

# 经由Claisen重排的芳烃脱芳构化反应研究

樊锁江\*, 刘冰杰, 李泽彬

浙江师范大学, 化学与材料科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2024年1月2日; 录用日期: 2024年3月8日; 发布日期: 2024年3月19日

## 摘要

Claisen重排作为一类重要的重排反应, 反应过程中所经历的脱芳构化步骤具有其独特性。在有机合成中, 脱芳构化反应是一种具有实用性的化学反应, 芳香基团本身具有化学性质和功能, 但有时也会构成一定障碍, 在这种情况下, 脱芳构化反应可以去除这些芳香基团, 从而提高其稳定性并用于制备不同类型的化合物与功能分子。近些年来, 随着新反应模式和新催化体系的发展创新, 不同体系下的脱芳构化反应被相继报道。本文通过文献查阅, 并进一步分析、归纳, 对Claisen重排反应下的不同模式的脱芳构化进行了深入的探讨与研究, 详细阐述了该类反应的独特机制和反应的发展情况。

## 关键词

Claisen重排, 脱芳构化, 异位重排

# Study of Aromatics Dearomatization by Claisen Rearrangement

Suojiang Fan\*, Bingjie Liu, Zebin Li

College of Chemistry and Materials Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Jan. 2<sup>nd</sup>, 2024; accepted: Mar. 8<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 19<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

As a kind of important rearrangement reaction, the dearomatization process of Claisen rearrangement is unique. In organic synthesis, dearomatization reaction is a practical chemical reaction, the aromatic group itself has chemical properties and functions, but sometimes it will constitute a certain obstacle, in this case, dearomatization reaction can remove these aromatic groups, thereby improving its stability and used to prepare different types of compounds and functional

\*通讯作者。

molecules. In recent years, with the development and innovation of new reaction modes and new catalytic systems, dearomatization reactions under different systems have been reported successively. In this paper, through literature review, further analysis and induction, the different modes of dearomatization under Claisen rearrangement reaction are deeply discussed and studied, and the unique mechanism and development of this kind of reaction are elaborated in detail.

## Keywords

Claisen Rearrangement, Dearomatization, Ectopic Rearrangement

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

Claisen 重排反应作为有机化学的核心反应之一，最早由 Claisen 于 1912 年提出的重排机制[1] [2]，在有机合成领域扮演着重要角色并具有其实际意义[3] [4] [5] [6]。在传统的反应模型当中，Claisen 重排反应的机制多种多样，主要的重排变体依旧是脂肪族和芳香族两大类，而最为经典的形式是芳香族化合物烯丙基苯基醚在高温条件下，通过[3,3]- $\delta$  迁移重排，经历高能态中间体，随后恢复芳香性，由酮式转变为烯醇式，得到邻烯丙基苯酚，并且由于 Claisen 重排具有其高度的区域选择性，得到的产物大部分是单一的，但是如果邻位被其它基团占据，将会发生两次重排，得到对烯丙基苯酚。在上述两种反应模型当中，我们不难发现该反应通过[3,3]- $\delta$  迁移重排[7]，势必会经历脱芳构化中间体的过程，并得到最终产物，实现反应的高度转化。在 Claisen 重排反应中，芳香族化合物的脱芳构化中间体在转化过程中由于反应效率高，易制备，所制得的脱芳构化产物在天然产物合成、药物化学、材料科学等方面综合性能良好[8] [9] [10]而备受专家学者们的青睐。近年来，各种脱芳构化反应层出不穷[11] [12] [13] [14]，通过脱芳构化反应可直接将简单易得的芳烃转化为附加值更高的脂肪碳环化合物，其反应类型具有较高的步骤经济性，成为复杂分子合成中难以替代的合成方法，从而引起人们的广泛关注。比如 Birch 还原(如图 1 所示)、苯酚氧化、亲电取代反应、富电子芳烃以及杂芳烃的合成[15] [16]等。

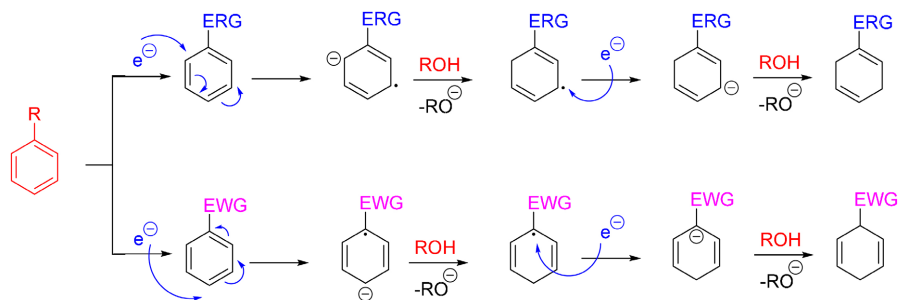
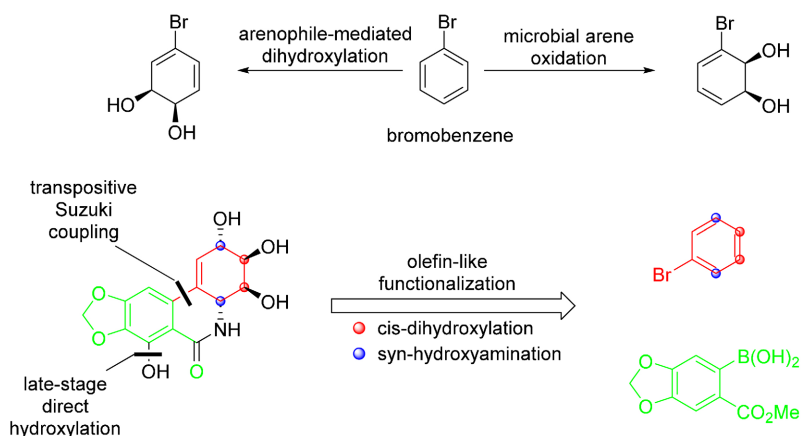


Figure 1. Birch Reduction reaction

图 1. Birch Reduction 反应

2017 年 David sarlah 课题组发现一种亲烯介导的脱芳二羟基化反应[17]，提供了获得邻位二醇的合成路径，所得到的邻位二醇很适用于合成 lycoricidine 和 narciclasine 两种天然产物分子[18] [19] [20]，通过

转位 Suzuki 偶联和环还原传递了一个关键的联芳基二氢二醇中间体，该中间体通过位点选择性 syn-1,4-羟胺化和去保护迅速转化为石蒜碱。而水仙碱的总合成是通过后期酰胺导向的水仙碱中间体的 C-H 羟基化来完成的。过程中实现反应的脱芳构化多官能团化过程，David sarlah 等人并对其进行逆合成分析(如图 2 所示)。足以见得，脱芳构化反应在有机合成化学领域的实际应用[21] [22]。



**Figure 2.** Inverse synthesis analysis of bromobenzene dearomatization/lycoricidine and narciclasine

**图 2.** 溴苯去芳香化/lycoricidine 和 narciclasine 的逆合成分析

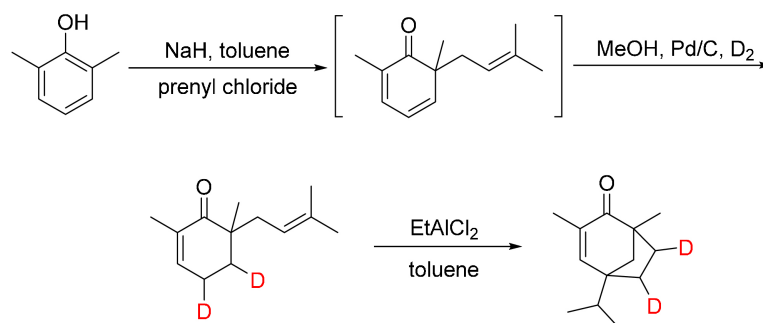
近些年来，随着去芳香化步骤在重排合成领域的有效利用及其多维度发展，使得该方法又逐渐引起广泛关注。本文对其各种 Claisen 重排下的脱芳构化类型的应用及其发展过程进行讨论与总结。

