

# 炔丙基克莱森重排的研究进展

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: 2025年8月27日; 录用日期: 2025年11月28日; 发布日期: 2025年12月10日

## 摘要

炔丙基克莱森重排是有机合成领域的经典反应方法, 其核心机制是炔丙基乙烯基醚通过[3,3]- $\sigma$ 迁移重排反应, 制备官能化联烯。在实践中, 若选用结构合适的炔丙基乙烯基醚作为起始原料, 并与之匹配精准调控的反应条件, 可推动新型多米诺反应方法学的进一步开发。在该类方法学体系中, 联烯并非最终产物, 而是作为关键活性中间体, 支撑合成多种重要类别有机化合物的高效合成。

## 关键词

联烯, 炔丙基乙烯基醚, 克莱森重排

# Research Progress on the Propargyl Claisen Rearrangement

Zebin Li

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

Received: August 27, 2025; accepted: November 28, 2025; published: December 10, 2025

## Abstract

The propargyl Claisen rearrangement is a well-known type of reaction method in organic synthesis, whose core lies in the preparation of functionalized allenes through the [3,3]-sigmatropic rearrangement of propargyl vinyl ethers. In practice, if structurally appropriate propargyl vinyl ethers are selected as starting materials and combined with matching reaction conditions, it can further promote the development of novel domino reaction methodologies. In such methodological systems, allenes are not the final products but serve as key intermediates to support the synthesis of a wide range of important classes of organic compounds.

## Keywords

Allene, Propargyl Vinyl Ethers, Claisen Rearrangement

Copyright © 2025 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/>

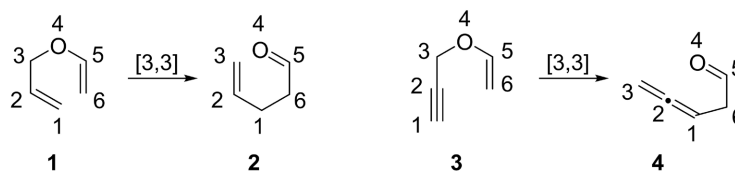


Open Access

## 1. 引言

克莱森重排反应因其高效成键能力与优秀的可调控性，是有机合成领域当中构建碳-碳键的经典策略之一。经典克莱森重排反应可被描述为烯丙基乙烯基醚(1)通过[3,3]- $\sigma$  重排转化为  $\gamma,\delta$ -不饱和羰基化合物(2)(图 1)[1]。在此基础之上，涉及乙烯基的官能团化，或引入芳基，或杂原子(比如氮、硫、氯等)，抑或是炔丙基等衍生出许多克莱森重排反应变体[2] [3]，其广泛的应用价值已引发学界的持续关注。

现有研究中，有多篇综述系统梳理了该反应的发展历程等[4]-[6]。但多数综述仅将炔丙基克莱森重排反应作为次要内容简单提及，聚焦于含炔键的初始步骤，未深入挖掘其在合成复杂分子中的潜力。自 Claisen 首次报道克莱森重排反应后，近五十年间，学界普遍认为三键无法参与此类[3,3]- $\sigma$  迁移重排反应——因炔丙基芳基醚在相同的反应条件下，未能表现出如同烯丙基芳基醚一样的重排活性，研究者推测：三键的几何结构无法参与该反应之中。这一认知直到 20 世纪 60 年代初才被打破，Thyagarajan 等首次报道了有关炔丙基芳基醚重排的成功案例[7]，为炔丙基重排的研究奠定基础。



**Figure 1.** Allyl Vinyl rearrangement and Propargyl Vinyl rearrangement  
**图 1.** 烯丙基乙烯基重排与炔丙基乙烯基重排的对比

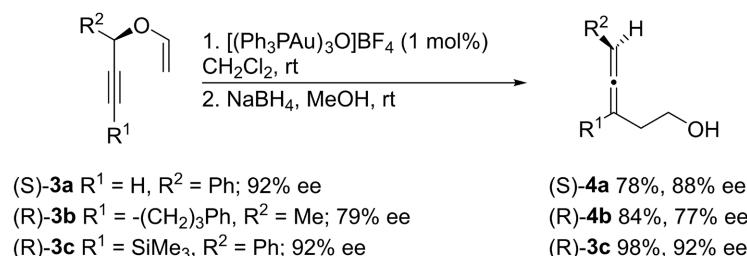
1965 年，Black 和 Landor 首次报道了脂肪族炔丙基克莱森重排反应[8]，该反应以炔丙基乙烯基醚(3)为底物，通过[3,3]- $\sigma$  重排，自此成为获得功能化联烯(4)的标准方法(图 1)。尽管联烯本身就是一类具有独特反应活性的有机物[9]，但在许多情况下，联烯是优良的活性中间体，通过后续转化构建复杂分子。值得注意的是：此类反应中通常无需分离联烯中间体，而是通过以炔丙基克莱森重排为起始步骤，通过多米诺连续反应直接生成目标产物，显著提高合成效率。

本综述聚焦炔丙基的克莱森重排，重点阐述以炔丙基乙烯基醚(或炔丙基醇前体)为原料，结合不同的反应条件，帮助理解和开发有机合成化学中的新方法，为设计具有显著应用价值的多样性导向的新的级联反应提供理论依据。本综述将着重突出炔丙基[3,3]- $\sigma$  迁移重排反应的开创性研究及现代研究进展，而非全面覆盖所有相关报道。

据报道，传统炔丙基克莱森重排反应需要高温条件，且依赖高沸点试剂，反应条件苛刻，限制了其在敏感官能团分子合成中的应用。在过去十年间，该领域涌现出了两项里程碑式的突破：由过渡金属催化的重排以及微波诱导的炔丙基乙烯基醚的重排反应。其中，Toste 及其同事的开创性研究尤为关键——他们首个实现室温下炔丙基乙烯基醚的克莱森重排(图 2)[10]。尽管本综述涵盖的大多数实例仍依赖高温条件，但不难发现，近年来的文献中存在一种明确的趋势，即采用了更温和的反应条件，包括使用金属催化或用实验室微波设备替代传统加热方式有效拓展反应适用的范围。

