

碳酸亚乙烯酯参与 C—H 键活化反应的研究进展

高晓阳[†] 翟锐锐[†] 陈训^{*} 王烁今^{*}

(海南医学院药学院 海南省热带药用植物研究开发重点实验室 海口 571199)

摘要 过渡金属催化导向的 C—H 键活化反应因具有较高的原子经济性和区域选择性, 为一系列多样性的有机分子的制备提供了一种简便有效的合成渠道. 在众多偶联试剂中, 碳酸亚乙烯酯作为一类新颖、多角色的偶联试剂而被广泛应用于 C—H 键官能团化反应中. 综述了碳酸亚乙烯酯参与 C—H 键活化反应的研究进展, 并对其发展前景进行了讨论.

关键词 碳酸亚乙烯酯; 过渡金属催化; C—H 键活化

Recent Progress in C—H Bond Activation Reaction with Vinylene Carbonate

Gao, Xiaoyang[†] Zhai, Ruirui[†] Chen, Xun^{*} Wang, Shuojin^{*}

(Hainan Key Laboratory for Research and Development of Tropical Herbs, School of Pharmacy, Hainan Medical University, Haikou 571199)

Abstract Transition metal-catalyzed directed C—H bond activation reactions have emerged as a simple and powerful strategy for the construction of multifarious organic molecules due to their high atom-economy and regioselectivity. Among various coupling reagents, vinylene carbonate as a novel and multifunctional coupling reagent has been extensively explored in the transition-metal-catalyzed C—H bond functionalization. In this paper, the recent progress on the application of vinylidene carbonate in C—H bond activation reactions is summarized and the prospect of vinylidene carbonate is discussed.

Keywords vinylene carbonate; transition metal-catalysis; C—H bond activation

如何高效地形成 C—X (X=C, N, O etc.) 键不仅是有机化学的重要研究内容, 也是药物合成领域的研究热点. 实现 C—X 键(X=C, N, O etc.) 的高效构建将助推复杂药物分子的快速合成和药物研发的快速发展. 早期利用过渡金属催化的交叉偶联反应是构建 C—X 键的一种重要可靠的方法, 但是该策略往往需要对反应底物进行预先官能团化(如卤化)而导致反应的原子和步骤经济性较差. 与之相比, 过渡金属催化的 C—H 键活化策略, 尤其是经由导向基诱导的 C—H 键活化反应, 因具有较高的原子步骤经济性和区域选择性而备受合成工作者的青睐^[1]. 鉴于 C—H 键活化策略的优势, 尽管目前很多课题组已报道利用烯炔、炔炔、重氮化合物以及亚砷叶立德等作为偶联试剂参与 C—H 键官能团化反应合成了各种各样的活性分子, 但是为了进一步丰富有机反

应类型及提高反应的效率, 开发一种新型的偶联试剂一直是化学家们感兴趣的研究方向.

碳酸亚乙烯酯, 作为一类高活性、多功能的有机分子, 在许多领域都体现了潜在的应用价值. 例如在高分子材料领域, 可作为单体经由聚合反应合成了聚碳酸亚乙烯酯, 应用于食品、功能材料以及生物医药等^[2]. 另外也常用于电池领域, 作为一种新型的电池有机成膜添加剂, 能够有效提高电池的电导率和电极的稳定性^[3]. 在有机合成领域, 还可作为不饱和亲电体参与 Diels-Alder 反应构建了一系列环状化合物^[4]. 此外, 近三年来, 研究者们发现碳酸亚乙烯酯也可作为一种新型的偶联试剂参与过渡金属催化导向的 C—H 键活化反应, 制备了一系列结构多样的有机化合物^[5-49]. 本文总结了碳酸亚乙烯酯作为多角色的偶联试剂参与 C—H 键活化的四种

* Corresponding authors. E-mail: chenxun@hainmc.edu.cn; wang.shuojin@hainmc.edu.cn

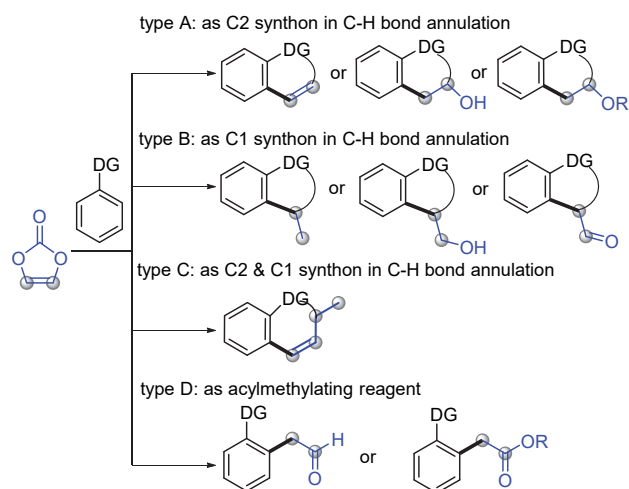
Received February 9, 2023; revised March 22, 2023; published online May 5, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21901054) and the Hainan Provincial Natural Science Foundation (No. 222RC683).

国家自然科学基金(No. 21901054)和海南省自然科学基金(No. 222RC683)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

反应类型(Scheme 1): 第一种类型是作为 C2 合成子参与 C—H 键的环化反应(type A); 第二种类型是作为 C1 合成子参与 C—H 键的环化反应(type B); 第三种类型是同时作为 C2 & C1 合成子参与 C—H 键的环化反应(type C); 第四种类型是作为酰甲基化试剂参与 C—H 键的官能团化反应(type D).

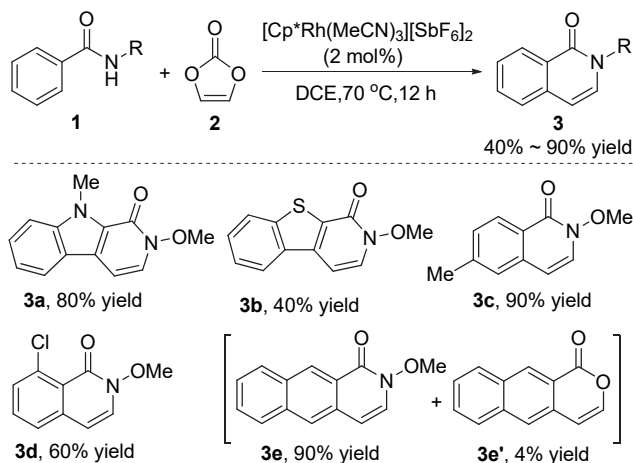


图式 1 碳酸亚乙烯酯参与过渡金属催化 C—H 键的活化反应
Scheme 1 Transition metal-catalyzed C—H bond activation reaction with vinylene carbonate

1 碳酸亚乙烯酯作为 C2 合成子参与 C—H 键的[n+2]环化反应

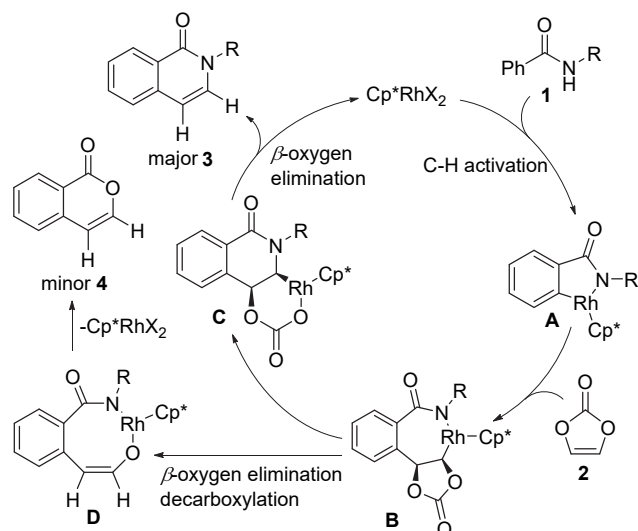
2019 年, Miura 课题组^[5]报道利用碳酸亚乙烯酯 **2** 作为炔烃替代物应用于铑(III)催化的 C—H 键活化反应中. 在没有外加氧化剂的条件下, 碳酸亚乙烯酯既作为偶联试剂又充当内部氧化剂, 使之与苯甲酰胺 **1** 发生 [4+2] 环化反应, 脱去一分子 H_2CO_3 快速生成一系列的异喹啉酮衍生物 **3** (Scheme 2). 该反应条件温和, 且底物兼容性较好, 除了苯环和吡啶环, 苯并噻吩环也能够兼容该反应体系, 生成相应的氮杂环化合物. 然而使用萘酰胺作为底物时, 该反应可高选择性地生成主要产物苯并异喹啉酮 **3e**.

随后作者对该反应提出了可能的反应历程(Scheme 3): 首先苯甲酰胺 **1** 中的氮原子与金属铑(III)发生配位, 从而活化邻位 C—H 键生成五元环铑中间体 **A**. 然后碳酸亚乙烯酯 **2** 插入中间体 **A** 中的 Rh—C 键, 得到七元环中间体 **B**. 该中间体 **B** 再经由 C—N 键的还原消除以及 C—O 键的氧化加成, 生成络合物中间体 **C**. 最后通过 β -氧消除脱去 CO_3^{2-} 得到主要的目标产物 **3**, 并释放出铑催化剂进行下一步循环. 同时, 中间体 **B** 也有可能发生 β -氧消除脱去 CO_2 生成中间体 **D**, 再通过分子内的醇解产生少量的副产物内酯 **4**.



图式 2 铑(III)催化苯甲酰胺与碳酸亚乙烯酯的[4+2]环化反应

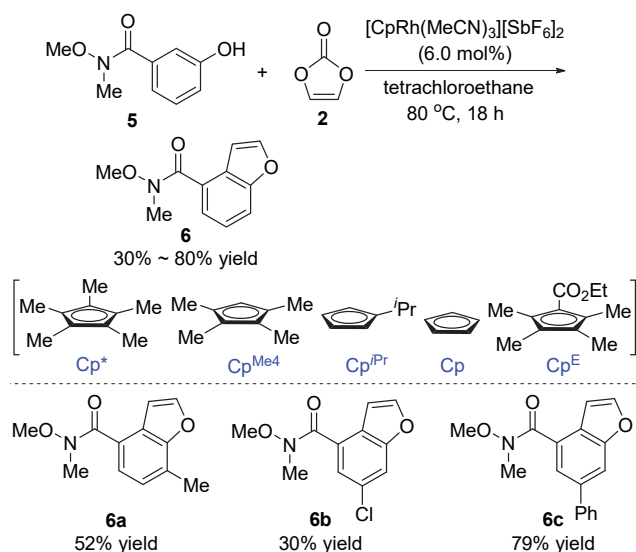
Scheme 2 Rh(III)-catalyzed [4+2] annulation of benzamides with vinylene carbonate



图式 3 铑(III)催化苯甲酰胺与碳酸亚乙烯酯的[4+2]环化反应机理

Scheme 3 Proposed reaction mechanism for the Rh(III)-catalyzed [4+2] annulation of benzamides with vinylene carbonate

苯并呋喃骨架是许多天然产物和生物活性化合物中最常见的结构单元之一, 这类骨架结构在生物医药领域发挥着潜在的价值^[6]. 为此, Miura 课题组^[7]于 2022 年在前期工作基础上继续利用 3-羟基苯甲酰胺 **5** 与碳酸亚乙烯酯 **2** 在三价铑催化剂的作用下, 经由 C—H 键的 [3+2] 环化反应制备了一系列 C4 取代的苯并呋喃 **6** (Scheme 4). 作者通过优化铑(III)催化剂上的配体, 发现采用环戊二烯(Cp)替代过去报道常用的五甲基环戊二烯(Cp^*)作为配体时, 其催化效果最好. 作者还进一步通过密度泛函理论(DFT)计算说明了在 Cp 配体的存在下, 能够加快 C—H 键活化和碳酸亚乙烯酯迁移插入的反应历程.

