197°C (Et₂O/hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 –DMSO- d_6 mixture), δ , ppm: 1.17 (s, 9H), 5.43 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.30–7.36 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 9.86 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 –DMSO- d_6 mixture), δ , ppm: 20.4, 26.5, 37.3, 64.1, 105.7, 125.2, 126.5, 128.1, 128.2, 128.5, 130.5, 135.6, 135.8, 138.5, 155.5, 177.4, 185.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_3^+$ 399.1679, found 399.1678.

***N*-(4-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-6-(4-methylphenyl)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)benzamide (86d)**

Compound **86d** was prepared according to the general procedure A26. Yellow solid (77 mg, 85%). Mp: 140–142°C (Et₂O/hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 2.39 (s, 3H), 4.24–4.26 (m, 4H), 5.85 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.31–7.41 (m, 5H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 8.36 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.2, 64.1, 64.5, 66.0, 106.4, 116.8, 117.3, 120.8, 125.3, 125.7, 127.1, 129.4, 129.7, 130.7, 135.1, 135.9, 140.0, 143.3, 147.0, 156.0, 165.8, 186.9. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_5^+$ 477.1421, found 477.1417.

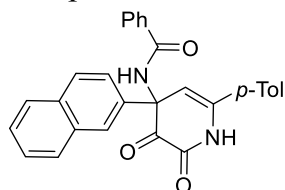
***N*-(6-(4-Methylphenyl)-2,3-dioxo-4-(thiophen-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)benzamide (86e)**

Compound **86e** was prepared according to the general procedure A26. Yellow solid (67 mg, 83%). Mp: 144–145°C (Et₂O/hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 –DMSO- d_6 mixture), δ , ppm: 2.51 (s, 3H), 5.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.06–7.09 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.37–7.43 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.97–7.98 (m, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.47 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 –DMSO- d_6 mixture), δ , ppm: 21.2, 65.2, 107.0, 126.2, 127.9, 128.0,

128.9, 129.0, 129.3, 130.2, 131.3, 131.5, 136.3, 136.6, 137.5, 139.1, 156.2, 162.1, 186.4. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{23}H_{18}N_2NaO_3S^+$ 425.0930, found 425.0951.

***N*-(6-(4-Methylphenyl)-4-(naphthalen-2-yl)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl)benzamide (86f)**

Compound **86f** was prepared according to the general procedure A26. Yellow solid (68 mg,



76%). Mp: 142–144 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ,

ppm: 2.38 (s, 3H), 5.92 (s, 1H), 7.23–7.25 (m, 2H), 7.39–7.41 (m, 3H),

7.49–7.59 (m, 4H), 7.69–7.71 (m, 3H), 7.85–7.91 (m, 4H), 8.36–8.38 (m,

2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.2, 66.1, 106.2, 123.5, 125.3, 126.8, 127.2, 127.7,

127.9, 128.2, 128.5, 129.0, 129.4 (2C), 129.6, 129.7, 130.7, 132.4, 134.9, 135.1, 136.0, 140.0,

156.0, 166.6, 186.8. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{29}H_{22}N_2NaO_3^+$ 469.1523, found 469.1523.

5.2.7 Reactions of benzofurans **18, benzo[*b*]thiophene **19** and indoles **20,21** with azirines**

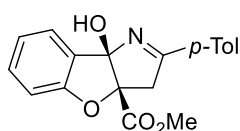
General procedure A27 for the preparation of benzofuro[3,2-*b*]pyrroles **90**

Benzofuran **18** (0.2 mmol), IPrCuCl (0.01 mmol), azirine **2** (0.32 mmol), and MeOH (2 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 5–15 min until full consumption of benzofuran **18** was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 4 : 1 – 1 : 2) followed by recrystallization from hexane–Et₂O mixture to give compound **90**.

Methyl (3*aRS*,8*bSR*)-8*b*-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-3,8*b*-dihydro-3*aH*-benzofuro[3,2-*b*]pyrrole-3*a*-carboxylate (90a**)**

Compound **90a** (14 mg, 21%) and compound **91a** (40 mg, 60%) were prepared according to the general procedure A27 from benzofuran **18a**, azirine **2a**, and IPrCuCl, reaction time 15 min.

Compound **90a**. Pale yellow solid. *R_f* = 0.40 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 177–179 °C



(Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.36 (s, 3H), 3.55 (d,

J = 18.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.07 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.1 Hz,

1H), 6.99–7.02 (m, 1H), 7.25–7.50 (m, 4H), 7.48–7.50 (m, 1H), 7.77–7.79 (d,

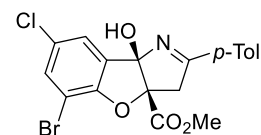
J = 8.2 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 21.0, 45.5, 52.4, 95.1, 110.3, 114.2,

121.3, 124.9, 128.1, 129.2, 130.0, 130.4 (2C), 141.7, 159.0, 169.0, 170.2. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$

calcd for $C_{19}H_{17}NNaO_4^+$ 346.1050, found 346.1056.

Methyl (3a*RS*,8b*SR*)-5-bromo-7-chloro-8b-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-3,8b-dihydro-3a*H*-benzofuro[3,2-*b*]pyrrole-3a-carboxylate (90b)

Compound **90a** was prepared according to the general procedure A27 from benzofuran **18q**, azirine **2a**, and IPrCuCl, reaction time 5 min. Pale yellow solid (81 mg, 93%). $R_f = 0.63$ (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 172–173 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/CDCl₃ mixture), δ , ppm: 2.33 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.17 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆/CDCl₃ mixture), δ , ppm: 21.1, 45.3, 52.6, 96.0, 102.9, 114.3, 123.9, 126.6, 128.0, 128.9, 129.5, 130.2, 132.3, 142.1, 155.1, 168.3, 171.6. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₅⁷⁹Br³⁵ClNaO₄⁺ 457.9765, found 457.9749.

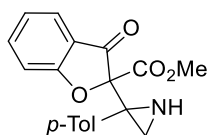


General procedure A28 for the preparation of aziridines 91a–zi.

Benzofuran **18** (0.2 mmol), Ni(hfacac)₂ (0.01 mmol) (or Ph₃PAuNTf₂ for aziridines **91t**, **91x**, **91z** and **91zc**), azirine **2** (0.32 mmol) and MeOH (2 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 65 °C for 14–240 min until full consumption of benzofuran **18** was detected (control by TLC, reaction time is indicated below for each synthesis). Heating the reaction mixture after the consumption of the benzofuran **18** leads to a decrease in product yield. The solvent was removed in vacuo, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent petroleum ether/EtOAc from 4 : 1 to 1 : 2) to give aziridine **91**.

Methyl 2-(2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91a)

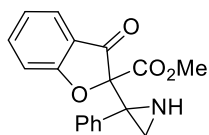
Compound **91a** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (*RS*,*SR*)/(*RS*,*RS*) = 0.8) according to the general procedure A28 from benzofuran **18a**, azirine **2a**, and Ni(hfacac)₂, reaction time 25 min. Light yellow oil (63 mg, 98%). $R_f = 0.47$ (EtOAc/hexane 1 : 1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 1.75 (br. s, 1H), 2.00 (br. s, 1H), 2.25 (br. s, 1.3H), 2.32 (s, 3H), 2.35 (s, 3.9H), 2.92 (s, 1.3H), 3.73 (m, 6.9H), 7.10–7.17 (m, 7H), 7.25–7.30 (m, 2.5H), 7.43–7.48 (m, 4.4H), 7.63–7.77 (m, 4.5H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 21.1 (2C), 28.1, 29.0, 42.6, 43.8, 53.1, 53.3, 91.4, 92.0, 113.1, 113.7, 119.3, 119.8, 122.5, 122.8, 124.8, 125.0, 128.7, 128.9, 129.2, 129.6, 134.7, 135.3, 137.8, 138.2,



138.4, 139.1, 164.3, 164.9, 172.0, 172.1, 191.7, 192.6. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{19}H_{17}NNaO_4^+$ 346.1050, found 346.1049.

Methyl 3-oxo-2-(2-phenylaziridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (**91b**)

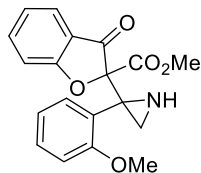
Compound **91b** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 0.8) according



to the general procedure A28 from benzofuran **18a**, azirine **2b**, and $Ni(hfacac)_2$, reaction time 22 min. Light yellow oil (61 mg, 98%). R_f = 0.39 (EtOAc/hexane 1 : 1). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): Isomer (*RS,RS*)-**91b**, δ , ppm: 1.99 (br. s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 3.71 (s, 3H); Isomer (*RS,SR*)-**91b**, δ , ppm: 1.74 (s, 2H), 1.99 (br. s, 1H), 3.71 (s, 3H); mixture, δ , ppm: 7.09–7.13 (m, 3H), 7.24–7.32 (m, 9.5H), 7.54–7.68 (m, 10.2H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 28.0, 28.9, 42.8, 44.0, 53.1, 53.2, 91.2, 91.8, 113.0, 113.6, 119.1, 119.6, 122.5, 122.8, 124.8, 124.9, 127.9, 128.0, 128.1, 128.4, 129.2, 129.7, 137.5, 138.1, 138.2, 139.1, 164.2, 164.8, 171.9, 172.0, 191.6, 192.5. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{18}H_{15}NNaO_4^+$ 332.0893, found 332.0901.

Methyl 2-(2-(2-methoxyphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (**91c**)

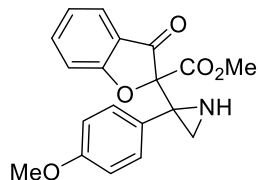
Compound **91c** was prepared according to the general procedure A28 from



benzofuran **18a**, azirine **2c**, and $Ni(hfacac)_2$, reaction time 37 min. Isomer (*RS,RS*)-**91c**. Pale yellow solid (25 mg, 37%). R_f = 0.30 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 181–182 °C (Et₂O/hexane). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 1.29 (br. s, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.79 (s, 6H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 7.5 and 1.1 Hz, 1H), 7.61–7.65 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 28.4, 40.8, 53.0, 55.1, 91.3, 110.7, 113.0, 120.0, 120.3, 122.4, 124.9, 126.0, 129.9, 131.5, 137.9, 158.5, 165.1, 171.8, 191.6. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{18}NO_5^+$ 340.1179, found 340.1165. Isomer (*RS,SR*)-**91c**. Light yellow oil (35 mg, 51%). R_f = 0.24 (EtOAc/hexane 1 : 1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 1.84 (s, 2H), 2.37 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08–7.14 (m, 2H), 7.23–7.28 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.59–7.66 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 29.1, 40.0, 53.1, 55.1, 90.4, 110.5, 113.3, 119.8, 120.2, 122.5, 124.5, 125.4, 129.7, 131.6, 138.4, 158.4, 164.6, 171.6, 192.5. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{19}H_{17}NNaO_5^+$ 362.0999, found 362.1013.

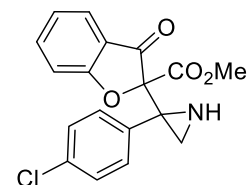
Methyl 2-(2-(4-methoxyphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91d)

Compound **91d** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 1.4) according to the general procedure A28 from benzofuran **18a**, azirine **2d**, and Ni(hfacac)₂, reaction time 30 min. Light yellow oil (58 mg, 85%). *R_f* = 0.31 (EtOAc/hexane 1 : 1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) Isomer (*RS,SR*)-**91d**, δ, ppm: 1.72 (s, 2H), 1.99 (br. s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); Isomer (*RS,RS*)-**91d**, δ, ppm: 2.22 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); mixture, δ, ppm: 6.82–6.87 (m, 4.9H), 7.09–7.14 (m, 2.5H), 7.24–7.27 (m, 2H), 7.46–7.50 (m, 4.9H), 7.63–7.69 (m, 4.9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 28.1, 28.9, 42.5, 43.5, 53.1, 53.3, 55.1 (2C), 91.4, 92.1, 113.1, 113.3, 113.5, 113.6, 119.3, 119.7, 122.5, 122.8, 124.8, 124.9, 129.7, 130.3, 130.6, 131.1, 138.2, 139.1, 159.2, 159.5, 164.3, 164.9, 171.9, 172.0, 191.7, 192.5. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₇NNaO₅⁺ 362.0999, found 362.1004.



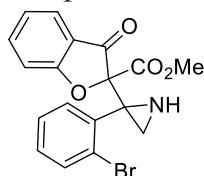
Methyl 2-(2-(4-chlorophenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91e)

Compound **91e** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 0.8) according to the general procedure A28 from benzofuran **18a**, azirine **2e**, and Ni(hfacac)₂, reaction time 15 min. Pale yellow solid (67 mg, 98%). *R_f* = 0.42 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 78–79 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) Isomer (*RS,RS*)-**91e**, δ, ppm: 2.22 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 3.72 (s, 3H); Isomer (*RS,SR*)-**91e**, δ, ppm: 1.69 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 3.72 (s, 3H); mixture δ 7.10–7.13 (m, 1.2H), 7.14–7.18 (m, 1.2H), 7.23–7.25 (m, 1.2H), 7.28–7.32 (m, 5.2H), 7.48–7.50 (m, 2.2H), 7.55 (m, 2H), 7.64–7.67 (m, 3.4H), 7.70–7.73 (m, 1.2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 28.1, 29.1, 42.1, 43.4, 53.2, 53.4, 90.9, 91.5, 113.1, 113.7, 119.0, 119.6, 122.7, 123.1, 125.0 (2C), 128.2 (2C), 128.4, 130.7, 131.3, 134.0, 134.5, 136.5, 138.4, 139.4, 164.2, 164.8, 172.0 (2C), 191.6, 192.4. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₅N³⁵ClNO₄⁺ 344.0684, found 344.0691.



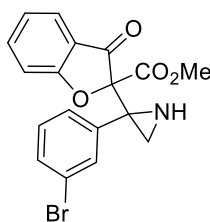
Methyl 2-(2-(2-bromophenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91f)

Compound **91f** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 1.3) according to the general procedure A28 from benzofuran **18a**, azirine **2f**, and Ni(hfacac)₂, reaction time 12 min. Pale yellow solid (76 mg, 98%). *R_f* = 0.39 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 123–125 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.28 (br. s, 1H), 1.87 (s, 1.3H), 2.21 (s, 2.3H), 2.68 (br. s, 1.3H), 2.96 (s, 1H), 3.79 (s, 6.9H), 7.18–7.29 (m, 8.9H), 7.57–7.68 (m, 9.5H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 29.2, 30.3, 41.8, 43.5, 53.2, 53.3, 90.2, 91.2, 113.4, 114.0, 118.8, 119.5, 122.6, 122.9, 124.7, 124.8, 125.3, 125.6, 127.0, 127.2, 129.7, 129.9, 132.9, 133.0, 133.3 (2C), 137.0, 138.1, 139.2 (2C), 164.4, 164.8, 171.9, 172.2, 191.4, 191.9. HRMS–ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₅⁷⁹BrNO₄⁺ 388.0179, found 388.0185.



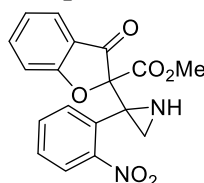
Methyl 2-(2-(3-bromophenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91g)

Compound **91g** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 0.9) according to the general procedure A28 from benzofuran **18a**, azirine **2g** and Ni(hfacac)₂, reaction time 30 min. Light yellow oil (76 mg, 98%). *R_f* = 0.40 (EtOAc/hexane 1 : 1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.72 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 2.25 (s, 1.1H), 2.91 (s, 1.1H), 3.75 (m, 6.3H), 7.12–7.29 (m, 4.8H), 7.35 (m, 1.1H), 7.42–7.51 (m, 3.3H), 7.56–7.59 (m, 1.3H), 7.66–7.77 (m, 6.3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 28.1, 29.1, 42.1, 43.6, 53.3, 53.5, 90.6, 91.4, 113.2, 113.9, 119.0, 119.6, 122.1 (2C), 122.8, 123.1, 125.1 (2C), 128.0, 128.6, 129.7, 129.8, 131.3, 131.8, 132.4, 133.1, 138.5, 139.5, 140.3, 141.1, 164.2, 164.8, 172.1 (2C), 191.5, 192.3. HRMS–ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₅⁷⁹BrNO₄⁺ 388.0179, found 388.0183.