需要说明的是，尽管多年来人们使用不同的名称来指代这一过程(例如：“炔属克莱森重排”、“Saucy-Marbet 重排”等)，为统一表述，在本综述中，无论乙烯基部分存在何种取代基(如烷基、芳基或其他官

能团等), 凡以炔丙基乙烯基醚为底物, 通过[3,3]- $\sigma$  重排转化为功能化联烯的过程, 均使用“炔丙基克莱森重排”这一术语。此外, 炔丙基芳基醚的重排反应或氮杂及硫杂克莱森重排反应因相关实例有限, 且与本综述的核心关联度较低, 将不纳入本文讨论范围, 相关内容可参考其他有关克莱森重排的综合性综述。

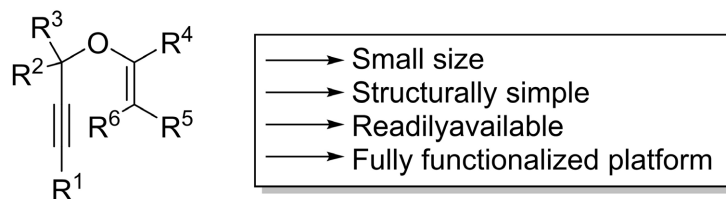


**Figure 2.** Au(I)-catalysed propargyl Claisen rearrangement

**图 2.** Au(I)-催化的炔丙基克莱森重排

## 2. 炔丙基乙烯基醚的合成

炔丙基克莱森重排反应的有效开展, 依赖于起始原料的便捷获取。而对该反应的研究, 凸显了如何能方便快捷获取其起始原料这一问题变得至关重要。炔丙基乙烯基醚(propargyl vinyl ethers, 缩写: PVEs)是一类独特的化合物, 具有尺寸小、结构简单、易于获取且官能团化潜力丰富的特点(图 3)。其化学反应活性不仅在于炔丙基片段进行的[3,3]- $\sigma$  迁移重排(图 1), 还可凭借 PVEs 分子中存在独立官能团(如: 醚键, 取代乙烯基等)的反应性设计多条合成策略, 为构建复杂分子提供选择。与其他任何[3,3]- $\sigma$  迁移重排一样, 炔丙基克莱森重排在热力学控制下进行, 该反应具有不可逆性——迄今为止, 从未观察到联烯底物发生克莱森重排的逆反应案例, 这一特性确保反应可向生成羰基化合物方向推进。

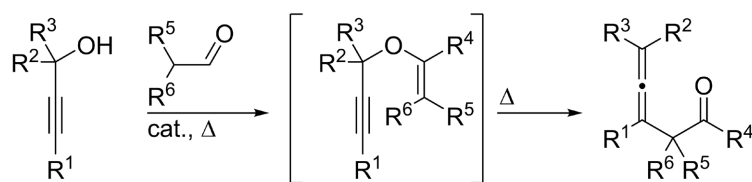


**Figure 3.** Propargyl vinyl ethers (PVEs): versatile synthetic platforms

**图 3.** 炔丙基乙烯基醚(PVEs): 多功能合成平台

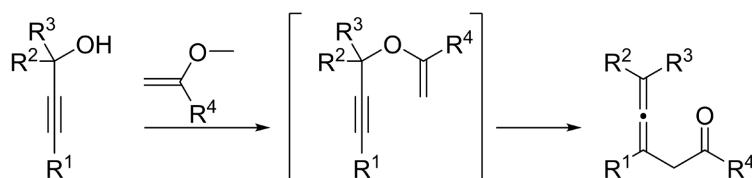
本综述中另一个值得关注的方面是, PVEs 的取代程度和取代基的电子效应会对反应结果产生重大影响。尽管尚未对炔丙基底物不同取代基的影响开展系统性研究, 但自 1965 年 Black 和 Landor 的开创性工作以来, 一个反复被验证的结论是: PVEs 中取代基数量的增加, 可显著降低反应的活化温度并提升重排效率[8], 这表明就反应过程中反应能量需求和依赖角度分析, 过渡态中的空间位阻并非是该反应最关键的因素。另一方面, 由于炔丙基克莱森重排与烯丙基乙烯基醚的克莱森重排在反应类型(均为[3,3]- $\sigma$  迁移重排)存在一定关联性, 位于碳骨架不同位置的吸电子或给电子取代基所产生的诱导效应或共轭效应, 预计与研究较为深入的烯丙基乙烯基醚的克莱森重排中所观察到的效应相似[4]。

炔丙基克莱森重排反应的发展速度, 在很大程度上取决于底物 PVEs 合成方法的便捷性和高效性。基于这一事实, 我们现将从历史角度介绍 PVEs 合成的主要进展(图 4~8), 并列举相关实例, 说明不同的研究方向对 PVEs 及其衍生的联烯产物的应用策略。



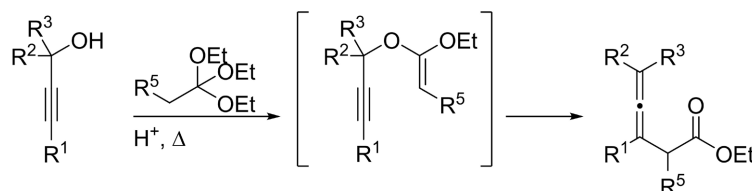
**Figure 4.** Synthesis from propargyl alcohol and aldehydes

**图 4.** 由炔丙醇与醛合成的反应



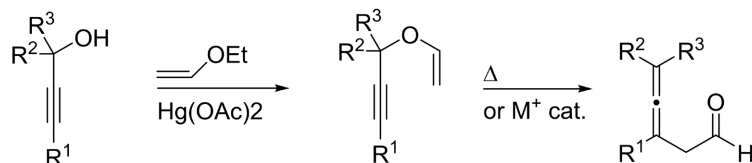
**Figure 5.** Synthesis from propargyl alcohol and isopropenyl ethers

**图 5.** 由炔丙醇与异丙烯醚合成的反应



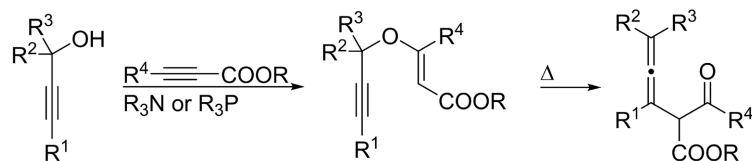
**Figure 6.** Synthesis from propargyl alcohols and orthoesters