## 2. 传统 Claisen 重排下的脱芳构化反应

### 2.1. 苯酚的对映选择性烷基化反应

由上所述，Claisen 重排反应被发现以来，所涉及的反应研究与应用相当广泛[23] [24]，其中所经历的脱芳构化步骤在 Claisen 重排反应中就可以延伸出一种新的合成领域。

首先，Daniel Mertl 课题组[25]发展了一种苯酚直接烷基化合取代环己-2-烯-1-酮的简便方法，并在研究功能性化合物过程中发现一种令人惊奇的事情， $\text{EtAlCl}_2$  竟可以促进环己酮环化成双[3.2.1]辛酮(如图 3 所示)。所以，作者通过苯酚重排脱芳构化过程进行底物合成，并不断进行后续桥联双环和三环化合物的探索，可见脱芳构化步骤在合成领域中扮演的重要角色。



**Figure 3.** Access to Bridged Bi- and Tricyclic Compounds

**图 3.** 桥联双环和三环化合物的获取

环己酮在有机化学中作为标准分子骨架,但是在短时间内合成手性同碳二取代衍生物方法较少,所以在研究 Lewis 酸催化烯丙基环己酮重排的过程的基础上,Georg Fráter 报道了[26]通过苯酚的特异性和不对称烷基化氢化的反应,合成具有光学活性的环己二烯酮的重排策略。反应中通过苯酚与手性碱的去质子化,在中间体环己-2,4-二烯-1-酮上引入旋光性。为实现这一新策略,过程引用了被用于各种对映选择性去质子化反应的手性锂酰胺碱和胺配合物,得到了具有光学活性的去芳香化环己-2,4-二烯-1-酮。据报道,苯酚的烷基化反应效率很大程度上取决于溶剂,在非质子溶剂中的苯氧化合物的非均相混合物中效果最好。作者基于这一发现,尝试在甲苯/甲醇 2:1 的混合物溶剂中,以 Pd/C(10%)对环己-2,4-二烯-1-酮加氢,收率为 80%。该反应策略证明了环己酮在一锅法当中通过直接烷基化苯酚,然后选择原位氢化 4,5-双键。这种区域选择性氢化也可以在甲苯/甲醇 2:1 中,用 Pd/C10%对分离的二烯酮进行没有任何 2,3-双键或烯丙基侧链的加氢反应(如图 4 所示)。

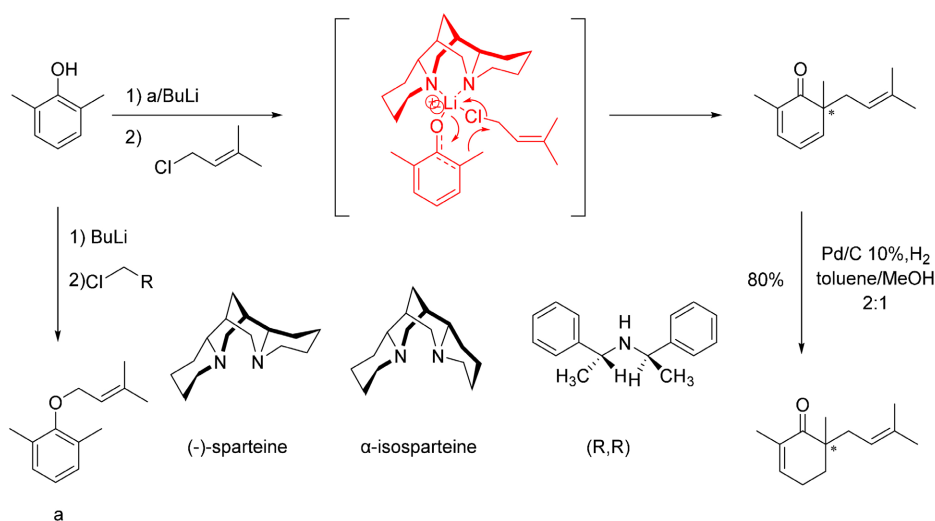


Figure 4. Enantioselective alkylation of phenol

图 4. 苯酚的对映选择性烷基化反应

此外,功能化芳烃是制备天然产物、药物和功能材料的重要支架,而苯酚不仅仅是作为合成功能材料的重要底物之一,也可以通过多种合成策略来逆向合成官能团化多取代酚类化合物。Ganapati D. Yadav 团队利用氯苯研究了烯丙基-4-甲氧基苯基醚的 Claisen 重排经历脱芳构化步骤合成 2-烯丙基-4-甲氧基苯酚[27],在该合成策略中,为避免使用均相酸催化剂会导致收率和选择性的损失,以及污染问题。方法采用十二钨磷酸/六方介孔二氧化硅(HMS)等固体酸催化剂上作为溶剂; $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{K10}$  粘土、硫酸氧化锆和新型介孔固体超强酸 UDCaT-5 (如图 5 所示),其中 UDCaT-5 具有优良、坚固、可回收和 100% 选择性,可以使反应朝更好的预期方向进行。所制备的 2-烯丙基-4-甲氧基苯酚也是香水、肥皂、洗涤剂 etc 日常用品的成分,可见苯酚及其衍生物的实用价值。

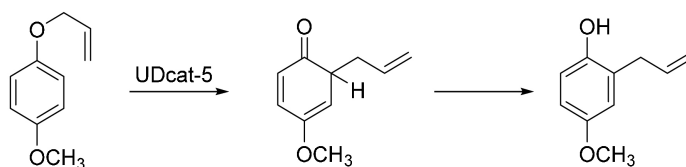
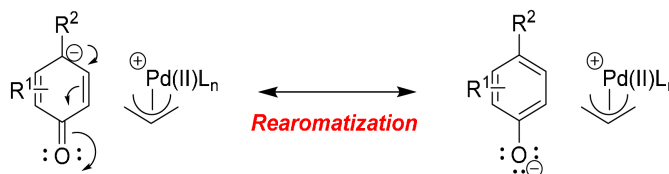


Figure 5. Mechanism of the Claisen rearrangement

图 5. 克莱森重排机理

同样, 例如, Chih-Ming Chou 提出了苯甲酸经过脱芳化反应制备取代烯丙基芳基醚的策略[28], 详细介绍了脱羧烯丙基化反应(DcA)。苯甲酸经过脱芳化反应得到烷基化的 2,5-经钯催化的 DcA 反应的环己二烯基酮酯, 提供各种功能化的烯丙基芳基醚。此外, 还介绍了共振稳定 DcA 反应与 Claisen 重排相结合用于多取代酚类化合物的合成, 并应用于二氢吡啶 B 衍生物的合成。(如图 6 所示)。

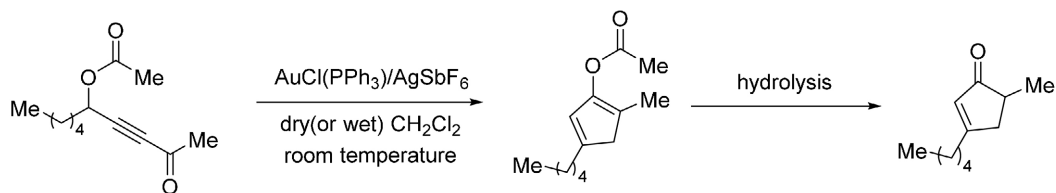


**Figure 6.** Regioselective Functionalization of Arenes via  
**图 6.** 芳烃的区域选择性功能化

总之, 酚类普遍流行且易于获得[29]是化学家们青睐的重排底物之一, 是自然界中多种天然产物的前体, 也是生产生活中必不可少的功能材料。当然, 也可以利用各种官能团及其衍生物合成多取代酚类, 所制备的酚类可以用作亲电试剂进行交叉偶联反应并且具有许多优势及可持续性, 还可以用作抗氧化剂、催化剂等等[30] [31], 在有机化学领域意义重大。

## 2.2. 金(I)-催化串联[3,3]脱芳克萊森重排反应

近年来, 金属催化下的克萊森重排逐步发展, 例如 Zhang 和 Yu 设想了一种策略[32], 通过 Au(I)催化串联[3,3]-重排/纳扎罗夫反应/在室温下的[1,2]-氢移用来合成环戊烯酮的有效方法(如图 7 所示)。