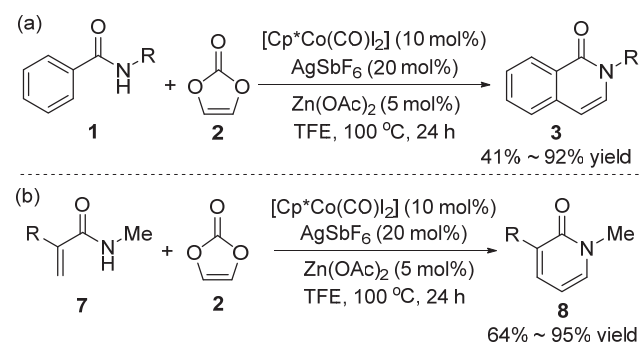


图式 4 铑(III)催化 3-羟基苯甲酰胺与碳酸亚乙烯酯的[3+2]环化反应

Scheme 4 Rh(III)-catalyzed [3+2] annulation of 3-hydroxybenzamides with vinylene carbonate

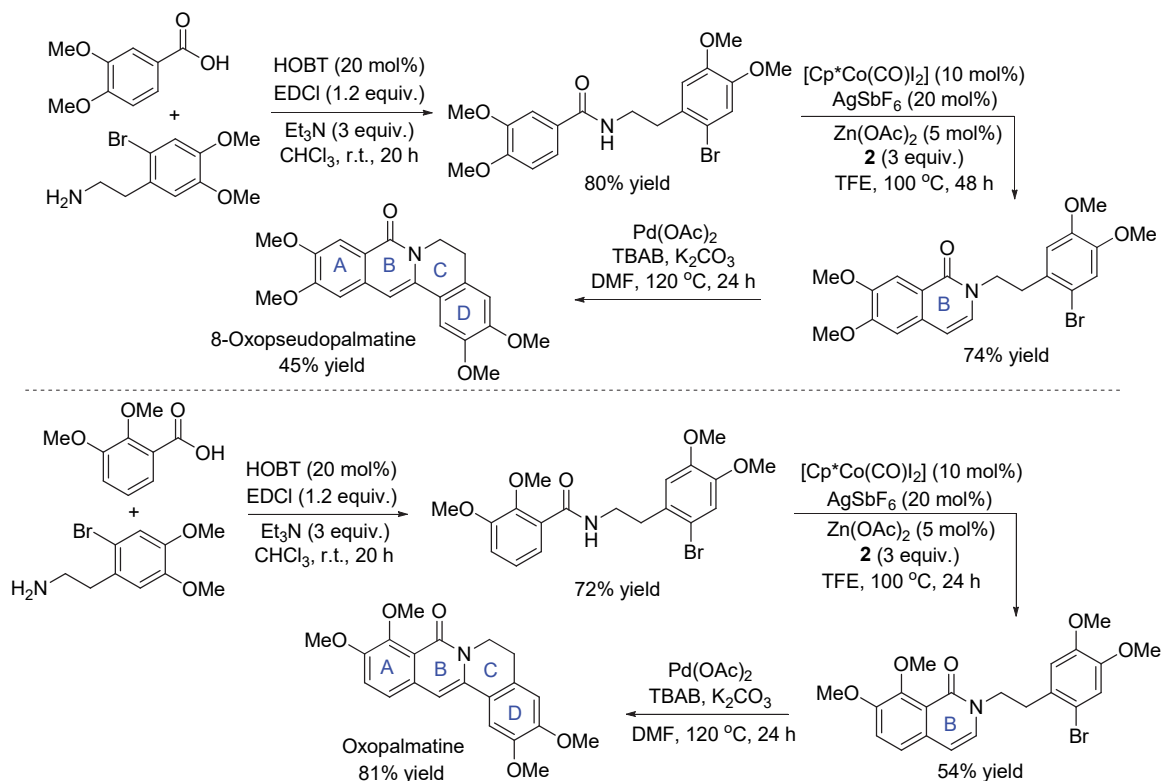
考虑到过渡金属钴是一种较为廉价的催化剂, 其在 C—H 键活化反应方面显示出较好的催化活性. 2020 年, 张远飞课题组^[8]报道利用廉价的 $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ 作为催化剂, 在 AgSbF_6 和 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 的存在下, 苯甲酰胺 **1** 能够

与碳酸亚乙烯酯 **2** 顺利发生分子间的偶联环化反应 (Scheme 5a), 以中等至良好的产率得到异喹啉衍生物 **3**. 反应过程中, 三氟乙醇 (TFE) 溶剂在促进反应方面起到了关键作用. 该反应具有优秀的区域选择性和卓越的底物兼容性. 这一催化体系同样也适用于丙烯酰胺 **7** 模板底物 (Scheme 5b), 其底物适用范围也较为广泛. 此外, 该课题组^[8]进一步利用此策略合成了天然产物 8-氧代伪巴马汀和氧巴马汀 (Scheme 6). 与传统的合成方法相比较, 该方法只需要三步合成步骤就能高产率得到目标分子.



图式 5 钴(III)催化苯甲酰胺与碳酸亚乙烯酯的[4+2]环化反应

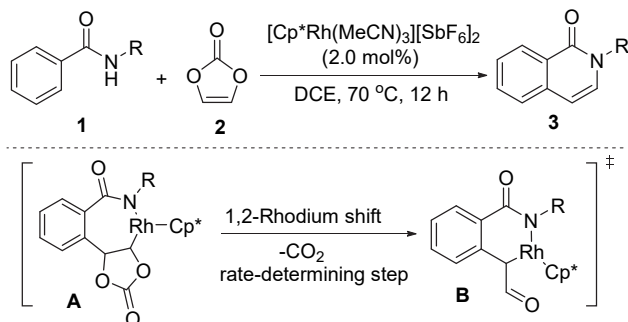
Scheme 5 Co(III)-catalyzed [4+2] cyclization of benzamide with vinylene carbonate



图式 6 8-氧代伪巴马汀和氧巴马汀的全合成

Scheme 6 Total synthesis of 8-oxopseudopalmitine and oxopalmitine

2020 年, 蓝宇课题组^[9]进一步通过 DFT 理论计算, 解释苯甲酰胺 **1** 与碳酸亚乙烯酯 **2** 环化反应的可能反应进程(Scheme 7), 提出了该反应过程主要涉及到碳酸亚乙烯酯对 Rh—C 键的迁移插入、脱二氧化碳、环铑中间体的质解以及分子内的脱水环化反应. 其中, 1,2-铑迁移能够促进碳酸亚乙烯酯的脱二氧化碳进程, 成为整个反应循环过程中的决速步骤.



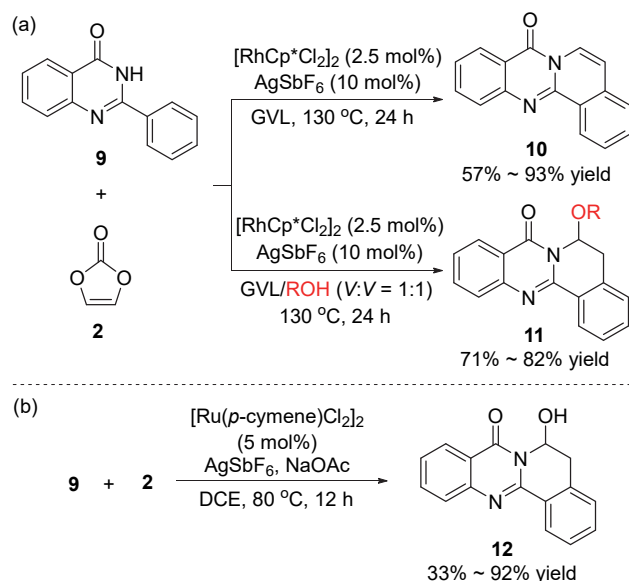
图式 7 苯甲酰胺与碳酸亚乙烯酯环化反应的决速步骤

Scheme 7 Rate-determining step of annulation of benzamides and vinylene carbonate

异喹啉并[1,2-*b*]喹唑啉酮类化合物是一类特殊的杂环化合物, 其基本骨架广泛存在于天然产物、生物活性分子和有机材料中^[10]. 过去报道合成该类骨架结构的方法虽然有很多种, 但采用的原料相对复杂, 且反应条件较为苛刻^[11]. 为了克服此问题, 张致慧团队^[12]于 2021 年报道了以 2-苯基喹唑啉酮 **9** 和碳酸亚乙烯酯 **2** 为反应底物, 以 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgSbF}_6$ 为共催化剂, 在 γ -戊内酯 (GVL) 溶剂下反应得到了异喹啉并[1,2-*b*]喹唑啉酮 **10** (Scheme 8a). 在该反应体系中, 反应溶剂对反应的化学选择性发挥着决定性的作用. 当采用 GVL 与醇作为混合溶剂时, 反应却得到了烷氧基取代的二氢异喹啉并[1,2-*b*]喹唑啉酮 **11**. 但此反应依赖于醇溶剂的种类, 作者发现当利用正丙醇、异丙醇或叔丁醇与 GVL 共混时, 反应无法进行得到相应的目标产物 **11**.

2021 年, 周明东课题组^[13]也对 2-苯基喹唑啉酮 **9** 与碳酸亚乙烯酯 **2** 的环化反应进行了研究 (Scheme 8b). 他们采用廉价的二价 $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$ 替换昂贵的三价 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 作为催化剂, 结果反应能经由 C—H 键活化历程得到了羟基取代的二氢异喹啉并[1,2-*b*]喹唑啉酮 **12**. 该方法具有良好的底物官能团耐受性, 除了芳环 C—H 键, 杂环 C—H 键也能与碳酸亚乙烯酯 **2** 发生 [4+2] 环化反应得到相应的目标产物. 作者还通过动力学同位素效应 (KIE) 实验表明了 C—H 键的断裂属于反应历程中的决速步骤.

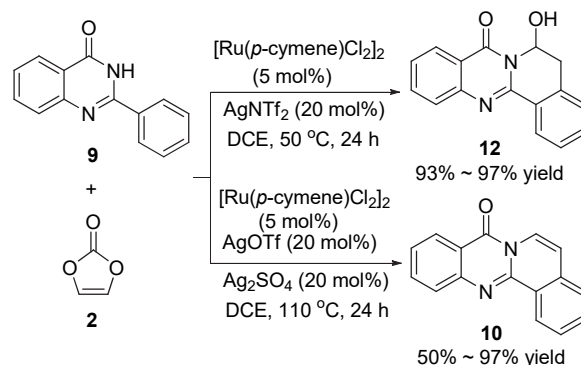
2021 年, 吴勇等^[14]也报道了钌(II)催化 2-苯基喹唑啉酮 **9** 和碳酸亚乙烯酯 **2** 的选择性环化反应, 生成两种不同的产物 2-苯基喹唑啉酮 **10** 和 6-羟基-二氢异喹啉



图式 8 铑(III)和钌(II)催化 2-苯基喹唑啉酮与碳酸亚乙烯酯的 [4+2] 环化反应

Scheme 8 Rh(III)- and Ru(II)-catalyzed [4+2] cyclization of 2-phenylquinazolinone with vinylene carbonate

[1,2-*b*]喹唑啉酮 **12** (Scheme 9). 在该反应体系中, 添加剂的种类和反应温度对反应的选择性发挥着关键的作用. 当使用 AgNTf_2 和降低温度时, 反应优先得到 6-羟基-二氢异喹啉并[1,2-*b*]喹唑啉酮 **12**; 当反应体系中加入 $\text{AgOTf}/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ 和提高温度时, 有利于活化化合物 **12** 中的羟基, 促使脱去一分子水得到 2-苯基喹唑啉酮 **10**.

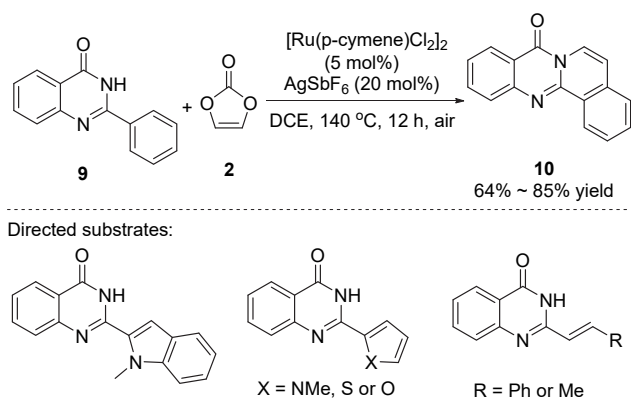


图式 9 钌(II)催化 2-苯基喹唑啉酮与碳酸亚乙烯酯的 [4+2] 环化反应

Scheme 9 Ru(II)-catalyzed [4+2] cyclization of 2-phenylquinazolinone with vinylene carbonate

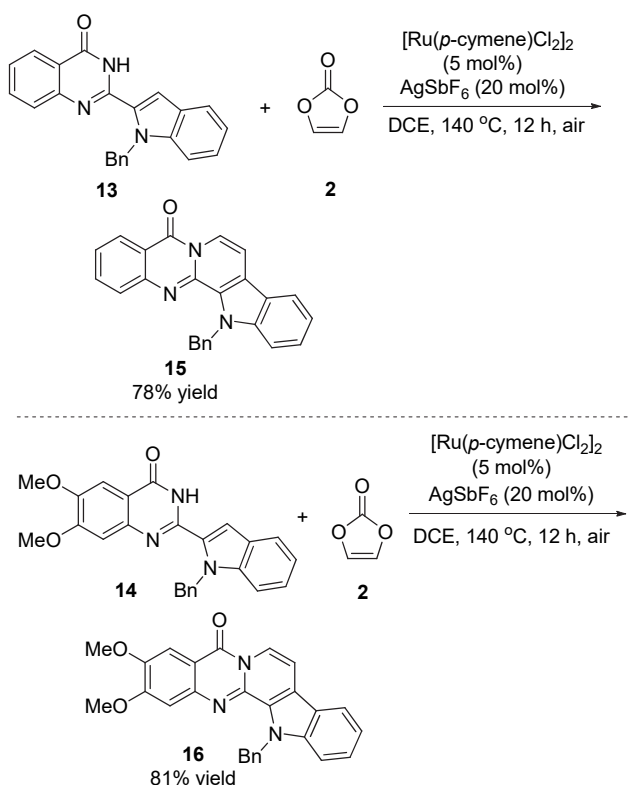
南江及其合作者^[15]于 2022 年也报道了类似的研究工作. 作者利用碳酸亚乙烯酯 **2** 作为新型 C2 烯基源, 与 2-苯基喹唑啉酮 **9** 发生 [4+2] 反应合成了一系列 C5, C6-无取代的稠合喹唑啉酮衍生物 **10** (Scheme 10). 该方法具有广泛的底物适用范围, 除了芳环 C—H 键, 还可以应用于吡啶环、吡咯环、噻吩环、呋喃环以及烯烃 C—

H 键的活化. 随后作者还将该方法应用于吴茱萸次碱类天然产物的全合成. 以 **13** 和 **14** 分别作为起始原料, 与碳酸亚乙烯酯 **2** 反应一步高效合成了天然产物 Rutecarpine 前体 **15** 和 Euxylophoricine B 衍生物 **16** (Scheme 11).