**图 6.** 由炔丙醇与原酸酯合成的反应



**Figure 7.** Synthesis from propargyl alcohols and ethyl vinyl ether

**图 7.** 由炔丙醇与乙基乙烯基醚合成



**Figure 8.** Synthesis from propargyl alcohols and conjugated alkynoates

**图 8.** 由炔丙醇与共轭炔酸酯合成

## 2.1. 由炔丙醇与醛合成

Black 和 Landor 在首篇关于 PVEs 进行克莱森重排的报道中, 同步提出 PVEs 的合成方法[8]: 以炔丙醇与醛为原料, 在三氯化硼和三甲胺的作用下, 制备出目标 PVEs; 对于取代程度较低的实例, 则使用  $\alpha$ -氯代烷基醚作为反应前体。随后, 将 PVEs (或前体) 在  $140^{\circ}\text{C}\sim 250^{\circ}\text{C}$  的温度范围内加热, 可生成相应的联烯醛 (图 4)。尽管反应条件相对苛刻, 但有力地证明了炔丙基体系参与克莱森重排的可行性。近年来, 该方法经过细微调整后, 仍被用于通过炔丙基克莱森重排制备联烯, 为传统方法的现代化应用提供理论支撑。

## 2.2. 由炔丙醇与异丙烯醚合成

使用异丙烯醚与炔丙醇在酸催化下反应, 以较高收率获得  $\beta$ -酮联烯, 该反应被称为“Saucy-Marbet 重排”(图 5, 其中  $R^4 = \text{Me}$ ) [11]。使用异丙烯醚的目的是生成乙烯基片段具有取代基的 PVEs, 该化合物经重排后生成的是联烯酮, 而非联烯醛。此外, 这些联烯酮在碱的作用下易发生异构化, 转化为共轭二烯酮, 后者是生产香料、香精、药物及其他精细化学品的重要中间体。目前, 针对该反应在挥发性有机溶剂中酸催化的工艺特点, 已有研究致力于优化其在工业中的应用条件, 旨在提升反应的绿色性与经济性[12]。

## 2.3. 由炔丙醇与原酸酯合成

在 Johnson-Claisen 重排基础之上, Crandall 和 Tindell 发表了一篇类似的报道, 描述了由炔丙醇合成  $\beta$ -联烯酯的方法(图 6) [13]: 即使用易获取合适的炔丙醇作为起始原料、过量 4 至 7 倍的原乙酸三乙酯和催化量的丙酸混合, 加热并通过蒸馏除去乙醇, 即可通过[3,3]- $\sigma$  迁移重排生成功能化联烯。该方法具有两大优势: 一是对炔丙醇的取代模式具有更高的耐受性; 二是与联烯醛相比, 联烯酯的稳定性更高, 反应过程不易发生副反应, 最终转化为更高的产物收率, 还可实现较高的对映体过量(ee)值。需要注意的是, 在此反应条件下, PVEs 无法被分离, PVEs 仅作为的中间体参与整个转化过程中。

## 2.4. 由炔丙醇与乙基乙烯基醚合成

在部分合成需求中, 某一研究方向可能需要使用既具有乙烯基片段无取代( $R^4 = R^5 = R^6 = \text{H}$ , 图 3)又可分离的 PVEs。在大多数情况下, 当 PVEs 分子中  $R^1$  和  $R^2$  或  $R^3$  不为氢时, 此时引入乙烯基官能团的最佳策略是在乙酸汞(II)作用下, 使用乙基乙烯基醚与炔丙醇进行反应(图 7) [14] [15], 制备目标 PVEs。这类底物经过[3,3]- $\sigma$  迁移重排后, 可得到在  $\alpha$  位无取代基的联烯醛, 为后续的官能团化提供了活性位点。

## 2.5. 由炔丙醇与共轭炔酸酯合成

具有取代乙烯基官能团的可分离 PVEs, 可通过三烷基胺或三烷基膦催化炔丙醇与共轭炔酸酯的加成反应制得(图 8), 此时  $R^6 = \text{H}$ (图 3) [16]-[18]。此外, 当  $R^1 = \text{CO}_2\text{R}$  时, 具有这类乙烯基取代模式的 PVEs 也能通过丙炔酸烷基酯与醛直接反应获得[19], 进一步丰富底物合成路径。

催化剂选择对反应有显著影响: 当使用末端丙炔酸烷基酯时, 三乙胺似乎是该反应最便捷的催化剂, 在室温下即可在短时间内以高收率获得 PVEs 此时  $R^4 = \text{H}$ , 图 3)。但体系对底物适用性有限——除带有吸电子基团的叔醇外, 大多数叔醇收率有限。当使用内炔酸酯时, 因胺类亲核性不足, 必须使用三烷基膦, 否则无法引发反应。该方法是目前合成 PVEs 分子中使用最频繁的方法之一。这些底物经过[3,3]- $\sigma$  迁移重排后, 会生成在  $\alpha$  位带有酯基的联烯醛或联烯酮, 可进一步转化为杂环、天然产物等复杂结构分子。

表 1 总结并对比了合成炔丙基克莱森重排关键中间体——PVEs 的主要策略。通过对反应条件、底物特点及优缺点的分析, 我们可以清晰地看到该领域的发展脉络与未来挑战。从历史发展来看, 早期方法(如路线 1、2)通常依赖于高温, 条件苛刻且底物范围受限, 但其开创性工作奠定了反应的基础。Johnson-Claisen 重排(路线 3)的出现是一个重要飞跃, 它实现了优异的对映选择性和更稳定的产物, 但其 PVEs 中间体不可分离的特性制约了其在多米诺反应中的应用。而近代发展出的方法(如路线 5)则在反应条件温和(室温)和中间体可操作性(PVEs 可分离)方面取得了最佳平衡, 使其成为当前发展多米诺反应最为理想的策略之一。

然而, 目前的合成方法仍存在明显局限。例如, 路线 4 醋酸汞的使用具有严重的毒性和环境问题, 路线 5 对叔醇底物的兼容性普遍较差。因此, 未来研究仍需探索开发更绿色、高效、兼容性更好的 PVEs 合成新策略, 例如探索无重金属催化剂或新型活化模式等, 以进一步推动炔丙基克莱森重排在有机合成中的广泛应用。