Methyl 2-(2-(2-nitrophenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91h)

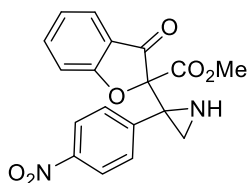
Compound **91h** was prepared according to the general procedure A28 from benzofuran **18a**, azirine **2h** and Ni(hfacac)₂, reaction time 7 min. Isomer (*RS,SR*)-**91h**. Pale yellow solid (44 mg, 66%). *R_f* = 0.37 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 145–146 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.04 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.56 (br. s, 1H), 3.69 (s, 3H), 7.18–7.24 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62



(t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95–7.96 (br. m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 32.0, 39.3, 53.4, 89.3, 113.7, 118.6, 123.4, 124.5, 124.9, 129.3, 131.5, 132.7, 133.1, 139.5, 150.4, 164.4, 171.6, 191.8. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6^+$ 355.0925, found 355.0910. Isomer (*RS,RS*)-**91h** (not separated from (*RS,SR*)-isomer; *dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 4.2). Pale yellow solid (17 mg, 25%). $R_f = 0.29$ (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 198–199 °C (Et_2O /hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 1.73 (br. s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 7.11–7.28 (m, 2H), 7.47–7.50 (m, 1H), 7.56–7.68 (m, 3H), 7.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 29.4, 41.5, 53.4, 90.0, 113.2, 119.4, 123.1, 124.5, 124.9, 129.6, 131.1, 132.6, 133.8, 138.5, 151.0, 164.7, 171.4, 191.9. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_6^+$ 377.0744, found 377.0749.

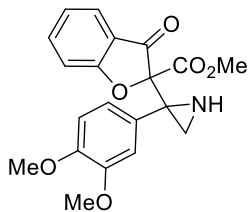
Methyl 2-(2-(4-nitrophenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91i)

Compound **91i** was prepared according to the general procedure A28 from benzofuran **18a**, azirine **2i**, and $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$, reaction time 4 min. Isomer (*RS,RS*)-**91i**. Pale yellow solid (43 mg, 60%). $R_f = 0.39$ (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 168–169 °C (Et_2O /hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 1.66 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.93 (br. m, 1H), 3.70 (s, 3H), 7.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 29.9, 41.7, 53.6, 90.2, 113.8, 118.7, 123.2, 123.4, 125.2, 130.1, 139.7, 145.3, 147.5, 164.1, 172.1, 192.1. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_6^+$ 377.0744, found 377.0744. Isomer (*RS,SR*)-**91i**. Pale yellow solid (27 mg, 38%). $R_f = 0.33$ (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 188–189 °C (Et_2O /hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 0.82 (br. s, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.65–7.70 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 28.3, 43.2, 53.5, 90.8, 113.2, 119.5, 123.1, 123.3, 125.2, 131.1, 138.7, 144.8, 147.7, 164.7, 171.9, 191.4. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6^+$ 355.0925, found 355.0920.



Methyl 2-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91j)

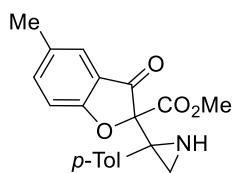
Compound **91j** was prepared according to the general procedure A28 from benzofuran **18a**, azirine **2j**, and Ni(hfacac)₂, reaction time 35 min. Isomer (*RS,RS*)-**91j** (CCDC 1902293). Pale yellow solid (30 mg, 41%). *R_f* = 0.21 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 150–151 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 0.86 (br. s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 3.73 (m, 3H),



3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09–7.14 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.63–7.67 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 28.4, 43.9, 53.2, 55.8, 55.9, 92.1, 110.7, 113.1 (2C), 119.8, 122.3, 122.6, 125.0, 130.7, 138.3, 148.4, 149.2, 165.0, 172.0, 191.7. HRMS–ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₉NNaO₆⁺ 392.1105, found 392.1119. Isomer (*RS,SR*)-**3j**. Pale yellow solid (42 mg, 57%). *R_f* = 0.16 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 118–119 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.79–2.05 (br. m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.78–6.79 (m, 1H), 7.05–7.19 (m, 3H), 7.25–7.27 (m, 1H), 7.62–7.68 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 29.0, 43.0, 53.3, 55.7, 55.8, 91.7, 110.5, 112.5, 113.6, 119.3, 121.9, 122.9, 124.9, 130.2, 139.1, 148.3, 148.8, 164.3, 171.9, 192.6. HRMS–ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₀NO₆⁺ 370.1285, found 370.1298.

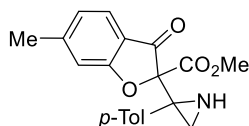
Methyl 5-methyl-2-(2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91k)

Compound **91k** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 0.7) according to the general procedure A28 from benzofuran **18e**, azirine **2a**, and Ni(hfacac)₂, reaction time 10 min. Pale yellow solid (66 mg, 98%). *R_f* = 0.51 and 0.47 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 120–122 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.73 (br. s, 1H), 1.98 (br. s, 1H), 2.24 (br. s, 1.4H), 2.24–2.37 (m, 14.4H), 2.90 (br. s, 1.4H), 3.73 (s, 7.2H), 7.12–7.21 (m, 7.3H), 7.45–7.53 (m, 9.6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 20.5 (2C), 21.1 (2C), 28.1, 29.0, 42.7, 43.8, 53.1, 53.3, 91.7, 92.2, 112.8, 113.3, 119.2, 119.7, 124.1, 124.3, 128.7, 128.9, 129.2, 129.7, 132.3, 132.7, 134.8, 135.4, 137.8, 138.4, 139.5, 140.5, 164.5, 165.1, 170.6 (2C), 191.8, 192.6. HRMS–ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₀NO₄⁺ 338.1387, found 338.1394.



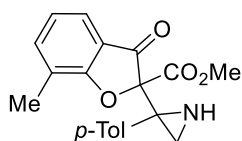
Methyl 6-methyl-2-(2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91l)

Compound **91l** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 0.8) according to the general procedure A28 from benzofuran **18i**, azirine **2a**, and Ni(hfacac)₂, reaction time 8 min. Pale yellow solid (72 mg, 98%). *R_f* = 0.47 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 114–115 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.72 (br. s, 1H), 1.98 (br. s, 1H), 2.24 (br. s, 1.3H), 2.32 (s, 3.9), 2.35 (s, 3H), 2.46–2.48 (m, 6.9H), 2.92 (br. s, 1.3H), 3.72 (s, 6.9H), 6.93–6.98 (m, 2.4H), 7.06–7.17 (m, 7H), 7.43–7.48 (m, 4.2H), 7.53–7.55 (m, 2.4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.1 (2C), 22.5, 22.6, 28.2, 28.9, 42.6, 43.8, 53.1, 53.2, 91.5, 92.2, 113.2, 113.7, 116.9, 117.4, 124.1, 124.5 (2C), 124.6, 128.7, 128.9, 129.2, 129.7, 134.8, 135.4, 137.7, 138.3, 150.5, 151.6, 164.6, 165.1, 172.6 (2C), 191.1, 191.8. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₀NO₄⁺ 338.1387, found 338.1399.



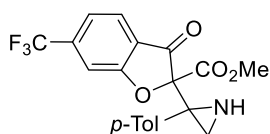
Methyl 7-methyl-2-(2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91m)

Compound **91m** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 0.4) according to the general procedure A28 from benzofuran **18m**, azirine **2a**, and Ni(hfacac)₂, reaction time 20 min. Pale yellow solid (66 mg, 98%). *R_f* = 0.48 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 137–138 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): Isomer (*RS,SR*)-**91m**, δ, ppm: 1.70 (s, 2H), 1.9 (br. s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); Isomer (*RS,RS*)-**91m**, δ, ppm: 0.63 (br. s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.90 (s, 1H), 3.72 (s, 3H); mixture, δ, ppm: 7.00–7.03 (m, 3.4H), 7.12–7.17 (m, 6.5H), 7.75–7.49 (m, 13.1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 14.2 (2C), 21.0, 21.1, 28.0, 29.0, 42.5, 43.7, 53.0, 53.2, 91.2, 91.8, 118.6, 119.1, 122.0, 122.1, 122.3, 122.7, 123.2, 123.9, 128.6, 128.8, 129.2, 129.8, 134.9, 135.5, 137.6, 138.2, 138.7, 139.4, 164.4, 165.1, 170.9, 171.0, 192.4, 193.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₉NNaO₄⁺ 360.1206, found 360.1216.



Methyl 2-(2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-6-(trifluoromethyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91n)

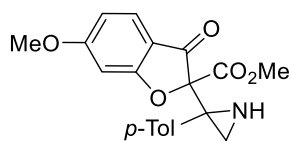
Compound **91n** was prepared according to the general procedure A28 from benzofuran **18l**, azirine **2a**, and Ni(hfacac)₂, reaction time 110 min. Isomer (*RS,RS*)-**91n**. Light yellow oil (8 mg, 11%). *R_f* = 0.62 (EtOAc/hexane 1 : 1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.30 (s, 1H),



2.38 (s, 3H), 2.89 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.2, 28.1, 44.0, 53.4, 93.1, 110.8 (q, $J = 4.0$ Hz), 119.4 (q, $J = 3.5$ Hz), 120.0 (q, $J = 3.5$ Hz), 123.1 (q, $J = 273.7$ Hz), 125.9, 129.1, 129.7, 134.9, 138.8, 139.2 (q, $J = 32.9$ Hz), 164.3, 171.5, 191.0. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_4^+$ 392.1104, found 392.1093. Isomer (*RS,SR*)-**91n**. Light yellow oil (21 mg, 27%). $R_f = 0.51$ (EtOAc/hexane 1 : 1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 1.83 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.1, 29.1, 43.0, 53.6, 92.5, 111.4 (q, $J = 4.1$ Hz), 119.7 (q, $J = 3.4$ Hz), 121.5 (q, $J = 3.4$ Hz), 125.6 (q, $J = 273.6$ Hz), 125.8, 128.9, 129.4, 134.1, 138.3, 140.0 (q, $J = 33.0$ Hz), 163.7, 171.2, 192.1. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NNaO}_4^+$ 414.0924, found 414.0933.

Methyl 6-methoxy-2-(2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91o)

Compound **91o** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 1.0) according

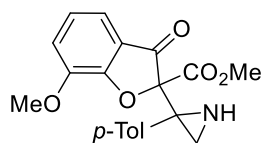


to the general procedure A28 from benzofuran **18j**, azirine **2a**, and $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$, reaction time 5 min. Light yellow oil (69 mg, 98%). $R_f = 0.39$ (EtOAc/hexane 1 : 1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 1.69 (s,

1H), 1.97 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.94 (s, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.65–6.72 (m, 4H), 7.11–7.15 (m, 4H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.0 (2C), 28.3, 29.0, 42.5, 43.7, 53.0, 53.2, 55.8, 56.0, 92.0, 92.8, 96.1, 96.2, 112.1, 112.2, 112.7, 113.0, 125.9 (2C), 128.6, 128.8, 129.0, 129.5, 134.9, 135.4, 137.6, 138.2, 164.6, 165.1, 168.5, 169.2, 174.6 (2C), 189.3, 189.8. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NNaO}_5^+$ 376.1155, found 376.1164.

Methyl 7-methoxy-2-(2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91p)

Compound **91p** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 1.0) according



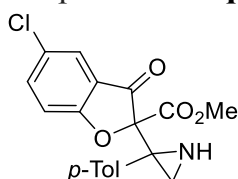
to the general procedure A28 from benzofuran **18n**, azirine **2a**, and $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$, reaction time 20 min. Pale yellow solid (61 mg, 86%). $R_f = 0.40$ (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 119–120 °C (Et_2O /hexane). ^1H NMR (500

MHz, CDCl_3), δ , ppm: 0.62 (br. s, 1H), 1.70 (br. s, 2H), 2.26 (br. s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.33 (s,

3H), 2.70 (br. s, 1H), 2.91 (br. s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.02–7.05 (m, 2H), 7.11–7.15 (m, 6H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46–7.48 (m, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.0 (2C), 27.9, 28.9, 42.4, 43.8, 53.1, 53.3, 56.2, 56.3, 91.6, 92.3, 115.6, 115.8, 119.2, 120.0, 120.5, 120.9, 123.0, 123.4, 128.7, 128.9, 129.2, 129.8, 134.7, 135.2, 137.7, 138.3, 146.3, 146.6, 162.3 (2C), 164.2, 164.7, 191.9, 192.8. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_5^+$ 354.1336, found 354.1344.

Methyl 5-chloro-2-(2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91q)

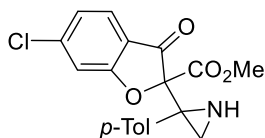
Compound **91q** was prepared according to the general procedure A28 from benzofuran **18f**, azirine **2a**, and $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$, reaction time 80 min. Isomer



(*RS,RS*)-**91q**. Pale yellow solid (29 mg, 40%). $R_f = 0.58$ (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 150–151 °C (Et_2O /hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 0.94 (br. s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.88 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.58–7.61 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.2, 28.2, 43.9, 53.3, 93.1, 114.5, 121.0, 124.4, 128.2, 129.0, 129.6, 135.0, 138.1, 138.7, 164.5, 170.5, 190.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}^{35}\text{ClINaO}_4^+$ 380.0660, found 380.0677. Isomer (*RS,SR*)-**91q**. Pale yellow solid (29 mg, 40%). $R_f = 0.45$ (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 151–152 °C (Et_2O /hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 1.79–2.05 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.61 (br. s, 1H), 3.75 (s, 3H), 7.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.23 (br. d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.60–7.61 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.1, 29.0, 43.0 (br.), 53.5, 92.5, 115.0, 120.6, 124.1, 128.5, 128.8, 129.3, 134.3, 138.1, 138.9, 163.9, 170.2, 191.6. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}^{35}\text{ClINO}_4^+$ 358.0841, found 358.0848.

Methyl 6-chloro-2-(2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91r)

Compound **91r** was prepared according to the general procedure A28 from benzofuran **18k**, azirine **2a**, and $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$, reaction time 23 min. Isomer

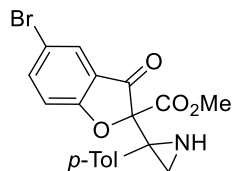


(*RS,RS*)-**91r**. Pale yellow solid (24 mg, 34%). $R_f = 0.57$ (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 166–167 °C (Et_2O /hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 0.64 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 7.11 (dd, $J = 8.2$ and 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.2, 28.2, 43.9, 53.3, 93.0, 113.8, 118.5, 123.6, 125.7,

129.0, 129.7, 135.1, 138.6, 144.5, 164.6, 172.3, 190.3. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{19}H_{16}^{35}ClNaO_4^+$ 380.0660, found 380.0648. Isomer (*RS,SR*)-**91r**. Pale yellow solid (22 mg, 31%). R_f = 0.49 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 136–137 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 1.72–2.02 (br. m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.11–7.13 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 21.1, 29.0, 42.8 (broad), 53.5, 92.3, 114.2, 118.0, 124.0, 125.6, 128.8, 129.3, 134.3, 138.1, 145.5, 164.0, 172.0, 191.2. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{17}^{35}ClNO_4^+$ 358.0841, found 358.0840.