图式 10 钌(II)催化的喹啉酮基导向的(杂)芳烃或烯烃 C—H 键与碳酸亚乙烯酯的[4+2]环化反应

Scheme 10 Ru(II)-catalyzed quinazolinone-directed (hetero)-arene or alkene C—H bond [4+2] cyclization with vinylene carbonate

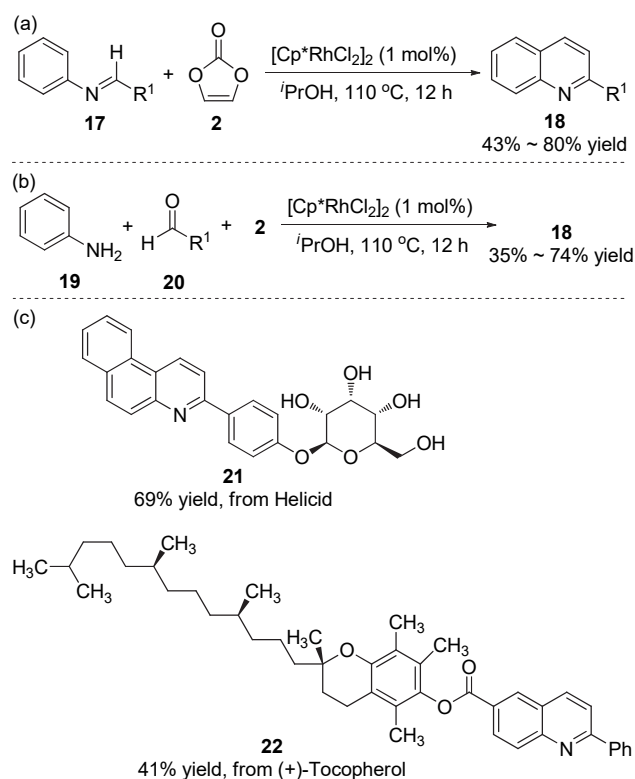


图式 11 吴茱萸次碱类天然产物的全合成

Scheme 11 Total synthesis of rutaecarpine natural products

鉴于喹啉骨架结构在医药领域的重要性^[16], 马养民课题组^[17]于 2021 年发展了铈(III)催化 *N*-芳基亚胺 **17** 与碳酸亚乙烯酯 **2** 的[4+2]环化反应, 高效简便地制备

了 C3, C4-无取代的喹啉类衍生物 **18** (Scheme 12a). 该反应只需要 1 mol% $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化剂就能高产率得到目标产物. 在上述策略基础上, 作者还考察了苯胺 **19**、醛 **20** 和碳酸亚乙烯酯 **2** 三组分在铈(III)催化剂作用下的环化反应, 结果发现在这三组分体系下也能快速地合成了一系列的喹啉类衍生物 **18** (Scheme 12b). 为了验证该方法的实用性, 作者还利用此 C—H 键活化策略对天然产物 Helicid **21** 和 (+)-Tocopherol **22** 进行了衍生化 (Scheme 12c), 为构建复杂的活性分子提供了合成渠道. 2022 年, 项勇刚课题组^[18]也报道了类似的方法, 他们实现了铈(III)催化的亚胺基连接的共价有机骨架(COF)与碳酸亚乙烯酯 **2** 经由[4+2]环化反应, 生成非取代喹啉(NQ)基连接的新型 NQ-COF 材料.

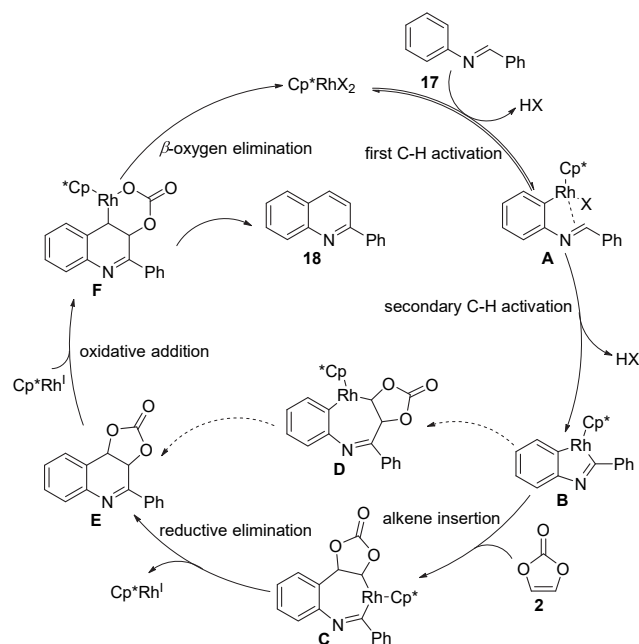


图式 12 铈(III)催化 *N*-芳基亚胺与碳酸亚乙烯酯的[4+2]环化反应

Scheme 12 Rh(III)-catalyzed [4+2] cyclization of *N*-arylmethanimines with vinylene carbonate

作者还对该反应提出了如下的反应历程(Scheme 13): 首先 *N*-苯基甲亚胺 **17** 的亚胺基协助铈(III)催化剂活化芳环邻位的 C—H 键生成中间体 **A**. 随后经由第二次的亚胺 C—H 键活化得到五元环铈中间体 **B**. 紧接着碳酸亚乙烯酯 **2** 迁移插入到中间体 **B** 的 C—Rh 键中, 生成结构不稳定的七元环铈中间体 **C** 和 **D**. 两者经由还原消除形成中间体 **E**, 并释放出铈(I)催化剂. 铈(I)催化剂再对中间体 **E** 的 C—O 键发生氧化加成产生中间体 **F**.

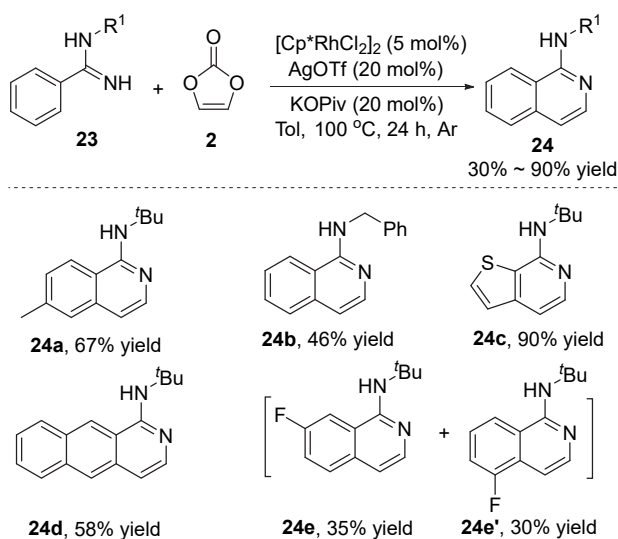
最后通过 β -氧消除脱去 CO_3^{2-} 得到目标产物 **18**, 同时释放出铑(III)催化剂进行下一个循环。



图式 13 铑(III)催化 *N*-芳基亚胺与碳酸亚乙烯酯[4+2]环化的反应机理

Scheme 13 Proposed reaction mechanism for the Rh(III)-catalyzed [4+2] annulation of *N*-arylmethanimines with vinylene carbonate

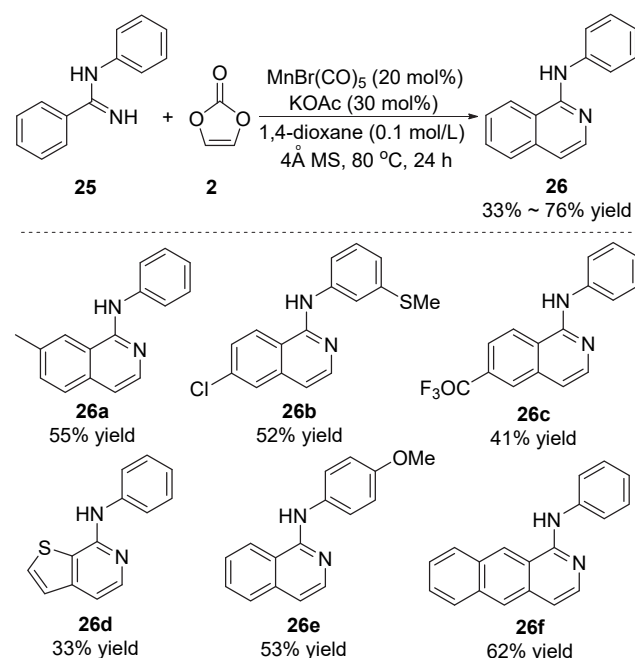
2021 年, 吴勇等^[19]也报道了亚胺基导向的铑(III)催化芳烃 C—H 键与碳酸亚乙烯酯 **2** 的[4+2]环化反应, 合成了各种各样的 1-氨基异喹啉衍生物 **24** (Scheme 14)。在该方法中, KO^iPr 碱对促进 C—H 键活化起到了重要作用。另外该反应具有广泛的底物普适性, 但它的区域



图式 14 铑(III)催化亚胺与碳酸亚乙烯酯[4+2]环化反应
Scheme 14 Rh(III)-catalyzed [4+2] cyclization of imines and vinylene carbonate

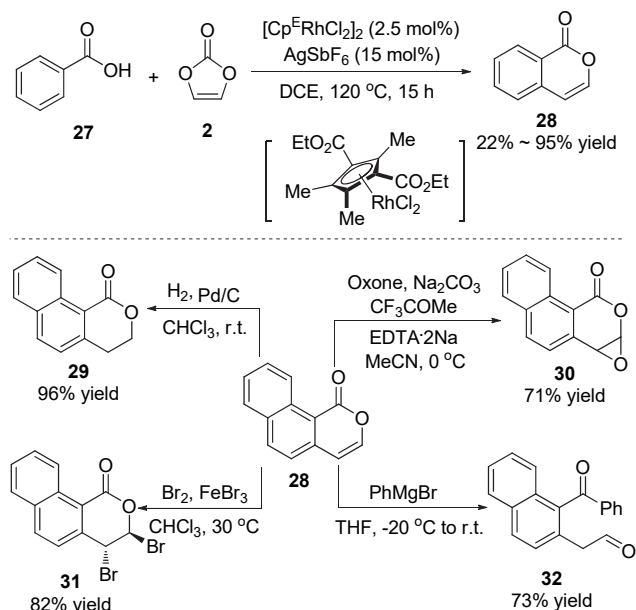
选择性不是很理想。对于间氟基取代的亚胺底物时, 反应得到了两种区域选择性的产物 **24e** 和 **24e'**。作者还开展了 H/D 交换实验和 KIE 实验研究, 结果表明了 C—H 键活化是可逆的过程且属于整个反应历程中的关键性步骤。

过去报道的过渡金属催化 C—H 活化反应中常用的催化剂大部分为铑、钌、钴等催化剂。由于锰在矿石中比较丰富且具有低毒性, 因此近几年来很多课题组着手研究锰催化的 C—H 键官能团化反应^[20]。在这方面, 李跃辉团队^[21]于 2021 年成功地发展了 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 催化亚胺 **25** 与碳酸亚乙烯酯 **2** 的[4+2]环化反应, 顺利得到了 2-氨基取代的异喹啉类化合物 **26** (Scheme 15)。该反应避免了采用任何氧化剂以及具有优秀的官能团兼容性和较高的原子经济性。另外, 这种方法能够放大到 10 mmol 的克级规模, 并能以中等的产率获得目标产物。



图式 15 锰(I)催化亚胺与碳酸亚乙烯酯的[4+2]环化反应
Scheme 15 Mn(I)-catalyzed annulation of imines with vinylene carbonate

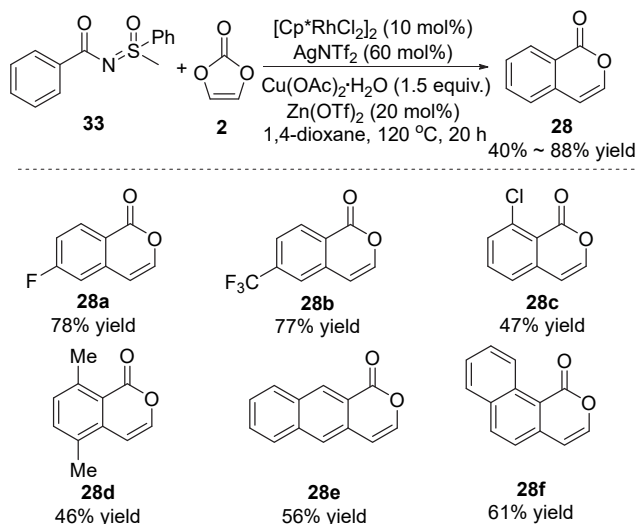
异香豆素类化合物在抗菌、抗真菌、抗癌、抗炎等方面具有显著的活性^[22]。为此, Miura 课题组^[23]于 2020 年报道了铑催化苯甲酸 **27** 的 C—H 活化与碳酸亚乙烯酯 **2** 的环化反应, 提供了一种高效合成异香豆素类衍生物 **28** 的方法 (Scheme 16)。作者发现采用 Cp^* 配体修饰的铑(III)和铱(III)催化剂对该反应没有任何催化活性, 而是利用一种新型的催化剂 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 才能发生反应。作者进一步对目标产物异香豆素进行了合成应用研究, 如通过催化加氢、环氧化、溴化等反应, 合成了各种各样的含氧稠杂环化合物 **29**~**32**。