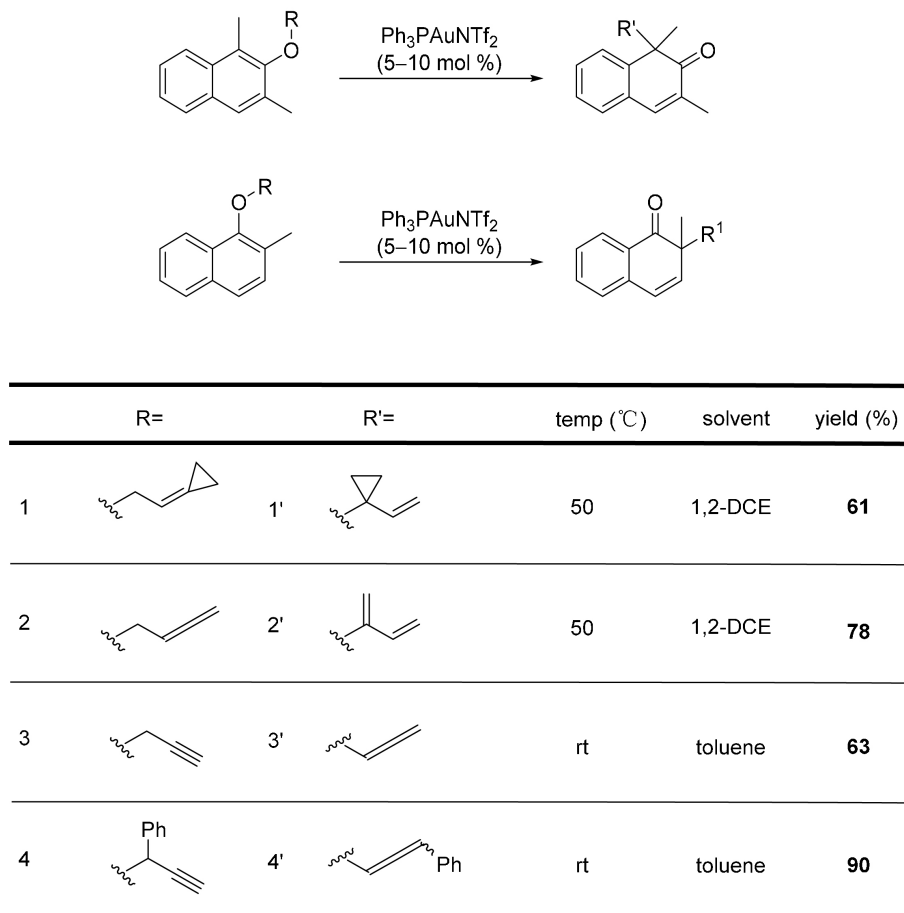
**Figure 7.** Gold (I)-catalyzes tandem [3,3] rearrangement reactions  
**图 7.** 金(I)-催化串联[3,3]重排反应

该反应有三个特点值得强调。首先, 通过这种反应模式可以发现以湿型二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )作为溶剂时, 反应速度更快, 效果更好。所以, 该研究团队对这种串联反应的详细机理非常感兴趣, 特别是为什么醋酸乙烯酯在湿型  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的反应比在干  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的反应快。其次, 通过 Au(I)催化[3,3]-乙酸乙酯重排原位生成 Nazarov 底物, 与合成二烯酮相比, 乙酸乙酯更容易合成。最后, 这个反应可以在非常温和的条件下在室温下干或湿的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中进行, 体现出该反应模型的独特优势和鲜明特点[33] [34]。

## 2.3. 金(I)催化烯丙基脱芳克萊森重排反应

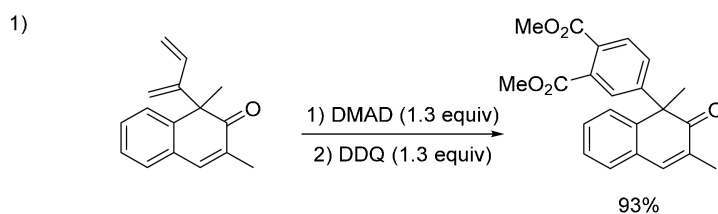
2017 年, Michel R. Gagné 设想了一种策略[35] [36] [37], 侧重于在亲电金属催化剂的动力学控制下发生的去芳化重排。为了弥补高能量试剂的缺乏, 该策略利用了一种释放应变官能团迁移的概念, 有助于烯丙基乙烯基醚的克萊森重排。然而, 芳烯丙基醚变异体芳香性的丧失不利于类似的过程, 尽管这可以通过重芳构化酮烯醇异构化来克服。如果邻位被取代以阻止重新芳构化, 那么 Claisen 重排将产生具有季碳立体中心  $\alpha$  的二烯酮。假设亲电过渡金属催化剂(例如 Au(I)), 已知可以促进 1,5-二烯的异位重排,

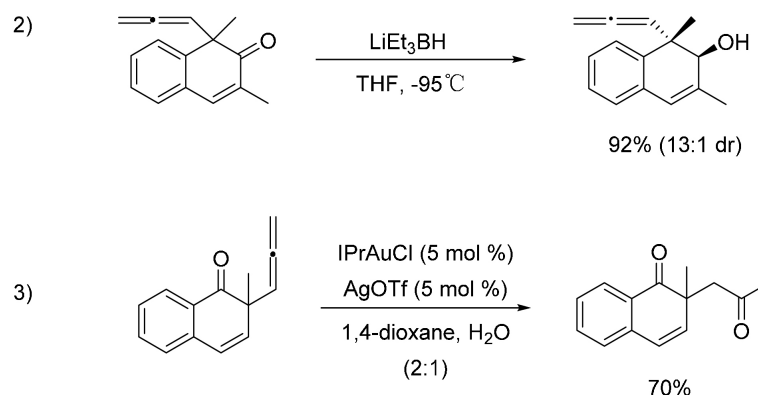
能够在合适的芳基乙烯基醚中利用环应变释放产生独特的修饰和活性二烯酮，然后准备进行额外的功能化。作者对该反应进行了一系列的底物探索，在不同温度，溶剂的条件下得到相应的脱芳产物，除此之外，作者发现 1-萘酚基底物也可产生预期的脱芳产物(如图 8 所示)。



**Figure 8.** Gold (I) catalyzes allyl dearomatic Claisen rearrangement  
**图 8.** 金(I)催化烯丙基脱芳克莱森重排

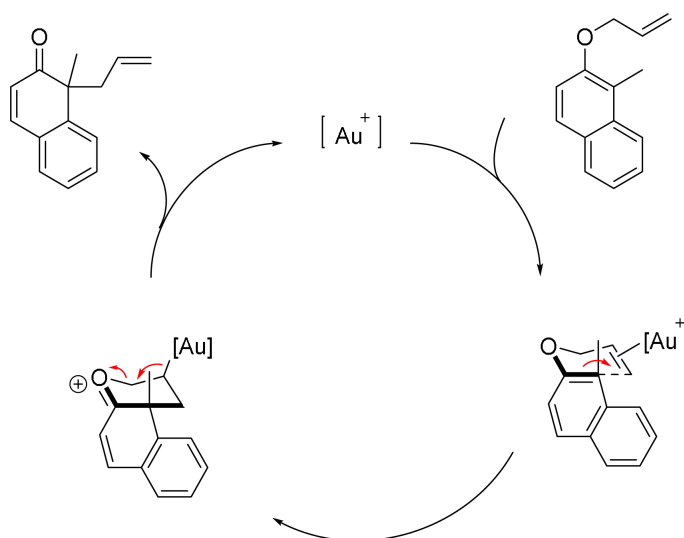
不同迁移基团集合的可行性产生了多种修饰脱芳化结构的选择.正如预期的那样,苯乙烯酮是 Diels-Alder 环加成物的合适的二烯,例如与二甲基乙炔二羧酸盐(DMAD)加成.用 DDQ 处理体系溶液,得到净芳基苯乙烯,收率为 93%,避免了所得 1,4-环己二烯的部分自氧化(如图 9 式 1 所示);脱芳产物也可以还原得到具有良好非对映选择性和产率的衍生化产物(如图 9 式 2 所示);最后,脱芳产物的水合作用也是反应性能好,产率高(70%) (如图 9 式 3 所示)。





