弱碱柔能克刚: 动力学去质子官能化反应

关冰涛*, 施章杰

复旦大学化学系, 上海 200438

*通讯作者, E-mail: bguan@fudan.edu.cn

收稿日期: 2020-09-15; 接受日期: 2020-11-24; 网络版发表日期: 2021-01-28

国家自然科学基金(编号: 21372123)和天津自然科学基金(编号: 19JCYBJC20100)资助项目

摘要 碳氢键的去质子官能化反应是碳碳键构建最常用的方法, 是一种重要的碳氢键活化方式. 近年来, 碱催化碳碳键形成反应在含弱酸性碳氢键化合物作为亲核试剂的底物拓展方面取得了重要进展. 强碱性试剂或催化剂是实现这些弱酸性碳氢键官能化反应的关键. 根据酸碱平衡理论, 相对较强的碱才能够对弱酸性碳氢键发生去质子化反应, 形成较大浓度的碳负离子中间体, 进而发生亲核反应. 相对较弱的碱不足以对弱酸性碳氢键进行去质子化反应, 然而尽管碳负离子中间体可能浓度很低, 但应该仍然存在于反应体系中. 如果可以选择性地进行热力学有利的化学转化, 碳负离子中间体的浓度将会下降并引起去质子化平衡的重新构建. 结合碳负离子中间体不可逆的转化和去质子平衡的重新构建, 弱酸性碳氢键就可以在弱碱条件下实现缓慢却持续不断的去质子官能化反应. 为区别于强碱条件下、通过热力学稳定碳负离子中间体的传统碳氢键去质子官能化反应, 我们将这种在弱碱条件下、通过热力学不利的碳负离子中间体转化和酸碱平衡重新构建实现的弱酸性碳氢键的官能化反应称为动力学去质子官能化反应. 本文总结了碳氢键去质子官能化反应研究现状和本研究团队近年来在弱碱条件下的动力学去质子官能化反应研究进展.

关键词 弱酸性碳氢键, 去质子平衡, 碳氢键官能化反应, 相对弱碱, 布朗斯特碱, 动力学去质子官能化反应

1 引言

来源于石油、天然气的烃类化合物是有机化学工业的基础原料; 通过氧化、卤化、硝化等反应合成的醇、醛、酸、卤代烃、硝基化合物等是重要的有机原料, 是各种有机化学产品生产的基础. 有机化学工业很重要的一部分内容实质上是烃类化合物惰性碳氢键转化为性质活泼的官能团的过程. 烃类化合物惰性碳氢键的“预先活化”反应恰恰是化学工业中高能耗、高污染的过程. 以官能团合成和转化为基础的传统有机化

学反应极大地改善了人类的生活, 但同时也存在效率低下、资源浪费、环境污染等诸多问题. 碳氢键活化研究致力于碳氢键在温和的条件下选择性地直接转化, 符合绿色化学与原子经济性的要求, 是未来化学工业发展的重要方向^[1].

无论是微生物氧化酶作用下的烷烃催化氧化反应还是炼油过程中低碳烷烃的催化重整反应, 过渡金属作为催化中心都起到关键的作用^[2,3]. 近些年来, 金属有机化学的发展见证了过渡金属配合物在碳氢键均相催化转化领域的一系列重要进展^[4,5]. 钯、铂、铑、

引用格式: Guan BT, Shi ZJ. Weak bases display better: kinetic deprotonative functionalization. *Sci Sin Chim*, 2021, 51: 201–212, doi: 10.1360/SSC-2020-0180

钪、铈等贵金属催化剂一直是碳氢键活化研究的主角. 贵金属储量低、催化剂成本高以及重金属残留等问题很大程度上限制了这些碳氢键活化的进一步应用. 近些年来, 储量丰富、价格低廉的锰、铁、镍等3d过渡金属催化剂参与的碳氢键活化反应逐渐得到了人们更多的关注^[6-8]. 人们很早就发现, 主族金属配合物三氟乙酸铈(III)、乙酸铅(IV)、三氟乙酸铅(IV)等可以用于富电子芳香化合物碳氢键的亲电活化反应^[9,10]. 2014年, Periana课题组^[11]报道了三氟乙酸铈(III)和三氟乙酸铅(IV)参与的甲烷、乙烷、丙烷等简单烷烃的亲电活化反应. 最近研究表明, β -二亚胺铝(I)低价配合物可以和苯、甲苯等化合物的芳基碳氢键发生氧化加成反应^[12-14]. 主族金属配合物在碳氢键活化反应中的应用潜力渐渐进入化学家的视野.