Methyl (RS,RS)-5-bromo-2-(2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91s)

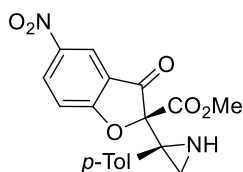
Compound **91s** was prepared according to the general procedure A28 from benzofuran **18h**, azirine **2a**, and Ni(hfacac)₂, reaction time 45 min. Isomer (*RS,RS*)-**91s**. Pale yellow solid (33 mg, 41%). R_f = 0.64 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 128–129 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 0.68



(br. s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.88 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 7.16–7.19 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.7 and 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 21.2, 28.2, 44.0, 53.3, 92.9, 115.0, 115.2, 121.6, 127.5, 129.0, 129.6, 135.0, 138.7, 140.8, 164.5, 170.9, 190.4. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{17}^{79}BrNO_4^+$ 402.0335, found 402.0346. Isomer (*RS,SR*)-**91s**. Pale yellow solid (32 mg, 40%). R_f = 0.49 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 158–159 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 1.79 (br. s, 1H), 2.02 (br. s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.60 (br. s, 1H), 3.75 (s, 3H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41–7.43 (m, 2H), 7.74–7.76 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 21.1, 29.0, 42.9, 53.5, 92.3, 115.4, 115.5, 121.2, 127.3, 128.8, 129.3, 134.2, 138.1, 141.6, 163.9, 170.6, 191.4. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{19}H_{16}^{79}BrNNaO_4^+$ 424.0155, found 424.0164.

Methyl (RS)-2-((SR)-2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-5-nitro-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91t)

Compound **91t** was prepared according to the general procedure A28 from benzofuran **18g**, azirine **2a**, and Ph₃PAuNTf₂, reaction time 20 min. Pale yellow solid (35 mg, 47%). R_f = 0.37 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 147–149 °C

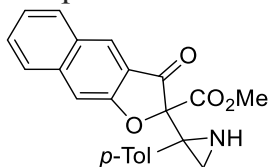


(Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 1.90–1.92 (br. m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.09–7.10 (m, 2H), 7.29–7.38 (m, 3H), 8.52–8.53 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 21.1, 29.0, 43.2, 53.7, 94.0, 114.3, 120.1, 121.5, 126.5, 128.9, 129.4,

133.5, 138.5, 143.4, 163.1, 174.2, 191.0. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{17}N_2O_6^+$ 369.1081, found 369.1092.

Methyl 2-(2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-2-carboxylate (91u)

Compound **91u** was prepared according to the general procedure A28 from benzofuran



18p, azirine **2a**, and $Ni(hfacac)_2$, reaction time 25 min. Isomer (*RS,RS*)-

91u. Yellow solid (34 mg, 46%). $R_f = 0.48$ (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp:

162–163 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 0.69 (br.

s, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 7.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.41 (t, J

= 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.55–7.60 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.92 (d, J

= 8.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.2, 28.3, 44.0, 53.2, 92.0,

107.4, 120.5, 124.8, 126.9, 127.4, 128.9, 129.4, 129.8 (2C), 130.7, 135.3, 138.5, 139.5, 164.7,

165.4, 192.2. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{23}H_{20}NO_4^+$ 374.1387, found 374.1397. Isomer

(*RS,SR*)-**91u**. Pale yellow solid (38 mg, 51%). $R_f = 0.39$ (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 70–72 °C

(Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.80 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.32 (s, 3H),

3.76 (s, 3H), 7.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.58–

7.62 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H). ¹³C NMR (100

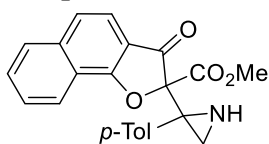
MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.1, 29.1, 43.0, 53.3, 91.4, 108.0, 119.9, 125.1, 126.9, 127.5, 128.8,

129.4 (2C), 130.2, 130.7, 134.6, 137.9, 139.9, 164.4, 164.8, 193.2. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd

for $C_{23}H_{20}NO_4^+$ 374.1387, found 374.1402.

Methyl 2-(2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydronaphtho[1,2-*b*]furan-2-carboxylate (91v)

Compound **91v** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (*RS,SR*)/(*RS,RS*) = 0.3) according



to the general procedure A28 from benzofuran **18o**, azirine **2a**, and

$Ni(hfacac)_2$, reaction time 17 min. Pale yellow solid (67 mg, 90%). $R_f =$

0.45 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 194–195 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) Isomer (*RS,SR*)-**91v**, δ, ppm: 1.71 (s, 2H), 1.98 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.75 (s, 3H);

Isomer (*RS,RS*)-**91v**, δ, ppm: 0.65 (br. s, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 3.75 (s,

3H); mixture, δ, ppm: 7.21–7.23 (m, 9.1H), 7.49–7.57 (m, 18H), 7.64–7.70 (m, 4.8H), 7.72–7.80

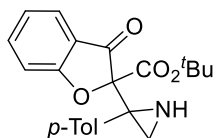
(m, 5.5H), 7.91–7.93 (m, 4.9H), 8.35–8.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 3.7H), 8.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). ¹³C

NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.1 (2C), 28.1, 29.0, 43.9 (2C), 53.1, 53.3, 92.5, 93.2, 113.9,

114.5, 118.6, 119.1, 121.3 (2C), 122.4, 122.7, 123.0, 123.5, 126.8, 127.2, 128.4, 128.8, 128.9, 129.2, 129.8 (2C), 130.9, 131.4, 134.9, 135.6, 137.8, 138.4, 138.8, 139.0, 164.3, 164.9, 173.3 (2C), 191.2, 191.7. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{23}H_{19}NNaO_4^+$ 396.1206, found 396.1217.

tert-Butyl 2-(2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91w)

Compound **91w** was prepared according to the general procedure A28 from

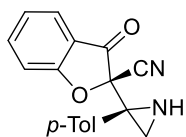


benzofuran **18c**, azirine **2a**, and $Ni(hfac)_2$, reaction time 17 min. Isomer (*RS,SR*)-**91w**. Light yellow oil (33 mg, 45%). $R_f = 0.54$ (EtOAc/hexane 1 : 1).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 1.39 (s, 9H), 1.63 (s, 1H), 1.84 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.63 (br. s, 1H), 7.14–7.17 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.66–7.73 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 21.1, 27.6, 29.4, 41.9, 84.3, 91.8, 113.7, 119.2, 122.7, 124.8, 128.5, 129.1, 135.2, 137.5, 139.0, 162.4, 172.3, 193.4. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{22}H_{24}NO_4^+$ 366.1700, found 366.1716. Isomer (*RS,RS*)-**91w**. Light yellow oil (33 mg, 45%). $R_f = 0.46$ (EtOAc/hexane 1 : 1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 0.59 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 2.27 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.93 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.62–7.66 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 21.1, 27.7, 28.3, 43.5, 83.8, 92.4, 113.1, 119.8, 122.3, 124.9, 128.8, 129.8, 135.6, 138.1, 138.2, 163.1, 172.3, 192.4. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{22}H_{24}NO_4^+$ 366.1700, found 366.1689.

(RS)-2-((RS)-2-(4-Methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitrile (91x)

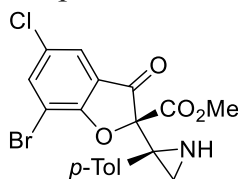
Compound **91x** was prepared according to the general procedure A28 from



benzofuran **18b**, azirine **2a**, and $Ph_3PAuNTf_2$, reaction time 10 min. Light yellow oil (52 mg, 90%). $R_f = 0.46$ (EtOAc/hexane 1 : 1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 2.23 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.06–7.12 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60–7.64 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 21.0, 28.9, 43.8, 84.5, 112.8, 113.4, 118.5, 123.5, 125.2, 128.9, 130.0, 130.9, 139.1, 139.5, 171.2, 190.8. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{18}H_{15}N_2O_2^+$ 291.1128, found 291.1129.

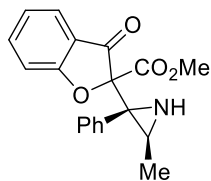
Methyl (RS)-7-bromo-5-chloro-2-((SR)-2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91z)

Compound **91z** was prepared according to the general procedure A28 from benzofuran **18q**, azirine **2a**, and $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$, reaction time 25 min. Light yellow oil (50 mg, 58%). $R_f = 0.54$ (EtOAc/hexane 1 : 1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 1.85 (br. s, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.43–7.45 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.81 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.2, 29.0, 43.1, 53.6, 93.3, 107.5, 121.5, 123.0, 128.8 (2C), 129.6, 133.8, 138.3, 140.7, 163.3, 167.3, 191.4. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClNO}_4^+$ 435.9946, found 435.9943.



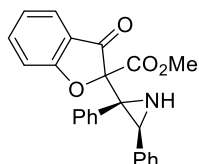
Methyl 2-(3-methyl-2-phenylaziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91za)

Compound **91za** was prepared according to the general procedure A28 from benzofuran **18a**, azirine **2k**, and $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$, reaction time 20 min. Isomer (2*RS*,2'*SR*,3'*RS*)-**91za** (CCDC 1902295). Pale yellow solid (32 mg, 49%). $R_f = 0.55$ (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 141–142 °C (Et_2O /hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 0.80 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 1.99 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 7.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27–7.34 (m, 4H), 7.56–7.62 (m, 2H), 7.66–7.72 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 15.5, 33.2, 47.1, 53.2, 91.8, 113.8, 119.2, 122.9, 124.8, 127.8, 127.9, 130.2, 135.0, 139.2, 164.2, 172.0, 192.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_4^+$ 324.1230, found 324.1243. Isomer (2*RS*,2'*RS*,3'*SR*)-**91za** (CCDC 1902294). Pale yellow solid (31 mg, 48%). $R_f = 0.48$ (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 115–116 °C (Et_2O /hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 1.06 (m, 3H), 3.05 (br. m, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.08 (s, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28–7.34 (m, 3H), 7.38–7.39 (m, 2H), 7.59–7.63 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 16.2, 33.2, 48.0, 53.3, 92.2, 113.1, 119.7, 122.6, 124.9, 128.1, 128.2, 130.2 (2C), 138.3, 165.0, 172.0, 192.0. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4^+$ 346.1050, found 346.1051.



Methyl 2-(2,3-diphenylaziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91zb)

Compound **91zb** was prepared according to the general procedure A28 from benzofuran **18a**, azirine **2l**, and $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$, reaction time 37 min. Isomer (2*RS*,2'*SR*,3'*RS*)-**91zb**. Light yellow oil (44 mg, 58%). $R_f = 0.70$ (EtOAc/hexane 1 : 1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 3.13 (s, 1H), 3.59



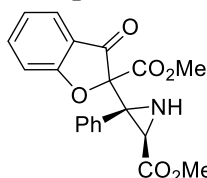
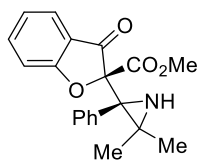
(s, 1H), 3.71 (s, 3H), 6.86–6.88 (m, 2H), 7.02–7.03 (m, 3H), 7.17–7.18 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.38–7.41 (m, 3H), 7.77–7.80 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 40.6, 50.1, 53.4, 91.4, 113.8, 119.4, 123.1, 125.0, 126.8, 127.3, 127.4, 127.5, 127.7, 130.7, 133.8, 135.7, 139.4, 164.2, 172.1, 192.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}^+$ 408.1206, found 408.1216. Isomer (2*RS*,2'*RS*,3'*SR*)-**91zb**. Pale yellow solid (30 mg, 38%). $R_f = 0.64$ (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 59–60 °C (Et₂O/hexane). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 2.80 (br. s, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.42 (br. s, 1H), 6.97–7.16 (m, 12H), 7.62–7.64 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 40.4, 50.3, 53.5, 91.9, 113.2, 119.7, 122.8, 125.0, 126.9, 127.7 (4C), 130.9 (2C), 135.8, 138.5, 164.9, 172.1, 192.2. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4^+$ 408.1206, found 408.1218.

Methyl (RS)-2-((SR)-3,3-dimethyl-2-phenylaziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91zc)

Compound **91zc** was prepared according to the general procedure A28 from benzofuran **18a**, azirine **2q**, and $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$, reaction time 50 min. Colorless oil (47 mg, 69%). $R_f = 0.47$ (EtOAc/hexane 1 : 1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 0.83 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 2.65 (br. s, 1H), 3.50 (s, 3H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.26–7.39 (m, 4H), 7.52–7.54 (m, 1H), 7.66–7.77 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.5, 25.3, 42.2, 52.3, 53.3, 93.1, 113.6, 123.0, 125.0, 127.5, 127.7, 128.0, 129.1, 129.3, 138.8, 165.0, 171.8, 194.7. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$ 338.1387, found 338.1403.

Methyl 3-(2-(methoxycarbonyl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-3-phenylaziridine-2-carboxylate (91zd)

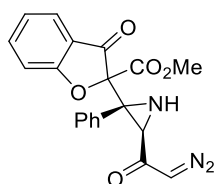
Compound **91zd** was prepared according to the general procedure A28 from benzofuran **18a**, azirine **2m**, and $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$, reaction time 50 min. Isomer (2*RS*,2'*RS*,3'*RS*)-**91zd** (CCDC 1902420). Pale yellow solid (38 mg, 52%). $R_f = 0.54$ (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 156–157 °C (Et₂O/hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 1.77 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.35–7.38 (m, 5H), 7.65–7.69 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 37.5, 49.6, 52.7, 53.3, 91.0, 113.2, 119.5, 122.9, 125.2, 128.4, 129.0, 129.2, 134.2, 138.4, 164.5, 169.7, 172.1, 191.2. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NNaO}_6^+$ 390.0948, found 390.0962. Isomer (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)-**91zd** (CCDC 1902419). Pale yellow solid



(32 mg, 43%). R_f = 0.43 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 163–164 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 2.03 (br. s, 1H), 3.49 (br. s, 3H), 3.73 (s, 3H), 7.04–7.28 (m, 5H), 7.30–7.42 (br. m, 2H), 7.63–7.65 (br. m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 37.7, 48.9 (broad), 52.3, 53.4, 90.3, 113.5, 119.5, 123.0, 124.8, 127.9, 128.7, 129.4, 133.0, 139.1, 163.6, 168.6, 171.7, 192.2. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₇NNaO₆⁺ 390.0948, found 390.0954.

Methyl 2-(3-(2-diazoacetyl)-2-phenylaziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91ze)

Compound **91ze** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)/(2*RS*,2'*RS*,3'*RS*) = 1.2) according to the general procedure

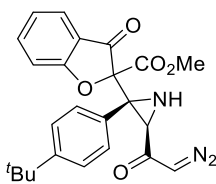


A28 from benzofuran **18a**, azirine **2n**, and Ni(hfacac)₂, reaction time 60 min.

Pale yellow solid (1.92 g, 98%). R_f = 0.34 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 73–74 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 2.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.74 (s, 3.6H), 4.01 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.90 (m, 1.2H), 7.11–7.20 (m, 5.5H), 7.33–7.35 (m, 7.7H), 7.58–7.76 (m, 6.6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 42.0, 42.3, 48.5, 50.8, 53.2, 53.4, 53.7, 56.1, 89.9, 91.2, 113.1, 114.0, 118.7, 119.2, 122.8, 123.3, 124.9, 125.0, 128.0, 128.2, 128.6, 128.8, 129.2, 130.0, 133.4, 133.7, 138.4, 139.8, 163.6, 164.9, 172.1, 172.2, 187.2, 190.6, 191.2, 192.0. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₅NNa₃O₅⁺ 400.0904, found 400.0897.

Methyl 2-(2-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-3-(2-diazoacetyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91zf)

Compound **91zf** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)/(2*RS*,2'*RS*,3'*RS*) = 0.7) according to the general procedure



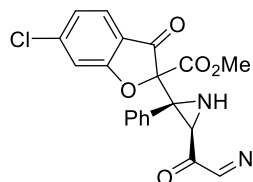
A28 from benzofuran **1a**, azirine **2o**, and Ni(hfacac)₂, reaction time 50 min.