**Figure 9.** Application of styrene ketone derivatization  
**图 9.** 苯乙烯酮衍生化应用

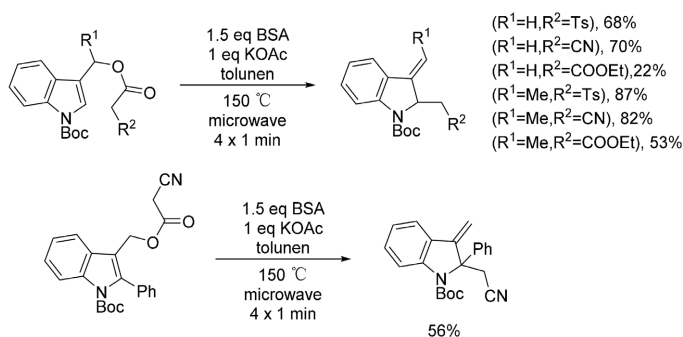
有趣的是，水合区域选择性与 Weidenhoefer 等人[38] [39]发现的相反，在 Weidenhoefer 等人的研究中，烯丙醇是首选的。由此产生的 1,4-二酮也有许多可用于产品多样化的途径。Michel R. Gagné 等人对反应机制假设是旋转的，围绕一个逐步  $\pi$  活化的烯丙基或类烯丙基片段，然后是分子内 6-内三角芳烃加成反应，通过格罗布式裂解形成产物并返回催化剂(如图 10 所示)。



**Figure 10.** Gold (I) catalyzed Claisen rearrangement mechanism  
**图 10.** 金(I)催化克莱森重排机理

## 2.4. 吲哚及其衍生物的脱芳克莱森重排反应

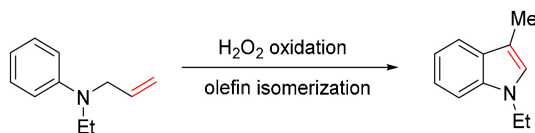
在传统的 Claisen 重排反应模式下，杂芳烃脱芳构化反应也伴随着戏剧性的复苏。由于杂芳烃骨架具有特殊的杂环基序，并且广泛存在于众多生物碱[40]，天然产物当中，因此，杂芳烃脱芳构化产物极具价值。而 Craig 小组就提出了[41] [42]脱芳烷基取代吲哚的合成及其反应性。多种 Boc 保护的吲哚酯在其先前描述的条件在微波加热的帮助下以 22%~87%的收率生成相应产物，此外，当 2-取代吲哚在该反应条件时，含有季碳立体中心的去芳化吲哚以 56%的收率被分离出来(如图 11 所示)。脱羧 Claisen 重排的产物被证明是多用途的中间体，允许通过进一步的反应获得许多取代的吲哚及其衍生物。



**Figure 11.** Dearomatic and decarboxyl-Claisen rearrangement of indole esters  
**图 11.** 吲哚酯的脱芳脱羧克莱森重排

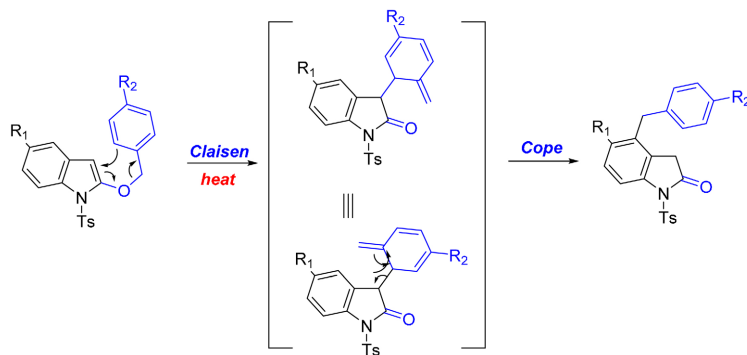
该策略有效证明了脱芳构化 dCr 含吲哚取代酯反应是一种有效的生成 3-烷基烯吲哚的合成方法，以及这些产物可以以各种方式进行有效加工拓展。特别是，通过这种特殊途径可以适用于含四元中心产物的生成，得到附加值更优异的目标产物。

在合成化学当中，吲哚是药物和农用化学品中重要的杂环化合物，需要其原子经济的合成。Akihiro Ogura 课题组描述了使用  $\sigma$  重排合成吲哚[43]。N-烯丙苯胺被环境友好的过氧化氢氧化，自发的[2,3]-迈森海默重排产生 N-烯丙氧基苯胺(如图 12 所示)。随后用钌催化剂处理得到 N-乙烯基氧基苯胺，其经历 [3,3]- $\sigma$  重排得到吲哚，排出作为唯一副产物的水。整个序列没有定量的盐副产物，从而避免了水处理并切断了无机废物，为化学研究提供了新颖的吲哚类合成方法。



**Figure 12.** Methods of indole synthesis  
**图 12.** 吲哚类合成方法

随着杂环芳烃脱芳的发展进程，2019 年，Koji Yamada 课题组[44]提出利用 2-苄基氧吲哚直接进行 C4 苄基化反应，得到 4-苄基-2-氧吲哚，并对其一系列优化(如图 13 所示)。这种策略包括通过苯基 Claisen 重排原位形成异甲苯中间体，该中间体经历 Cope 重排和芳构化。该方法以中高收率得到所需目标产物，并表现出良好的官能团耐受性。该方法不使用 C3 位置的导向基团直接实现吲哚的 C4 功能化，在科学界关注相对较少，极为新颖。所以这项工作为吲哚的位点选择性功能化和苯基 Claisen 重排提供了重要的扩展。





run	time (h)	temp (°C)	solvent	yield (%)
1	24	100	DMF	29
2	6	150	DMF	42
3	4	150	DMF	42
4	15	110	toluene	72
5	1	150	DMSO	71
6	24	100		72
7	1	150		74

Figure 13. C4 benzylation of indole and its optimum conditions

图 13. 吲哚的 C4 苯基化反应及其优化条件

在有机合成上,人们探索并发现烯丙基化、烷基化、芳基化、亚胺催化和环加成等方法可实现吲哚的去芳香化[45]。其中杂环重排脱芳构化是一种实用的工具,吲哚重排脱芳构化可用于构建结构多样化的生物碱。该反应模式可从廉价且易于获得的杂芳烃中快速构建多种高产率且具有优异对映选择性的目标分子,在天然产物、抗病毒药物的合成上意义重大。

### 3. 经由 Meerwein-Eschenmoser-Claisen 重排下的脱芳构化反应

#### 3.1. 烯丙基氧吲哚的不对称合成

烯丙基乙烯醚的[3,3]- $\delta$  迁移重排和它们的衍生化产物由于其广泛的实用价值而有着漫长且丰富的历史。但在过去的科研当中,却只有一种底物被证明可以进行不对称催化。就是 2-酯取代的烯丙基乙烯醚在 Lewis 酸和氢键催化剂下发生高度的对映选择性重排,发展这种转变的一个关键阻碍是识别容易与催化剂翻转的体系。Marisa C. Kozlowski 在研究中发现[46]烯丙氧基吲哚是另一类可行的底物。利用铈配合物,报道了第一个不对称催化 Meerwein-Eschenmoser-Claisen 重排。Meerwein-Eschenmoser-Claisen 重排涉及 2-氨基烯丙基乙烯醚转化为  $\gamma, \delta$ -不饱和酰胺。通常,中间半氨基化合物的形成需要强制条件,使得这种过程不适合不对称催化。虽然在芳环中乙烯基部分的 Claisen 底物更容易形成,但由于脱芳化的高活化能,重排更困难。使用含吲哚的底物可以在温和条件下构建所需的中间体,并在低温(二氧化硅存在的环境)下容易重排得到脱芳构化产物[47] [48] (如图 14 所示)。