图式 16 铑(III)催化苯甲酸与碳酸亚乙烯酯的[4+2]环化反应

Scheme 16 Rh(III)-catalyzed [4+2] annulation of benzoic acid with vinylene carbonate

除此之外, 成江等^[24]在 2022 年也报道了亚磺酰基导向的芳环 C—H 键活化与碳酸亚乙烯酯的[4+2]环化反应, 以中等至良好收率生成了未取代的异香豆素 **28** (Scheme 17). 与 Miura^[23]之前报道的工作相比较, 该反应需要加入 1.5 equiv. 的 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 和 20 mol% 的 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 作为添加剂才能促使反应发生. 在本方法中, 苯环取代的亚磺酰胺 **33** 具有良好的官能团耐受性. 除此之外, 萘环取代的亚磺酰胺也能够较好地兼容该反应

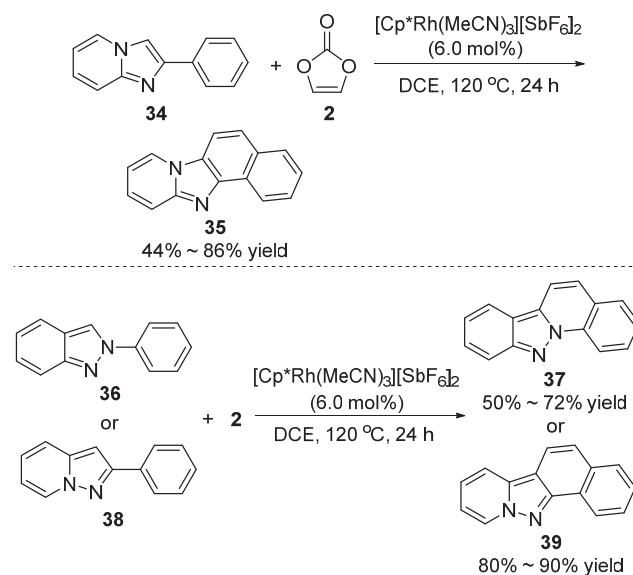


图式 17 铑(III)催化亚磺酰基苯甲酰胺与碳酸亚乙烯酯的[4+2]环化反应

Scheme 17 Rh(III)-catalyzed [4+2] annulation of sulfonyl benzamide and vinylene carbonate

体系.

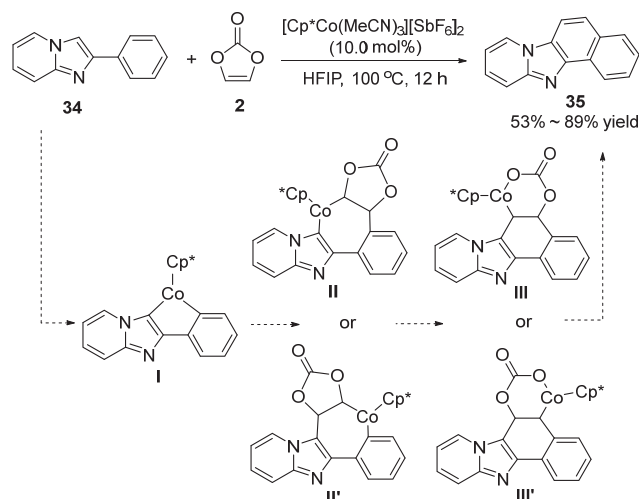
聚杂环芳烃是一类重要的活性药物分子, 合成这类分子的方法有很多种^[25]. 其中, Miura 及其合作者^[26]在 2020 年发展了铑(III)催化咪唑并吡啶物 **34** 与碳酸亚乙烯酯 **2** 的偶联环化反应, 高效简便地制备了这类聚杂环芳烃化合物 **35** (Scheme 18). 在该反应体系中, 当使用 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 替代 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3][\text{SbF}_6]_2$ 作为催化剂时, 反应无法得到目标产物. 作者进一步把该导向底物扩展到吡啶 **36** 和吡啶并吡啶 **38** 的运用上, 发现均很好地与碳酸亚乙烯酯 **2** 发生[4+2]环化反应, 高产率得到相应的目标产物 **37** 和 **39**, 两种产物的结构也已被 X 射线单晶分析证实. 此外, 作者还将所合成的三种目标产物进行光学性能分析, 结果发现这些化合物均具有较高的量子效率和较低的 HOMO 能级.



图式 18 铑(III)催化咪唑与碳酸亚乙烯酯的环化反应
Scheme 18 Rh(III)-catalyzed annulation of imidazopyridine with vinylene carbonate

2022 年, 闫克鲁等^[27]在 Miura 团队^[25]报道的工作基础上进一步采用成本较低的过渡金属钴(III)催化此环化反应, 同样也能高效合成了聚杂环芳烃化合物 **35** (Scheme 19). 该方法如采用 $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ 催化剂, 则反应无法发生, 只有在 $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CH}_3\text{CN})_3][\text{SbF}_6]_2$ 的存在下才能很顺利地发生环化反应. 作者还通过机理研究提出了可能的反应历程, 主要涉及到经由两个 C—H 键的活化得到中间体 **I**; 碳酸亚乙烯酯 **2** 插入 Co—C 键得到七元环中间体 **II** 或 **II'**; 中间体 **II** 或 **II'** 通过还原消除以及 C—O 键的氧化加成生成络合物中间体 **III** 或 **III'** 这三个主要历程.

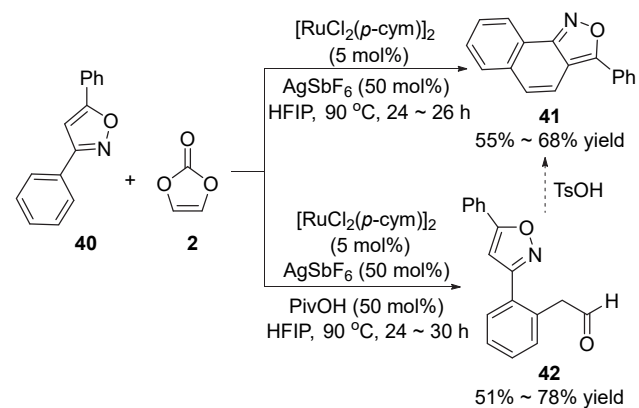
2022 年, Kapur 课题组^[28]也采用了相似的策略, 利用异噻唑基作导向基, 与碳酸亚乙烯酯 **2** 在钌(II)/六氟



图式 19 钴(III)催化咪唑并吡啶与碳酸亚乙烯酯的[4+2]环化反应

Scheme 19 Co(III)-catalyzed [4+2] annulation of imidazopyridine with vinylene carbonate

铈酸银的催化下发生邻位苯环 C—H 键的[4+2]环化反应, 制备了一系列结构新颖的萘并异恶唑衍生物 **41** (Scheme 20). 该方法具有出色的区域选择性和优秀的底物官能团耐受性. 作者还发现在反应体系中存在 PivOH 时, 反应并没有发生环化反应, 而是直接发生酰甲基化反应得到化合物 **42**. 分离的化合物 **42** 在 TsOH 的存在下可直接发生环化反应并脱去一分子水得到萘并异恶唑 **41**. 通过控制性实验研究, 作者认为 C—H 键活化是可逆过程并且不成为整个反应历程的决速步骤.

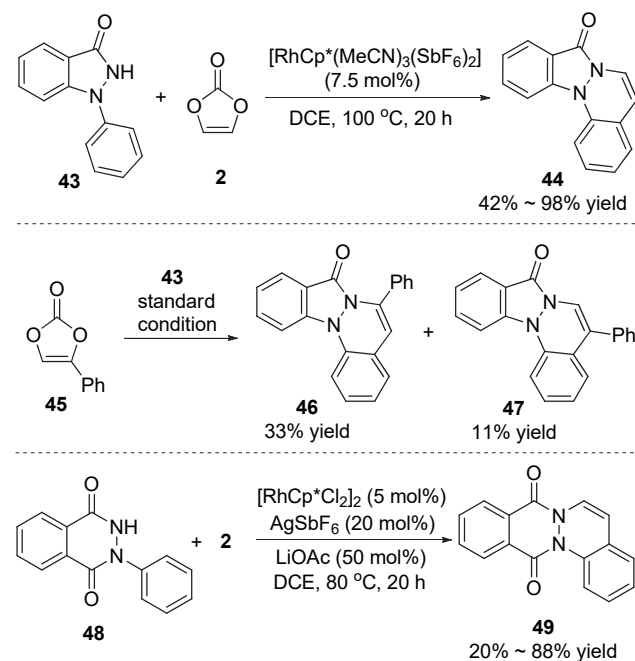


图式 20 铈(III)催化 3-芳基异恶唑与碳酸亚乙烯酯的[4+2]环化反应

Scheme 20 Rh(III)-catalyzed [4+2] annulation of 3-arylisoxazoles with vinylene carbonate

吡唑酮并噻吩是一类具有药理活性的重要分子骨架, 在医药领域具有广泛的应用前景^[29]. 为此, Kim 等^[30]于 2021 年报道了利用 *N*-芳基吡唑酮 **43** 与碳酸亚乙烯酯 **2** 在铈(III)催化剂与二氯乙烷(DCE)的作用下,

能够发生[4+2]环化反应快速制备了一系列吡唑酮并噻吩类衍生物 **44** (Scheme 21). 作者进一步考察苯基取代的碳酸亚乙烯酯 **45** 与模板底物 **43** 的环化反应, 结果发现得到两种区域选择性的异构体产物 **46** 和 **47**. 除了吡唑酮 **43**, *N*-芳基吩嗪酮 **48** 也被作为底物模板进行了考察, 结果能与碳酸亚乙烯酯 **2** 发生环化反应得到了相应的目标产物 **49**.

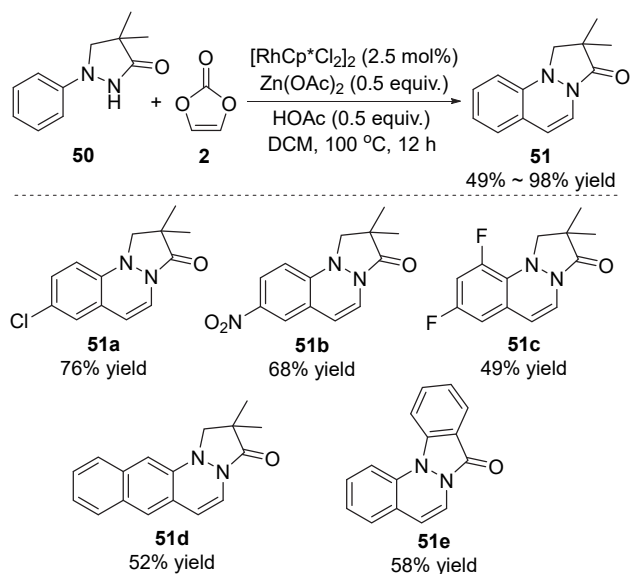


图式 21 铈(III)催化 *N*-芳基吡唑酮与碳酸亚乙烯酯的[4+2]环化反应

Scheme 21 Rh(III)-catalyzed [4+2] annulation of *N*-arylin-dazolones with vinylene carbonate

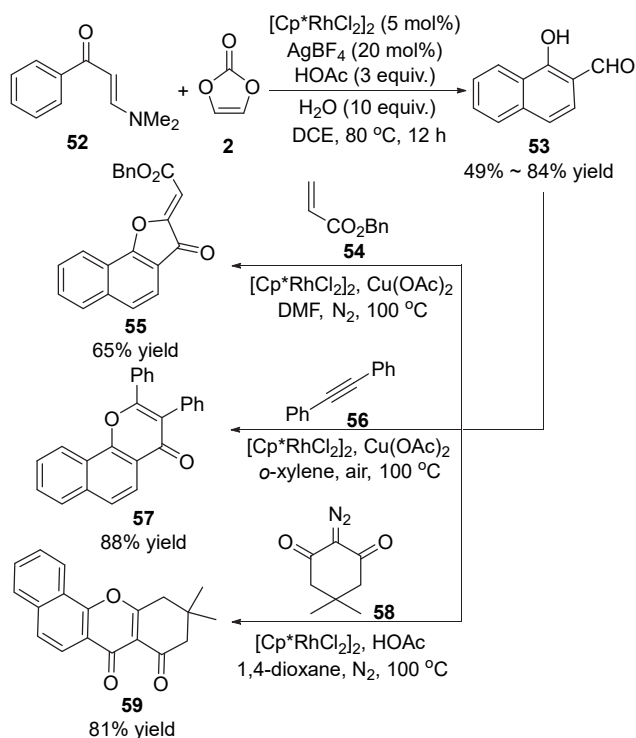
吡唑烷酮基导向的过渡金属催化的 C—H 键官能团化反应为构建含有吡唑烷酮骨架的稠杂环化合物提供了一种简便的合成路径^[31]. 为此, 于金涛团队^[32]在 2022 年也发展了铈(III)催化 *N*-芳基吡唑烷酮 **50** 与碳酸亚乙烯酯 **2** 经由吡唑烷酮基导向的 C—H 键环化反应, 成功构建了 5,6-未取代的吡唑[1,2-*a*]并噻吩衍生物 **51** (Scheme 22). 该反应具有广泛的底物适用范围, 各种吸电子基团和给电子基团都能很好地兼容在该反应体系下. 作者进一步通过 KIE 实验验证了该 C—H 键的断裂属于反应的决速步骤. 2023 年, 王江及其合作者^[33]也报道了与之极其相类似的研究工作.