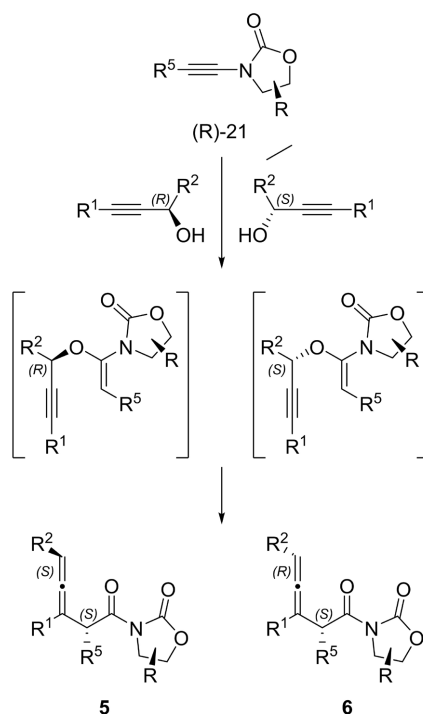


**Table 1.** Comparison of major synthetic methods for Propargyl Vinyl Ether**表 1.** 炔丙基乙烯基醚主要合成方法的比较

路线	合成方法	底物特点	反应条件	优点	缺点	典型应用
1	炔丙醇 + 醛	需 $\alpha$ 位无 H/取代基丰富	140°C~250°C, Lewis 酸催化	直接得到联烯醛	高温, 底物局限	早期模型反应
2	炔丙醇 + 异丙烯醚	生成 $\beta$ -酮联烯	酸催化, 常温或加热	高产率, 易异构化为二烯酮	需酸性条件, 副反应多	Saucy-Marbet 重排
3	炔丙醇 + 原酸酯	适用范围广, 可手性控制	加热, 催化量丙酸	高对映选择性, 产物稳定	PVEs 不可分离	Johnson-Claisen 重排
4	炔丙醇 + 乙基乙烯基醚	生成无取代联烯醛	Hg(OAc) <sub>2</sub> 催化, 条件温和	提供 $\alpha$ -位官能化位点	汞毒性大	官能化联烯醛合成
5	炔丙醇 + 共轭炔酸酯	可分离 PVEs, 乙烯基有取代基	室温, 胺或膦催化	条件温和, 底物多样	叔醇反应性差	现代多米诺反应前体

## 2.6. 不对称合成策略

为了实现高对映选择性的炔丙基克莱森重排, 对反应的手性控制策略进行了诸多探索。Hsung 团队报道了以手性亚胺炔(ynamide)为手性辅助试剂的 PVEs 不对称合成方法(图 9) [20]: 在酸催化条件下, 手性亚胺炔与炔丙醇通过亲核加成-消除反应原位生成具有手性特征的 PVEs 中间体。该反应需在密封管中于 100°C 加热 24~48 小时, 手性亚胺炔分子中的手性中心可通过化学键作用精准控制 PVEs 中间体的立体构型, 确保后续炔丙基克莱森重排时, 手性能够高效传递至联烯产物(如联烯酰胺)中。尽管此过程中生成的 PVEs 因反应条件限制无法直接分离, 但手性辅助试剂的引入成功实现了“PVEs 不对称合成-立体选择性重排”的连续过程, 为手性联烯的制备提供了高效路径。

**Figure 9.** Stereoselective propargyl Claisen rearrangement using chiral ynamides**图 9.** 利用手性亚胺炔实现的立体选择性炔丙基克莱森重排

再者,如前文所述,是以手性炔丙醇为前体的 Johnson-Claisen 重排[13],也是重要的 PVEs 不对称合成策略。当选用手性取代炔丙醇作为起始原料时,其分子中固有的手性中心可在与原酸酯(如原乙酸三乙酯)的反应中,通过亲核取代过程将手性传递至生成的 PVEs 中间体。

此外,近期发展的整合活化策略——格氏试剂加成引发的串联克莱森重排,也为在温和条件下实现高立体选择性的重排提供了新思路[21]。

### 3. 炔丙基克莱森重排的实现方式

联烯是一类具有独特线性共轭结构的有机物,在许多情况下,不仅自身具有丰富的活性位点,还是合成其他各类官能团的优良中间体。本节将系统阐述实现炔丙基克莱森重排,以合成功能化联烯的三种主要策略:热诱导重排、金属催化重排与微波促进重排。

#### 3.1. 热诱导重排

热诱导是实现炔丙基克莱森重排最传统和直接的方法。其本质是一个协同的、经过环状过渡态的 3,3- $\sigma$  迁移反应,通常需要在高温(往往>140℃)下进行,以克服较高的反应能垒[8]。如表 1 所述,早期开发的 PVEs 合成方法均依赖热诱导来实现从炔丙基乙烯基醚到功能化联烯的转化。

然而,这种经典的热诱导策略存在明显的局限性。首先,高温条件限制了该方法在含有对热敏感官能团的复杂分子中的应用。其次,其反应选择性单一,通常仅能生成联烯产物,难以通过条件调控实现多样化的化学选择性转化。再者,高温条件难以实现对反应立体选择性的有效控制。这些固有的缺陷促使化学家们致力于开发更加温和、高效且精准的催化策略,以突破了热诱导反应的限制,拓展炔丙基克莱森重排在合成化学中的应用边界。