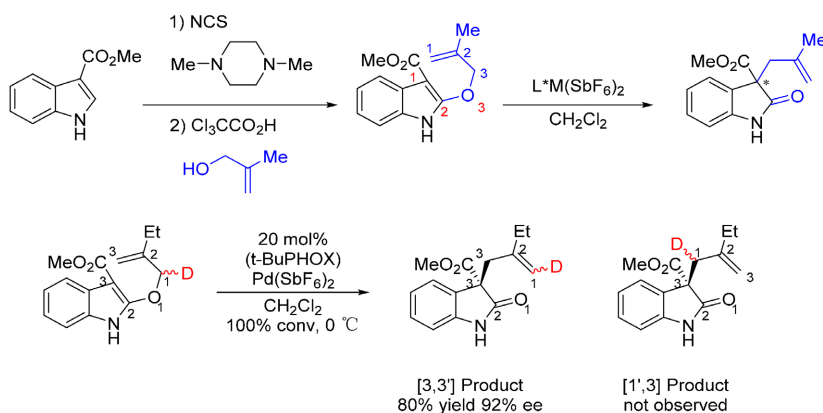


Figure 14. Meerwein-Eschenmoser Claisen rearrangement

图 14. Meerwein-Eschenmoser 克莱森重排

### 3.2. 克莱森重排下的手性吲哚的催化不对称合成

Marisa C.Kozlowski 课题组概述了[49]一种用于烯丙氧基和丙氧基吲哚克莱森重排的高对映选择性催化剂的策略。最终发现,铜 BOX 和钯 BINAP 或 PHOX 催化剂在催化烯丙氧基或丙氧基取代吲哚的 Claisen 重排生成含烯丙基或烯丙基取代的季中心的氧吲哚方面表现优异。这种方法被证明对广泛的官能团具有耐受性。硅基 - 烯产品的串联反应提供了在一系列操作中快速获得各种螺环氧吲哚的方法(如图 15 所示)。

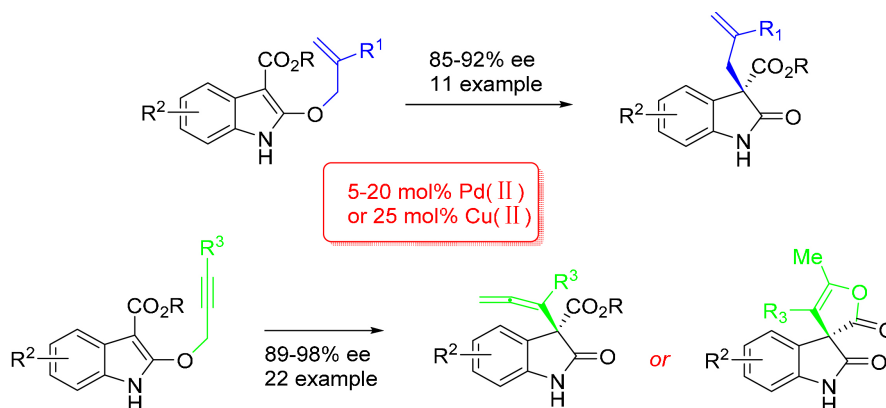


Figure 15. Catalytic asymmetric synthesis of indole  
图 15. 吲哚的催化不对称合成

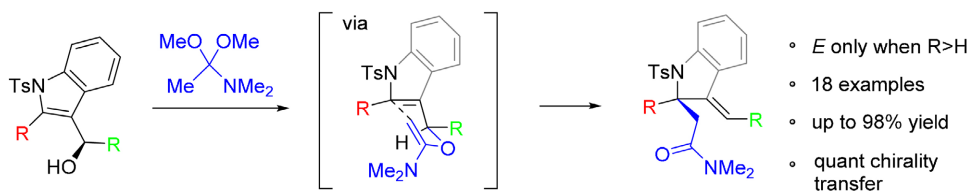
在本文中,高度对映选择性催化过程是描述为 Meerwein-Eschenmoser 和 Saucy-MarbetClaisen 使用 BINAP 或 *t*-BuPHOX 钯进行重排构建一系列含烯丙基或的氧吲哚的催化剂烯基取代的四元中心。机理论证牢固地确立了[3,3]-异位重排与离子或逐步过程的中间作用[50]。可以利用具有不同位置官能团的吲哚底物,从而允许所得到的氧化吲哚产物的进一步功能化。硅基 - 烯吲哚的串联反应提供了在一次操作中快速获得各种螺环吲哚的方法。总而言之,通过本文所述的催化转化使得结构丰富的手性吲哚是易于获得的。

### 3.3. 2,2-二取代吲哚的快速脱芳克莱森重排

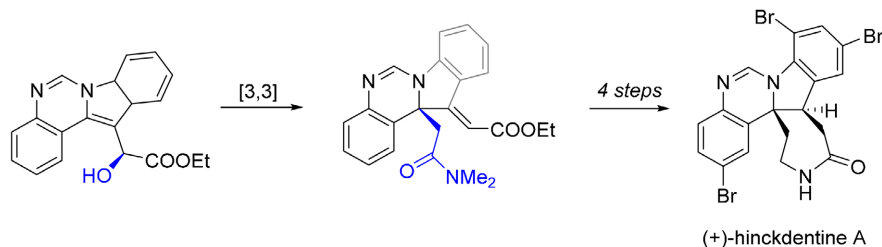
在有机化学重排当中,2,2-二取代二聚苯胺的构造一直是一个合成难题,没有任何通用的解决方案。所以,基于克莱森重排反应的发展历程,Viresh H.Rawal 研究团队报告了[51]一个有趣且便捷的方案,为3-吲哚醇的脱芳 Meerwein-Eschenmoser-claisen 重排,该方案可有效提供 2-取代和 2,2-二取代吲哚。所制备的这些多用途的介质对天然产物合成和药物化学是具有实用价值的。[3,3]异位重排的产率一般都很良好,并将 C3 -吲哚醇的手性高效度地转移到 C2 位置,从而为构建富集对映体的 2,2-二取代吲哚类化合物提供了可靠的方法途径。并通过海洋天然产物 hinkdentinea 的简洁和战略独特的全合成过程使得该方法的创新点得到了强而有力的证明,该合成方法具有脱芳香 Claisen 重排,烯炔产物的非对映控制氢化,使用 Vaska 配合物的一锅酰胺 - 肟转化以及区域选择性后期三溴化,涉及多方面多维度的化学热点(如图 16 所示)。

总而言之,该方案可有效提供 2-取代和 2,2-二取代吲哚,所制备的这些多用途的介质对天然产物合成和药物化学是具有重要意义的。该方案对相关的脱芳构化 claisen 重排的研究有望扩大,并与天然产物和生物医学相关的复杂分子中发现的复杂框架构建联系,在有机化学重排领域意义重大[52]。