1-羟基-2-萘醛是一类含有两个活泼功能基的重要中间体, 能够通过后续衍生化合成复杂多样性的稠杂环芳烃^[34]. 2021 年, 闫克鲁等^[35]报道了烯胺酮 **52** 与碳酸亚乙烯酯 **2** 在铈(III)催化剂的作用下, 经由 C—H 键的[4+2]环化反应合成了 1-羟基-2-萘醛衍生物 **53** (Scheme 23). 研究人员发现当采用常用的铈(III)、铈(III)或钇(II)



图式 22 铑(III)催化 *N*-芳基吡唑烷酮与碳酸亚乙烯酯的[4+2]环化反应

Scheme 22 Rh(III)-catalyzed [4+2] annulation of *N*-arylpyrazolidinone with vinylene carbonate



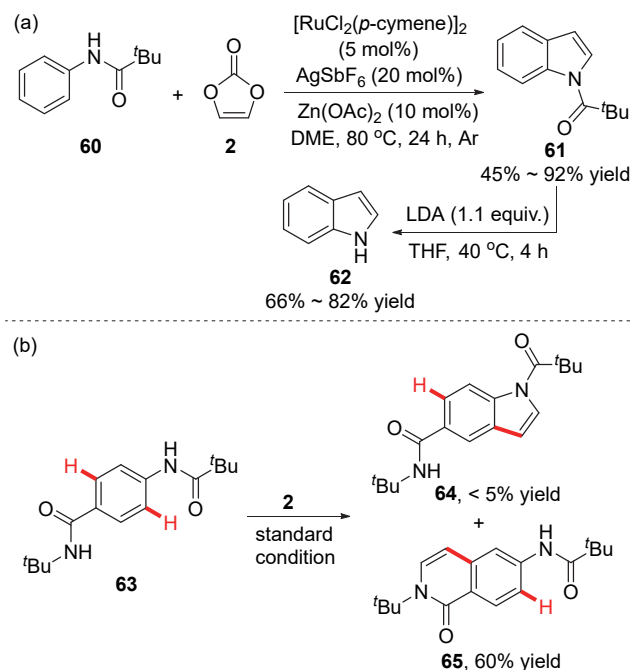
图式 23 铑(III)催化烯胺酮与碳酸亚乙烯酯的[4+2]环化反应

Scheme 23 Rh(III)-catalyzed [4+2] annulation of enaminones with vinylene carbonate

替代铑(III)作为催化剂时,并没有任何的催化活性. 另外还发现加入适量的 H_2O 更有利于反应的发生. 为了证明该反应体系的实用价值, 研究人员将反应所得的目标产物 **53** 分别与烯炔 **54**、炔炔 **56** 和重氮化合物 **58** 通过

羟基导向的醛基 C—H 键环化反应制备了相应的含氧杂环化合物 **55**、**57** 和 **59**.

吡啶骨架是最重要的基本结构单元之一, 含有该骨架的化合物具有良好的生物活性, 如抗肿瘤、抗炎、抗菌以及抗病毒活性^[36]. 2022 年, 马文博课题组^[37]报道了钌(II)催化 *N*-苯基酰胺 **60** 与碳酸亚乙烯酯 **2** 的[3+2]环化反应, 生成了 2,3-无取代的吡啶衍生物 **61** (Scheme 24a). 反应得到的吡啶衍生物在二异丙基氨基锂(LDA)存在下, 可进一步脱去导向基团生成相应的 NH 吡啶 **62**, 为合成其他含有吡啶骨架的复杂活性分子提供了关键中间体. 研究人员还进一步考察了分子内的酰胺基(NHCOR)和氨酰基(CONHR)的导向能力(Scheme 24b), 结果发现反应主要生成以氨酰基导向的六元环化产物 **65**, 而由酰胺基导向的五元环化产物 **64** 的含量非常少.



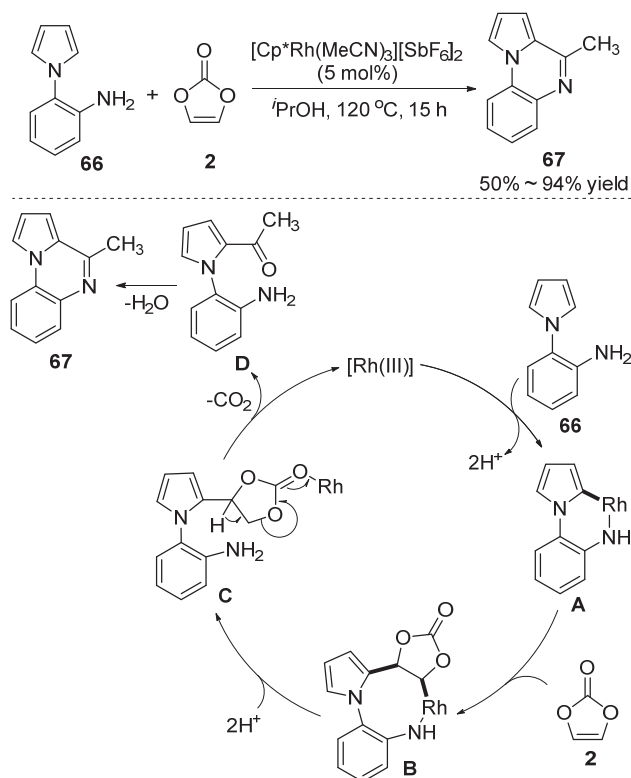
图式 24 钌(II)催化 *N*-苯基酰胺与碳酸亚乙烯酯的[3+2]环化反应

Scheme 24 Ru(II)-catalyzed [3+2] cyclization of *N*-phenylpyranamide with vinylene carbonate

上述碳酸亚乙烯酯作为 C2 合成子参与的 C—H 键环化反应体系中, 所用到的催化剂大多数为三价铑、二价钌、三价钴和一价锰. 反应体系中不需要加入任何氧化剂, 而适当加入银盐, 如 AgSbF_6 、 AgOTf 和 AgNTf_2 等, 可以有利于活化催化剂, 从而提高反应产率. 另外, 加入适量的醋酸盐或者醋酸也有利于提高反应效率. 反应体系中所用到的溶剂主要以二氯乙烷和醇类溶剂为主. 该[n+2]环化反应通常是在高温条件下进行, 其可能原因是高温有利于脱水历程.

2 碳酸亚乙烯酯作为 C1 合成子参与 C—H 键的[n+1]环化反应

上述报道的研究工作主要基于碳酸亚乙烯酯 **2** 作为 C2 偶联试剂在 C—H 键[n+2]环化反应中的应用, 开发利用碳酸亚乙烯酯作为 C1 合成子制备多样性的有机分子同样也备受青睐. 在这方面, 马养民等^[38]于 2021 年报道了利用碳酸亚乙烯酯作为 C1 合成子, 与 2-吡咯苯胺 **66** 发生[5+1]环化反应, 快速合成了各种多取代的吡咯并[1,2-*a*]喹啉类化合物 **67** (Scheme 25). 该方法主要运用无保护的氨基(NH₂)作为导向基团, 协助铑(III)催化 C—H 键的活化与环化反应. 作者还通过对合成的大多数化合物进行了药物活性研究, 结果发现部分化合物对耐药金黄色葡萄球菌表现出明显的抑制作用, 这为生物活性分子的修饰和药物发现提供了进一步的机会. 在控制性实验研究的基础上, 作者提出了可能的反应历程, 主要涉及 NH₂ 导向的 C—H 键活化、碳酸亚乙烯酯的迁移插入、环铑中间体的质解、脱二氧化碳以及分子内的脱水环化反应历程.



图式 25 铑(III)催化 2-吡咯苯胺与碳酸亚乙烯酯的[5+1]环化反应

Scheme 25 Rh(III)-catalyzed [5+1] annulation of 2-pyrrolyl-aniline with vinylene carbonate

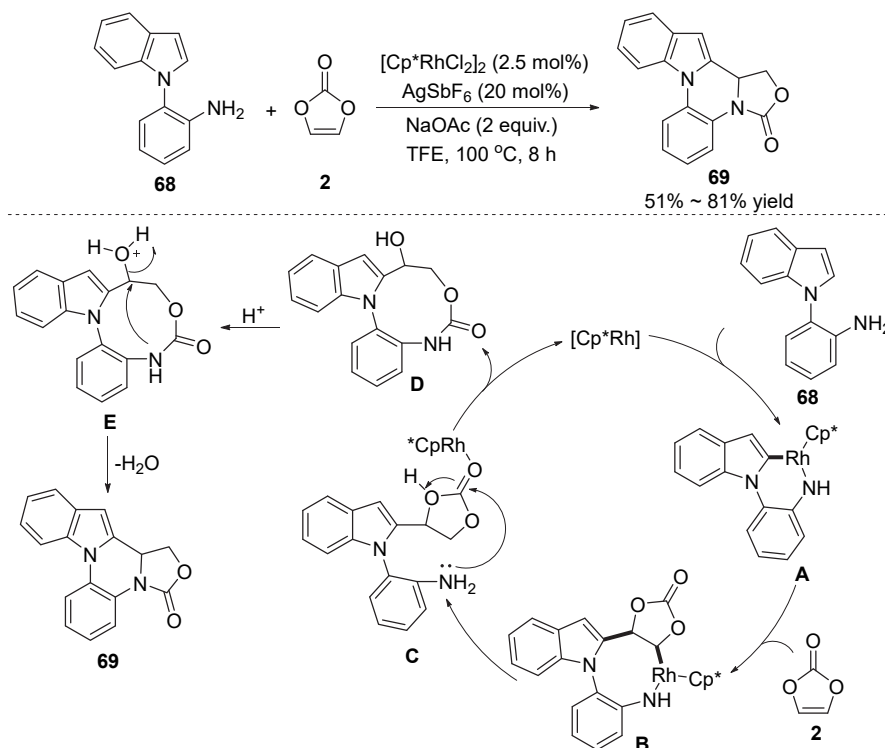
2021 年, 黄国生及其合作者^[39]同样报道了铑(III)催化 2-吡咯基苯胺 **68** 与碳酸亚乙烯酯 **2** 的[5+1]环化反应. 该反应通过 C—H 键的活化、分子内的开环及随后

的环化反应生成了噻唑烷酮稠环化合物 **69** (Scheme 26), 而不是马养民等^[38]先前报道的吡咯并[1,2-*a*]喹啉 **67**. 值得指出的是, 该反应与之前报道关于碳酸亚乙烯酯 **2** 的环化反应不同, 在该体系中碳酸亚乙烯酯 **2** 仅脱去一个 O 原子, 并非脱去 CO₃²⁻ 和 CO₂. 随后作者对该反应提出可能的机理(Scheme 26): 2-吡咯基苯胺 **68** 在铑(III)催化剂的螯合下活化吡咯环 C—H 键, 生成六元环铑中间体 **A**. 随后碳酸亚乙烯酯 **2** 的迁移插入以及质解反应得到中间体 **C**. 再经由亲核性的 NH₂ 进攻碳酸亚乙烯酯的羰基, 发生分子内的环化反应得到中间体 **D**. 最后在质子的作用下再次发生分子内脱水的亲核环化反应生成目标产物 **69**.

过渡金属催化偶氮苯 C—H 键的活化/环化反应已成为快速构建各种氮杂环分子主要的合成路径. 在这方面, Kim 团队^[40]于 2021 年发展了铑(III)催化偶氮苯 **70** 与碳酸亚乙烯酯 **2** 经由 C—H 键活化的[4+1]和[4+2]环化反应, 制备了一系列 C3-羟甲基取代的吡唑 **71** 和二氢喹啉酮 **72** (Scheme 27). 在该反应体系中, 不同类型的环化反应主要取决于偶氮苯环上的取代基. 当连有给电子基(EDG)时, 反应主要发生[4+1]环化反应; 当连有吸电子基(EWG)时, 反应主要发生[4+2]环化反应. 研究人员进一步对此反应的机理进行了探究, 发现该环化反应的不同之处在于中间体 **A** 的转换(Scheme 28). 对于富含电子的偶氮苯, 其偶氮苯的氮原子可以进攻中间体 **A** 的苄基碳, 发生[4+1]环化生成中间体 **B**, 并进一步通过芳构化得到吡唑 **71**. 而对于缺电子的偶氮苯, 则进攻中间体 **A** 的亚甲基碳生成一个六元环中间体 **C**, 随后经由消除反应以及互变异构得到二氢喹啉酮 **72**.

