

咪喃[3,2-*b*]吡啶类化合物碱性条件下扩环重排反应

张志国,曹夕阳,王港,方世亮,吴昊,张贵生

(河南师范大学 化学化工学院,河南 新乡 453007)

摘要:咪喃类化合物的重排扩环反应通常是在酸性条件下完成,研究发展了一种咪喃类化合物在碱性条件下的扩环重排反应.通过在 1:1(体积比)的乙二醇和水的混合溶剂中回流咪喃[3,2-*b*]咪喃类化合物和氢氧化钾的混合物可以将咪喃[3,2-*b*]咪喃类化合物高产率地转化成喹啉酮类化合物.

关键词:咪喃[3,2-*b*]咪喃;2-喹啉酮;扩环反应;咪喃重排;碱性条件重排

中图分类号:O612

文献标志码:A

2-喹啉酮是一类非常重要的含氮六元杂环结构单元,广泛存在于天然产物、功能有机材料、生物活性化合物和商业化学品中,作为核心结构调节这些化合物的各种结构性能(图 1)^[1].它们还是重要的有机合成中间体,用于构建各种含氮、氧等杂原子的功能有机杂环化合物^[2-3].目前,人们利用传统合成方法,结合电化学^[4-5]、光化学^[6-7]等现代有机合成化学手段,通过 Friedel-Crafts 环化^[8],无催化剂^[5],过渡金属催化的串联反应和自由基反应^[9-10]等反应发展了分子内和分子间环合反应,多组分反应等多种方法构建了 2-喹啉酮结构单元.

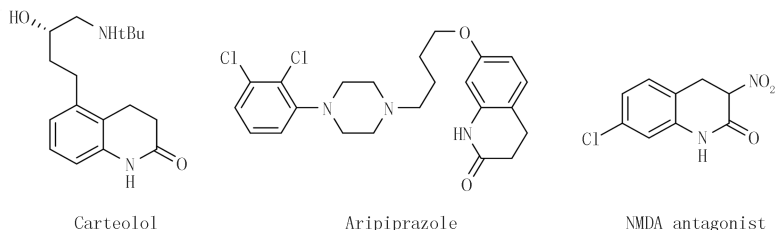


图1 含有3,4-二氢喹啉酮结构单元的药物

Fig.1 Drugs containing the 3,4-dihydroquinolinone scaffold

最近,文献[11]利用铜催化或者锌催化的邻位带有亚胺和炔胺侧链的芳基化合物与水或者胺类的炔烃水合/分子内曼尼希串联反应,高选择性地合成了 3,4-二氢-2-喹啉酮类化合物.该转化过程是利用分子内环合反应策略制备 2-喹啉酮类化合物的典型案例^[12-15](图 2(a)).2020 年,文献[16]发展了铈催化的 N-芳基丙烯酰胺类化合物与三价高价碘试剂的烷基芳基化反应.他们在加热条件下通过串联自由基加成/环化反应实现了 3,4-二氢喹啉酮类化合物的合成.这一转化具有广泛的底物范围及良好的官能团耐受性,可以认为是过渡金属促进的分子间串联环合反应制备 2-喹啉酮类化合物的典型代表^[17-21](图 2(b)).虽然 2-喹啉酮类化合物的构建取得了显著进展,但是现有方法通常存在反应条件苛刻、底物适用范围有限和产物产率低等缺点.因此,发展 2-喹啉酮类化合物简单、高效的合成方法,同时兼顾绿色化学、原子经济性化学和可持续性化学仍然是一项具有挑战性的工作.

咪喃是一类非常重要的具有苯并五元氮杂环结构单元的有机化合物,它们广泛存在于天然产物、医药、

收稿日期:2021-10-12;修回日期:2021-12-06.

基金项目:国家自然科学基金(21772032;21877206;U1604285)

作者简介(通信作者):张志国(1977—),男,黑龙江延寿人,河南师范大学副教授,博士,研究方向为有机化学,E-mail:16009297@qq.com.