Pale yellow solid (81 mg, 94%). R_f = 0.53 and 0.51 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 82–83 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Isomer (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)-**91zf**, δ , ppm: 1.30 (s, 9H), 2.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.16 (s, 1H); Isomer (2*RS*,2'*RS*,3'*RS*)-**91zf**, δ , ppm: 1.30 (s, 9H), 2.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.99 (br. m, 1H), 5.89 (s, 1H); mixture δ 7.09–7.15 (m, 3H), 7.17–7.24 (m, 5H), 7.31–7.36 (m, 5H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.63–7.67 (m, 4H), 7.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 31.1, 34.5, 42.3 (2C), 48.4, 50.6, 53.3, 53.4, 53.7, 55.9, 90.1, 91.4, 113.2, 114.1, 118.8, 119.3, 122.8, 123.3, 124.9 (2C), 125.1, 125.2 (2C), 128.8 (2C), 129.7, 130.3, 130.4, 138.4, 139.8,

151.4 (2C), 163.7, 164.9, 172.2, 172.3, 187.2, 190.9, 191.3, 192.1. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{24}N_3O_5^+$ 434.1710, found 434.1731.

Methyl 6-chloro-2-(3-(2-diazoacetyl)-2-phenylaziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91zg)

Compound **91zg** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr*



(*2RS,2'SR,3'SR*)/(*2RS,2'RS,3'RS*) = 1.4) according to the general procedure

A28 from benzofuran **18k**, azirine **2n**, and $Ni(hfacac)_2$, reaction time 40

min. Light yellow oil (81 mg, 98%). R_f = 0.43 (EtOAc/hexane 1 : 1). 1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 2.20 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.76 (s,

4.2H), 3.96 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.89 (s, 1.4H), 7.01–7.22 (m, 7H), 7.32–7.33 (m, 8.2H), 7.53–

7.60 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 42.0, 42.3, 48.5, 50.7, 53.4, 53.5, 53.8, 56.2,

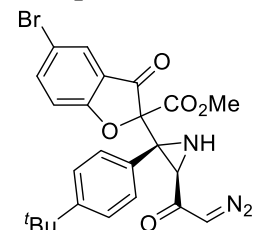
90.7, 92.0, 113.7, 114.6, 117.4, 117.9, 123.9, 124.5, 125.7, 125.8, 128.0, 128.3, 128.7, 128.9,

129.2, 130.0, 133.1, 133.4, 144.8, 146.3, 163.2, 164.5, 172.3 (2C), 186.4, 187.0, 189.7, 190.6.

HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{14}^{35}ClN_3NaO_5^+$ 434.0514, found 434.0525.

Methyl 5-bromo-2-(2-(4-(tert-butyl)phenyl)-3-(2-diazoacetyl)aziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91zh)

Compound **91zh** was prepared according to the general procedure A28 from



benzofuran **18h**, azirine **2o**, and $Ni(hfacac)_2$, reaction time 240 min. Isomer

(*2RS,2'RS,3'RS*)-**91zh**. Light yellow oil (62 mg, 61%). R_f = 0.57

(EtOAc/hexane 1 : 1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 1.30 (s, 9H),

2.18 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H),

7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30–7.32 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H). ^{13}C NMR

(100 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 31.2, 34.5, 42.1, 50.5, 53.5, 55.9, 92.2, 115.0, 115.4, 121.1, 125.3,

127.6, 128.9, 130.0, 141.0, 151.7, 164.4, 170.9, 187.1, 190.1. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for

$C_{24}H_{23}^{79}BrN_3O_5^+$ 512.0816, found 512.0837. Isomer (*2RS,2'SR,3'SR*)-**91zh**. Pale yellow solid

(30 mg, 29%). R_f = 0.50 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 155–157 °C (Et₂O/hexane). 1H NMR (400

MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 1.29 (s, 9H), 2.58 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.16 (s, 1H), 6.84–

7.51 (m, 5H), 7.67–7.89 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 31.2, 34.6, 42.3, 52.3,

53.6, 54.6, 91.4, 115.7, 115.8, 121.2, 125.0, 127.3, 129.4, 129.6, 141.9, 151.7, 163.3, 170.9,

189.6, 191.2. HRMS-ESI: $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{23}^{79}BrN_3O_5^+$ 512.0816, found 512.0806.

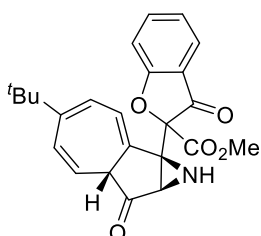
Methyl 5-bromo-2-(3-(2-diazoacetyl)-2-phenylaziridin-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (91zi)

Compound **91zi** was obtained as a mixture of diastereomers (*dr* (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)/(2*RS*,2'*RS*,3'*RS*) = 0.7) according to the general procedure A28 from benzofuran **18h**, azirine **2n**, and Ni(hfacac)₂, reaction time 60 min. Isomer (2*RS*,2'*RS*,3'*RS*)-**91zi** (not separated from (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)-isomer, *dr* (2*RS*,2'*RS*,3'*RS*)/(2*RS*,2'*SR*,3'*SR*) = 2.1). Pale yellow solid (49 mg, 54%).

R_f = 0.43 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 71–73 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.95–3.96 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32–7.33 (m, 5H), 7.73–7.75 (m, 1H), 7.79–7.80 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 42.0, 50.8, 53.5, 56.3, 92.1, 115.0, 115.4, 121.1, 127.6, 128.4, 129.0, 129.2, 141.0, 162.2, 164.5, 170.9, 187.0, 189.9. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₄⁷⁹BrN₃NaO₅⁺ 478.0009, found 477.9991. Isomer (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)-**91zi** (not separated from (2*RS*,2'*RS*,3'*RS*)-isomer, *dr* (2*RS*,2'*SR*,3'*SR*)/(2*RS*,2'*RS*,3'*RS*) = 1.8). Pale yellow solid (37 mg, 41%). *R_f* = 0.41 (EtOAc/hexane 1 : 1). Mp: 70–72 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 7.15–7.17 (m, 2H), 7.28–7.34 (m, 3H), 7.55–7.57 (m, 2H), 7.79–7.85 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 42.4, 48.5, 53.6, 53.9, 90.9, 115.0, 115.9, 120.5, 127.4, 128.1, 128.8, 130.1, 133.2, 142.4, 163.2, 170.0, 190.4, 190.8. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₄⁷⁹BrN₃NaO₅⁺ 478.0009, found 478.0023.

Synthesis of methyl 2-((1*aRS*,6*aRS*,7*aRS*)-4-(*tert*-butyl)-7-oxo-1,6*a*,7,7*a*-tetrahydro-1*aH*-azuleno[1,2-*b*]azirin-1*a*-yl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate (94)

Aziridine **91zf** (0.2 mmol), Rh₂(OAc)₄ (0.01 mmol), and DCE (5 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 80 °C for 7 min until full consumption of 2-diazoacetylaziridine **91zf** (control by TLC). The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent petroleum ether/EtOAc from 4 : 1 to 2 : 1) to give **94**. Colorless oil (32 mg, 40%). *R_f* = 0.61 (EtOAc/hexane 1 : 1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.17 (s, 9H), 1.75 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.87–2.88 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 10.0 and 3.7 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 6.4 and 1.1 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),



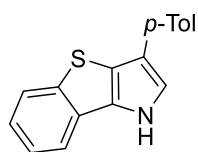
7.70–7.74 (m, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 30.2, 36.1, 45.8, 46.6, 51.3, 53.6, 90.5, 113.5, 118.9, 119.1, 122.6, 122.8, 123.0, 125.2, 127.8, 129.6, 138.8, 152.7, 164.2, 172.5, 191.4, 207.4. ^{15}N NMR from HSQC ^1H - ^{15}N spectra (500 MHz, CDCl_3), δ ^{15}N , ppm: 50. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_5^+$ 406.1649, found 406.1644.

General procedure A29 for the preparation of pyrroles 96,99

Enol **19**, **20a** (0.2 mmol), $\text{Ni}(\text{hfacac})_2$ (0.01 mmol), azirine **2** (0.32 mmol) and MeOH (3 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C (within 3–5 h for thienopyrrole **96** and within 20 min for pyrroloindole **99**) until full consumption of enol was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent petroleum ether–EtOAc 4 : 1 – 1 : 2) followed by recrystallization from hexane– Et_2O mixture.

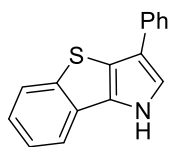
3-(4-Methylphenyl)-1H-benzo[4,5]thieno[3,2-b]pyrrole (96a)

Compound **96a** was prepared according to the general procedure A29. Light green solid (34 mg, 65%). Mp: 195–196 °C (Et_2O /hexane). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 2.33 (s, 3H), 7.24–7.29 (m, 3H), 7.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 12.09 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 21.2, 117.4, 118.6, 119.1, 120.9, 123.2, 124.5, 124.7, 124.9, 127.5, 129.9, 132.1, 133.3, 134.9, 141.2. ^{15}N NMR from HMBC ^1H - ^{15}N spectra (400 MHz, DMSO-d_6), δ ^{15}N , ppm: 141. HRMS-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^-$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NS}^-$ 262.0696, found 262.0689.



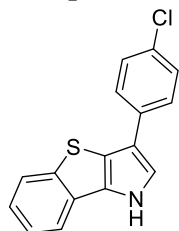
3-Phenyl-1H-benzo[4,5]thieno[3,2-b]pyrrole (96b)

Compound **96b** was prepared according to the general procedure A29. Light gray solid (31 mg, 63%). Mp: 183–184 °C (Et_2O /hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 7.28–7.33 (m, 2H), 7.37–7.42 (m, 2H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.70–7.72 (m, 3H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.66 (br. s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 118.1, 119.0, 119.1, 120.4, 123.0, 124.2 (2C), 125.1, 125.9, 126.7, 128.9, 132.9, 134.3, 142.0. HRMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NS}^+$ 250.0685, found 250.0692.



3-(4-Chlorophenyl)-1*H*-benzo[4,5]thieno[3,2-*b*]pyrrole (96c)

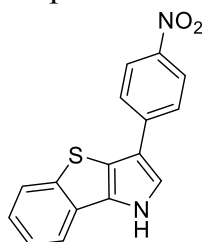
Compound **96c** was prepared according to the general procedure A29. Pale yellow solid (34 mg, 60%). Mp: 232–234 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.92–7.94 (m, 2H), 12.23 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 116.2, 118.6, 119.2, 121.9, 123.4, 124.6, 125.0, 126.3, 127.3, 129.4, 130.0, 133.6, 133.9, 141.2. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₁³⁵ClNS⁺ 284.0295, found 284.0306.



Crystal Data: C₁₆H₁₀ClNS (*M* = 283.76 g/mol): rhombic, space group Pca2₁ (no. 29), *a* = 15.2201(3) Å, *b* = 13.8303(2) Å, *c* = 5.99280(10) Å, *V* = 1261.48(4) Å³, *Z* = 4, *T* = 113.3(4) K, μ(CuKα) = 4.068 mm⁻¹, *D*_{calc} = 1.494 g/cm³, 19604 reflections measured (6.39° ≤ 2Θ ≤ 124.956°), 2006 unique (*R*_{int} = 0.0564, *R*_{sigma} = 0.0229). The final *R*₁ was 0.0725 (*I* > 2σ(*I*)) and *wR*₂ 0.1833 (all data).

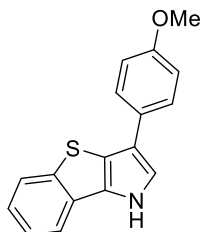
3-(4-Nitrophenyl)-1*H*-benzo[4,5]thieno[3,2-*b*]pyrrole (96d)

Compound **96d** was prepared according to the general procedure A29. Red solid (35 mg, 59%). Mp: 221–222 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 7.30–7.33 (m, 1H), 7.43–7.47 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.94–7.98 (m, 2H), 8.08 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 12.53 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 115.7, 119.1, 119.4, 123.7, 124.5, 124.6, 124.9, 125.0, 125.2, 127.1, 134.2, 141.2, 142.0, 144.8. HRMS-ESI: [M-H]⁻ calcd for C₁₆H₉N₂O₂S⁻ 293.0390, found 293.0380.



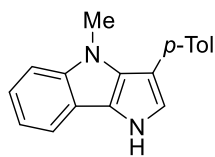
3-(4-Methoxyphenyl)-1*H*-benzo[4,5]thieno[3,2-*b*]pyrrole (96e)

Compound **96e** was prepared according to the general procedure A29. Colorless solid (30 mg, 53%). Mp: 203–204 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 3.79 (s, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.91–7.93 (m, 2H), 12.04 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 55.6, 114.9, 117.2, 118.4, 119.1, 120.4, 123.2, 124.5, 124.9, 125.9, 127.5, 127.6, 133.3, 141.2, 157.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₄NOS⁺ 280.0791, found 280.0780.



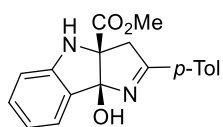
4-Methyl-3-(4-methylphenyl)-1,4-dihydropyrrolo[3,2-*b*]indole (**99**)

Compound **99** was prepared according to the general procedure A29. Colorless solid (21 mg, 41%). Mp: 169–170 °C (Et₂O/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.52 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.94 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.31–7.36 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (br. s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.1, 31.7, 109.3, 110.3, 115.2, 116.4, 118.0, 119.9, 120.5, 120.7, 128.7, 129.2, 131.9, 132.3, 135.6, 141.9. ¹⁵N NMR from HMBC ¹H-¹⁵N spectra (400 MHz, CDCl₃), δ ¹⁵N, ppm: 117 (NH), 96 (NMe). HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₇N₂⁺ 261.1386, found 261.1391.



Synthesis of methyl (3*aRS*,8*bSR*)-8*b*-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-4,8*b*-dihydropyrrolo[3,2-*b*]indole-3*a*(3*H*)-carboxylate (**100a**)

Enol **20b** (38 mg, 0.2 mmol), IPrCuCl (4.9 mg, 0.01 mmol), azirine **2a** (42 mg, 0.32 mmol) and MeOH (3 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 20 min until full consumption of enol **20b** was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 4 : 1 – 1 : 2). Light yellow oil (6 mg, 10%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.40 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 5.20 (br. s, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21–7.23 (m, 3H), 7.34–7.36 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.5, 48.4, 53.1, 89.5, 100.8, 112.9, 120.6, 124.4, 128.0, 129.2, 130.5, 130.7, 130.9, 142.1, 148.1, 170.0, 175.7. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₉N₂O₃⁺ 323.1390, found 323.1403.

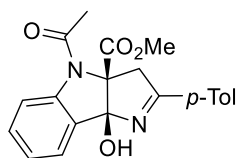


Reactions of indole **20c** with azirine **2a**

Enol **20c** (47 mg, 0.2 mmol), IPrCuCl (4.9 mg, 0.01 mmol), azirine **2a** (42 mg, 0.32 mmol) and MeOH (3 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 22 min until full consumption of enol **20c** was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 4 : 1 – 1 : 2) to give 3 mg (4%) pyrroloindole **100b** and 29 mg (40%) oxazole **101**.

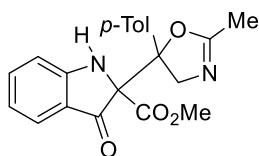
Methyl (3a*RS*,8b*SR*)-4-acetyl-8b-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-4,8b-dihydropyrrolo[3,2-*b*]indole-3a(3*H*)-carboxylate (100b)

Yellow oil (3 mg, 4%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 2.40 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.44 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.61 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 7.20–7.28 (m, 4H), 7.39–7.43 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.6, 25.7, 47.5, 53.0, 78.4, 109.9, 113.3, 124.2, 126.2, 128.4, 129.3, 129.6, 130.7, 132.1, 140.8, 142.5, 168.4, 169.1, 173.5. HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₁N₂O₄ 365.1496, found 365.1479.