## methodology



## application

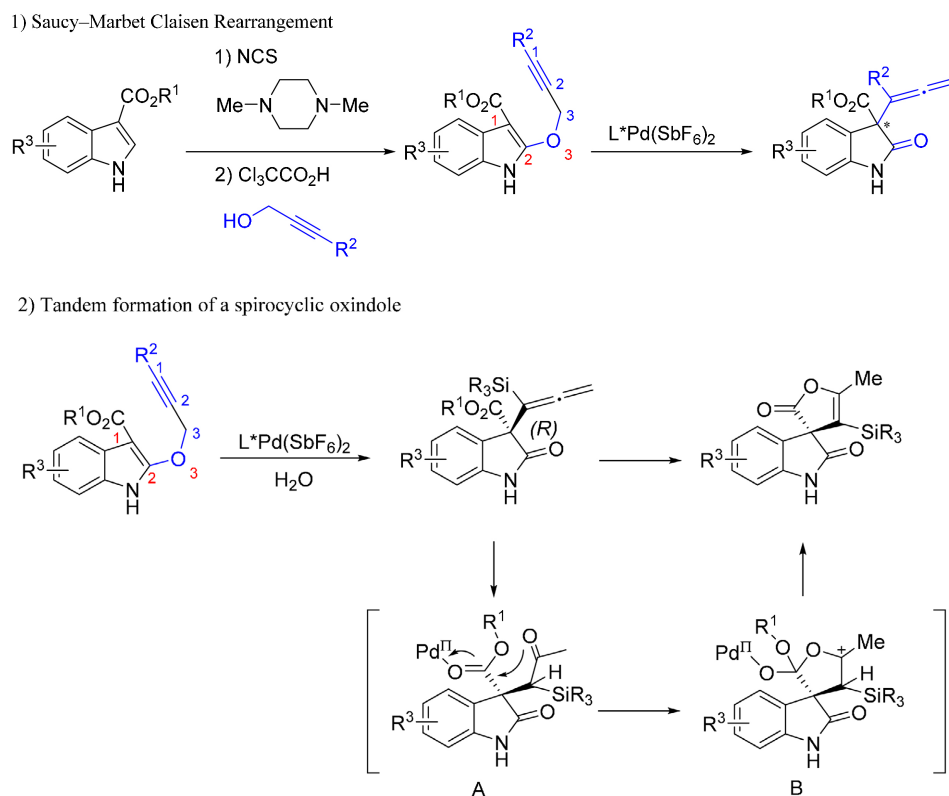


**Figure 16.** Rapid dearomatic Claisen rearrangement of 2, 2-disubstituted indole

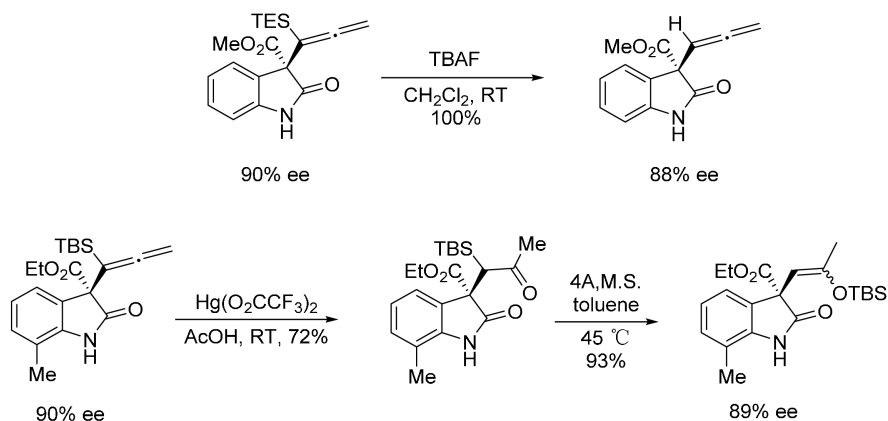
**图 16.** 2,2-二取代吲哚的快速脱芳克莱森重排

#### 4. 经由 Saucy-Marbet Claisen 重排下的脱芳构化反应

在不对称催化领域中, Marisa C. Kozlowski 课题组又首次提出<sup>[53]</sup>不对称催化 Saucy-Marbet Claisen 重排, 即丙炔醚转化为  $\beta$  取代的烯基羰基. 该反应通过串联重排生成两类含新形成的季碳中心的手性吲哚: 烯基化合物和螺环内酯(如图 17 式 1 所示).



## 3) Transformations of the allenyl oxindoles



**Figure 17.** Catalytic enantioselective Saucy-Marbet Claisen rearrangement

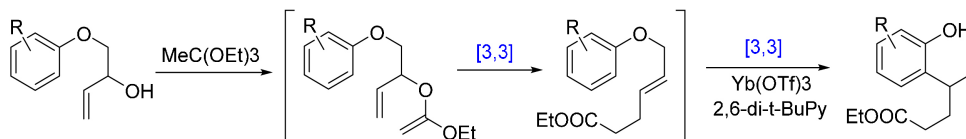
**图 17.** 催化对映选择性 Saucy-Marbet Claisen 重排

此外, Marisa C. Kozlowski 等人发现从 TBS 取代的炔中能分离出 A, 并且能环化成螺环内酯, 基于这一发现, 作者提出钪催化下的丙烯水合生成 A, 随后, 再进行钪催化环化(如图 17 式 2 所示)。

除了形成螺环内酯外, 研究还发现 Saucy-Marbet Claisen 重排的烯基产物是具有应用价值的底物。例如, 通过脱水很容易得到最简单的同源物, 它不能通过重排以高选择性直接获得。烯基产物也易于  $\text{Hg}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  水化产生  $\alpha$ -硅基酮, 并进一步诱导进行 Brook rearrangement 以产生硅基烯醇醚(如图 17 式 3 所示)。

## 5. 经由 Johnson-Claisen 重排下的脱芳构化反应

2023 年, Andrey A. Mikhaylov 课题组描述了具有多官能侧链的酚的一般合成方法[54]。它基于两个随后的[3,3]- $\sigma$  重排, 特别是约翰逊-克莱森重排和芳香族克莱森重排。通过步骤的分离和芳香族克莱森重排的有效催化剂的发现, 实现了反应顺序的促进。稀土金属三氟甲磺酸盐与 2,6-二叔丁基吡啶的组合获得了最佳性能。反应范围建立在 16 个实例上, 产率为 17%~80% (分两步)(如图 18 所示)。提出了相关爱尔兰-克莱森和埃申莫瑟克莱森/克莱森重排的合成等价物, 一系列修改后的改造证明了产品的进一步多功能性。

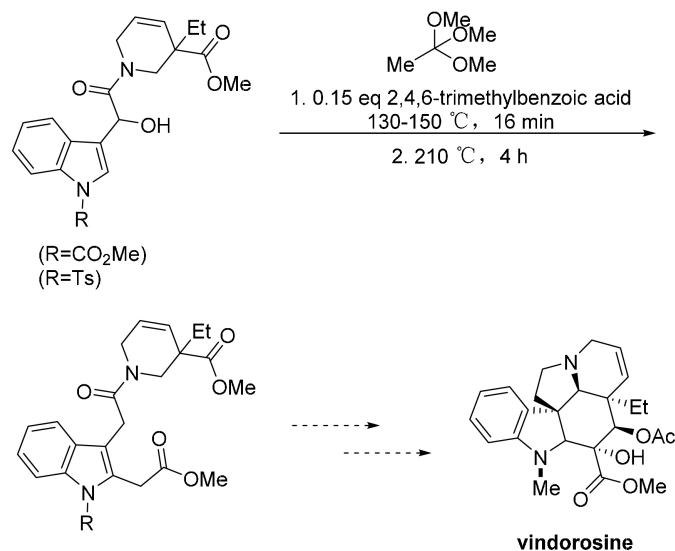


**Figure 18.** General method of synthesis of polyfunctional side-chain phenols

**图 18.** 多官能侧链的酚的一般合成方法

Raucher 小组也利用吡啶乙醇酸酯的 Johnson-Claisen 重排合成了生物碱 secodine 和 vindorosine [55] [56]。在合成 secodine 的过程中, 在该小组开发的典型条件下酰胺和正酯反应, 通过一锅 Claisen 重排/消除过程生成。丙烯酸酯的快速安装意味着只需要有限数量的转化(还原和去除保护基团)就可以得到所需的天然产物。按照类似的方式, 通过反应高级中间体和重排产物来尝试合成 vindorosine。尽管该反应的效率良好(65%~77%的收率), 但是无法得到所需的天然产物(如图 19 所示), 可见, 脱芳构化反应在天然

产物及其药物分子的合成当中是值得深入探索的。



**Figure 19.** Johnson-Claisen rearrangement of synthetic alkaloids

**图 19.** Johnson-Claisen 重排合成生物碱

## 6. 总结

Claisen 重排经过一个多世纪的发展，由最基础的重排机制衍生出许多重排变种，每一个变种都有着独特的反应特性。通过反应条件筛选、底物结构改变以及催化剂的选取来控制选择性进行 Claisen 重排。其中所经历的脱芳构化步骤也具有鲜明的特点，并且发展出了多样化的合成方式，比如利用各种不对称因素诱导制备具有光学活性的目标产物、过渡金属参与的脱芳构化反应等等。所得到的脱芳构化产物可用于功能性材料合成及转化，药物分子合成等，具有其广泛的工程医疗价值。近年来，化学工作者在脱芳构化反应方面进行了积极的探索，使得 Claisen 重排下的脱芳构化反应在底物适应性、反应收率及非对称选择性上都有了不错的进步。但由于脱芳构化反应所需条件的苛刻，使得反应的发展应用仍受到较多的限制，期待后来者进一步解决反应过程中存在的问题，提升脱芳构化反应的高附加值拓展应用，实现脱芳构化反应在生产生活中的实用价值。