农药、香料、染料和功能材料中.同时,它们也是获取其他精细化学化工产品的重要有机合成中间体.吡啶类化合物可以发生扩环重排反应生成多种含氮、氧等杂原子的苯并六元、七元甚至八元环的化合物^[22-25],其中包括一类非常重要的生成喹啉类化合物的扩环反应^[26-35].Alexander 课题组^[29,33]陆续报道了吡啶与硝基烯烃在无金属条件下合成 2-喹啉酮类化合物的分子间反应(图 3(a)).Thiostrepton 是一种抗生素,Quinaldic acid 是它的重要活性结构单元.文献[26]从 2-甲基色氨酸出发,巧妙地利用侧链与吡啶部分的氧化扩环反应获得了可转化为 Quinaldic acid 结构单元的化合物 4-乙酰基喹啉-2-酸(图 3(b)).最近,文献[27]描述了一种条件温和、操作简单和高转化率的三步串联方法,可以将吡啶类直接转化为功能化的喹啉衍生物.其中,单一的“多任务”硫醇试剂促进了脱芳构化螺环化、亲核取代和单原子扩环三步串联反应(图 3(c)).总之,通过分子间或者分子内反应首先获得一个带有功能侧链的吡啶前体化合物,然后再通过侧链参与的扩环重排反应将吡啶转化成喹啉是这类合成策略的共同特点.

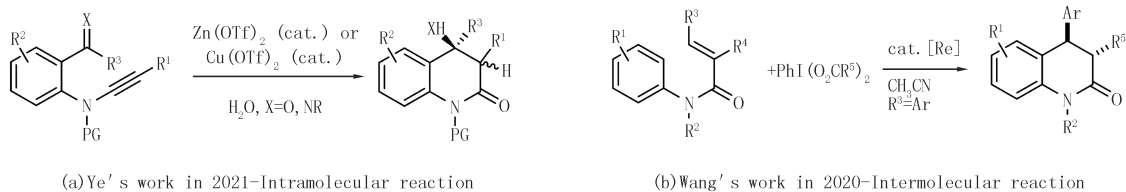


图2 代表性合成方法

Fig.2 Presentation methods

本课题组一直专注于含氮和氧等杂原子的杂环类化合物的合成研究工作^[36-39],陆续报道了 Ag(I)促进的羰基-N-丙炔胺衍生物通过分子内[3+2]环加成反应合成咪唑[3,2-b]杂环化合物的新策略^[36-37].2012年,课题组从 N-芳基炔丙胺衍生物出发,在氧化银和氢氧化钾的共同作用下,通过芳基侧链上的炔丙基全碳 1,3-偶极子与羰基的[3+2]环加成反应获得了一系列咪唑[3,2-b]吡啶类化合物^[36].基于文献报道的吡啶类化合物多样的生物活性,希望能够脱除咪唑[3,2-b]吡啶类化合物氮原子上酰基保护基,然后再用糖类化合物修饰氮原子,期望获得一类新的生物活性分子.结果,当尝试用氢氧化钠在水和乙醇等体积比的混合液中水解 N-乙酰基咪唑[3,2-b]吡啶(1a)的酰胺结构单元时,没有得到咪唑[3,2-b]吡啶预期产物 2a,而是得到了另一种白色固体化合物(图 4(a)).单晶衍射结果表明反应生成了 4 位带有亚甲基的喹啉酮类化合物 4-(羟甲基)-4-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(3a,CCDC NO.2124765,相关晶体学数据见表 1).值得一提的是,1972 年 WARNHOFF 等人^[40]发现在回流乙酸和盐酸混酸的条件下,可以促使侧链上带有羰基的吡咯酮并吡啶类化合物 4 发生一种新的分子内缩合/重排串联反应生成喹啉酮联吡啶类化合物 5(图 4(b)).WARNHOFF 等人的研究结果激发了课题组继续开展研究的兴趣,因为一方面课题组所采用的底物和他们的底物比较相似,但产物不同.另一方面课题组的重排扩环反应是在碱性条件下发生的,而 WARNHOFF 等人^[40]的反应是在酸性条件下发生的.