Methyl 2-(2-methyl-5-(4-methylphenyl)-4,5-dihydrooxazol-5-yl)-3-oxoindoline-2-carboxylate (101)

Colorless solid (29 mg, 40%). Unstable at room temperature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.87 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.15–4.49 (br. m, 1H), 4.97 (br. s, 1H), 5.47–5.50 (br. m, 1H), 6.86–6.93 (m, 2H), 7.17–7.19 (m, 2H), 7.28–7.31 (m, 2H), 7.46–7.50 (m, 1H), 7.56–7.58 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 13.9, 21.0, 53.4, 62.5, 76.4, 90.5, 112.9, 120.0, 120.5, 125.1, 126.0, 129.0, 137.5, 138.1, 138.3, 161.0, 162.2, 166.2, 192.0. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₀N₂O₄Na⁺ 387.1315, found 387.1321.

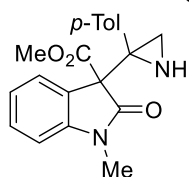


Reactions of indole 21 with azirine 2a

Enol **21** (41 mg, 0.2 mmol), IPrCuCl (4.9 mg, 0.01 mmol), azirine **2a** (42 mg, 0.32 mmol) and MeOH (3 mL) were placed consequently to a screw cap ampoule and heated at 100 °C for 10 min until full consumption of tetramic acid was detected (control by TLC). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent hexane/EtOAc 4 : 1 – 1 : 2) to give 42 mg (63%) aziridine **103** (*dr* = 8.3) and 8 mg (20%) biindoline **104**. The reaction of enol **21** with azirine **2a** catalyzed by 5 mol% Ni(hfacac)₂ gave 41 mg (61%) aziridine **103** (*dr* = 1.2).

Methyl 1-methyl-3-(2-(4-methylphenyl)aziridin-2-yl)-2-oxoindoline-3-carboxylate (103)

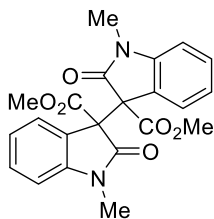
Yellow oil. Signals of major isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 1.55 (br. s, 1H), 1.94 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.74(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97–7.01 (m, 4H), 7.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.29–7.32 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 21.0, 26.3, 28.3, 43.9, 52.8, 62.6, 107.9, 121.9, 126.0, 126.5, 128.1, 129.1, 129.9, 136.2, 137.7, 144.0, 167.9, 171.1. HRMS-ESI: [M+Na]⁺ calcd



for $C_{20}H_{20}N_2O_3Na$ 359.1366, found 359.1370. Signals of minor isomer: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 1.86 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.41 (br. s, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.05–7.06 (m, 3H), 7.24–7.31 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 21.0, 26.3, 29.5, 44.3, 53.0, 61.7, 108.1, 122.4, 126.1, 126.2, 128.0, 129.3, 130.2, 135.1, 137.3, 143.4, 167.8, 171.5. HRMS-ESI: $[M+Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{20}N_2O_3Na$ 359.1366, found 359.1368.

Dimethyl 1,1'-dimethyl-2,2'-dioxo-[3,3'-biindoline]-3,3'-dicarboxylate (104)

Not isolated in pure form. Some signals in the spectra 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 3.15 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.58–6.60 (m, 1H), 7.18–7.20 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 26.4, 53.3, 61.6, 107.8, 122.1, 123.5, 125.9, 129.3, 143.4, 166.8, 170.1. Spectral data are in agreement with literature [116].



6. List of abbreviations

Ac acetyl

acac acetylacetonate

ACHN 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile)

Alk alkyl

Ar aryl

BHT 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol

Bn benzyl

cod 1,5-cyclooctadiene

Cp cyclopentadienyl

CuAAC Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition

Cy cyclohexyl

Cyp cyclopentyl

DABCO 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

dba dibenzylideneacetone

DCC *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide

DCE 1,2-dichloroethane

DCM dichloromethane

DMAc *N,N*-dimethylacetamide

DMAP 4-dimethylaminopyridine

DMB 3,4-dimethoxybenzyl

DME dimethoxyethane

DMF *N,N*-dimethylformamide

DMSO dimethyl sulfoxide

hfacac hexafluoroacetylacetonate

HMBC heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy

HOBt 1-hydroxybenzotriazole

HRMS-ESI high resolution electrospray ionization mass spectrometry

HSQC heteronuclear single quantum correlation

IMes 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-ylidene

IPr 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene

KHDMS potassium bis(trimethylsilyl)amide
LDA lithium diisopropylamide
LEDs light-emitting diodes
MS molecular sieves
NMR nuclear magnetic resonance
NOESY nuclear overhauser effect spectroscopy
NPs nanoparticles
***p*-cymene** 4-isopropyltoluene
PMB 4-methoxybenzyl
PPA polyphosphoric acid
Py pyridine
salen *N,N'*-ethylenebis(salicylimine)
TBAC tetrabutylammonium chloride
TBS *tert*-butyldimethylsilyl
tBuXPhos 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
TES triethylsilyl
Tf trifluoromethylsulfonyl
TFA trifluoroacetic acid
TFAA trifluoroacetic anhydride
tfacac 1,1,1-trifluoroacetylacetonate
THF tetrahydrofuran
THP 2-tetrahydropiranyl
TIPS triisopropylsilyl
TLC thin-layer chromatography
Tol methylphenyl
TPP *meso*-tetraphenylporphyrin
Ts 4-toluenesulfonyl
TS transition state
TsOH *p*-toluenesulfonic acid
XRD X-ray diffraction

7. References

1. Nakamura, S. Enantioselective Reaction of 2*H*-Azirines. *Chem. – An Asian J.* **2019**, *14* (9), 1323–1330. <https://doi.org/10.1002/asia.201900107>.
2. Ramkumar, N.; Voskressensky, L. G.; Sharma, U. K.; Van der Eycken, E. V. Recent Approaches to the Synthesis of 2*H*-Azirines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55* (9), 795–801. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02539-w>.
3. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Rostovskii, N. V. Advances in 2*H*-Azirine Chemistry: A Seven-Year Update. *Tetrahedron* **2019**, *75* (18), 2555–2624. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.03.040>.
4. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Ring Expansions of Azirines and Azetines. In *Synthesis of 4- to 7-membered Heterocycles by Ring Expansion: Aza-, oxa- and thiaheterocyclic small-ring systems. Topics in Heterocyclic Chemistry*; D'hooghe, M., Ha, H.-J., Eds.; Springer: Cham, 2015; Vol. 41, pp 143–232. https://doi.org/10.1007/7081_2015_154.
5. Huang, C.-Y. (Dennis); Doyle, A. G. The Chemistry of Transition Metals with Three-Membered Ring Heterocycles. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (16), 8153–8198. <https://doi.org/10.1021/cr500036t>.
6. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Recent Advances in 2*H*-Azirine Chemistry. *Tetrahedron* **2013**, *69* (16), 3363–3401. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.02.020>.
7. Alves, M. J.; Costa, F. T. e. 2*H*-Azirines as Electrophiles. *Heterocycl. Targets Adv. Org. Synth.* **2011**, *661* (2), 145–172.
8. Padwa, A. Cycloaddition and Cyclization Chemistry of 2*H*-Azirines. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier, 2010; Vol. 99, pp 1–31. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(10\)09901-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(10)09901-0).
9. Borra, S.; Chandrasekhar, D.; Newar, U. D.; Maurya, R. A. Access to 2,3-Fused Pyrroles via Visible Light Driven Coupling of α -Azidochalcones with 1/2-Naphthols, or 2-Hydroxy-1,4-Naphthoquinone. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (2), 1042–1052. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02459>.
10. Bodunov, V. A.; Galenko, E. E.; Sakharov, P. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. Selective Cu-Catalyzed Intramolecular Annulation of 3-Aryl/Heteryl-2-(Diazoacetyl)-1*H*-Pyrroles: Synthesis of Benzo/Furo/Thieno[*e*]-Fused 1*H*-Indol-7-Oles and Their Transformations. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (16), 10388–10401. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01573>.
11. Pusch, S.; Kowalczyk, D.; Opatz, T. A Photoinduced Cobalt-Catalyzed Synthesis of Pyrroles through *in Situ*-Generated Acylazirines. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (10), 4170–4178. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00511>.
12. Guo, S.; Chen, B.; Zhao, D.; Chen, W.; Zhang, G. Manganese(II)-Mediated Domino Annulation Reaction of Vinyl Azides and 4-Hydroxycoumarin: A Stereoselective Synthesis of Spirobenzofuranone-Lactams. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (19), 3010–3014. <https://doi.org/10.1002/adsc.201600423>.
13. Galenko, A. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Avdontceva, M. S. Synthesis of 3-(1,2-Dioxoethyl)- and 2,3-Dicarbonyl-Containing Pyrroles. *Tetrahedron* **2015**, *71* (13), 1940–1951. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.02.030>.
14. Galenko, E. E.; Galenko, A. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Domino Transformation of Isoxazoles to 2,4-Dicarbonylpyrroles under Fe/Ni Relay Catalysis. *RSC Adv.* **2015**, *5* (24), 18172–18176. <https://doi.org/10.1039/C5RA01889G>.
15. Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Nagaraj, M.; Manickam, G. Indium Trichloride

- Catalyzed Regioselective Synthesis of Substituted Pyrroles in Water. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (14), 1779–1784. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.11.065>.
16. Chiba, S.; Wang, Y.-F.; Lapointe, G.; Narasaka, K. Synthesis of Polysubstituted N-H Pyrroles from Vinyl Azides and 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Org. Lett.* **2008**, *10* (2), 313–316. <https://doi.org/10.1021/ol702727j>.
 17. Dos Santos Filho, P. F.; Schuchardt, U. Nickel(II)-Katalysierte Pyrrolsynthese Aus 2*H*-Azirinen Und Aktivierten Ketonen. *Angew. Chemie* **1977**, *89* (9), 672–673. <https://doi.org/10.1002/ange.19770890920>.
 18. Sakharov, P. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. 2-Diazoacetyl-2*H*-Azirines: Source of a Variety of 2*H*-Azirine Building Blocks with Orthogonal and Domino Reactivity. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (15), 8304–8314. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01004>.
 19. Rostovskii, N. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Korneev, S. M.; Yufit, D. S. Cu(II)-Catalyzed Domino Reaction of 2*H*-Azirines with Diazotetramic and Diazotetronic Acids. Synthesis of 2-Substituted 2*H*-1,2,3-Triazoles. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (33), 5535. <https://doi.org/10.1039/c3ob40708j>.
 20. Taber, D. F.; Tian, W. The Neber Route to Substituted Indoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (4), 1058–1059. <https://doi.org/10.1021/ja058026j>.
 21. Novikov, M. S.; Smetanin, I. A.; Khlebnikov, A. F.; Rostovskii, N. V.; Yufit, D. S. Synthesis of Electron-Poor 4-Halo-2-Azabuta-1,3-Dienes by Rh(II)-Catalyzed Diazo Ester–Azirine Coupling. 2-Azabuta-1,3-Diene-2,3-Dihydroazete Valence Isomerism. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (43), 5777–5780. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.08.063>.
 22. Jana, S.; Clements, M. D.; Sharp, B. K.; Zheng, N. Fe(II)-Catalyzed Amination of Aromatic C-H Bonds via Ring Opening of 2*H*-Azirines: Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles. *Org. Lett.* **2010**, *12* (17), 3736–3739. <https://doi.org/10.1021/ol101130e>.
 23. Isomura, K.; Uto, K.; Taniguchi, H. Palladium(II)-Catalysed Formation of Indoles from 2,2-Diphenyl-2*H*-Azirines. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, No. 19, 664. <https://doi.org/10.1039/c39770000664>.
 24. Chiba, S.; Hattori, G.; Narasaka, K. Rh(II)-Catalyzed Isomerization of 2-Aryl-2*H*-Azirines to 2,3-Disubstituted Indoles. *Chem. Lett.* **2007**, *36* (1), 52–53. <https://doi.org/10.1246/cl.2007.52>.
 25. Okamoto, K.; Mashida, A.; Watanabe, M.; Ohe, K. An Unexpected Disproportional Reaction of 2*H*-Azirines Giving (1*E*,3*Z*)-2-Aza-1,3-Dienes and Aromatic Nitriles in the Presence of Nickel Catalysts. *Chem. Commun. (Camb)*. **2012**, *48* (29), 3554–3556. <https://doi.org/10.1039/c2cc30745f>.
 26. Isomura, K.; Kobayashi, S.; Taniguchi, H. Indole Formation by Pyrolysis of β -Styrylazides. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9* (31), 3499–3502. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)99093-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)99093-8).
 27. Dore, A.; Asproni, B.; Scampuddu, A.; Pinna, G. A.; Christoffersen, C. T.; Langgård, M.; Kehler, J. Synthesis and SAR Study of Novel Tricyclic Pyrazoles as Potent Phosphodiesterase 10A Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 181–193. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.020>.
 28. Bodunov, V. A.; Galenko, E. E.; Galenko, A. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. Synthesis of Substituted Indole-3-Carboxylates by Iron(II)-Catalyzed Domino Isomerization of 3-Alkyl/Aryl-4-Aryl-5-Methoxyisoxazoles. *Synth.* **2018**, *50* (14), 2784–2798. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591576>.
 29. Padwa, A.; Stengel, T. Transition Metal Catalyzed Ring Opening Reactions of 2-Phenyl-3-Vinyl Substituted 2*H*-Azirines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (31), 5991–5993.

- <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.06.046>.
30. Zhang, Y.; Zhao, X.; Zhuang, C.; Wang, S.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y. PhIO/Et₃N·3HF-Mediated Formation of Fluorinated 2*H*-Azirines via Domino Fluorination/Azirination Reaction of Enamines. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360* (11), 2107–2112. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800124>.
 31. Galenko, E. E.; Ivanov, V. K.; Novikov, M. S.; Zolotarev, A. A.; Khlebnikov, A. F. Synthesis of *N*-Aminopyrazoles by Fe(II)-Catalyzed Rearrangement of 4-Hydrazonomethyl-Substituted Isoxazoles. *Tetrahedron* **2018**, *74* (43), 6288–6298. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.09.015>.
 32. Jiang, Y.; Chan, W. C.; Park, C. Expedient Synthesis of Highly Substituted Pyrroles via Tandem Rearrangement of α -Diazo Oxime Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (9), 4104–4107. <https://doi.org/10.1021/ja300552c>.
 33. Jiang, Y.; Park, C.-M. A Catalyst-Controlled Selective Synthesis of Pyridines and Pyrroles. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (6), 2347. <https://doi.org/10.1039/c4sc00125g>.
 34. Galenko, E. E.; Bodunov, V. A.; Galenko, A. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. Fe(II)-Catalyzed Isomerization of 4-Vinylisoxazoles into Pyrroles. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (16), 8568–8579. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01351>.
 35. Okamoto, K.; Sasakura, K.; Shimbayashi, T.; Ohe, K. Ruthenium-Catalyzed Decarboxylative and Dehydrogenative Formation of Highly Substituted Pyridines from Alkene-Tethered Isoxazol-5(4*H*)-Ones. *Chem. Lett.* **2016**, *45* (8), 988–990. <https://doi.org/10.1246/cl.160480>.
 36. Prechter, A.; Henrion, G.; Faudot dit Bel, P.; Gagosz, F. Gold-Catalyzed Synthesis of Functionalized Pyridines by Using 2*H*-Azirines as Synthetic Equivalents of Alkenyl Nitrenes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53* (19), 4959–4963. <https://doi.org/10.1002/anie.201402470>.
 37. Galenko, A. V.; Shakirova, F. M.; Galenko, E. E.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. Fe(II)/Au(I) Relay Catalyzed Propargylisoxazole to Pyridine Isomerization: Access to 6-Halonicotines. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (10), 5367–5379. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00736>.
 38. Rieckhoff, S.; Titze, M.; Frey, W.; Peters, R. Ruthenium-Catalyzed Synthesis of 2*H*-Azirines from Isoxazolinones. *Org. Lett.* **2017**, *19* (17), 4436–4439. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01895>.
 39. Rieckhoff, S.; Hellmuth, T.; Peters, R. Regioselective Pd-Catalyzed Synthesis of 2,3,6-Trisubstituted Pyridines from Isoxazolinones. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (13), 6822–6830. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01065>.
 40. Candito, D. A.; Lautens, M. Exploiting the Chemistry of Strained Rings: Synthesis of Indoles via Domino Reaction of Aryl Iodides with 2*H*-Azirines. *Org. Lett.* **2010**, *12* (15), 3312–3315. <https://doi.org/10.1021/ol100975b>.
 41. Donthiri, R. R.; Pappula, V.; Reddy, N. N. K.; Bairagi, D.; Adimurthy, S. Copper-Catalyzed C–H Functionalization of Pyridines and Isoquinolines with Vinyl Azides: Synthesis of Imidazo Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (22), 11277–11284. <https://doi.org/10.1021/jo5021618>.
 42. Yu, J.; Jin, Y.; Zhang, H.; Yang, X.; Fu, H. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative C–H Functionalization of Substituted Pyridines: Synthesis of Imidazopyridine Derivatives. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19* (49), 16804–16808. <https://doi.org/10.1002/chem.201302737>.
 43. Huang, H.; Cai, J.; Ji, X.; Xiao, F.; Chen, Y.; Deng, G. Internal Oxidant-Triggered Aerobic Oxygenation and Cyclization of Indoles under Copper Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.*