#### 3.2. 金属催化重排

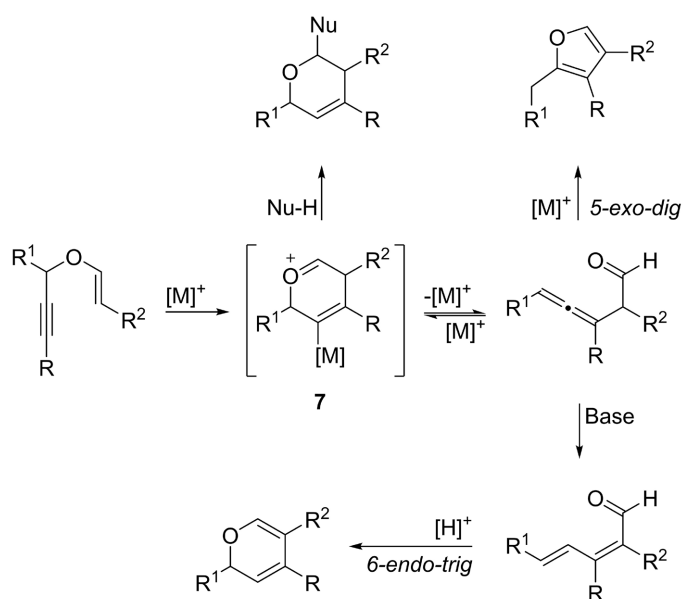


Figure 10. Metal-catalysed rearrangements of PVEs

图 10. 金属催化的炔丙基乙烯基醚重排

尽管热诱导重排奠定了基础,但其固有的局限性(如条件苛刻、选择性单一)严重限制了合成潜力。随着金属催化剂的开发,这一难题迎刃而解,使得炔丙基克莱森重排得以在温和甚至室温条件下进行,并

实现了对反应选择性的精准调控[22]。其核心在于金属催化剂(如 Au(I))对炔烃单元的  $\pi$ -活化,促使反应经由一个环状氧鎓离子中间体(7)进行[10]。这一分步机理打破了协同周环反应的选择性限制,为开发多样化的多米诺反应提供了前所未有的机会。

金属催化带来的最大变化是对反应化学选择性的调控,催化剂和反应条件的微小变化可以引导中间体走向截然不同的产物。图 10 展示了 Toste 及其同事在室温下利用金(I)配合物实现[3,3]- $\sigma$  迁移重排[23]。无外加亲核试剂时,金催化倾向于发生 5-exo-dig 环化,高效生成呋喃衍生物;当存在水等亲核试剂时,反应路径可被导向 6-endo-trig 环化,进而生成二氢吡喃类产物。该策略还能实现优异的手性转移,为合成手性杂环提供了强大工具。更进一步,通过巧妙的底物设计,金属催化可以触发更复杂的串联过程,例如 Schmitt 环化[24]或环丙烷开环/环化[25],从而一步构建起复杂的多环体系。

尽管金催化在该领域占据了主导地位,但其成本高昂和对空气/湿度的敏感性仍是其实际应用中的挑战。近年来,研究者开始探索基于廉价金属的替代方案以解决这些问题。例如,钴催化剂被成功用于高对映选择性合成含有联烯基的手性全碳季碳中心(高达 98% ee) [26]; Pd 催化剂可驱动 domino-Coates-Claisen 重排实现立体聚缩醛的复杂转化[27];而镍配合物也证明了其在不对称克莱森重排中的潜力[28] [29]。这些研究为开发更经济、更稳定的催化体系指明了方向,但目前其催化效率和普适性仍无法与金催化剂媲美,这是未来研究的重要方向。

### 3.3. 微波促进重排

尽管金属催化解决了热重排的诸多局限,但其对贵金属的依赖以及可能的金属残留问题,特别是在药物合成中,更是需要考量的因素。微波辅助合成作为一种替代策略,提供了一种无需金属催化剂即可显著加速反应的有效途径,往往能大幅缩短反应时间、提高产率,为实现绿色、高效的炔丙基克莱森重排提供了另一条独具特色的思路。

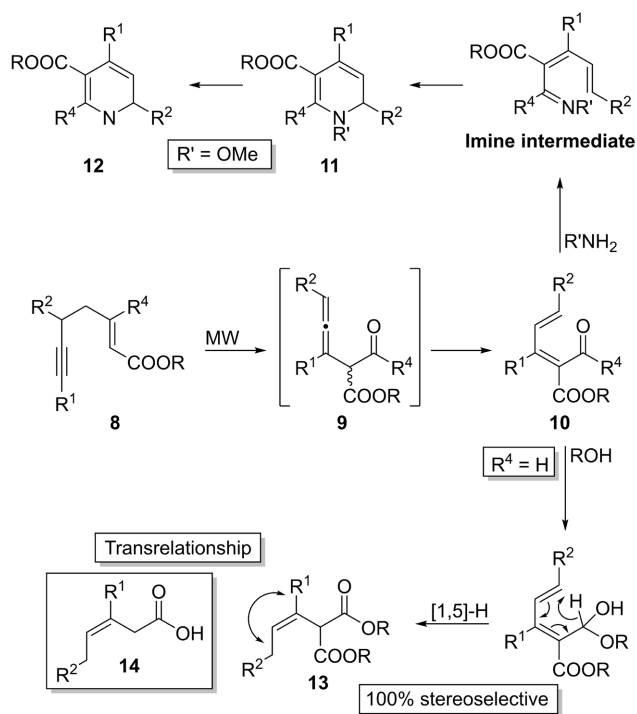


Figure 11. Metal-free, microwave-induced transformations from PVEs

图 11. 微波诱导(无金属)的炔丙基乙烯基醚转化



值得注意的是,微波促进的重排其反应路径可能与金属催化截然不同。如图 11 所示,在无金属条件下,PVE (8)经重排生成的联烯中间体(9)往往不易被捕获,而是进一步异构化为共轭二烯醛(10),此中间体成为后续多米诺反应的关键平台分子。这种独特的反应性使得微波策略开辟了一系列金属催化无法轻易实现的转化:在伯胺存在下,二烯醛(10)可通过  $6\pi$ -氮杂电环化反应,高效构建 1,2-二氢吡啶骨架(11) [30]。若使用甲氧胺等含离去基团的胺,反应可进一步延伸至官能化尼古丁酸衍生物(12) [31]。在醇或水作为溶剂时,则分别通过亲核加成/[1,5]-氢迁移或加成/脱羧序列,高立体选择性地生成  $\beta,\gamma$ -不饱和酯(13)或酸(14) [32]。

微波促进的策略因其操作简单、无需昂贵金属催化剂而显示出良好的应用潜力,完全符合绿色化学的原则。然而,目前该策略也面临着挑战:首先,其反应性严重依赖底物结构(如  $R^2$  需为 Ph 或  $CH_2R^7$ ),普适性相对较窄。其次,微波反应器在实验室的普及程度仍不及常规加热设备。更重要的是,对微波效应究竟是单纯的热效应还是特殊的非热效应,仍有待讨论。未来研究可通过机理研究阐明其作用本质,从而能更精准地设计和调控反应。