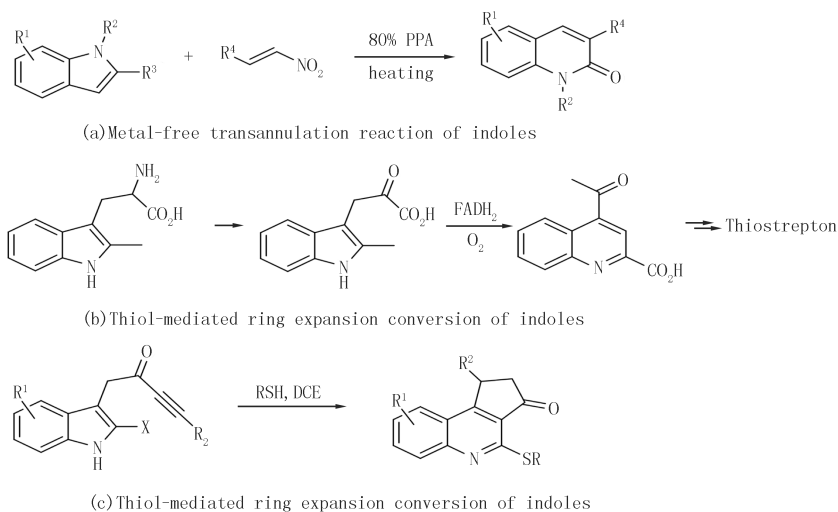


图3 代表性吡啶类化合物扩环重排生成杂环化合物

Fig.3 The ring expansion reaction via the cleavage of indoles

系列咪唑[3,2-b]吡啶类化合物^[36].基于文献报道的吡啶类化合物多样的生物活性,希望能够脱除咪唑[3,2-b]吡啶类化合物氮原子上酰基保护基,然后再用糖类化合物修饰氮原子,期望获得一类新的生物活性分子.结果,当尝试用氢氧化钠在水和乙醇等体积比的混合液中水解 N-乙酰基咪唑[3,2-b]吡啶(1a)的酰胺结构单元时,没有得到咪唑[3,2-b]吡啶预期产物 2a,而是得到了另一种白色固体化合物(图 4(a)).单晶衍射结果表明反应生成了 4 位带有亚甲基的喹啉酮类化合物 4-(羟甲基)-4-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(3a,CCDC NO.2124765,相关晶体学数据见表 1).值得一提的是,1972 年 WARNHOFF 等人^[40]发现在回流乙酸和盐酸混酸的条件下,可以促使侧链上带有羰基的吡咯酮并吡啶类化合物 4 发生一种新的分子内缩合/重排串联反应生成喹啉酮联吡啶类化合物 5(图 4(b)).WARNHOFF 等人的研究结果激发了课题组继续开展研究的兴趣,因为一方面课题组所采用的底物和他们的底物比较相似,但产物不同.另一方面课题组的重排扩环反应是在碱性条件下发生的,而 WARNHOFF 等人^[40]的反应是在酸性条件下发生的.

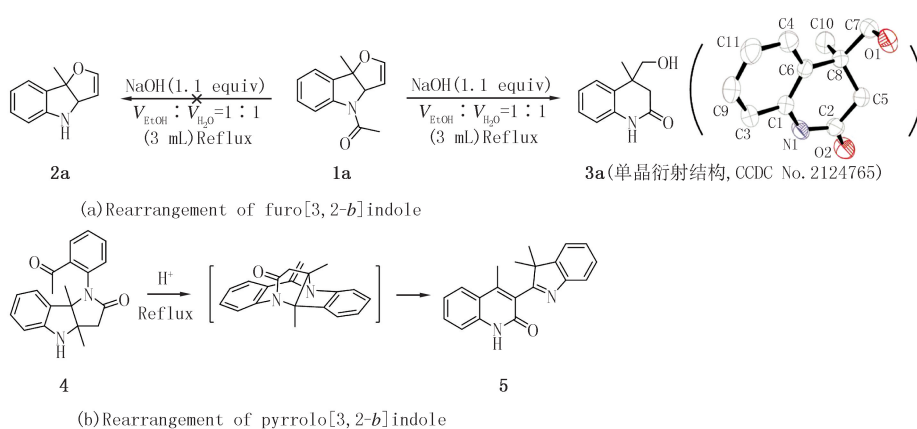


图4 杂环并吲哚类化合物重排反应

Fig.4 Rearrangement of hetero[3,2-*b*]indoles

表 1 化合物 3a(CCDC No.2124765)的主要晶体学数据

Tab. 1 Crystal data and structure refinement for 3a(CCDC NO.2124765)

Item	Value
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂
Formula weight	191.09
Temperature/K	293(2)
Wavelength/nm	0.710 73
Crystal system, space group	Orthorhombic/Pbca
Unit cell dimensions	$a=0.912\ 46(5)\ \text{nm}$ $b=0.928\ 33(7)\ \text{nm}$ $c=2.396\ 02(16)\ \text{nm}$ $\alpha=90.00^\circ$ $\beta=90.00^\circ$ $\gamma=90.00^\circ$.
Volume/nm ³	2.029 6(2)
Z, Calculated density/(g · cm ⁻³)	1, 1.338
Absorption coefficient/(μ · mm ⁻¹)	0.086
F(000)	836.0
Theta range for data collection/(°)	7.5 to 28.4
Limiting indices	$-10 \leq h \leq 11, -11 \leq k \leq 6, -29 \leq l \leq 27$
Reflections collected/unique	5 300/2 071 [Rint=0.036 2, Rsigma=0.048 6]
Absorption correction	Multi-scan
Refinement method	SHELXL
Data/restraints/parameters	2 071/0/179
Goodness-of-fit on F ²	1.011
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1=0.046\ 5, wR_2=0.087\ 2$
R indices(all data)	$R_1=0.075\ 2, wR_2=0.152\ 4$