1987年, Bercaw系统地研究了烷基钪、氢化钪配合物和各种碳氢键的反应; 并将这一类经过四元环过渡态的两个 σ -键断裂、重组的过程命名为 σ -键复分解反应(图1(a))^[15,16]. 其实早在1939年和1940年, Gilman等^[17]和Wittig等^[18]分别报道了烷基锂试剂对苯甲醛邻位碳氢键的去质子锂化反应(图1(b)); 烷基锂试剂的氢解反应及其芳基碳氢键去质子化反应可能经历了类似的四元环过渡态过程^[19,20]. σ -键复分解反应被认为是过渡金属参与碳氢键活化的重要方式; 然而碱金属化合物的去质子化反应是否是碳氢键活化反应依然存在着争议^[13]. 争议的原因一方面是去质子官能化反应的底物常常是含有“酸性碳氢键”的化合物和“强极性”的亲电试剂; 另一方面, 去质子官能化反应常常需要化学计量的“碱”, 缺乏催化应用潜力.

酸碱质子理论认为, 凡是给出质子(H^+)的任何物质(分子或离子)都是酸; 凡是接受质子的任何物质都

是碱. 在碱金属化合物作为布朗斯特碱的反应中, 酸碱质子理论仅考虑负离子的反应性, 忽视了碱金属阳离子的作用. 在很多反应中, 阴阳离子并不是以完全电离的形式, 而是以更复杂的聚集状态存在的; 不同的聚集状态对反应有着巨大的影响. 事实上, 碱金属阳离子可以影响阴离子的“碱性”; 不同阳离子的碱在一些反应中表现了完全不同的反应性^[21-23]. 在这些反应中, 碱金属化合物已经不能简单地看作“碱”了, 而更应该看作“金属有机配合物”, 属于金属有机化学的研究范畴了. 近些年来, 随着主族金属有机化学的不断发展, 去质子官能化反应底物范围得到了进一步拓展, 新的催化反应不断涌现. 碱金属化合物已经不仅仅是“试剂”了, 更可以作为催化剂催化新反应. 因此, 不妨以包容的心态和发展的眼光来看待去质子化官能化反应. 首先, 去质子化反应是碳氢键活化的一种方式, 是过渡金属碳氢键活化反应的重要补充; 其次, 催化去质子官能化反应是一种经济、高效、原子经济性的碳氢键活化反应; 第三, 去质子官能化反应底物范围仍然存在着巨大的局限性, 亟需新催化剂、新策略和更加深入的机制研究. 本文将着重介绍去质子官能化反应的研究现状和本课题组近年来发展的弱碱条件下的动力学去质子官能化反应.

2 布朗斯特碱参与的碳氢官能化反应

碱性条件下的去质子官能化反应是构建新的化学键的重要方法, 在有机合成中有着广泛的应用. 一些有机化合物的碳氢键也可以在碱性条件下发生去质子化反应形成碳负离子. 这些含有“酸性”碳氢键的有机化合物也被称为碳氢酸(carbon acid). 碳氢键的去质子化反应本质上是碱和碳氢酸反应得到对应的共轭酸和碳负离子(共轭碱)的热力学平衡(图2).

2.1 酸性碳氢键的去质子官能化反应

碳氢键是一类基本的化学键, 广泛存在于几乎所有的有机化合物中; 碳氢键周围不同的环境会引起其酸性的巨大差异. 与官能团直接相连的碳原子称为 α 碳; 由于受到官能团的影响, 与 α 碳相连接的 α -H常常具有相对较强的酸性. 表1中列出了一些常见化合物 α -H的酸度系数值 pK_a (水溶液)^[24]. 常见的氢氧化钠、氢氧化钾和乙醇钠等碱可以很容易地对具有较强碳氢酸

图1 σ -键复分解反应(a)和邻位锂化反应(b) (网络版彩图)
Figure 1 σ -Bond metathesis (a) and directed *ortho*-metalation (b) (color online).

图 2 碳氢键的去质子反应平衡

Figure 2 Deprotonation equilibrium of a C-H bond.

表 1 一些常见化合物及其 α -H的酸度系数^{a)}Table 1 Some common compounds and their pK_a values

化合物	pK_a	化合物	pK_a
硝基甲烷	10.2	乙腈	25
丙二酸二甲酯	13	乙酸乙酯	25
乙醛	17	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺	29.4
丙酮	19.3	二甲亚砜	33

a) 水溶液.