### 3.4. 不同重排方式的对比及展望

热诱导、金属催化与微波促进这三种策略,共同构成了现代炔丙基克莱森重排的反应工具箱,它们各有其独特的优势、机理与适用场景(表 2)。

**Table 2.** Comparison of propargyl Claisen rearrangement strategies

**表 2.** 炔丙基克莱森重排策略对比

策略	反应机理	核心优势	主要局限	典型产物
热诱导重排	协同周环反应	条件简单, 无需催化剂	高温, 选择性差	联烯
金属催化重排	分步离子过程	条件温和, 选择性可调控	依赖贵金属, 成本高	杂环(呋喃、吡喃等)
微波促进重排	/	无金属, 快速, 绿色	底物普适性较窄	二烯醛及其衍生物

热诱导重排作为经典重排策略,其价值在于证明了反应的可行性,但苛刻的条件限制了其在合成复杂有机物中的应用;金属催化重排通过改变反应机理,实现了温和的反应条件与化学选择性的精准调控,是目前实现该重排的强大策略,但其对贵金属的依赖是一个不可忽视的因素;微波促进重排则提供了一条无金属的替代路径,它通过独特的能量传递方式不仅加速了反应,甚至改变了反应路径,开辟了一条通向二烯分子的新通道,彰显了绿色化学的潜力,但其底物兼容性和机理仍是未来研究的重点。

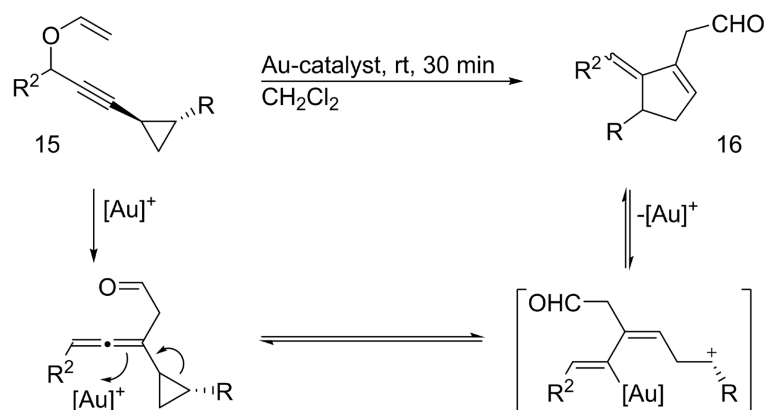
综上所述,不同策略的选择取决于目标产物、成本预算以及对反应条件的要求。未来研究的方向包括开发兼容性更强的廉价金属催化剂、探索微波的非热效应或将光/电等外场刺激引入反应体系,以进一步丰富合成化学家的选择。

## 4. 作为多米诺反应平台的代表性应用

如前所述,炔丙基克莱森重排所生成的联烯或二烯中间体,因其丰富的反应性,是触发后续转化的理想起点。这种特性使其完美地契合了多米诺反应的设计理念,即通过单一操作流程,高效构建复杂分子结构。本小节将列举两个代表性例子,以说明其在有机合成领域的潜力。

金属催化策略完美展现了如何在一个反应器内实现多步串联转化。Nevado 课题组设计了含有高张力环丙烷的底物(15) [25]。如图 12 所示,在金(I)催化剂作用下,首先发生炔丙基克莱森重排生成联烯中间体,该中间体极高的反应活性随即触发环丙烷的选择性开环,产生一个新的活性中间体,并最终通过分子内环化一步生成复杂的多取代环戊烯(16)。整个过程在室温下短时间内完成,实现了从简单线性分子到

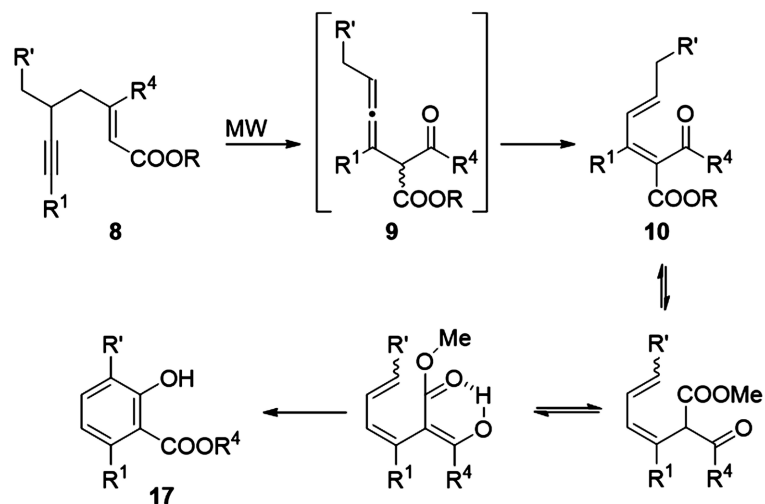
复杂碳环骨架的非凡飞跃。此例凸显了将克莱森重排与其他反应环节(如环丙烷开环)结合,在设计新颖多米诺反应中的关键作用。



**Figure 12.** Au(I)-catalysed Claisen rearrangement-cyclopropyl ring opening-cyclisation

**图 12.** 金(I)催化的克莱森重排 - 环丙基开环 - 环化反应

在无金属条件下,微波促进的策略也能实现复杂的多米诺过程。如图 13 所示,Tejedor 等人发现,当 PVEs 底物中  $R^2$  为  $CH_2R'$  时,在微波辐射下首先发生重排生成关键的二烯醛中间体(10) [33]。该中间体在 4 Å 分子筛存在下,并非发生简单的官能化,而是经历了一系列自发转化,包括[1,5]-氢迁移、烯醇化、 $6\pi$  电环化以及最终的芳构化,最后通过一锅法高效地转化为多官能化的芳香族产物(17)。这个例子展示了微波条件在触发独特反应路径、直接构建芳香体系方面的强大能力,为复杂芳烃的合成提供了一条简洁的途径。