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

所有试剂均购自商业来源,使用前没有进一步纯化,除非另外说明.所有反应通过用 GF254 硅胶涂覆的 TLC(薄层色谱)板监测.本文中所有化合物均是通过使用 200~300 目硅胶填充柱色谱法分离纯化.¹H NMR和¹³C NMR 光谱使用(Bruker Avance)400 MHz 光谱仪测量,使用四甲基硅烷作为内标,DMSO-*d*₆, CDCl₃ 为溶剂,δ 值以 ppm 为单位给出,偶合常数(*J*)以 Hz 为单位给出.高分辨率质谱在 MicroTOF 质谱仪上测得.化合物的熔点是在配备有温度计的熔点仪上测量并且温度未经校正.

1.2 实验方法

向配备有球形冷凝器(40 cm长)的圆底烧瓶(25 mL)中加入呋喃[3,2-*b*]吡啶 **1a**(108 mg, 0.50 mmol), KOH(59 mg, 1.05 mmol)和乙二醇和水($V_{\text{乙醇}} : V_{\text{水}} = 1 : 1$) 3 mL混合,然后将混合物在油浴中回流充分搅拌6 h,冷却后,向混合物中加入水(15 mL),用正丁醇萃取(每次4 mL,萃取3次).减压除去溶剂(油泵),残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到化合物 **3a**(68 mg, 71%),为淡黄色固体(洗脱剂: $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} : V_{\text{乙醇}} = 10 : 6 : 1$).

1.3 产物表征数据

4-(羟甲基)-4-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1*H*)-酮(**3a-3e**):淡黄色固体, m. p. 151 ~ 152 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72(s, 1H), 7.28(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20(t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.06(t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.83(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.70(dd, $J = 10.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.53(dd, $J = 10.8, 5.0$ Hz, 1H), 2.76(d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.48(d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.03(s, 1H), 1.34(s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.93, 136.68, 128.14, 128.02, 125.68, 123.67, 115.96, 68.66, 40.17, 39.48, 22.57. HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 192.101 9, found 192.101 4.

6-溴-4-(羟甲基)-4-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1*H*)-酮(**3f-3h**):淡黄色固体, m. p. 249 ~ 250 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.18(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.32(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.80(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.01(d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.44(dd, $J = 10.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.29(dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.50(d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.27(d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 1.15(s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ 169.56, 137.67, 131.94, 130.40, 128.92, 117.65, 114.26, 67.34, 40.04, 39.60, 22.84. HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.012 4, found 270.012 3.

4-(羟甲基)-4-苯基-3,4-二氢喹啉-2(1*H*)-酮(**3i-3j**):淡黄色固体, m. p. 204 ~ 205 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.01(s, 1H), 7.40(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21(m, 6H), 7.04(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.89(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.15(t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.01(dd, $J = 10.9, 5.1$ Hz, 1H), 3.74(dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.93(s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.09, 143.12, 138.76, 128.52, 128.10, 127.96, 127.64, 127.47, 126.95, 122.41, 116.17, 107.03, 66.57, 47.75. HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254.117 6, found 254.116 8.

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

选用化合物 **1a** 向目标化合物 **3a** 转化的反应作为优化反应条件的模板反应(图4(a)).实验表明,以1 : 1的体积比例混合乙二醇(Glycol)和水作为反应溶剂($n_{\text{1a}} : n_{\text{KOH}} = 1 : 2.1$),回流反应6 h以后,产物 **3a** 的收率可以达到71%(表2,实验1).随着氢氧化钾用量的下降反应时间会显著延长,产物 **3a** 的产率也会明显地下降(表2,实验2和3).更重要的是,实验还表明乙二醇和水都是这一过程中必不可少的溶剂(表2,实验4和5).使用其他的碱,包括氢氧化钠(NaOH)、氢氧化钡(BaOH)和氢氧化锂(LiOH)等,均不能提高目标产物 **3a** 的产率(54%、58%和53%)(表2,实验6~8).另外,在80 °C下实施的反应只能给出24%的 **3a**(表2,实验9).其他醇类溶剂,包括甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、正丁醇(*n*-BuOH)和叔丁醇(*t*-BuOH)在与水等比例混合后均不能提高反应效率,产物 **3a** 的收率都不超过46%(表2,实验10~13).筛选实验表明,最优的反应条件是使用氢氧化钾($n_{\text{1a}} : n_{\text{KOH}} = 1 : 2.1$),3 mL体积比为1 : 1的乙二醇和水混合溶剂,加热回流(表2,实验1).