- 2016**, *55* (1), 307–311. <https://doi.org/10.1002/anie.201508076>.
44. Nallagangula, M.; Namitharan, K. Copper-Catalyzed Sulfonyl Azide–Alkyne Cycloaddition Reactions: Simultaneous Generation and Trapping of Copper–Triazoles and –Ketenimines for the Synthesis of Triazolopyrimidines. *Org. Lett.* **2017**, *19* (13), 3536–3539. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01500>.
 45. Alper, H.; Perera, C. P.; Ahmed, F. R. A Novel Synthesis of β -Lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (5), 1289–1291. <https://doi.org/10.1021/ja00395a082>.
 46. Auricchio, S.; Grassi, S.; Malpezzi, L.; Sarzi Sartori, A.; Truscello, A. M. New Cleavage of the Azirine Ring by Single Electron Transfer: The Synthesis of 2*H*-Imidazoles, Pyridazines and Pyrrolines. *European J. Org. Chem.* **2001**, *2001* (6), 1183–1187. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200103\)2001:6<1183::AID-EJOC1183>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200103)2001:6<1183::AID-EJOC1183>3.0.CO;2-G).
 47. Auricchio, S.; Truscello, A. M.; Lauria, M.; Meille, S. V. Ambivalent Role of Metal Chlorides in Ring Opening Reactions of 2*H*-Azirines: Synthesis of Imidazoles, Pyrroles and Pyrrolinones. *Tetrahedron* **2012**, *68* (36), 7441–7449. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.069>.
 48. Zhu, Z.; Tang, X.; Li, J.; Li, X.; Wu, W.; Deng, G.; Jiang, H. Iron-Catalyzed Synthesis of 2*H*-Imidazoles from Oxime Acetates and Vinyl Azides under Redox-Neutral Conditions. *Org. Lett.* **2017**, *19* (6), 1370–1373. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00203>.
 49. Wu, Y.; Tian, B.; Witzel, S.; Jin, H.; Tian, X.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. AuBr₃-Catalyzed Chemoselective Annulation of Isocyanates with 2*H*-Azirine. *Chem. – A Eur. J.* **2019**, *25* (16), 4093–4099. <https://doi.org/10.1002/chem.201804765>.
 50. Zhu, Z.; Tang, X.; Li, X.; Wu, W.; Deng, G.; Jiang, H. Palladium-Catalyzed C–H Functionalization of Aromatic Oximes: A Strategy for the Synthesis of Isoquinolines. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (4), 1401–1409. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02376>.
 51. Zhao, M.-N.; Ren, Z.-H.; Yang, D.-S.; Guan, Z.-H. Iron-Catalyzed Radical Cycloaddition of 2*H*-Azirines and Enamides for the Synthesis of Pyrroles. *Org. Lett.* **2018**, *20* (5), 1287–1290. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b04007>.
 52. Li, T.; Xin, X.; Wang, C.; Wang, D.; Wu, F.; Li, X.; Wan, B. Cu-Catalyzed Ring Opening Reaction of 2*H*-Azirines with Terminal Alkynes: An Easy Access to 3-Alkynylated Pyrroles. *Org. Lett.* **2014**, *16* (18), 4806–4809. <https://doi.org/10.1021/ol502282j>.
 53. Sujatha, C.; Bhatt, C. S.; Ravva, M. K.; Suresh, A. K.; Namitharan, K. Copper-Catalyzed Ring-Expansion Cascade of Azirines with Alkynes: Synthesis of Multisubstituted Pyridines at Room Temperature. *Org. Lett.* **2018**, *20* (11), 3241–3244. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01090>.
 54. Cen, J.; Wu, Y.; Li, J.; Huang, L.; Wu, W.; Zhu, Z.; Yang, S.; Jiang, H. Switchable Reactivity between Vinyl Azides and Terminal Alkyne by Nano Copper Catalysis. *Org. Lett.* **2019**, *21* (7), 2090–2094. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00373>.
 55. Wang, Y.; Toh, K. K.; Lee, J.; Chiba, S. Synthesis of Isoquinolines from α -Aryl Vinyl Azides and Internal Alkynes by Rh–Cu Bimetallic Cooperation. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50* (26), 5927–5931. <https://doi.org/10.1002/anie.201101009>.
 56. Li, T.; Yan, H.; Li, X.; Wang, C.; Wan, B. Ruthenium-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of 2*H*-Azirines with Alkynes: Access to Polysubstituted Pyrroles. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (23), 12031–12037. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02322>.
 57. Zhu, L.; Yu, Y.; Mao, Z.; Huang, X. Gold-Catalyzed Intermolecular Nitrene Transfer from 2*H*-Azirines to Ynamides: A Direct Approach to Polysubstituted Pyrroles. *Org. Lett.* **2015**, *17* (1), 30–33. <https://doi.org/10.1021/ol503172h>.
 58. Pawar, S. K.; Sahani, R. L.; Liu, R. Diversity in Gold-Catalyzed Formal Cycloadditions

- of Ynamides with Azidoalkenes or 2*H*-Azirines: [3+2] versus [4+3] Cycloadditions. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21* (30), 10843–10850. <https://doi.org/10.1002/chem.201500694>.
59. Wu, Y.; Zhu, L.; Yu, Y.; Luo, X.; Huang, X. Polysubstituted 2-Aminopyrrole Synthesis via Gold-Catalyzed Intermolecular Nitrene Transfer from Vinyl Azide to Ynamide: Reaction Scope and Mechanistic Insights. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (22), 11407–11416. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02057>.
60. Chen, F.; Shen, T.; Cui, Y.; Jiao, N. 2,4- vs 3,4-Disubstituted Pyrrole Synthesis Switched by Copper and Nickel Catalysts. *Org. Lett.* **2012**, *14* (18), 4926–4929. <https://doi.org/10.1021/ol302270z>.
61. Galenko, E. E.; Tomashenko, O. A.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Panikorovskii, T. L. Fe(II)/Et₃N-Relay-Catalyzed Domino Reaction of Isoxazoles with Imidazolium Salts in the Synthesis of Methyl 4-Imidazolylpyrrole-2-Carboxylates, Its Ylide and Betaine Derivatives. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11* (II), 1732–1740. <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.189>.
62. Funt, L. D.; Tomashenko, O. A.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Ivanov, A. Y. Synthesis, Transformations of Pyrrole- and 1,2,4-Triazole-Containing Ensembles, and Generation of Pyrrole-Substituted Triazole NHC. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (22), 11210–11221. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02200>.
63. Khlebnikov, A. F.; Tomashenko, O. A.; Funt, L. D.; Novikov, M. S. A Simple Approach to Pyrrolylimidazole Derivatives by Azirine Ring Expansion with Imidazolium Ylides. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (34), 6598–6609. <https://doi.org/10.1039/c4ob00865k>.
64. Khlebnikov, A. F.; Golovkina, M. V.; Novikov, M. S.; Yufit, D. S. A Novel Strategy for the Synthesis of 3-(*N*-Heteryl)Pyrrole Derivatives. *Org. Lett.* **2012**, *14* (14), 3768–3771. <https://doi.org/10.1021/ol3016594>.
65. Funt, L.; Tomashenko, O.; Novikov, M.; Khlebnikov, A. An Azirine Strategy for the Synthesis of Alkyl 4-Amino-5-(Trifluoromethyl)-1*H*-Pyrrole-2-Carboxylates. *Synthesis (Stuttg.)* **2018**, *50* (24), 4809–4822. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610840>.
66. Funt, L. D.; Novikov, M. S.; Starova, G. L.; Khlebnikov, A. F. Synthesis and Properties of New Heterocyclic Betaines: 4-Aryl-5-(Methoxycarbonyl)-2-Oxo-3-(Pyridin-1-yl)-2,3-Dihydro-1*H*-Pyrrol-3-Ides. *Tetrahedron* **2018**, *74* (20), 2466–2474. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.03.071>.
67. Rajaguru, K.; Mariappan, A.; Muthusubramanian, S.; Bhuvanesh, N. Divergent Reactivity of α -Azidochalcones with Metal β -Diketonates: Tunable Synthesis of Substituted Pyrroles and Indoles. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4* (1), 124–129. <https://doi.org/10.1039/C6QO00541A>.
68. Jiang, X.-D.; Zhang, J.; Shao, X.; Zhao, W. A Selective Fluorescent Turn-on NIR Probe for Cysteine. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (10), 1966. <https://doi.org/10.1039/c2ob07046d>.
69. Jiang, X.-D.; Xi, D.; Zhao, J.; Yu, H.; Sun, G.-T.; Xiao, L.-J. A Styryl-Containing Aza-BODIPY as a near-Infrared Dye. *RSC Adv.* **2014**, *4* (105), 60970–60973. <https://doi.org/10.1039/C4RA10188J>.
70. Jiang, X.-D.; Gao, R.; Yue, Y.; Sun, G.-T.; Zhao, W. A NIR BODIPY Dye Bearing 3,4,4a-Trihydroxanthene Moieties. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (34), 6861. <https://doi.org/10.1039/c2ob26218e>.
71. Müller, B. J.; Borisov, S. M.; Klimant, I. Red- to NIR-Emitting, BODIPY-Based, K⁺ - Selective Fluoroionophores and Sensing Materials. *Adv. Funct. Mater.* **2016**, *26* (42), 7697–7707. <https://doi.org/10.1002/adfm.201603822>.

72. Jiang, X.-D.; Liu, X.; Fang, T.; Sun, C.; Xiao, L. Synthesis and Photophysical Properties of Long Wavelength Absorbing BODIPY/Aza-BODIPY Bearing a Five-Membered Ring. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (6), 546–549. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.01.002>.
73. Jiang, X.-D.; Guan, J.; Li, Q.; Sun, C. New Near-Infrared-Fluorescent Aza-BODIPY Dyes with 1-Methyl-1*H*-Pyrrolyl Substituents at the 3,5-Positions. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5* (8), 1063–1067. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201600201>.
74. Jiang, X.-D.; Zhao, J.; Li, Q.; Sun, C.-L.; Guan, J.; Sun, G.-T.; Xiao, L.-J. Synthesis of NIR Fluorescent Thienyl-Containing Aza-BODIPY and Its Application for Detection of Hg²⁺: Electron Transfer by Bonding with Hg²⁺. *Dye. Pigment.* **2016**, *125*, 136–141. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2015.09.023>.
75. Jiang, X.-D.; Li, S.; Le Guennic, B.; Jacquemin, D.; Escudero, D.; Xiao, L. Singlet Oxygen Generation Properties of Isometrically Dibromated Thienyl-Containing Aza-BODIPYs. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (48), 32686–32690. <https://doi.org/10.1039/C6CP05705E>.
76. Zhao, W.; Liu, X.; Lv, H.; Fu, H.; Yang, Y.; Huang, Z.; Han, A. A Phenothiazine–Rhodamine Ratiometric Fluorescent Probe for Hg²⁺ Based on FRET and ICT. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (29), 4293–4298. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.05.045>.
77. Jiang, X.-D.; Xi, D.; Sun, C.; Guan, J.; He, M.; Xiao, L.-J. Synthesis of a Pyrene-Fused Aza-BODIPY as a near-Infrared Dye Having the Absorption Maximum at 746 nm. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (34), 4868–4870. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.06.053>.
78. Jiang, X.-D.; Xi, D.; Le Guennic, B.; Guan, J.; Jacquemin, D.; Guan, J.; Xiao, L.-J. Synthesis of NIR Naphthyl-Containing Aza-BODIPYs and Measure of the Singlet Oxygen Generation. *Tetrahedron* **2015**, *71* (40), 7676–7680. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.07.068>.
79. Jiang, X.-D.; Guan, J.; Zhao, J.; Le Guennic, B.; Jacquemin, D.; Zhang, Z.; Chen, S.; Xiao, L. Synthesis, Structure and Photophysical Properties of NIR Aza-BODIPYs with F/N₃/NH₂ Groups at 1,7-Positions. *Dye. Pigment.* **2017**, *136*, 619–626. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.09.019>.
80. Jiang, X.-D.; Liu, X.; Fang, T.; Sun, C. Synthesis and Application of Methylthio-Substituted BODIPYs/Aza-BODIPYs. *Dye. Pigment.* **2017**, *146*, 438–444. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.07.038>.
81. Lei, W.-L.; Wang, T.; Feng, K.-W.; Wu, L.-Z.; Liu, Q. Visible-Light-Driven Synthesis of 4-Alkyl/Aryl-2-Aminothiazoles Promoted by In Situ Generated Copper Photocatalyst. *ACS Catal.* **2017**, *7* (11), 7941–7945. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b02818>.
82. Chen, B.; Guo, S.; Guo, X.; Zhang, G.; Yu, Y. Selective Access to 4-Substituted 2-Aminothiazoles and 4-Substituted 5-Thiocyano-2-Aminothiazoles from Vinyl Azides and Potassium Thiocyanate Switched by Palladium and Iron Catalysts. *Org. Lett.* **2015**, *17* (19), 4698–4701. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02152>.
83. Jie, L.; Wang, L.; Xiong, D.; Yang, Z.; Zhao, D.; Cui, X. Synthesis of 2-Arylindoles through Pd(II)-Catalyzed Cyclization of Anilines with Vinyl Azides. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (18), 10974–10984. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01618>.
84. Liu, Z.; Ji, H.; Gao, W.; Zhu, G.; Tong, L.; Lei, F.; Tang, B. Copper(I)-Mediated Carboamination of Vinyl Azides by Aryldiazonium Salts: Synthesis of N₂-Substituted 1,2,3-Triazoles. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (46), 6259–6262. <https://doi.org/10.1039/C7CC02391J>.
85. Mallinger, A.; Nadal, B.; Chopin, N.; Le Gall, T. One-Pot Synthesis of 3-Aryltetramic Acids. *European J. Org. Chem.* **2010**, No. 6, 1142–1148.