**Figure 13.** Microwave-induced synthesis of salicylaldehyde derivatives

**图 13.** 微波诱导的水杨醛衍生物合成

以上两个例子,前者在金属催化下实现了重排 - 开环 - 环化的紧密的串联反应,后者在微波辐射下触发了重排 - 迁移 - 环化 - 芳构化的多步自发过程,本文虽不能穷尽所有应用,但已足以证明炔丙基克莱森重排作为引发多米诺反应的重要作用。

## 5. 结论

目前为止, 炔丙基克莱森重排已从一个需要高温驱动的经典反应, 发展成为一个集金属催化、微波促进等现代策略于一体的强大合成工具。通过精准选择反应策略, 可以高效、高选择性地获得联烯或二烯关键中间体, 并在此基础上实现从简单分子到复杂结构的转化, 充分展现了其在现代合成化学中的强大能力。然而, 尽管取得了显著进展, 该领域仍面临若干核心挑战, 这些挑战制约着其更广泛的应用, 同时也为未来研究指明了方向。

首先, 目前的高对映选择性合成大多依赖于手性底物或手性辅助试剂。开发普适、高效、可回收的手性催化剂, 尤其是廉价金属如 Co、Ni 等催化剂, 是实现其不对称合成广泛应用的关键瓶颈。其次, 底物范围的局限性依然明显。现有催化体系对含有强给电子基或大位阻的非活化、惰性底物的催化效率普遍不高。探索更强的活化模式, 如双催化、光/电催化等, 以拓展底物范围, 是未来研究的重要课题。再者, 绿色与可持续性需求日益凸显。当前金属催化策略严重依赖贵金属(如 Au)和有毒金属(如 Hg), 且其成本、毒性等问题不容忽视。发展无金属的、以绿色溶剂为介质的催化体系符合可持续化学的发展趋势。最后, 机理的研究仍需加强。对于金属催化和微波促进的详细反应机理, 特别是手性诱导的精确途径和微波的非热效应, 仍需通过更深入的理论计算和实验机理研究来说明, 以实现从“探索”到“设计”的飞跃。

展望未来, 探索将炔丙基克莱森重排与 C-H 键活化、光氧化还原催化或电合成等前沿领域的交叉融合, 有望在复杂功能分子的合成中展现更强大的作用。相信随着这些研究的推进, 炔丙基克莱森重排将在有机领域发挥更重要的作用。

## 参考文献

- [1] Claisen, L. (1912) Über Umlagerung von Phenol-Allyläthern in C-Allyl-Phenole. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **45**, 3157-3166. <https://doi.org/10.1002/cber.19120450348>
- [2] Hu, M.J., Liang, Y.C., Ru, L.Y., Ye, S., Zhang, L., Huang, X., Bao, M., Kong, L.C. and Peng, B. (2023) Defluorinative Multi-Functionalization of Fluoroaryl Sulfoxides Enabled by Fluorine-Assisted Temporary Dearomatization. *Angewandte Chemie International Edition*, **62**, e202306914.
- [3] Hiersemann, M. and Abraham, L. (2002) Catalysis of the Claisen Rearrangement of Aliphatic Allyl Vinyl Ethers. *European Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 1461-1471.
- [4] Castro, A.M.M. (2004) Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades. *Chemical Reviews*, **104**, 2939-3002. <https://doi.org/10.1021/cr020703u>
- [5] Ziegler, F.E. (1988) The Thermal, Aliphatic Claisen Rearrangement. *Chemical Reviews*, **88**, 1423-1452. <https://doi.org/10.1021/cr00090a001>
- [6] Hiersemann, M. and Nubbemeyer, U. (2007) The Claisen Rearrangement. Wiley-VCH.
- [7] Thyagarajan, B.S., Balasubramanian, K.K. and Rao, R.B. (1963) Studies in Claisen Rearrangement-I, 2-Butyn-1,4-Diyl Bis-(aryl Ethers). *Tetrahedron Letters*, **4**, 1393-1398. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)90839-1](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(01)90839-1)
- [8] Black, D.K. and Landor, S.R. (1965) 1256. Allenes. Part X. The Claisen-Cope Rearrangement of Propargyl Vinyl Systems. *Journal of the Chemical Society*, **0**, 6784-6788. <https://doi.org/10.1039/jr9650006784>
- [9] Ma, S. (2005) Some Typical Advances in the Synthetic Applications of Allenes. *Chemical Reviews*, **105**, 2829-2872. <https://doi.org/10.1021/cr020024j>
- [10] 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>
- [11] Saucy, G. and Marbet, R. (1967) Über eine neuartige Synthese von  $\beta$ -Ketoallenlen durch Reaktion von tertiären Acetylencarbinolen mit Vinyläthern eine ergiebige methode zur darstellung des Pseudojonons und verwandter verbindungen. *Helvetica Chimica Acta*, **50**, 1158-1167. <https://doi.org/10.1002/hlca.19670500423>
- [12] Wang, C., Zhao, W., Li, H. and Guo, L. (2009) Solvent-Free Synthesis of Unsaturated Ketones by the Saucy-Marbet Reaction Using Simple Ammonium Ionic Liquid as a Catalyst. *Green Chemistry*, **11**, 843-847. <https://doi.org/10.1039/b900042a>
- [13] Crandall, J.K. and Tindell, G.L. (1970) A General Synthesis of  $\beta$ -Allenic Esters from Prop-2-Ynyl Alcohols. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, **0**, 1411-1412. <https://doi.org/10.1039/c29700001411>