2.2 反应底物扩展

确定了最优的反应条件以后(表2,实验1),对该分子内重排扩环合成3,4-二氢喹啉-2(1*H*)-酮3反应的适用范围进行了探索,主要结果列于表3.实验表明,对于苯环上不带有任何取代基和C7位带有溴取代基的呋喃[3,2-*b*]吡啶类底物 **1(a-e)** 和 **1(f-h)**,反应对各种酰基保护基,包括:乙酰基、一氯乙酰基、三氯乙酰基、苯甲酰基和特戊酰基都表现了良好的兼容性.所有反应均在6 h内完成并以68%~75%的产率生成产物 **3(a-h)**.空间位阻没有影响反应的效率,因为8b位置带有苯基的底物 **1i** 和 **1j** 也分别以71%和69%收率生

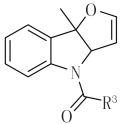
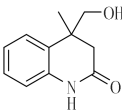
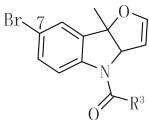
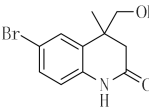
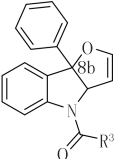
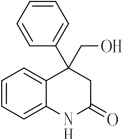
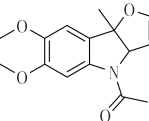
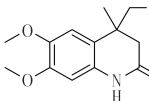
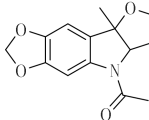
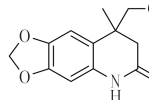
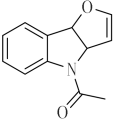
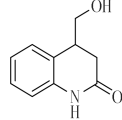
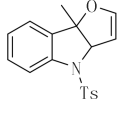
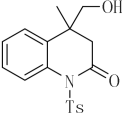
成了目标产物 **3i** 和 **3j**。然而,对于苯环部分带有烷氧基的化合物 **1k** 和 **1l**,反应生成了复杂的化合物。**C8b** 位置没有甲基取代的底物 **1m** 表现出了类似的反应活性。值得一提的是,对于对甲苯磺酰基(Ts)取代的底物 **1n**,该反应不能发生,90%的原料被回收。由于方法学上底物来源的限制,没有进一步扩展该反应底物的适用范围^[36]。

表 2 反应条件筛选^{a)}Tab. 2 Survey of reaction conditions^{a)}

Entry	Solvent	$n_{1a} : n_{Base}$	t/h	Yield of 3a / % ^{b)}	Entry	Solvent	$n_{1a} : n_{Base}$	t/h	Yield of 3a / % ^{b)}
1	Glycol+H ₂ O	1 : 2.1(KOH)	6	71	8	Glycol+H ₂ O	1 : 2.1(LiOH)	24	53 ^{g)}
2	Glycol+H ₂ O	1 : 1.1(KOH)	11	38 ^{d)}	9	Glycol+H ₂ O	1 : 2.1(KOH)	36	24 ^{e)}
3	Glycol+H ₂ O	1 : 0.5(KOH)	24	Trace ^{c)}	10	MeOH+H ₂ O	1 : 2.1(KOH)	72	Trace
4	Glycol	1 : 2.1(KOH)	24	Trace	11	EtOH+H ₂ O	1 : 2.1(KOH)	48	46 ^{h)}
5	H ₂ O	1 : 2.1(KOH)	24	Trace	12	<i>n</i> -BuOH+H ₂ O	1 : 2.1(KOH)	72	35
6	Glycol+H ₂ O	1 : 2.1(NaOH)	18	54 ^{d)}	13	<i>t</i> -BuOH+H ₂ O	1 : 2.1(KOH)	40	26 ^{d)}
7	Glycol+H ₂ O	1 : 2.1(BaOH)	7	58					

注:^{a)}除非另有说明,所有反应用量标准为 **1a**(0.50 mmol),回流;^{b)}分离收率;^{c)}回收了 87%的 **1a**;^{d)}回收了 60%的 **1a**;^{e)}回收了 63%的 **1a**,反应温度 80 °C;^{f)}回收了 22%的 **1a**;^{g)}回收了 25%的 **1a**;^{h)}回收了 40%的 **1a**。