- <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901092>.
86. Haque, M. A.; Nishino, H. Facile Access to 3-Alkyl-Substituted 3-Hydroperoxy-2,4-Pyrrolidinediones Using Manganese(III)-Catalyzed Aerobic Oxidation. *Synth. Commun.* **2012**, *42* (4), 608–619. <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.528129>.
 87. Ke, S.; Zhang, Y.-N.; Shu, W.; Zhang, Z.; Shi, L.; Liang, Y.; Wang, K.; Yang, Z. Structural Diversity-Guided Convenient Construction of Functionalized Polysubstituted Butenolides and Lactam Derivatives. *Comptes Rendus Chim.* **2011**, *14* (12), 1071–1079. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2011.08.005>.
 88. Wood, J. L.; Stoltz, B. M.; Dietrich, H.-J.; Pflum, D. A.; Petsch, D. T. Design and Implementation of an Efficient Synthetic Approach to Furanosylated Indolocarbazoles: Total Synthesis of (+)- and (–)-K252a. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (41), 9641–9651. <https://doi.org/10.1021/ja9713035>.
 89. Lee, V. J.; Branfman, A. R.; Herrin, T. R.; Rinehart, K. L. Acyl Tetramic Acids. 6. Synthesis of 3-Dienoyl Tetramic Acids Related to Streptolydigin and Tirandamycin. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (13), 4225–4236. <https://doi.org/10.1021/ja00481a036>.
 90. Poschenrieder, H.; Stachel, H.-D. Reduktone von Maleinimiden. Reductones of Maleinimides. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1989**, *322* (5), 301–302. <https://doi.org/10.1002/ardp.19893220514>.
 91. Yang, W.; Liu, J.; Zhang, H. Total Synthesis of Pulverolide: Revision of Its Structure. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (37), 4874–4876. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.07.044>.
 92. Weixler, R.; Hehn, J. P.; Bach, T. On the Regioselectivity of the Intramolecular [2+2]-Photocycloaddition of Alk-3-Enyl Tetronates. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (15), 5924–5935. <https://doi.org/10.1021/jo201066d>.
 93. Xu, H.-W.; Xu, C.; Fan, Z.; Zhao, L.-J.; Liu, H.-M. A Facile Synthesis, Antibacterial Activity of Pulvinone and Its Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (3), 737–739. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.11.090>.
 94. Mallinger, A.; Gall, T. Le; Mioskowski, C. 3-Aryltetronic Acids: Efficient Preparation and Use as Precursors for Vulpinic Acids. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (3), 1124–1129. <https://doi.org/10.1021/jo802038z>.
 95. Pankova, A. S.; Kuznetsov, M. A. Synthesis and Thermal Transformations of Spiro-Fused N-Phthalimidoaziridines. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (15), 2499–2503. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.03.014>.
 96. Michel, K.; Gerlach-Gerber, H.; Vogel, C.; Matter, M. Über Isoxazolidin-3,5-Dione. *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48* (8), 1973–1983. <https://doi.org/10.1002/hlca.19650480817>.
 97. Mason, J. J.; Bergman, J. Total Synthesis of Luotonin A and 14-Substituted Analogues. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (15), 2486. <https://doi.org/10.1039/b707684c>.
 98. Coppola, G. M. An Efficient Synthesis of Arboricine. *Synth. Commun.* **1985**, *15* (2), 135–139. <https://doi.org/10.1080/00397918508076819>.
 99. Choppakatla, S.; Dacheppally, A. K.; Bollikolla, H. B. Palladium-Catalyzed Double C–H Functionalization of 2-Aryl-1,3-Dicarbonyl Compounds: A Facile Access to Alkenylated Benzopyrans. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (23), 2488–2491. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.04.089>.
 100. Pudlo, M.; Luzet, V.; Ismaïli, L.; Tomassoli, I.; Iutzeler, A.; Refouvelet, B. Quinolone–Benzylpiperidine Derivatives as Novel Acetylcholinesterase Inhibitor and Antioxidant Hybrids for Alzheimer Disease. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (8), 2496–2507. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.046>.
 101. Zhou, Z.-Z.; Yan, G.-H.; Chen, W.-H.; Yang, X.-M. Microwave-Assisted Efficient

- Synthesis of 2-Hydroxydeoxybenzoins from the Alkali Degradation of Readily Prepared 3-Aryl-4-Hydroxycoumarins in Water. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61* (11), 1166–1172. <https://doi.org/10.1248/cpb.c13-00604>.
102. Xi, G.-L.; Liu, Z.-Q. Coumestan Inhibits Radical-Induced Oxidation of DNA: Is Hydroxyl a Necessary Functional Group. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62* (24), 5636–5642. <https://doi.org/10.1021/jf500013v>.
 103. Stefanou, V.; Matiadis, D.; Melagraki, G.; Afantitis, A.; Athanasellis, G.; Igglessi-Markopoulou, O.; McKee, V.; Markopoulos, J. Functionalized 4-Hydroxy Coumarins: Novel Synthesis, Crystal Structure and DFT Calculations. *Molecules* **2011**, *16* (1), 384–402. <https://doi.org/10.3390/molecules16010384>.
 104. Gabriel, S.; Colman, J. Ueber Die Einwirkung von Natriumalkylaten Auf Phtalylglycinester Und Dessen Homologe. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1900**, *33* (1), 980–995. <https://doi.org/10.1002/cber.190003301172>.
 105. Iida, K.; Tokiwa, S.; Ishii, T.; Kajiwara, M. Synthesis of 5-[4,5-¹³C₂]- and 5-[1,5-¹³C₂]Aminolevulinic Acid. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2002**, *45* (7), 569–576. <https://doi.org/10.1002/jlcr.583>.
 106. Logemann, W.; Cavagna, G.; Tosolini, G. Notiz Über Die Oxydation Vono-Hydroxy-Acetophenon Mit Selendioxyd. *Chem. Ber.* **1963**, *96* (8), 2248–2250. <https://doi.org/10.1002/cber.19630960839>.
 107. Eistert, B.; Selzer, H. Umsetzungen Einiger Diazoalkane Mit Isatin, N-Methyl-Isatin, Cumarandion Und Thionaphthenchinon. *Chem. Ber.* **1963**, *96* (5), 1234–1255. <https://doi.org/10.1002/cber.19630960510>.
 108. Eistert, B.; Selzer, H. Ringerweiterung von Acenaphthenchinon Mit Diazoalkanen Unter Abfangen Der Produkte Als Enolate Bzw. Zinkchelat. *Chem. Ber.* **1963**, *96* (1), 314–319. <https://doi.org/10.1002/cber.19630960139>.
 109. Hradil, P.; Hlavá, J.; Lemr, K. Preparation of 1,2-Disubstituted-3-Hydroxy-4(1*H*)-Quinolinones and the Influence of Substitution on the Course of Cyclization. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36* (1), 141–144. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570360121>.
 110. Dias, T. A.; Duarte, C. L.; Lima, C. F.; Proença, M. F.; Pereira-Wilson, C. Superior Anticancer Activity of Halogenated Chalcones and Flavonols over the Natural Flavonol Quercetin. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 500–510. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.064>.
 111. Soliman, G.; Latif, A. 20. Syntheses in the Naphthalene Series. Part IV. 3-Hydroxy-1:4-Naphthaquinone-2-Acetic Acid and Its Homologues. *J. Chem. Soc.* **1951**, 93–96. <https://doi.org/10.1039/jr9510000093>.
 112. Rackham, M. D.; Brannigan, J. A.; Moss, D. K.; Yu, Z.; Wilkinson, A. J.; Holder, A. A.; Tate, E. W.; Leatherbarrow, R. J. Discovery of Novel and Ligand-Efficient Inhibitors of Plasmodium Falciparum and Plasmodium Vivax N-Myristoyltransferase. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (1), 371–375. <https://doi.org/10.1021/jm301474t>.
 113. Bryant, R.; Haslam, D. L. 433. Synthesis of Some 2-Benzoylcoumaran-3-Ones and Some Related ω -(2-Methoxycarbonylphenoxy) Acetophenones. *J. Chem. Soc.* **1965**, 2361–2364. <https://doi.org/10.1039/JR9650002361>.
 114. Spasov, A. A.; Babkov, D. A.; Prokhorova, T. Y.; Sturova, E. A.; Muleeva, D. R.; Demidov, M. R.; Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Y. N. Synthesis and Biological Evaluation of 2-Acylbenzofuranes as Novel α -Glucosidase Inhibitors with Hypoglycemic Activity. *Chem. Biol. Drug Des.* **2017**, *90* (6), 1184–1189. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13038>.

115. S. Baran, P.; Jessing, M. Oxidative Coupling of Indoles with 3-Oxindoles. *Heterocycles* **2010**, *82* (2), 1739. [https://doi.org/10.3987/COM-10-S\(E\)127](https://doi.org/10.3987/COM-10-S(E)127).
116. Ghosh, S.; Chaudhuri, S.; Bisai, A. Oxidative Dimerization of 2-Oxindoles Promoted by $\text{KO}t\text{Bu-I}_2$: Total Synthesis of (\pm)-Folicanthine. *Org. Lett.* **2015**, *17* (6), 1373–1376. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00032>.
117. Feliciano, A. S.; Caballero, E.; Pereira, J. A. P.; Puebla, P. Pyrrole Derivatives from α -Ketoaldehydes. *Tetrahedron* **1989**, *45* (20), 6553–6562. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89532-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89532-6).
118. Doleschall, G. A New Enamine-Salt for the Synthesis of X-Alkylated Ethyl Acetoacetate Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (48), 6339–6340. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)82341-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)82341-2).
119. Baxter, J.; Yamaguchi, T. Effect of Cation Capture by Crown Ether and Polar Solvent in the Carboxylation with CO_2 of Alkali Metal 2-Naphtholates under Ordinary Conditions†. *J. Chem. Res.* **1997**, No. 10, 374. <https://doi.org/10.1039/a703432f>.
120. Guo, W.; Li, J.; Fan, N.; Wu, W.; Zhou, P.; Xia, C. A Simple and Effective Method for Chemoselective Esterification of Phenolic Acids. *Synth. Commun.* **2005**, *35* (1), 145–152. <https://doi.org/10.1081/SCC-200046532>.
121. Ullah, I.; Sher, M.; Khera, R. A.; Ali, A.; Nawaz, M.; Shkooor, M.; Iqbal, I.; Imran, M.; Villinger, A.; Fischer, C.; Langer, P. Synthesis of of Sterically Encumbered Biaryls Based on a ‘Copper(I)-Catalyzed Arylation/[3+3] Cyclocondensation’ Strategy. *Tetrahedron* **2010**, *66* (21), 3824–3835. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.03.054>.
122. Nicolaou, K. C.; Nilewski, C.; Hale, C. R. H.; Ioannidou, H. A.; ElMarrouni, A.; Koch, L. G. Total Synthesis and Structural Revision of Viridicatumtoxin B. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (33), 8736–8741. <https://doi.org/10.1002/anie.201304691>.
123. Sørensen, U. S.; Falch, E.; Krogsgaard-Larsen, P. A Novel Route to 5-Substituted 3-Isioxazolols. Cyclization of N,O- DiBoc β -Keto Hydroxamic Acids Synthesized via Acyl Meldrum’s Acids. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (4), 1003–1007. <https://doi.org/10.1021/jo991409d>.
124. Agafonova, A. V. 2-Carbonyloxy-Substituted 2H-Azirine-2-Carboxylates: Preparation and Synthetic Application, Master's thesis, St. Petersburg State University, 2019.
125. Agafonova, A. V.; Smetanin, I. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Expedient Synthesis of 3-Hydroxypyrroles: Via Bu_3SnH -Triggered Ionic 5-Exo-Trig-Cyclization of 5-Chloro-3-Azamuconate Derivatives. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5* (23), 3396–3401. <https://doi.org/10.1039/c8qo00982a>.
126. Hortmann, A. G.; Robertson, D. A.; Gillard, B. K. A Convenient Procedure for the Preparation of 2-Arylazirines. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (2), 322–324. <https://doi.org/10.1021/jo00967a033>.
127. Wang, Y.; Lei, X.; Tang, Y. Rh(II)-Catalyzed Cycloadditions of 1-Tosyl 1,2,3-Triazoles with 2H-Azirines: Switchable Reactivity of Rh-Azavinylcarbene as [2C]- or Aza-[3C]-Synthon. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (21), 4507–4510. <https://doi.org/10.1039/C5CC00268K>.
128. Rostovskii, N.; Agafonova, A.; Smetanin, I.; Novikov, M.; Khlebnikov, A.; Ruvinskaya, J.; Starova, G. Metal-Catalyzed Isomerization of 5-Heteroatom-Substituted Isoxazoles- a New Route to 2-Halo-2H-Azirines. *Synthesis (Stuttg)*. **2017**, *28* (19), 4478–4488. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1590822>.
129. Leonard, N. J.; Zwanenburg, B. Small Charged Rings. IX. Expansion of the Azirine Ring. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (17), 4456–4465. <https://doi.org/10.1021/ja00993a038>.

130. Sakharov, P. A.; Koronotov, A. N.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Glukharev, A. G.; Rogacheva, E. V.; Kraeva, L. A.; Sharoyko, V. V.; Tennikova, T. B.; Rostovskii, N. V. Non-Natural 2*H*-Azirine-2-Carboxylic Acids: An Expedient Synthesis and Antimicrobial Activity. *RSC Adv.* **2019**, *9* (65), 37901–37905. <https://doi.org/10.1039/C9RA09345A>.
131. Kadam, V. D.; Sudhakar, G. Total Synthesis of Motualevic Acids A–F, (E) and (Z)-Antazirines. *Tetrahedron* **2015**, *71* (7), 1058–1067. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.12.092>.
132. Rostovskii, N. V.; Smetanin, I. A.; Agafonova, A. V.; Sakharov, P. A.; Ruvinskaya, J. O.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Facile Access to 2-Acyloxy-, Aryloxy- and Alkenyloxy-2*H*-Azirines via an S_N2'–S_N2' Cascade in 2-Halo-2*H*-Azirines. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (17), 3248–3257. <https://doi.org/10.1039/C8OB00553B>.
133. Rostovskii, N. V.; Sakharov, P. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Starova, G. L. Cu(I)–NHC-Catalyzed (2+3)-Annulation of Tetramic Acids with 2*H*-Azirines: Stereoselective Synthesis of Functionalized Hexahydropyrrolo[3,4-*b*]Pyrroles. *Org. Lett.* **2015**, *17* (17), 4148–4151. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01883>.
134. Schulthess, A. H.; Hansen, H.-J. Von Der Basenkatalysierten Ringöffnung von 2*H*-Azirinen Zu Einer A-Alkylierungsmethode von Primären Aminen. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64* (5), 1322–1336. <https://doi.org/10.1002/hlca.19810640509>.
135. dos Santos Filho, P. F.; Schuchardt, U. Nickel(II)-Catalyzed Synthesis of Pyrroles from 2*H*-Azirines and Activated Ketones. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1977**, *16* (9), 647–648. <https://doi.org/10.1002/anie.197706471>.
136. Chiba, S. Application of Organic Azides for the Synthesis of Nitrogen-Containing Molecules. *Synlett* **2012**, *2012* (01), 21–44. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1290108>.
137. Sakharov, P. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Annulation of Five-Membered Cyclic Enols with 3-Aryl-2*H*-Azirines: Catalytic versus Non-Catalytic Cycloaddition. *Tetrahedron* **2017**, *73* (31), 4663–4670. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.06.037>.
138. Rössle, M.; Werner, T.; Baro, A.; Frey, W.; Christoffers, J. Formation of 1,4-Diketones by Aerobic Oxidative C–C Coupling of Styrene with 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43* (47), 6547–6549. <https://doi.org/10.1002/anie.200461406>.
139. Kascheres, A.; Nunes, J.; Brandão, F. Reaction of a 1-Azirine-3-Methylacrylate and Derivatives with Diphenylketene. A Convenient Route to 5-Pyrrolin-2-Ones. *Tetrahedron* **1997**, *53* (21), 7089–7096. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)00388-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00388-8).
140. Sakharov, P. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Panikorovskii, T. L.; Novikov, M. S. 2*H*-Azirines as C–C Annulation Reagents in Cu-Catalyzed Synthesis of Furo[3,2-*c*]Quinolone Derivatives. *Org. Lett.* **2019**, *21* (10), 3615–3619. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01043>.
141. Guo, T.; Wei, X.; Wang, H.; Zhao, B. Palladium-Catalyzed Facile Synthesis of Furoquinolinones and Furopyridinones. *Synth. Commun.* **2018**, *48* (7), 761–767. <https://doi.org/10.1080/00397911.2017.1422519>.
142. Butenschön, I.; Möller, K.; Hänsel, W. Angular Methoxy-Substituted Furo- and Pyranoquinolinones as Blockers of the Voltage-Gated Potassium Channel Kv1.3. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (8), 1249–1256. <https://doi.org/10.1021/jm001007u>.
143. O'Donnell, F.; Smyth, T. J. P.; Ramachandran, V. N.; Smyth, W. F. A Study of the Antimicrobial Activity of Selected Synthetic and Naturally Occurring Quinolines. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2010**, *35* (1), 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.06.031>.