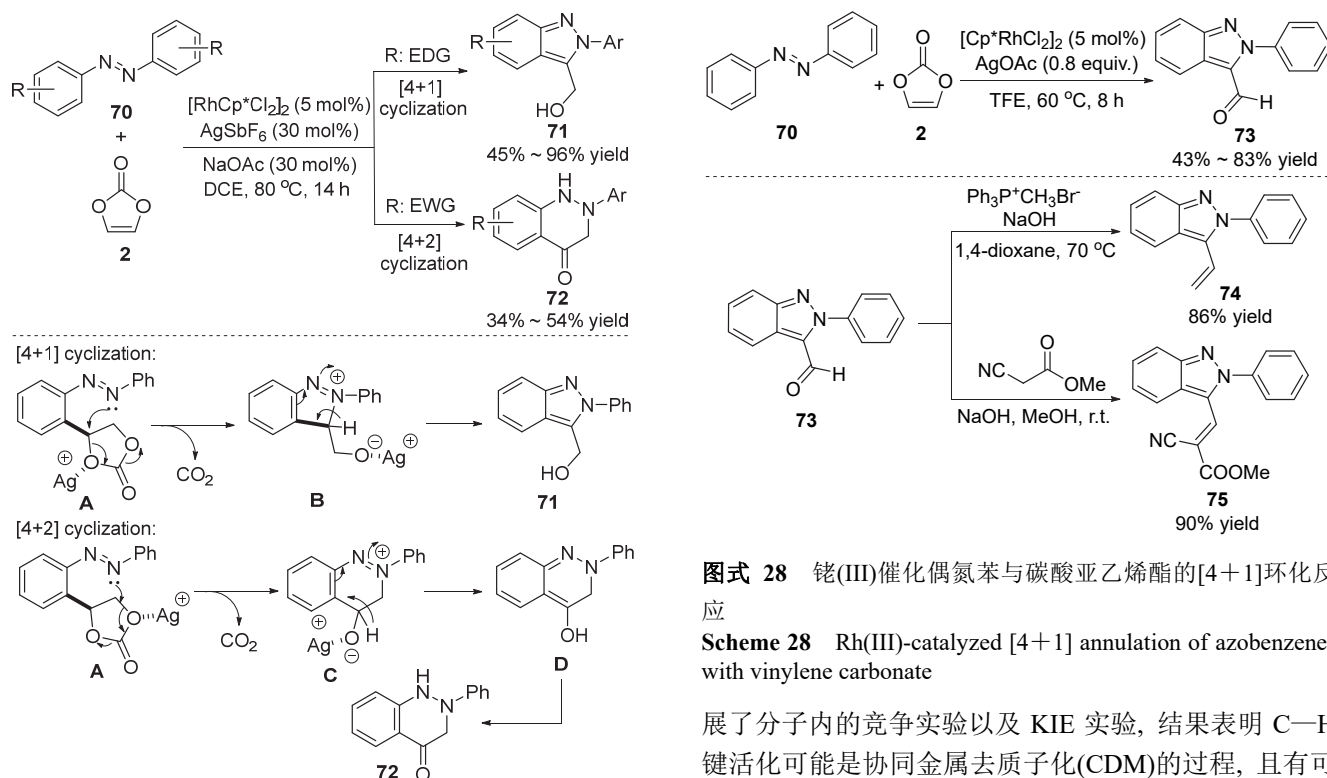
2022 年, 李洪基课题组^[41]同样也报道了铑(III)催化偶氮苯 **70** C—H 键与碳酸亚乙烯酯 **2** 的[4+1]环化反应, 顺利合成了吡唑甲醛类化合物 **73** (Scheme 28). 值得注意的是, 在本反应中碳酸亚乙烯酯 **2** 中的一个碳原子参与吡唑环的构建, 另一个碳原子用于醛的生成, 这也是与 Kim 团队^[28]先前报道的不同之处. 当反应底物为不对称偶氮苯时, 反应具有较高的区域选择性, 只生成一种对应的目标产物. 作者还进一步对产物 **73** 进行了合成应用研究, 分别通过 Wittig 反应以及 2-氰基乙酸甲酯的缩合反应得到烯基取代的吡唑衍生物 **74** 和 **75**.

在碳酸亚乙烯酯作为 C1 偶联子参与的 C—H 键活化反应方面, 成江及其团队^[42]于 2021 年也报道了 [Cp*RhCl₂]₂ 催化亚胺 **76** 与碳酸亚乙烯酯 **2** 的[5+1]环化反应, 在温和条件下高选择性地生成了 4-甲基喹啉类化合物 **77** (Scheme 29). 该方法具有优秀的底物适用性, 对于烷基、芳基或者杂环基取代的亚胺底物都能够较顺利地反应生成相应的喹啉产物. 作者还进一步开



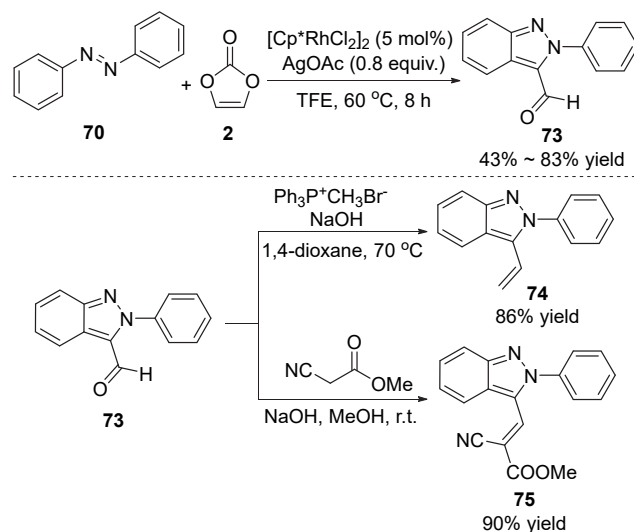
图式 26 铑(III)催化 2-吲哚苯胺与碳酸亚乙烯酯的[5+1]环化反应

Scheme 26 Rh(III)-catalyzed [5+1] annulation of 2-indolylniline with vinylene carbonate



图式 27 铑(III)催化偶氮苯与碳酸亚乙烯酯的[4+1]或[4+2]环化反应

Scheme 27 Rh(III)-catalyzed [4+1] or [4+2] annulation of azobenzenes with vinylene carbonate

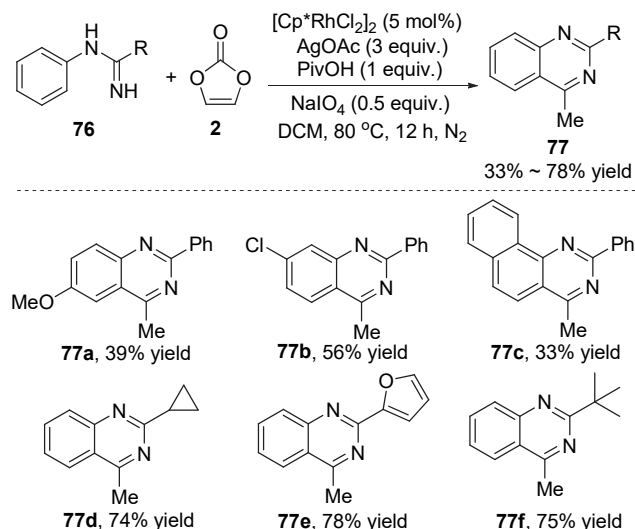


图式 28 铑(III)催化偶氮苯与碳酸亚乙烯酯的[4+1]环化反应

Scheme 28 Rh(III)-catalyzed [4+1] annulation of azobenzenes with vinylene carbonate

展了分子内的竞争实验以及 KIE 实验, 结果表明 C—H 键活化可能是协同金属去质子化(CDM)的过程, 且有可能成为整个反应历程中的决速步骤。

碳酸亚乙烯酯作为 C1 合成子参与 C—H 键的[*n*+1]环化反应体系中, 通常使用的催化剂为三价铑, 而常用的二价钐、三价钴和三价铱对该反应体系基本没有催



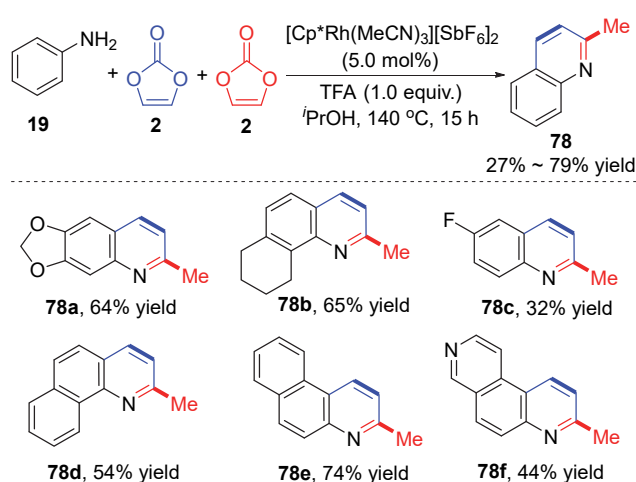
图式 29 铑(III)催化亚胺与碳酸亚乙烯酯的[5+1]环化反应
Scheme 29 Rh(III)-catalyzed [5+1] annulation of imines with vinylene carbonate

化活性。适当加入醋酸钠和高碘酸钠作为添加剂,可一定程度上提高反应的产率。该反应类型所使用的溶剂种类较多,包括异丙醇、四氟乙烯、二氯乙烷和二氯甲烷。另外,此反应体系的反应温度一般在 60~120 °C 之间发生。

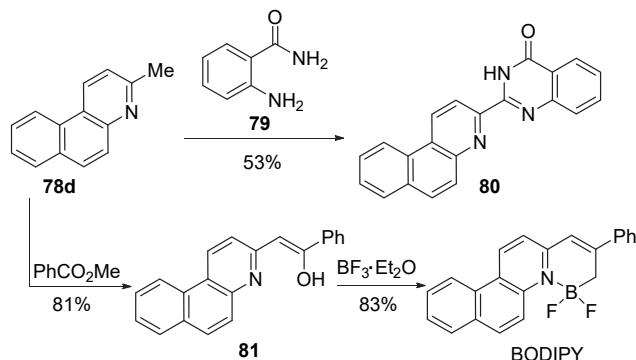
3 碳酸亚乙烯酯同时作为 C1 & C2 双合成因子参与 C—H 键的环化反应

碳酸亚乙烯酯分别作为 C1 或者 C2 合成子已广泛应用于 C—H 键的环化反应之中,但利用碳酸亚乙烯酯同时作为 C1&C2 双合成子参与的 C—H 键官能团化则具有挑战性。在这方面,南江等^[43]在 2021 年报道了采用碳酸亚乙烯酯 **2** 作为 C1&C2 双合成因子,在三价铑催化剂的作用下与苯胺 **19** 发生 C—H 键的串联[3+2+1]环化反应,快速构建了一系列喹啉衍生物 **78** (Scheme 30)。该反应同样适用于萘胺和异喹啉胺,其反应产率为中等至良好。研究人员还进一步将该方法合成的产物 **78d** 通过后续简单的化学反应,合成得到了有价值的化合物 **80** 和荧光分子 BODIPY (Scheme 31)。

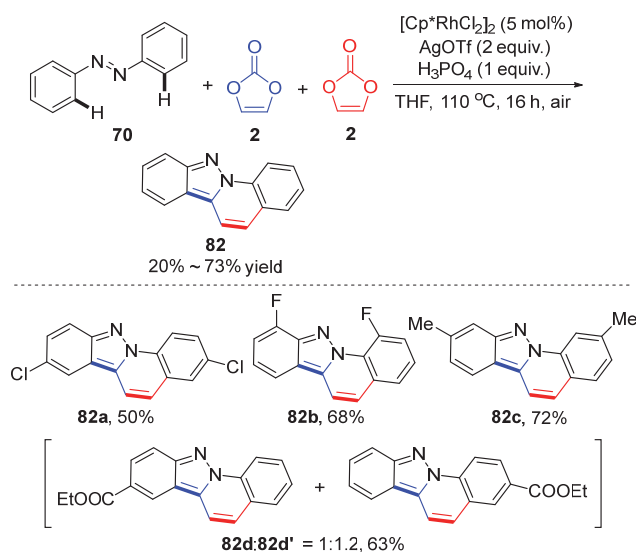
吡啶[2,3-*a*]喹啉骨架分子是一类重要的有机分子,已广泛应用于医药、生物以及荧光材料领域^[44]。发展简便有效的合成策略来制备这类骨架分子已成为合成化学的研究热点。2022 年,崔秀灵课题组^[45]报道了利用碳酸亚乙烯酯 **2** 作为双角色的 C1 和 C2 源,与偶氮苯 **70** 经由铑(III)催化 C—H 键活化的偶联/环化反应,高效生成了吡啶并[2,3-*a*]喹啉衍生物 **82** (Scheme 32)。值得指出的是,与南江团队^[43]早先报道的方法不同,该策略实现了两个不同芳环上的 C—H 键串联环化。底物扩展显示,对于给/吸电子基团取代的对称偶氮苯,都能以中等



图式 30 铑(III)催化苯胺与碳酸亚乙烯酯的[3+2+1]环化反应
Scheme 30 Rh(III)-catalyzed [3+2+1] annulation of phenylamine with vinylene carbonate



图式 31 苯并喹啉的合成应用
Scheme 31 Synthetic applications of benzoquinoline



图式 32 铑(III)催化偶氮苯与碳酸亚乙烯酯的串联环化反应
Scheme 32 Rh(III)-catalyzed cascade annulation of azobenzenes with vinylene carbonate

至良好的产率得到对应的目标产物. 而对于不对称的偶氮苯, 反应会得到两种区域选择性的异构体产物. 作者还进一步对合成的吡唑并[2,3-*a*]喹啉化合物进行光学性能研究, 结果表明这类骨架化合物具有显著的荧光特性, 为合成新型的有机发光半导体(OLED)材料分子提供了有用的信息.

基于控制性实验以及前期报道的相关文献, 作者提出了本反应可能的反应机理(Scheme 33). 首先, 偶氮苯 **70** 协助铑催化剂活化 C—H 键生成中间体 **A**. 随后碳酸亚乙烯酯 **2** 迁移插入到中间体 **A** 的 Rh—C 键中形成中间体 **B**. 该中间体 **B** 通过 β -氧消除, 脱去一分子 CO_2 得到中间体 **C**. 中间体 **C** 依次发生氧化、脱羧以及分子内的亲核环化生成中间体 **D**. 该中间体 **D** 再与铑(III)催化剂作用, 发生第二次的 C—H 键活化形成中间体 **E**. 紧接着, 碳酸亚乙烯酯 **2** 再次的迁移插入以及 Rh—N 键翻转生成中间体 **F**. 最后通过 β -氧消除, 脱去 CO_2^{2-} 产生了目标产物 **82**.