表 3 底物扩展^{a)}Tab. 3 Reaction extension^{a)}

Substrates 1	Products 3 ^{b)}
 <p>1a: R³ = Me 1b: R³ = ClCH₂ 1c: R³ = Cl₃C 1d: R³ = Ph 1e: R³ = C(CH₃)₃</p>	 <p>3a: 6.0 h, 71% 3b: 1.0 h, 68% 3c: 1.0 h, 69% 3d: 2.5 h, 73% 3e: 5.0 h, 70%</p>
 <p>1f: R³ = ClCH₂ 1g: R³ = Ph 1h: R³ = C(CH₃)₃</p>	 <p>3f: 2.0 h, 71% 3g: 3.0 h, 68% 3h: 2.5 h, 75%</p>
 <p>1i: R³ = Me 1j: R³ = ClCH₂</p>	 <p>3i: 6.0 h, 71% 3j: 1.5 h, 69%</p>
 <p>1k</p>	 <p>3k: 0%^{c)}</p>
 <p>1l</p>	 <p>3l: 0%^{c)}</p>
 <p>1m</p>	 <p>3m: 0%^{c)}</p>
 <p>1n</p>	 <p>3n: 0%^{d)}</p>

注:^{a)}除非另有说明,所有反应用量标准为:**1**(0.50 mmol),氢氧化钾(1.05 mmol),乙二醇和水(3 mL, $V_{乙二醇} : V_{水} = 1 : 1$),回流;^{b)}分离收率;^{c)}TLC 监测得到了未知的复杂混合物;^{d)}回收了 90%的 **1n**。

3 结 论

本文发展了一种碱性条件下含有吡啶结构单元的多并杂环类化合物的重排反应,合成了一系列重要的亚甲基取代的喹啉酮类化合物.由于通过控制实验没有捕捉到反应的中间体,所以目前反应的具体机制尚不清楚.希望相关学者能够一起研究该反应的机制,这对于该碱性条件下吡啶类化合物的重排策略实现在有机合成化学中的应用甚至天然产物的人工合成方面非常重要.