144. Kumar, M.; Kumawat, L. K.; Gupta, V. K.; Sharma, A. Rational Design of the First Furoquinolinol Based Molecular Systems for Easy Detection of Cu²⁺ with Potential Applications in the Area of Membrane Sensing. *RSC Adv.* **2015**, *5* (128), 106030–106037. <https://doi.org/10.1039/C5RA21862D>.
145. Sakharov, P. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Khoroshilova, O. V.; Novikov, M. S. Transition Metal-Catalyzed Synthesis of 3-Coumaranone-Containing NH-Aziridines from 2*H*-Azirines: Nickel(II) versus Gold(I). *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (14), 3359–3372. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900366>.
146. Bartlett, S. L.; Sohtome, Y.; Hashizume, D.; White, P. S.; Sawamura, M.; Johnson, J. S.; Sodeoka, M. Catalytic Enantioselective [3+2] Cycloaddition of α -Keto Ester Enolates and Nitrile Oxides. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (25), 8661–8666. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b03782>.
147. Galenko, E. E.; Novikov, M. S.; Shakirova, F. M.; Shakirova, J. R.; Korniyakov, I. V.; Bodunov, V. A.; Khlebnikov, A. F. Isoxazole Strategy for the Synthesis of 2,2'-Bipyridine Ligands: Symmetrical and Unsymmetrical 6,6'-Binicotinates, 2,2'-Bipyridine-5-Carboxylates, and Their Metal Complexes. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (6), 3524–3536. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00115>.
148. Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (18), 9981–10080. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00121>.
149. Bateman, L. M.; McNamara, O. A.; Buckley, N. R.; O'Leary, P.; Harrington, F.; Kelly, N.; O'Keeffe, S.; Stack, A.; O'Neill, S.; McCarthy, D. G.; Maguire, A. R. A Study of the Norcaradiene–Cycloheptatriene Equilibrium in a Series of Azulenones by NMR Spectroscopy; the Impact of Substitution on the Position of Equilibrium. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (45), 11026–11038. <https://doi.org/10.1039/C5OB01346A>.
150. Crombie, A. L.; Kane, J. L.; Shea, K. M.; Danheiser, R. L. Ring Expansion-Annulation Strategy for the Synthesis of Substituted Azulenes and Oligoazulenes. 2. Synthesis of Azulenyl Halides, Sulfonates, and Azulenylmetal Compounds and Their Application in Transition-Metal-Mediated Coupling Reactions. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (25), 8652–8667. <https://doi.org/10.1021/jo048698c>.
151. Frey, B.; Wells, A. P.; Rogers, D. H.; Mander, L. N. Synthesis of the Unusual Diterpenoid Tropones Hainanolidol and Harringtonolide. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (8), 1914–1915. <https://doi.org/10.1021/ja9738081>.
152. Crowley, D. C.; Lynch, D.; Maguire, A. R. Copper-Mediated, Heterogeneous, Enantioselective Intramolecular Buchner Reactions of α -Diazoketones Using Continuous Flow Processing. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (7), 3794–3805. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00147>.
153. Gil, C.; Bräse, S. Efficient Solid-Phase Synthesis of Highly Functionalized 1,4-Benzodiazepin-5-One Derivatives and Related Compounds by Intramolecular Aza-Wittig Reactions. *Chem. - A Eur. J.* **2005**, *11* (9), 2680–2688. <https://doi.org/10.1002/chem.200401112>.
154. Breslow, D. S.; Baumgarten, E.; Hauser, C. R. A New Synthesis of β -Keto Esters of the Type RCOCH₂COOC₂H₅. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66* (8), 1286–1288. <https://doi.org/10.1021/ja01236a022>.
155. Lowe, G.; Yeung, H. W. Synthesis of a β -Lactam Related to the Cephalosporins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2907–2910. <https://doi.org/10.1039/P19730002907>.
156. Liu, Y.-X.; Zhao, H.-P.; Song, H.-B.; Gu, Y.-C.; Wang, Q.-M. Studies on the Synthesis

- and Bioactivities of 4-Amino Derivatives of Tetramic Acid. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51* (S1), E25–E33. <https://doi.org/10.1002/jhet.2004>.
157. Nishino, H.; Alam Chowdhury, F.; Kurosawa, K. Simple Route to Azabicyclic Peroxides from Tetramic Acid Derivatives Using Manganese(III)-Based Molecular Oxygen Trapping Reaction. *Heterocycles* **1999**, *51* (3), 575. <https://doi.org/10.3987/COM-98-8417>.
158. Marcoux, D.; Charette, A. B. Trans -Directing Ability of Amide Groups in Cyclopropanation: Application to the Asymmetric Cyclopropanation of Alkenes with Diazo Reagents Bearing Two Carboxy Groups. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47* (52), 10155–10158. <https://doi.org/10.1002/anie.200804586>.
159. Jerezano, A. V.; Labarrios, E. M.; Jiménez, F. E.; Del Cruz, M. C.; Pazos, D. C.; Gutiérrez, R. U.; Delgado, F.; Tamariz, J. Iodine-Mediated One-Pot Synthesis of Indoles and 3-Dimethylaminoindoles via Annulation of Enaminones. *Arkivoc* **2013**, *2014* (3), 18. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.138>.
160. Zhao, Z.; Murphy, G. K. Chlorination of Phenylallene Derivatives with 1-Chloro-1,2-Benziodoxol-3-One: Synthesis of Vicinal -Dichlorides and Chlorodienes. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 796–802. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.67>.
161. Tomashenko, O. A.; Khlebnikov, A. F.; Mosiagin, I. P.; Novikov, M. S.; Grachova, E. V.; Shakirova, J. R.; Tunik, S. P. A New Heterocyclic Skeleton with Highly Tunable Absorption/Emission Wavelength via H-Bonding. *RSC Adv.* **2015**, *5* (115), 94551–94561. <https://doi.org/10.1039/C5RA17755C>.
162. Fowler, F. W.; Hassner, A.; Levy, L. A. Stereospecific Introduction of Azide Functions into Organic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (9), 2077–2082. <https://doi.org/10.1021/ja00985a019>.
163. Kayser, M. M.; Breau, L.; Eliev, S.; Morand, P.; Ip, H. S. Regioselectivity Control in Metal Hydride Reductions of Substituted Maleic Anhydrides. *Can. J. Chem.* **1986**, *64* (1), 104–109. <https://doi.org/10.1139/v86-018>.
164. Prager, R.; Smith, J. The Chemistry of 5-Oxodihydroisoxazoles. XI. The Photolysis of 3-Hydroxy-4-Phenylisoxazol-5(2*H*)-Ones (Phenyldisic Acids). *Aust. J. Chem.* **1995**, *48* (2), 217. <https://doi.org/10.1071/CH9950217>.
165. Váradi, A.; Horváth, P.; Kurtán, T.; Mándi, A.; Tóth, G.; Gergely, A.; Kökösi, J. Synthesis and Configurational Assignment of 1,2-Dihydroimidazo[5,1-*b*]Quinazoline-3,9-Diones: Novel NMDA Receptor Antagonists. *Tetrahedron* **2012**, *68* (50), 10365–10371. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.09.086>.
166. Mason, J. J. Synthetic Studies of Heterocyclic Natural Products, Doctoral Thesis, Karolinska Institute, 2009.
167. Huang, G.; Roos, D.; Stadtmüller, P.; Decker, M. A Simple Heterocyclic Fusion Reaction and Its Application for Expedient Syntheses of Rutaecarpine and Its Analogs. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (26), 3607–3609. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.04.120>.
168. D'Souza, A. M.; Spiccia, N.; Basutto, J.; Jokisz, P.; Wong, L. S.-M.; Meyer, A. G.; Holmes, A. B.; White, J. M.; Ryan, J. H. 1,3-Dipolar Cycloaddition-Decarboxylation Reactions of an Azomethine Ylide with Isatoic Anhydrides: Formation of Novel Benzodiazepinones. *Org. Lett.* **2011**, *13* (3), 486–489. <https://doi.org/10.1021/o1102824k>.
169. Beutner, G. L.; Kuethe, J. T.; Yasuda, N. A Practical Method for Preparation of 4-Hydroxyquinolinone Esters. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (18), 7058–7061. <https://doi.org/10.1021/jo071200x>.
170. Huang, Y.; Feng, Y.; Gao, W.; Zhang, C.; Chen, L. An Efficient Method for the Synthesis

- of Laquinimod. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53* (2), 437–440. <https://doi.org/10.1002/jhet.2324>.
171. Igglessi-Markopoulou, O.; Mitsos, C.; Zografos, A. Synthesis of 3-Substituted 4-Hydroxyquinolin-2-Ones via C-Acylation Reactions of Active Methylene Compounds with Functionalized 3,1-Benzoxazin-4-Ones. *Heterocycles* **1999**, *51* (7), 1543. <https://doi.org/10.3987/COM-99-8508>.
 172. Tang, L.; Pang, Y.; Yan, Q.; Shi, L.; Huang, J.; Du, Y.; Zhao, K. Synthesis of Coumestan Derivatives via FeCl₃-Mediated Oxidative Ring Closure of 4-Hydroxy Coumarins. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (8), 2744–2752. <https://doi.org/10.1021/jo2000644>.
 173. Suzuki, M.; Nunami, K.; Matsumoto, K.; Yoneda, N.; Miyoshi, M. A Facile Synthesis of 1-Oxo-1,2-Dihydroisoquinoline-3-Carboxylate and 2-Pyridone-6-Carboxylate Derivatives. *Synthesis (Stuttg.)* **1978**, *1978* (06), 461–462. <https://doi.org/10.1055/s-1978-24782>.
 174. Hodgkinson, J. T.; Galloway, W. R. J. D.; Saraf, S.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Ladlow, M.; Welch, M.; Spring, D. R. Microwave and Flow Syntheses of Pseudomonasquinolone Signal (PQS) and Analogues. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (1), 57–61. <https://doi.org/10.1039/C0OB00652A>.
 175. Kamble, P.; Wadher, S. Synthesis, In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Evaluation of 3-Hydroxy Chromone Derivatives. *Int. J. ChemTech Res.* **2018**, *11* (02), 63–76. <https://doi.org/10.20902/IJCTR.2018.110209>.
 176. Paul, S.; Bhattacharya, A. K. Hydroxyl Directed C-Arylation: Synthesis of 3-Hydroxyflavones and 2-Phenyl-3-Hydroxy Pyran-4-Ones under Transition-Metal Free Conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (3), 444–451. <https://doi.org/10.1039/C7OB01929G>.
 177. Wang, G.; He, Y.; Sun, J.; Das, D.; Hu, M.; Huang, J.; Ruhrmund, D.; Hooi, L.; Misialek, S.; Ravi Rajagopalan, P. T.; Stoycheva, A.; Buckman, B. O.; Kossen, K.; Seiwert, S. D.; Beigelman, L. HCV NS5B Polymerase Inhibitors 1: Synthesis and in Vitro Activity of 2-(1,1-Dioxo-2H-[1,2,4]Benzothiadiazin-3-Yl)-1-Hydroxynaphthalene Derivatives. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (15), 4476–4479. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.05.063>.
 178. Soliman, G.; West, R. W. 20. Syntheses in the Naphthalene Series. Part I. 1:3-Dihydroxynaphthalenes. *J. Chem. Soc.* **1944**, 53–55. <https://doi.org/10.1039/jr9440000053>.
 179. Hewgley, J. B.; Stahl, S. S.; Kozlowski, M. C. Mechanistic Study of Asymmetric Oxidative Biaryl Coupling: Evidence for Self-Processing of the Copper Catalyst to Achieve Control of Oxidase vs Oxygenase Activity. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (37), 12232–12233. <https://doi.org/10.1021/ja804570b>.
 180. Paul, B.; Butterfoss, G. L.; Boswell, M. G.; Renfrew, P. D.; Yeung, F. G.; Shah, N. H.; Wolf, C.; Bonneau, R.; Kirshenbaum, K. Peptoid Atropisomers. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (28), 10910–10919. <https://doi.org/10.1021/ja2028684>.
 181. Svoboda, J.; Ni M.; Pal ek, J. Application of Magnesium Alkoxides to Syntheses of Benzoheterocyclic Compounds. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1993**, *58* (3), 592–599. <https://doi.org/10.1135/cccc19930592>.
 182. Zhao, L.; Huang, G.; Guo, B.; Xu, L.; Chen, J.; Cao, W.; Zhao, G.; Wu, X. Diastereo- and Enantioselective Propargylation of Benzofuranones Catalyzed by Pybox-Copper Complex. *Org. Lett.* **2014**, *16* (21), 5584–5587. <https://doi.org/10.1021/ol502615y>.
 183. Nakajima, M.; Yamamoto, S.; Yamaguchi, Y.; Nakamura, S.; Hashimoto, S.

- Enantioselective Michael Additions of β -Keto Esters to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by a Chiral Biquinoline N,N' -Dioxide–Scandium Trifluoromethanesulfonate Complex. *Tetrahedron* **2003**, *59* (37), 7307–7313. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)01139-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)01139-6).
184. Merchant, J. R.; Rege, D. V. Reaction of Thionyl Chloride with Flavone. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10* (41), 3589–3591. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)88460-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)88460-4).
185. Zhou, Z.; Deng, Y.; Jiang, Z.; Chen, W. Microwave-Assisted Dieckmann Reaction: Efficient One-Step Synthesis of 2-Aroylbenzofuran-3-ols. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (11-12), 1909–1913. <https://doi.org/10.1002/adsc.201000256>.
186. Akiyama, T.; Katoh, T.; Mori, K. Enantioselective Robinson-Type Annulation Reaction Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48* (23), 4226–4228. <https://doi.org/10.1002/anie.200901127>.
187. Gopinath, P.; Nilaya, S.; Debi, T. R.; Ramkumar, V.; Muraleedharan, K. M. As Many as Six Tandem Reactions in One Step! Unprecedented Formation of Highly Functionalized Benzothiophenes. *Chem. Commun.* **2009**, No. 46, 7131. <https://doi.org/10.1039/b914424b>.
188. Görlitzer, K. Untersuchungen an 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen, 3. Mitt. Untersuchungen an β -Ketoestern. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1975**, *308* (4), 272–286. <https://doi.org/10.1002/ardp.19753080406>.
189. Kang, H.; Jemison, A. L.; Nigro, E.; Kozlowski, M. C. Oxidative Coupling of 3-Oxindoles with Indoles and Arenes. *ChemSusChem* **2019**, *12* (13), 3144–3151. <https://doi.org/10.1002/cssc.201900438>.
190. Yarlagadda, S.; Ramesh, B.; Ravikumar Reddy, C.; Srinivas, L.; Sridhar, B.; Subba Reddy, B. V. Organocatalytic Enantioselective Amination of 2-Substituted Indolin-3-Ones: A Strategy for the Synthesis of Chiral α -Hydrazino Esters. *Org. Lett.* **2017**, *19* (1), 170–173. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03473>.
191. Zengin, G.; Huffman, J. Naphthyl Ester Synthesis Using 1,3-Dicyclohexylcarbodiimide. *Synthesis (Stuttg)*. **2004**, *2004* (12), 1932–1934. <https://doi.org/10.1055/s-2004-829158>.
192. Aljaar, N.; Malakar, C. C.; Conrad, J.; Strobel, S.; Schleid, T.; Beifuss, U. Cu-Catalyzed Reaction of 1,2-Dihalobenzenes with 1,3-Cyclohexanediones for the Synthesis of 3,4-Dihydrodibenzo[*b,d*]Furan-1(2*H*)-Ones. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (18), 7793–7803. <https://doi.org/10.1021/jo3014275>.