碳酸亚乙烯酯作为 C1&C2 双合成子参与 C—H 键环化反应的体系中, 都是使用三价铑作为催化剂. 在该反应体系中常使用三氟乙酸、三氟甲烷磺酸银和磷酸作为添加剂. 另外, 该反应体系通常需要较高温度(110~140 $^\circ\text{C}$)下才能发生反应.

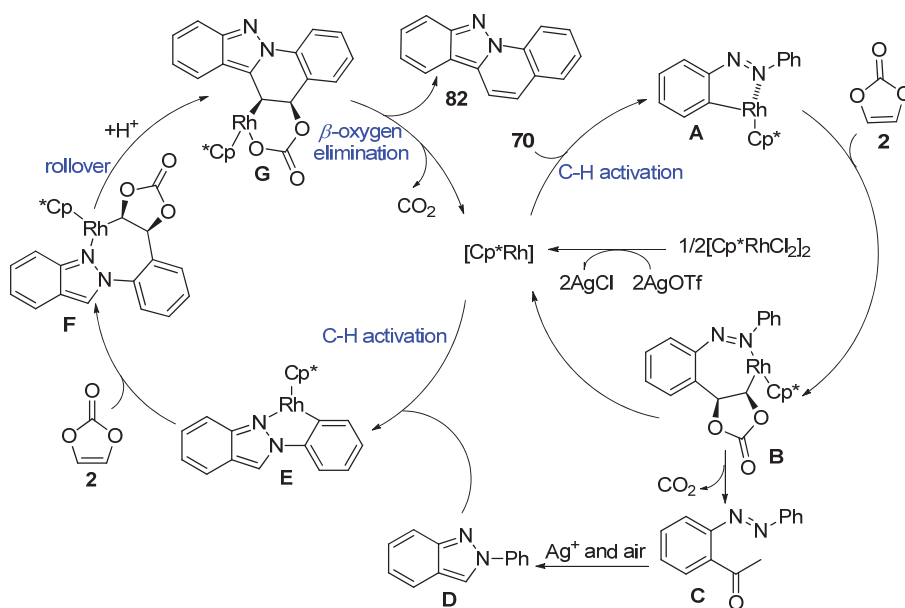
4 碳酸亚乙烯酯作为酰甲基化试剂参与 C—H 键的官能团化反应

碳酸亚乙烯酯除了作为 C1 和 C2 合成子参与 C—H 键的环化反应, 还可以作为一种新型的酰甲基化试剂参

与 C—H 键的官能团反应. 2021 年, Miura 课题组^[46]报道利用碳酸亚乙烯酯作为乙炔醇替代物, 实现了三价铑催化的吡唑基导向的 C—H 键酰甲基化反应, 构建了一系列含有 *N*-苯基吡唑结构的醛类化合物 **84** 或者酯类化合物 **85** (Scheme 34a). 反应溶剂对该反应的选择性发挥着至关重要的角色. 以 1,2-二氯乙烷(DCE)为溶剂时, 反应得到醛类化合物 **84**; 相反以醇为溶剂时, 往往通过脱氢酯化生成酯类化合物 **85**. 该方法相对比较温和, 无需外加任何氧化剂和碱. 当把吡唑导向基换成吡咯导向基时, 反应经由两次的 C—H 键酰甲基化反应得到二醛类化合物 **87** (Scheme 34b).

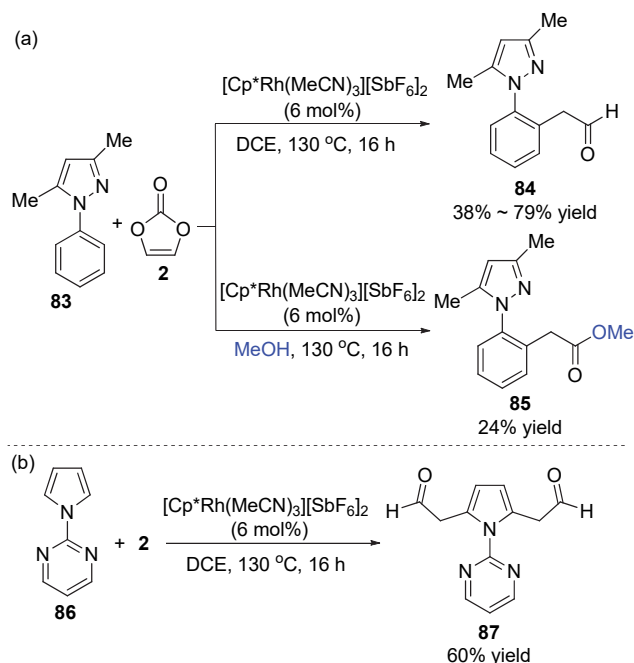
作者提出了如下的反应机理(Scheme 35): 首先是吡唑基的 N 原子与铑(III)催化剂配位, 活化邻位 C—H 键得到五元环铑中间体 **A**. 随后碳酸亚乙烯酯 **2** 的迁移插入以及脱去 CO_2 生成六元环铑中间体 **C**. 在 DCE 溶剂体系下, 中间体 **C** 直接发生质解得到目标产物 **84**. 相反, 在甲醇溶剂体系下, 甲醇作为亲核试剂进攻中间体 **C** 的羰基得到半缩醛中间体 **D**, 该中间体 **D** 经由 β -氢消除得到酯类目标产物 **85**, 释放的 $[\text{Cp}^*\text{RhH}]$ 物种在 HX 的作用下重新生成活性的三价铑催化剂.

2021 年, 朱新举及其合作者^[47]也报道了铑(III)催化 *N*-嘧啶吡唑 **88** 和碳酸亚乙烯酯 **2** 在醇溶剂介质下的酰甲基化反应, 顺利制备了一系列 C2 取代的吡唑衍生物 **89** (Scheme 36a). 当把导向底物换成 *N*-嘧啶二氢吡唑 **90** 以及同时把醇溶剂换成甲苯时, 反应反而得到 C7 位醛基取代的二氢吡唑 **91** (Scheme 36b). 2022 年, 孙萌等^[48]也报道了类似的 C—H 键酰甲基化反应(Scheme 37), 他



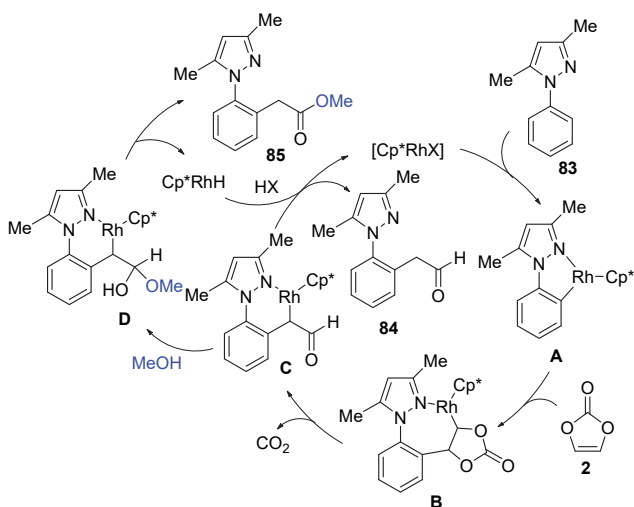
图式 33 铑(III)催化偶氮苯与碳酸亚乙烯酯串联环化的反应机理

Scheme 33 Proposed reaction mechanism for the Rh(III)-catalyzed cascade annulation of azobenzenes with vinylene carbonate



图式 34 铑(III)催化 *N*-芳基吡唑与碳酸亚乙烯酯的酰甲基化反应

Scheme 34 Rh(III)-catalyzed acylmethylation of *N*-arylpyrazole with vinylene carbonate

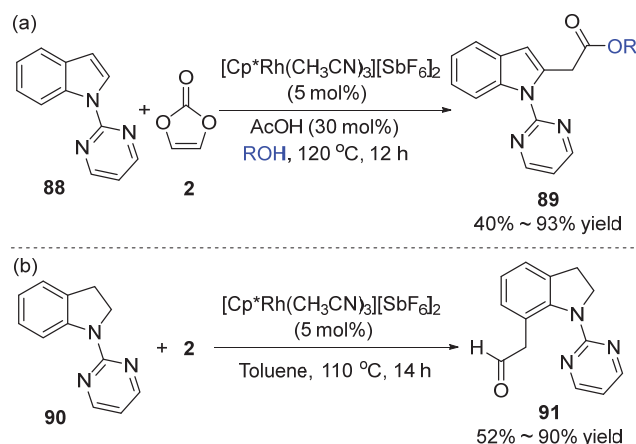


图式 35 铑(III)催化 *N*-芳基吡唑与碳酸亚乙烯酯的酰甲基化的反应机理

Scheme 35 Proposed reaction mechanism for Rh(III)-catalyzed acylmethylation of *N*-arylpyrazole with vinylene carbonate

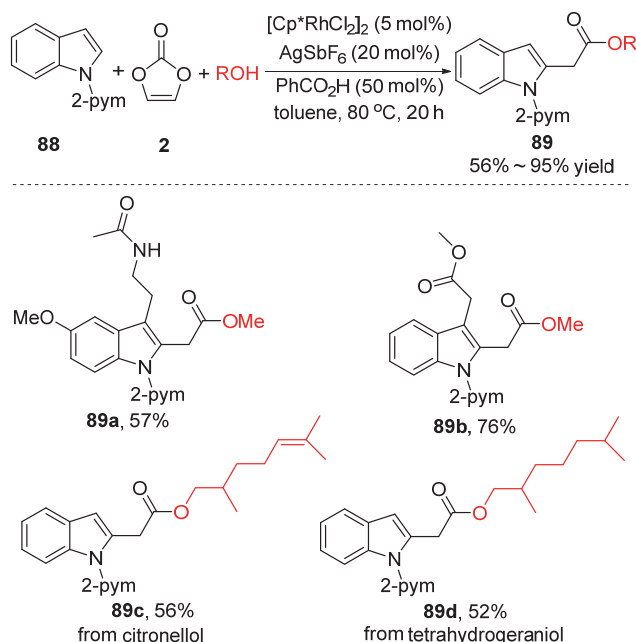
们将该策略运用到含有吡唑骨架结构的天然产物的衍生化,为制备复杂且具有高活性的药物分子提供了合成基础。

[(*p*-cymene)RuCl₂]₂ 作为一种廉价高活性的催化剂,已被广泛应用于 C—H 键活化的官能团化反应,合成许多结构新颖的氮杂环化合物。为此,闫克鲁团队^[49]在 2022 年发展了 [(*p*-cymene)RuCl₂]₂ 催化二氢吡唑 **90** 与碳



图式 36 铑(III)催化 *N*-嘧啶吡唑和 *N*-嘧啶二氢吡唑与碳酸亚乙烯酯的酰甲基化反应

Scheme 36 Rh(III)-catalyzed acylmethylation of *N*-pyrimidylindole and *N*-pyrimidylindoline with vinylene carbonate



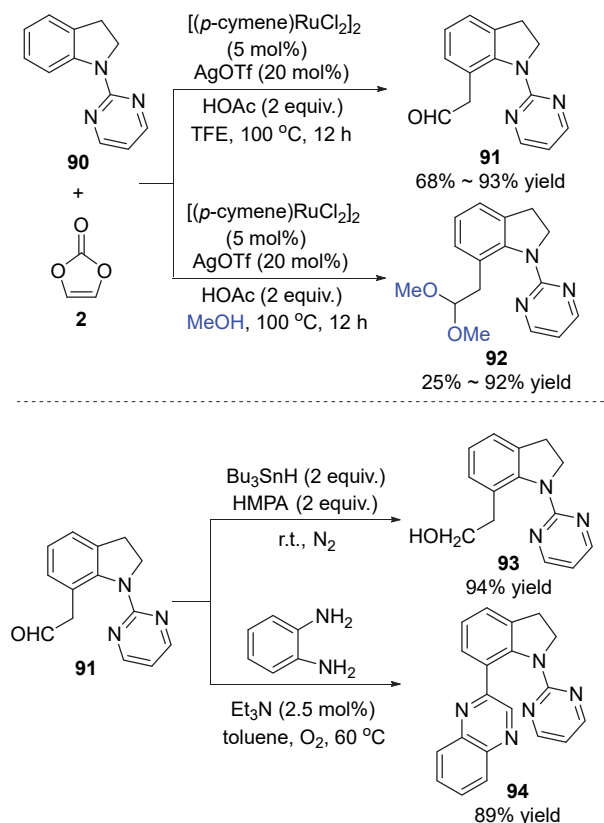
图式 37 铑(III)催化 *N*-嘧啶吡唑与碳酸亚乙烯酯的酰甲基化反应

Scheme 37 Rh(III)-catalyzed acylmethylation of *N*-pyrimidylindole with vinylene carbonate

酸亚乙烯酯 **2** 的官能团反应(Scheme 38)。在三氟乙醇 (TFE) 介质下,该反应发生 C—H 键的直接酰甲基化反应,生成 C7 位醛基取代的二氢吡唑衍生物 **91**。而在甲醇介质下则先发生酰甲基化,再通过随后的缩醛化反应得到了相应的缩醛化产物 **92**。之前报道的铑(III)催化体系^[47]的产物为酯类化合物,但在钇(II)体系里却得到截然不同的缩醛化产物,这归因于铑(III)与钇(II)在催化特性上的差异。随后,作者进一步将目标产物 **91** 通过还原反应以及缩合反应制备了 C7-羟甲基和喹啉基取代的

二氢吡啶 **93** 和 **94**.