参 考 文 献

- [1] LIU J, CREMOSNIK G S, OTTE F, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of chemically and biologically diverse pyrroquinoline pseudo natural products[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2021, 60(9): 4648-4656.
- [2] ZHAO Q K, WU X, YANG F, et al. Catalytic asymmetric hydrogenation of 3-ethoxycarbonyl quinolin-2-ones and coumarins[J]. *Organic Letters*, 2021, 23(9): 3593-3598.
- [3] SKUBI K L, KIDD J B, JUNG H, et al. Enantioselective excited-state photoreactions controlled by a chiral hydrogen-bonding iridium sensitizer[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(47): 17186-17192.
- [4] ZHANG Z X, ZHANG L, CAO Y, et al. Mn-mediated electrochemical trifluoromethylation/C(sp²)-H functionalization cascade for the synthesis of azaheterocycles[J]. *Organic Letters*, 2019, 21(3): 762-766.
- [5] RUAN Z X, HUANG Z X, XU Z N, et al. Catalyst-free, direct electrochemical tri- and difluoroalkylation/cyclization: access to functionalized oxindoles and quinolinones[J]. *Organic Letters*, 2019, 21(4): 1237-1240.
- [6] PETERSEN W F, TAYLOR R J K, DONALD J R. Photoredox-catalyzed reductive carbamoyl radical generation: a redox-neutral intermolecular addition-cyclization approach to functionalized 3,4-dihydroquinolin-2-ones[J]. *Organic Letters*, 2017, 19(4): 874-877.
- [7] LI M M, WEI Y, LIU J, et al. Sequential visible-light photoactivation and palladium catalysis enabling enantioselective [4+2] cycloadditions[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(41): 14707-14713.
- [8] WANG J L, LI Y J, SUN J, et al. Carbene-catalyzed enantioselective addition of benzylic carbon to unsaturated acyl azolium for rapid synthesis of pyrrolo[3,2-*c*]quinolines[J]. *ACS Catalysis*, 2018, 8(10): 9859-9864.
- [9] CUI Z H, DU D M. FeCl₂-catalyzed decarboxylative radical alkylation/cyclization of cinnamamides: access to dihydroquinolinone and pyrrolo[1,2-*a*]indole analogues[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2018, 83(9): 5149-5159.
- [10] HU M, ZOU H X, SONG R J, et al. Copper-catalyzed C-H oxidative radical functionalization and annulation of aniline-linked 1,7-enynes: evidence for a 1,5-hydride shift mechanism[J]. *Organic Letters*, 2016, 18(24): 6460-6463.
- [11] ZHU B H, ZHANG Y Q, XU H J, et al. Regio- and Stereoselective Synthesis of Diverse 3,4-Dihydro-2-quinolones through Catalytic Hydrative Cyclization of Imine- and Carbonyl-Ynamides with Water[J]. *ACS Catal*, 2021, 11(3): 1706-1713.
- [12] MAYER C, LADD C L, CHARETTE A B. Utilization of BozPhos as an effective ligand in enantioselective C-H functionalization of cyclopropanes: synthesis of dihydroisoquinolones and dihydroquinolones[J]. *Organic Letters*, 2019, 21(8): 2639-2644.
- [13] LIU W, ZHANG H Q, LIAO W W. Catalytic intramolecular acylsulfenylation of activated alkenes: enantioselective synthesis of 3,3-disubstituted quinoline-2,4-diones[J]. *ACS Catalysis*, 2018, 8(6): 5460-5465.
- [14] MENG Q, CHEN F, YU W, et al. Copper-catalyzed cascade cyclization of 1,7-enynes toward trifluoromethyl-substituted 1'*H*-spiro [azirine-2,4'-quinolin]-2'(3'*H*)-ones[J]. *Organic Letters*, 2017, 19(19): 5186-5189.
- [15] LADD C L, BELOUIN A V, CHARETTE A B. Intramolecular sp³ functionalization of cyclopropyl α -amino acid-derived benzamides[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2016, 81(1): 256-264.
- [16] ZHANG L, WANG Y, YANG Y H, et al. Rhenium-catalyzed alkylation of alkenes with PhI(O₂CR)₂ via decarboxylation to access indolinones and dihydroquinolinones[J]. *Organic Chemistry Frontiers*, 2020, 7(20): 3234-3241.
- [17] SIMLANDY A K, GHOSH B, MUKHERJEE S. Enantioselective [4+2]-annulation of azlactones with copper-allenylidenes under cooperative catalysis: synthesis of α -quaternary α -acylaminoamides[J]. *Organic Letters*, 2019, 21(9): 3361-3366.
- [18] GUO J, XU C, WANG L, et al. Catalyst-free and selective trifluoromethylative cyclization of acryloanilides using PhICl₃Cl[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2019, 17(18): 4593-4599.
- [19] WANG K C, CHEN X, YUAN M, et al. Silver-mediated cyanomethylation of cinnamamides by direct C(sp³)-H functionalization of acetonitrile[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2018, 83(3): 1525-1531.
- [20] JIN J H, WANG H, YANG Z T, et al. Asymmetric synthesis of 3,4-dihydroquinolin-2-ones via a stereoselective palladium-catalyzed decarboxylative [4+2]-cycloaddition[J]. *Organic Letters*, 2018, 20(1): 104-107.
- [21] YU L Z, WEI Y, SHI M. Copper-catalyzed trifluoromethylazidation and rearrangement of aniline-linked 1,7-enynes: access to CF₃-substituted aza-spirocyclic dihydroquinolin-2-ones and furoindolines[J]. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 2017, 53(64): 8980-8983.