- [14] Nonoshita, K., Banno, H., Maruoka, K. and Yamamoto, H. (1990) Organoaluminum-Promoted Claisen Rearrangement of Allyl Vinyl Ethers. *Journal of the American Chemical Society*, **112**, 316-322. <https://doi.org/10.1021/ja00157a049>
- [15] Mori, K. (2012) Pheromone Synthesis. Part 249: Syntheses of Methyl (R,E)-2,4,5-Tetradecatrienoate and Methyl (2E,4Z)-2,4-Decadienoate, the Pheromone Components of the Male Dried Bean Beetle, *Acanthoscelides obtectus* (Say). *Tetrahedron*, **68**, 1936-1946. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.12.064>
- [16] Tejedor, D., García-Tellado, F., Santos-Expósito, A., Méndez-Abt, G. and Ruiz-Pérez, C. (2009) Trialkylamine versus Trialkylphosphine: Catalytic Conjugate Addition of Alcohols to Alkyl Propiolates. *Synlett*, **2009**, 1223-1226. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1216727>
- [17] Inanaga, J., Baba, Y. and Hanamoto, T. (1993) Organic Synthesis with Trialkylphosphine Catalysts. Conjugate Addition of Alcohols to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Alkynic Acid Esters. *Chemistry Letters*, **22**, 241-244. <https://doi.org/10.1246/cl.1993.241>
- [18] Inuki, S., Oishi, S., Fujii, N. and Ohno, H. (2008) Total Synthesis of ( $\pm$ )-Lysergic Acid, Lysergol, and Isolysergol by Palladium-Catalyzed Domino Cyclization of Amino Allenes Bearing a Bromoindolyl Group. *Organic Letters*, **10**, 5239-5242. <https://doi.org/10.1021/ol8022648>
- [19] de Armas, P., García-Tellado, F., Marrero-Tellado, J.J., Tejedor, D., Maestro, M.A. and Gonzalez-Platas, J. (2001) Alkynoates as a Source of Reactive Alkyninides for Aldehyde Addition Reactions. *Organic Letters*, **3**, 1905-1908. <https://doi.org/10.1021/ol015951b>
- [20] Kurtz, K.C.M., Frederick, M.O., Lambeth, R.H., Mulder, J.A., Tracey, M.R. and Hsung, R.P. (2006) Synthesis of Chiral Allenes from Ynamides through a Highly Stereoselective Saucy-Marbet Rearrangement. *Tetrahedron*, **62**, 3928-3938. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.11.087>
- [21] Armendariz-Gonzalez, E., Saputra, A., Mureka, E.W., Locicero, C.M., Womble, G.L., Tan, G., *et al.* (2025) Cascade Grignard Addition: Propargyl Claisen Rearrangement for the Stereoselective Synthesis of  $\alpha$ -Allene Quaternary Centers in Cyclohexanones. *Organic Letters*, **27**, 7767-7772. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c02006>
- [22] Shi, C.-Y., Li, L., Kang, W., Zheng, Y.-X. and Ye, L.-W. (2021) Claisen Rearrangement Triggered by Transition Metal-Catalyzed Alkyne Alkoxylation. *Coordination Chemistry Reviews*, **446**, Article ID: 214131. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214131>
- [23] Sherry, B.D., Maus, L., Laforteza, B.N. and Toste, F.D. (2006) Gold(I)-Catalyzed Synthesis of Dihydropyrans. *Journal of the American Chemical Society*, **128**, 8132-8133. <https://doi.org/10.1021/ja061344d>
- [24] Wang, Q., Aparaj, S., Akhmedov, N.G., Petersen, J.L. and Shi, X. (2012) Ambient Schmitt Cyclization Promoted by Chemoselective Triazole-Gold Catalyst. *Organic Letters*, **14**, 1334-1337. <https://doi.org/10.1021/ol300227a>
- [25] Garayalde, D., Gómez-Bengoa, E., Huang, X., Goeke, A. and Nevado, C. (2010) Mechanistic Insights in Gold-Stabilized Nonclassical Carbocations: Gold-Catalyzed Rearrangement of 3-Cyclopropyl Propargylic Acetates. *Journal of the American Chemical Society*, **132**, 4720-4730. <https://doi.org/10.1021/ja909013j>
- [26] Wang, Y.-P., Zhang, X.-P., Xie, M.-S. and Guo, H.-M. (2023) Cobalt(II)-Catalyzed Enantioselective Propargyl Claisen Rearrangement: Access to Allenyl-Substituted Quaternary  $\beta$ -Ketoesters. *Organic Letters*, **25**, 7105-7109. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c02496>
- [27] Massad, I. and Marek, I. (2025) Iterative Synthesis of Stereodefined Polyacetals and Their Domino-Coates-Claisen Rearrangement. *Chemical Science*, **16**, 3946-3952. <https://doi.org/10.1039/d4sc08790a>
- [28] Liu, Y.-B., Hu, H.-P., Zheng, H.-F., Xia, Y., Liu, X.-H., Lin, L.-L. and Feng, X.-M. (2014) Nickel(II)-Catalyzed Asymmetric Propargyl and Allyl Claisen Rearrangements to Allenyl- and Allyl-Substituted  $\beta$ -Ketoesters. *Angewandte Chemie International Edition*, **53**, 11579-11582. <https://doi.org/10.1002/anie.201404643>
- [29] Gao, H., Xiao, T. and Jiang, Y. (2024) Oxy-Difluoroallylation of Ynamides by Nickel-Catalyzed Tandem Alkoxylation/Claisen Rearrangement. *Organic Letters*, **26**, 8832-8836. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c03232>
- [30] Tejedor, D., Méndez-Abt, G. and García-Tellado, F. (2009) A Convenient Domino Access to Substituted Alkyl 1,2-Dihydropyridine-3-Carboxylates from Propargyl Enol Ethers and Primary Amines. *Chemistry—A European Journal*, **16**, 428-431. <https://doi.org/10.1002/chem.200902140>
- [31] Tejedor, D., Méndez-Abt, G. and García-Tellado, F. (2010) Microwave-Assisted Diversity-Oriented Domino Synthesis of Functionalized Nicotinic Acid Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 6582-6587. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201001067>
- [32] Tejedor, D., Méndez-Abt, G., Cotos, L. and García-Tellado, F. (2012) Merging Domino and Redox Chemistry: Stereoselective Access to Di- and Trisubstituted  $\beta,\gamma$ -Unsaturated Acids and Esters. *Chemistry—A European Journal*, **18**, 3468-3472. <https://doi.org/10.1002/chem.201103763>
- [33] Tejedor, D., Méndez-Abt, G., Cotos, L., Ramirez, M.A. and García-Tellado, F. (2011) A Microwave-Assisted Domino Rearrangement of Propargyl Vinyl Ethers to Multifunctionalized Aromatic Platforms. *Chemistry—A European Journal*, **17**, 3318-3321. <https://doi.org/10.1002/chem.201003532>