碳酸亚乙烯酯作为酰甲基化试剂参与 C—H 官能团化的反应体系, 主要以三价铈和二价钌作为催化剂, 以乙酸和苯甲酸等酸性物质作为添加剂. 此反应体系所用到的溶剂主要以甲苯和醇类为主, 并且在高温条件下反应.



图式 38 钌(II)催化 *N*-嘧啶二氢吡啶与碳酸亚乙烯酯的酰甲基化与缩醛化反应

Scheme 38 Ru(II)-catalyzed acylmethylation and acetalization of *N*-pyrimidylindoline with vinylene carbonate

5 结论与展望

综上所述, 碳酸亚乙烯酯作为一种多角色的偶联试剂(C2 合成子、C1 合成子、C2&C1 合成子以及酰甲基化试剂), 已被广泛应用于过渡金属催化的 C—H 键活化反应, 为构建一系列结构新颖的有机分子提供了潜在的合成路径. 与烯烃、炔烃、重氮化合物、亚砷叶立德作为偶联试剂相比, 碳酸亚乙烯酯作为 C2 合成子参与 $[n+2]$ 环化反应, 往往可以得到无取代乙烯基修饰的环化产物, 有利于对乙烯基进一步官能团化, 得到更为复杂的天然产物和活性分子. 此外, 碳酸亚乙烯酯作为偶联试剂还可以生成羟基或者醛基取代的目标产物, 有利于进一步对羟基和醛基进行衍生化, 如经由 Perkin 反应、Mannich 反应等合成多样性的药物分子. 尽管目前碳酸亚乙烯酯参与的 C—H 键活化反应已经取得了卓越

的成就, 但是关于碳酸亚乙烯酯的应用仍存在许多不足的地方. 第一, 目前报道的过渡金属催化的 C—H 键活化反应采用的催化剂局限于铈(III)催化剂、钌(III)催化剂、铱(III)催化剂以及钌(II)催化剂, 特别廉价的催化剂(如铜或铁催化剂)体系有待开发. 第二, 碳酸亚乙烯酯参与的 C—H 键官能团化反应主要针对的是杂芳烃的 $C(sp^2)$ —H 键, 发展惰性 $C(sp^3)$ —H 与碳酸亚乙烯酯的活化反应仍然需要进一步探究. 第三, 目前报道的碳酸亚乙烯酯参与的 C—H 键活化反应基本都是属于非手性的, 而对映选择性的研究几乎没有. 第四, 反应体系中的过渡金属催化剂的用量相对较高, 并且反应完后的催化剂无法回收利用. 第五, 除了上述报道的四种类型反应外, 开发碳酸亚乙烯酯参与 C—H 键活化的其他类型的新反应来构建更加复杂的活性分子仍值得期待.

为此, 今后的研究重点可以从以下几个方面考虑: 第一, 将廉价的过渡金属催化剂结合光催化或电催化等新兴技术手段, 开发出一种高催化活性的反应体系, 避免昂贵催化剂的使用, 也能实现惰性 $C(sp^3)$ —H 键的活化. 第二, 设计开发高效易得的新型手性配体, 合成具有手性的化合物, 可以进一步扩展碳酸亚乙烯酯的潜在应用价值, 并最终实现该方法学在手性分子中的应用. 第三, 开发出一种多功能的催化剂, 如将金属催化剂负载在碳纳米管上形成一种新型复合催化剂, 增大其比表面积来提高反应效率, 从而降低催化剂的用量, 同时也便于催化剂可回收利用. 第四, 发展新型的导向基团来实现间位或者对位 C—H 键与碳酸亚乙烯酯的偶联反应, 或者是探索经由自由基反应历程的 C—H 键与碳酸亚乙烯酯的串联环化反应, 实现反应的多样性. 希望在未来, 碳酸亚乙烯酯参与的 C—H 键活化反应将在以上几个方面继续得到发展.

References

- [1] For selected review, see (a) He, Y.; Huang, Z.; Wu, K.; Ma, J.; Zhou, Y. G.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 2759.
(b) Murali, K.; Machado, L. A.; Carvalho, R. L.; Pedrosa, L. F.; Mukherjee, R.; Da Silva Júnior, E. N.; Maiti, D. *Chem.-Eur. J.* **2021**, *27*, 12453.
(c) Liu, B.; Yang, L.; Li, P.; Wang, F.; Li, X. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1085.
(d) Rej, S.; Ano, Y.; Chatani, N. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788.
For selected article, see (e) Liu, X.; Kuang, C.; Su, C. *Acta Chim. Sinica* **2022**, *80*, 1135 (in Chinese).
(刘霞, 匡春香, 苏长会, 化学学报, **2022**, *80*, 1135.)
(f) Wang, M.; Zhang, J.; Wang, H.; Ma, B.; Dai, H. *Acta Chim. Sinica* **2022**, *80*, 277 (in Chinese).
(王孟孟, 张俊, 王慧颖, 马彪, 戴辉雄, 化学学报, **2022**, *80*, 277.)
(g) Liao, G.; Wu, Y.; Shi, B. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 289 (in Chinese).
(廖港, 吴勇杰, 史炳峰, 化学学报, **2020**, *78*, 289.)
(h) Bi, X.; Zhang, Q.; Gu, Z. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 1397.
- [2] Kumrua, B.; Bicak, N. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 30936.

- [3] Fasulo, F.; Munoz-Garcia, A. B.; Massaro, A.; Crescenzi, O.; Huang, C.; Pavone M. *J. Mater. Chem. A* **2023**, *11*, 5660.
- [4] Taffin, C.; Kreutler, G.; Bourgeois, D.; Clotb, E.; Périgauda, C. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 517.
- [5] Ghosh, K.; Nishii, Y.; Miura, M. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11455.
- [6] (a) Bettica, P.; Squassante, L.; Groeger, J. A.; Gennery, B.; Winsky-Sommerer, R.; Dijk, D.-J. *Neuropsychopharmacology* **2012**, *37*, 1224.
(b) Halfpenny, P. R.; Horwell, D. C.; Hughes, J.; Hunter, J. C.; Rees, D. C. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 286.
- [7] Kitano, J.; Nishii, Y.; Miura, M. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5679.
- [8] Li, X.; Huang, T.; Song, Y.; Qi, Y.; Li, L.; Li, Y.; Xiao, Q.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5925.
- [9] Shen, B.; Liu, S.; Zhu, L.; Zhong, K.; Liu, F.; Chen, H.; Bai, R.; Lan, Y. *Organometallics* **2020**, *39*, 2813.
- [10] (a) Khan, I.; Ibrar, A.; Abbas, N.; Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 193.
(b) Rakesh, K. P.; Kumara, H. K.; Manukumar, H. M.; Gowda, D. C. *Bioorg. Chem.* **2019**, *87*, 252.
- [11] (a) Sun, J.; Tan, Q.; Yang, W.; Liu, B.; Xu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 388.
(b) Chen, J.; Natte, K.; Spannenberg, A.; Neumann, H.; Langer, P.; Beller, M.; Wu, X.-F. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7709.
(c) Liang, D.; He, Y.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2748.
- [12] Wang, L.; Jiang, K.-C.; Zhang, N.; Zhang, Z.-H. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1671.
- [13] Wang, Z.-H.; Wang, H.; Wang, H.; Li, L.; Zhou, M.-D. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 995.
- [14] Chen, Y.; Huang, X.; Xu, Y.; Li, J.; Lai, R.; Guan, M.; Wu, Y. *Synlett* **2021**, *32*, 1963.
- [15] Nan, J.; Huang, G.; Hu, Y.; Wang, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 1537 (in Chinese).
(南江, 黄冠杰, 胡岩, 王波, 有机化学, **2023**, *43*, 1537.)
- [16] Shang, X.-F.; Morris-Natschke, S. L.; Liu, Y.-Q.; Guo, X.; Xu, X.-S.; Goto, M.; Li, J.-C.; Yang, G.-Z.; Lee, K.-H. *Med. Res. Rev.* **2018**, *38*, 775.
- [17] Hu, Y.; Nan, J.; Yin, J.; Huang, G.; Ren, X.; Ma, Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8527.
- [18] Zhao, X.; Pang, H.; Huang, D.; Liu, G.; Hu, J.; Xiang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202208833.
- [19] Huang, X.; Xu, Y.; Li, J.; Lai, R.; Luo, Y.; Wang, Q.; Yang, Z.; Wu, Y. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 3518.
- [20] (a) Hu, Y.; Wang, C. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 1167.
(b) Hu, Y.; Zhou, B.; Chen, H.; Wang, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12071.
(c) Liu, T.; Hu, Y.; Yang, Y.; Wang, C. *CCS Chem.* **2021**, *3*, 749.
- [21] Li, Y.; Wang, H.; Li, Y.; Li, Y.; Sun, Y.; Xia, C.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 18204.
- [22] (a) Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, 290.
(b) Saddiqa, A.; Usman, M.; Cakmak, O. *Turk. J. Chem.* **2017**, *41*, 153.
- [23] Mihara, G.; Ghosh, K.; Nishii, Y.; Miura, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5706.
- [24] Wang, L.; Shao, Y.; Chen, F.; Qian, P.-C.; Cheng, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 242 (in Chinese).
(王璐, 邵莺, 陈帆, 钱鹏程, 成江, 有机化学, **2022**, *42*, 242.)
- [25] Ghosh, K.; Nishii, Y.; Miura, M. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11455.
- [26] Ghosh, K.; Nishii, Y.; Miura, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3547.
- [27] Liu, M.; Sui, X.; Wen, J.; Li, Q.; Liu, X.; Wang, X.; Wang, X.; Yan, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 153.
- [28] Kumar, P.; Kapur, M. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 4476.
- [29] (a) Han, Y. T.; Jung, J.-W.; Kim, N.-J. *Curr. Org. Chem.* **2017**, *21*, 1265.
(b) Szumilak, M.; Stanczak, A. *Molecules* **2019**, *24*, 2271.
- [30] Kim, S.; Choi, S. B.; Kang, J. Y.; An, W.; Lee, S. H.; Oh, H.; Ghosh, P.; Mishra, N. K.; Kim, I. S. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1.
- [31] (a) Zhang, G.; Miao, J.; Zhao, Y.; Ge, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8318.
(b) Lan, C.; Tian, Z.; Liang, X.; Gao, M.; Liu, W.; An, Y.; Fu, W.; Jiao, G.; Xiao, J.; Xu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3735.
- [32] Huang, G.; Yu, J.-T.; Pan, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202200279.
- [33] Zhang, S.; Hu, S.; Wang, K.; Yang, Z.; Liu, H.; Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 238.
- [34] (a) Singh, R. B.; Mahanta, S.; Guchhait, N.; Photochem, J. *J. Photochem. Photobiol., B* **2008**, *91*, 1.
(b) Jin, Q.; Wang, F.; Chen, S.; Zhou, L.; Jiang, H.; Zhang, L.; Liu, M. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 319.
- [35] Liu, M.; Yan, K.; Wen, J.; Liu, W.; Wang, M.; Wang, L.; Wang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 512.
- [36] (a) Meng, Y.; Yu, B.; Huang, H.; Peng, Y.; Li, E.; Yao, Y.; Song, C.; Yu, W.; Zhu, K.; Wang, K.; Yi, D.; Du, J.; Chang, J. *Med. Chem.* **2021**, *64*, 925.
(b) Feng, X.; Liao, D.; Liu, D.; Ping, A.; Li, Z.; Bian, J. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 15115.
- [37] Yu, Y.; Wang, Y.; Li, B.; Tan, Y.; Zhao, H.; Li, Z.; Zhang, C.; Ma, W. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 838.
- [38] Nan, J.; Ma, Q.; Yin, J.; Liang, C.; Tian, L.; Ma, Y. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1764.
- [39] Hu, F.-P.; Zhang, X.-G.; Wang, M.; Wang, H.-S.; Huang, G.-S. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 11980.
- [40] Park, M. S.; Moon, K.; Oh, H.; Lee, J. Y.; Ghosh, P.; Kang, J. Y.; Park, J. S.; Mishra, N. K.; Kim, I. S. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5518.
- [41] Zhang, W.-J.; Li, C.; Wang, B.-C.; Gao, H.; Li, H.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 172 (in Chinese).
(张文杰, 李超, 王博超, 高慧, 李洪基, 有机化学, **2022**, *42*, 172.)
- [42] Wang, C.; Fan, X.; Chen, F.; Qian, P.-C.; Cheng, J. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 3929.
- [43] Nan, J.; Yin, J.; Gong, X.; Hu, Y.; Ma, Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8910.
- [44] (a) Sreedevi, R.; Saranya, S.; Rohit, K. R.; Anilkumar, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2236.
(b) Hashem, H.; ElBakri, Y. *Arabian J. Chem.* **2021**, *14*, 103418.
- [45] Hu, W.; Pi, C.; Hu, D.; Han, X.; Wu, Y.; Cui, X. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2613.
- [46] Kato, M.; Ghosh, K.; Nishii, Y.; Miura, M. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 8280.
- [47] Hu, W.; Wang, X.; Yu, X.; Zhu, X.; Hao, X.-Q.; Song, M.-P. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 2557.
- [48] Li, B.-S.; Guo, H.-X.; Sun, W.; Sun, M. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *99*, 153854.
- [49] Liu, M.; Yan, K.; Wen, J.; Shang, W.; Sui, X.; Wang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1580.

(Cheng, F.)