## 参考文献

- [1] Claisen, L. (1912) Über Umlagerung von Phenol-allyl-athem in C-Allyl-phenole. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **45**, 3157-3166. <https://doi.org/10.1002/cber.19120450348>
- [2] Claisen, L. and Tietze, E. (1926) Über Wanderung des Allyls usw. *Liebigs Annalen der Chemie*, **449**, 81-101. <https://doi.org/10.1002/jlac.19264490106>
- [3] Cheng, Q. (2017) Natural-Product-Inspired Dearomatization of Nitrobenzofurans. *Chem*, **3**, 380-382. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2017.08.012>
- [4] Zheng, C. and You, S.L. (2021) Advances in Catalytic Asymmetric Dearomatization. *ACS Central Science*, **7**, 432-444. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01651>
- [5] Narayan, A.R.H., et al. (2019) Positioning-Group-Enabled Biocatalytic Oxidative Dearomatization. *ACS Central Science*, **6**, 1010-1016. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b00163>
- [6] Aleksiev, M. and Mancheño, O.G. (2023) Enantioselective Dearomatization Reactions of Heteroarenes by Anion-Binding Organocatalysis. *Chemical Communications*, **59**, 3360-3372. <https://doi.org/10.1039/D2CC07101K>
- [7] Massad, I. and Marek, I. (2021) Alkene Isomerization Revitalizes the Coates-Claisen Rearrangement. *Angewandte*

- Chemie International Edition*, **60**, 18509-18513. <https://doi.org/10.1002/anie.202105834>
- [8] Gao, H.J., Miao, Y.H., Sun, W.N., Zhao, R., Xiao, X., Hua, Y.Z., Mei, G.J., *et al.* (2023) Diversity-Oriented Catalytic Asymmetric Dearomatization of Indoles with o-Quinone Diimides. *Advanced Science*, **10**, Article ID: 2305101. <https://doi.org/10.1002/advs.202305101>
- [9] Wu, W.T., Zhang, L. and You, S.L. (2016) Catalytic Asymmetric Dearomatization (CADA) Reactions of Phenol and Aniline Derivatives. *Chemical Society Reviews*, **45**, 1570-1580. <https://doi.org/10.1039/C5CS00356C>
- [10] Hu, N., Jung, H., Zheng, Y., Lee, J., Zhang, L., Ullah, Z., Meggers, E., *et al.* (2018) Catalytic Asymmetric Dearomatization by Visible-Light-Activated [2+2] Photocycloaddition. *Angewandte Chemie International Edition*, **57**, 6242-6246. <https://doi.org/10.1002/anie.201802891>
- [11] Xia, Z.L., Xu-Xu, Q.F., Zheng, C. and You, S.L. (2020) Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Asymmetric Dearomatization Reactions. *Chemical Society Reviews*, **49**, 286-300. <https://doi.org/10.1039/C8CS00436F>
- [12] McAtee, R.C., Noten, E.A. and Stephenson, C.R. (2020) Arene dearomatization through a catalytic N-centered radical cascade reaction. *Nature Communications*, **11**, 2528-2536. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16369-4>
- [13] Peng, L., Xu, D., Yang, X., Tang, J., Feng, X., Zhang, S.L. and Yan, H. (2019) Organocatalytic Asymmetric One-Step Desymmetrizing Dearomatization Reaction of Indoles: Development and Bioactivity Evaluation. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 216-220. <https://doi.org/10.1002/anie.201811437>
- [14] Guang, J.M., *et al.* (2023) Catalytic Asymmetric Dearomatization of Phenols via Divergent Intermolecular (3 + 2) and Alkylation Reactions. *Nature Communications*, **14**, Article No. 5189. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40891-w>
- [15] Chen, P.F., Zhou, B., Wu, P., Wang, B. and Ye, L.W. (2021) Brønsted Acid Catalyzed Dearomatization by Intramolecular Hydroalkoxylation/Claisen Rearrangement: Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Spirolactams. *Angewandte Chemie International Edition*, **60**, 27164-27170. <https://doi.org/10.1002/anie.202113464>
- [16] Davison, N., Quirk, J.A., Tuna, F., Collison, D., McMullin, C.L., Michaels, H., Lu, E., *et al.* (2023) A Room-Temperature-Stable Electride and Its Reactivity: Reductive Benzene/Pyridine Couplings and Solvent-Free Birch Reductions. *Chem*, **9**, 576-591. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2022.11.006>
- [17] Southgate, E.H., Holycross, D.R. and Sarlah, D. (2017) Total Synthesis of Lycoricidine and Narciclasine by Chemical Dearomatization of Bromobenzene. *Angewandte Chemie International Edition*, **56**, 15049-15052. <https://doi.org/10.1002/anie.201709712>
- [18] Ghavre, M., Froese, J., Pour, M. and Hudlicky, T. (2016) Synthesis of Amaryllidaceae Constituents and Unnatural Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition*, **55**, 5642-5691. <https://doi.org/10.1002/anie.201508227>
- [19] Kornienko, A. and Evidente, A. (2008) Chemistry, Biology, and Medicinal Potential of Narciclasine and Its Congeners. *Chemical Reviews*, **108**, 1982-2014. <https://doi.org/10.1021/cr078198u>
- [20] Elango, S. and Yan, T.H. (2002) A Short Synthesis of (+)-Narciclasine via a Strategy Derived from Stereocontrolled Epoxide Formation and SnCl<sub>4</sub>-Catalyzed Arene-Epoxy Coupling. *The Journal of Organic Chemistry*, **67**, 6954-6959. <https://doi.org/10.1021/jo020155k>
- [21] Feng, S., *et al.* (2014) Organocatalytic Asymmetric Arylative Dearomatization of 2,3-Disubstituted Indoles Enabled by Tandem Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, **53**, 1-5. <https://doi.org/10.1002/anie.201408551>
- [22] Kuznetsov, D.M., Mukhina, O.A. and Kutateladze, A.G. (2016) Photoassisted Synthesis of Complex Molecular Architectures: Dearomatization of Benzenoid Arenes with Aza-o-xylylenes via an Unprecedented [2+4] Reaction Topology. *Angewandte Chemie International Edition*, **55**, 6988-6991. <https://doi.org/10.1002/anie.201602288>
- [23] Reed, J.H., Donets, P.A., Miaskiewicz, S. and Cramer, N. (2019) A 1,3,2-Diazaphospholene-Catalyzed Reductive Claisen Rearrangement. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 8893-8897. <https://doi.org/10.1002/anie.201904411>
- [24] Maulide, N., *et al.* (2018) Unusual Mechanisms in Claisen Rearrangements: An Ionic Fragmentation Leading to a Meta-Selective Rearrangement. *Chemical Science*, **9**, 4124-4131. <https://doi.org/10.1039/C7SC04736C>
- [25] Mertl, D., *et al.* (2005) Alkyl Aluminum Halide Promoted Intramolecular Cyclization of  $\omega$ -Allyl-cycloalk-2-enones: Access to Bridged Bi- and Tricyclic Compounds. *Angewandte Chemie International Edition*, **44**, 99-10. <https://doi.org/10.1002/anie.200461207>
- [26] Lovchik, M.A., Goetze, A. and Fráter, G. (2006) Stereoselective Synthesis of Cyclohexa-2,4-Dien-1-Ones and Cyclohex-2-en-1-ones from Phenols. *Tetrahedron Asymmetry*, **17**, 1693-1699. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.06.017>
- [27] Yadav, G.D. and Lande, S.V. (2005) Claisen Rearrangement with a Novel Solid Superacid UDCaT-5: Atom Economical and Selective Conversion of Allyl-4-Methoxyphenyl Ether into 2-allyl-4-methoxyphenol. *Microporous and Mesoporous Materials*, **83**, 357-364. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2005.05.002>
- [28] Chou, C.-M., *et al.* (2019) Functionalized Allyl Aryl Ethers Synthesis from Benzoic Acids Using Dearomatization and Decarboxylative Allylation Approach. *The Journal of Organic Chemistry*, **84**, 653-665.