- [22] ZHANG L L, CAO W B, XU X P, et al. Visible-light-induced oxidative ring expansion of indoles with amidines[J]. *Organic Chemistry Frontiers*, 2019, 6(11): 1787-1795.
- [23] PRADHAN T, KIM H W, PARK J K. Harnessing the polarizability of conjugated alkynes toward [2+2] cycloaddition, alkenylation, and ring expansion of indoles[J]. *Organic Letters*, 2018, 20(17): 5286-5290.
- [24] BAKTHADROSS M, KUMAR P V, REDDY T T, et al. Solvent and catalyst free ring expansion of indoles: a simple synthesis of highly functionalized benzazepines[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2018, 16(43): 8160-8168.
- [25] CAO W B, CHU X Q, ZHOU Y, et al. Copper-catalyzed construction of eight-membered rings via oxidative ring expansion and intermolecular cyclization sequencing of indoles with amidines: efficient synthesis of benzo[1,3,5]triazocin-6(5*H*)-ones[J]. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 2017, 53(49): 6601-6604.
- [26] LIN Z, JI J, ZHOU S X, et al. Processing 2-methyl-*l*-tryptophan through tandem transamination and selective oxygenation initiates indole ring expansion in the biosynthesis of thiostrepton[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(35): 12105-12108.
- [27] INPRUNG N, JAMES M J, TAYLOR R J K, et al. A thiol-mediated three-step ring expansion cascade for the conversion of indoles into functionalized quinolines[J]. *Organic Letters*, 2021, 23(6): 2063-2068.
- [28] MORTÈN M, HENNUM M, BONGE-HANSEN T. Synthesis of quinoline-3-carboxylates by a Rh(II)-catalyzed cyclopropanation-ring expansion reaction of indoles with halodiaoacetates[J]. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2015, 11: 1944-1949.
- [29] AKSENOV A V, SMIRNOV A N, AKSENOV N A, et al. Metal-free ring expansion of indoles with nitroalkenes: a simple, modular approach to 3-substituted 2-quinolones[J]. *RSC Advances*, 2015, 5(12): 8647-8656.
- [30] GANGADHARARAO G, URUVAKILLI A, SWAMY K C K. Brønsted acid mediated alkenylation and copper-catalyzed aerobic oxidative ring expansion/intramolecular electrophilic substitution of indoles with propargyl alcohols: a novel one-pot approach to cyclopenta[*c*]quinolines[J]. *Organic Letters*, 2014, 16(23): 6060-6063.
- [31] AVULA S, KOPPIREDDI S, KOMSANI J R, et al. One-pot two-component tandem multiple transformations in the synthesis of *N*,4-diaryl-2,3-dihydropyrrolo[3,4-*c*]quinolin-1,3-diones and their 3-thioxo-analogues under neat conditions[J]. *RSC Advances*, 2013, 3(43): 20990.
- [32] ALCAIDE B, ALMENDROS P, LUNA A, et al. Metal-catalyzed rearrangements of 3-allenyl 3-hydroxyindolin-2-ones in the presence of halogenated reagents[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2013, 11(7): 1216.
- [33] AKSENOV A V, SMIRNOV A N, AKSENOV N A, et al. Metal-free transannulation reaction of indoles with nitrostyrenes: a simple practical synthesis of 3-substituted 2-quinolones[J]. *Chemical Communications*, 2013, 49(81): 9305.
- [34] WANG L H, SU Y B, XU X M, et al. A comparison of the photosensitized rearrangement and the lewis-acid-catalyzed rearrangement of spirooxindole epoxides[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2012, 2012(33): 6606-6611.
- [35] LI W, LIU X H, HAO X Y, et al. A catalytic asymmetric ring-expansion reaction of isatins and α -alkyl- α -diazoesters: highly efficient synthesis of functionalized 2-quinolone derivatives[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012, 51(34): 8644-8647.
- [36] ZHANG Z G, FANG S L, LIU Q F, et al. Microwave-assisted facile synthesis of furo[3,2-*b*]indole derivatives via silver(I)-mediated [3+2] Cycloaddition[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2012, 354(5): 927-932.
- [37] ZHANG Z G, ZHANG Q, NI Z K, et al. Ag-containing all-carbon 1,3-dipoles: generation and formal cycloaddition for furo[3,2-*b*]- β/γ -lactams[J]. *Chemical Communications*, 2010, 46(8): 1269.
- [38] BI J J, ZHANG Z G, LIU Q F, et al. Catalyst-free and highly selective electrophilic mono-fluorination of acetoacetamides: facile and efficient preparation of 2-fluoroacetoacetamides in PEG-400[J]. *Green Chemistry*, 2012, 14(4): 1159.
- [39] ZHANG Z G, XUE C, LIU X, et al. Synthesis of polysubstituted 3*H*-pyrimidin-4-ones from cyanoacetamides under Vilsmeier conditions[J]. *Tetrahedron*, 2011, 67(37): 7081-7084.
- [40] DAVE V, STOTHERS J B, WARNHOFF E W. A new indoline rearrangement[J]. *Canadian Journal of Chemistry*, 1972, 50(15): 2475-2483.

Ring expansion and rearrangement of furo[3,2-*b*]indoles under basic conditions

Zhang Zhiguo, Cao Xiyang, Wang Gang, Fang Shiliang, Wu Hao, Zhang Guisheng

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxing 453007, China)

Abstract: The rearrangement and ring expansion reactions of indoles are commonly achieved under acidic conditions. We have realized the ring expansion and rearrangement reaction under alkaline conditions. A range of substituted quinolinones were obtained in moderate to good yields by refluxing the mixture of furo[3,2-*b*]indoles and KOH in a 1:1 (volume ratio) mixed solvent of ethylene glycol and water.

Keywords: furan[3,2-*b*]indoles; 2-quinolinones; ring expansion; indoles rearrangement; rearrangement under basic conditions

[责任编辑 赵晓华 陈留院]