- <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02487>
- [29] Chen, K., Kang, Q.K., Li, Y., Wu, W.Q., Zhu, H. and Shi, H. (2022) Catalytic Amination of Phenols with Amines. *Journal of the American Chemical Society*, **144**, 1144-1151. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c12622>
- [30] Malarz, J., Yudina, Y.V. and Stojakowska, A. (2023) Hairy Root Cultures as a Source of Phenolic Antioxidants: Simple Phenolics, Phenolic Acids, Phenylethanoids, and Hydroxycinnamates. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 6920. <https://doi.org/10.3390/ijms24086920>
- [31] Qiu, Z. and Li, C.J. (2020) Transformations of Less-Activated Phenols and Phenol Derivatives via C-O Cleavage. *Chemical Reviews*, **120**, 10454-10515. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00088>
- [32] Shi, F.Q., Li, X., Xia, Y., Zhang, L. and Yu, Z.X. (2007) DFT Study of the Mechanisms of in Water Au(I)-Catalyzed Tandem [3,3]-Rearrangement/Nazarov Reaction/[1,2]-Hydrogen Shift of Enynyl Acetates: A Proton-Transport Catalysis Strategy in the Water-Catalyzed [1,2]-Hydrogen Shift. *Journal of the American Chemical Society*, **129**, 15503-15512. <https://doi.org/10.1021/ja071070+>
- [33] Blackmond, D.G., Armstrong, A., Coombe, V. and Wells, A. (2007) Water in Organocatalytic Processes: Debunking the Myths. *Angewandte Chemie International Edition*, **46**, 3798-3800. <https://doi.org/10.1002/anie.200604952>
- [34] Kobayashi, S., *et al.* (2006) Ag(I)-Catalyzed Michael Additions of  $\beta$ -Ketoesters to Nitroalkenes in Water: Remarkable Effect of Water as a Reaction Medium on Reaction Rates. *Synlett*, **9**, 1410-1412. <https://doi.org/10.1055/s-2006-939709>
- [35] Peruzzi, M.T., Lee, S.J. and Gagné, M.R. (2017) Gold(I) Catalyzed Dearomative Claisen Rearrangement of Allyl, Allenyl Methyl, and Propargyl Aryl Ethers. *Organic Letters*, **19**, 6256-6259. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03306>
- [36] Obradors, C. and Echavarren, A.M. (2014) Gold-Catalyzed Rearrangements and Beyond. *Accounts of Chemical Research*, **47**, 902-912. <https://doi.org/10.1021/ar400174p>
- [37] Sherry, B.D. and Toste, F.D. (2004) Gold(I)-Catalyzed Propargyl Claisen Rearrangement. *Journal of the American Chemical Society*, **126**, 15978-15979. <https://doi.org/10.1021/ja044602k>
- [38] Muñoz, M.P. (2012) Transition Metal-Catalysed Intermolecular Reaction of Allenes with Oxygen Nucleophiles: A Perspective. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **10**, 3584-3594. <https://doi.org/10.1039/c2ob07128b>
- [39] Widenhoefer, R.A., *et al.* (2009) Gold(I)-Catalyzed Hydration of Allenes. *Tetrahedron*, **65**, 1794-1798. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.10.113>
- [40] Wei, X., Liang, X., Li, Y., Liu, Q., Liu, X., Zhou, Y. and Liu, H. (2021) I<sub>2</sub>-Induced Cascade Cyclization and Dearomatization of Indoles for the Highly Efficient Synthesis of Iodinated and Vinylic Spiroindolenines. *Green Chemistry*, **23**, 9165-9171. <https://doi.org/10.1039/D1GC02713A>
- [41] Camp, J.E., Craig, D., Funai, K. and White, A.J. (2011) Decarboxylative Claisen Rearrangement Reactions: Synthesis and Reactivity of Alkylidene-Substituted Indolines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **9**, 7904-7912. <https://doi.org/10.1039/c1ob06212c>
- [42] Buechi, G. and Vogel, D.E. (1983) Preparation and Rearrangement of Trans-3-(allyloxy)acrylic Acids: A Claisen Sequence that Avoids Mercury Catalysis. *The Journal of Organic Chemistry*, **48**, 5406-5408. <https://doi.org/10.1021/jo00174a064>
- [43] Ogura, A., *et al.* (2023) Synthesis of Indoles via Sigmatropic Rearrangements and Olefin Isomerization. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **365**, 1-9.
- [44] Abe, T., Kosaka, Y., Asano, M., Harasawa, N., Mishina, A., Nagasue, M., Yamada, K., *et al.* (2019) Direct C4-Benzylation of Indoles via Tandem Benzyl Claisen/Cope Rearrangements. *Organic Letters*, **21**, 826-829. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b04120>
- [45] Li, H., Hughes, R.P. and Wu, J. (2014) Dearomative Indole (3 + 2) Cycloaddition Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, **136**, 6288-6296. <https://doi.org/10.1021/ja412435b>
- [46] Linton, E.C. and Kozlowski, M.C. (2008) Catalytic Enantioselective Meerwein-Eschenmoser Claisen Rearrangement: Asymmetric Synthesis of Allyl Oxindoles. *Journal of the American Chemical Society*, **130**, 16162-16163. <https://doi.org/10.1021/ja807026z>
- [47] Booker-Milburn, K.I., Fedouloff, M., Paknoham, S.J., Strachan, J.B., Melville, J.L. and Voyle, M. (2000) A New Claisen Sequence for the Synthesis of 3-Substituted-2-oxindoles. *Tetrahedron Letters*, **41**, 4657-4661. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)00649-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00649-3)
- [48] Watson, M.P., Overman, L.E. and Bergman, R.G. (2007) Kinetic and Computational Analysis of the Palladium(II)-Catalyzed Asymmetric Allylic Trichloroacetimidate Rearrangement: Development of a Model for Enantioselectivity. *Journal of the American Chemical Society*, **129**, 5031-5044. <https://doi.org/10.1021/ja0676962>
- [49] Cao, T., Linton, E.C., Deitch, J., Berritt, S. and Kozlowski, M.C. (2012) Copper(II)- and Palladium(II)-Catalyzed Enantioselective Claisen Rearrangement of Allyloxy- and Propargyloxy-Indoles to Quaternary Oxindoles and Spiro

- cyclic Lactones. *The Journal of Organic Chemistry*, **77**, 11034-11055. <https://doi.org/10.1021/jo302039n>
- [50] Ogasawara, M., Ikeda, H., Nagano, T. and Hayashi, T. (2001) Palladium-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Allenes: A Synergistic Effect of Dibenzalacetone on High Enantioselectivity. *Journal of the American Chemical Society*, **123**, 2089-2090. <https://doi.org/10.1021/ja005921o>
- [51] Baidilov, D., Elkin, P.K., Athe, S. and Rawal, V.H. (2023) Rapid Access to 2,2-Disubstituted Indolines via Dearomative Indolic Claisen Rearrangement: Concise, Enantioselective Total Synthesis of (+)-Hinckentine A. *Journal of the American Chemical Society*, **145**, 14831-14838. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c03611>
- [52] Zhou, W., Zhou, T., Tian, M., Jiang, Y., Yang, J., Lei, S., Zhang, M., *et al.* (2021) Asymmetric Total Syntheses of Schizogyane Alkaloids. *Journal of the American Chemical Society*, **143**, 19975-19982. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c10279>
- [53] Cao, T., Deitch, J., Linton, E.C. and Kozlowski, M.C. (2012) Asymmetric Synthesis of Allenyl Oxindoles and Spirooxindoles by a Catalytic Enantioselective Saucy-Marbet Claisen Rearrangement. *Angewandte Chemie International Edition*, **51**, 2448-2451. <https://doi.org/10.1002/anie.201107417>
- [54] Ikonnikova, V.A., Zhigileva, E.A., Al Mufti, A.M., Solyev, P.N., Baranov, M.S. and Mikhaylov, A.A. (2023) Merging Johnson-Claisen and Aromatic Claisen [3,3]-Sigmatropic Rearrangements: Ytterbium Triflate/2,6-Di-tert-butylpyridine Catalytic System. *The Journal of Organic Chemistry*, **88**, 9737-9749. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00368>
- [55] Raucher, S., Macdonald, J.E. and Lawrence, R.F. (1981) Indole Alkaloidsynthesis via Claisenrearrangement. Total Synthesis of Secodine. *Journal of the American Chemical Society*, **103**, 2419-2421. <https://doi.org/10.1021/ja00399a053>
- [56] Raucher, S. and Klein, P. (1986) Synthesis via Sigmatropic Rearrangements. 10. Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Claisen Ortho Ester Rearrangement. An Approach for the Synthesis of Vindorosine. *The Journal of Organic Chemistry*, **51**, 123-130. <https://doi.org/10.1021/jo00352a001>