性的化合物进行去质子化反应, 得到对应的烯醇负离子中间体. 烯醇负离子中间体可以和含有强极性不饱和和化学键的醛、酮、亚胺、 α,β -不饱和羰基化合物等进行加成反应, 构建新的碳碳键; 这就是著名的羟醛缩合反应、曼尼希胺甲基化反应和迈克尔加成反应. 由于可靠、高效和理想的原子经济性, 这些布朗斯特碱催化的碳碳键形成反应在有机合成化学中得到了广泛的应用^[25]. 然而它们的底物范围却受到巨大的限制: 亲核试剂必须具有较强酸性的碳氢键($pK_a=18\sim25$), 如醛、酮、丙二酸衍生物、硝基烷烃等化合物; 亲电试剂局限于强极性不饱和键化合物, 如醛、酮、亚胺和 α,β -不饱和羰基化合物等. 对于腈、酯、酰胺等具有稍弱酸性的化合物($pK_a>30$), 它们通常需要化学计量的强碱, 如二异丙基胺基锂(LDA), 才能实现去质子化及其进一步的官能化反应.

2.2 弱酸性碳氢键的去质子化反应

除了常见的 α -H具有相对较强的酸性, 其实大多数的碳氢键的酸性都比较弱, 如甲烷($pK_a=56$ (二甲亚砜))、甲苯(CH_3 , $pK_a=43$ (二甲亚砜))和苯($pK_a=43$ (水溶液))^[24]. 对于酸性较弱的碳氢键, 它们最常用的去质子化反应方法有以下三种: 利用强碱试剂; 增强碳氢键酸性; 增强碳负离子稳定性.

例如, 甲苯苄基碳氢键具有较弱酸性, 常见的强碱二异丙基胺基锂难以实现其去质子化反应(图3(a)). 甲苯苄位碳氢键的去质子化反应通常需要强碱丁基锂和活化试剂才能实现(图3(b, c))^[26-34]. 甲苯芳环和金属的

图 3 甲苯和芳烃的去质子官能化反应

Figure 3 Deprotonative functionalization of toluene and arenes.

η^6 配位作用可以有效增强苄位碳氢键的酸性, 从而使甲苯配合物的去质子化反应可以在弱碱的条件下进行(图3(d))^[35-39]. 利用甲苯三羰基铬配合物, Walsh等^[36-38]实现了一系列甲苯配合物在弱碱条件下的苄位芳基化和烯丙基化反应. 利用环戊二烯基钌配合物, Takemoto和Matsuzaka等^[39]不需要碱就可以实现甲苯甲基对苯甲醛的催化缩合反应. 2003年, Mulvey等^[40]发现, 胺基钾(KHMDS)和胺基锌($\text{Zn}(\text{HMDS})_2$)都不能对甲苯进行去质子化反应, 然而这两种试剂混合形成的复合盐配合物可以顺利实现对甲苯的去质子化反应(图3(e)).

除了甲苯去质子官能化反应, 芳烃的导向去质子官能化反应也是有机合成中常用的手段. 对于碱金属化合物来说, 强碱性常常伴随着强亲核性; 为了避免副反应, 去质子化反应常常需要在苛刻的条件下进行. 例如, 正丁基锂对芳香化合物的导向邻位去质子化反应(directed *ortho* metalation, DOM)常需要 -78°C 的低温条件(图3(f))^[41]. 烷基锂的使用还极大地限制了去质子化反应的官能团兼容性. 通过将碱金属试剂和镁、锌、铝等试剂混合制备的复合盐配合物(ate complex)可以使芳环碳氢键去质子金属化反应在更加温和的条件下选择性地, 并且反应具有良好的官能团兼容性(图3(g))^[42-45]. 两种金属试剂的混合并没有增强复合盐配合物的碱性, 却可以实现弱酸性碳氢键的去质子化反应, 显示了两种金属有机试剂的“协同效应”. 这种“协同效应”的本质其实是新形成的碳负离子通过形成复合盐配合物提高了产物碳负离子的稳定性.

从化学反应热力学来看, 去质子化平衡是酸、碱及其对应的共轭酸、碱的化学平衡; 去质子化反应能否发生、发生的程度取决于反应物和产物的能量状态. 弱碱和弱酸性碳氢键在去质子化平衡中处于热力

学有利的状态, 势能更低, 因此难以从宏观上发现去质子化反应的发生. 利用强碱或者增强碳氢键酸性本质上是提高反应物的势能; 利用复合盐配合物本质上是形成稳定性更好的碳负离子, 降低产物的势能. 弱酸性碳氢键去质子反应的这些手段其实都是调节原料或者产物的势能, 从而使酸碱反应符合热力学能量要求, 使平衡更趋向于碳负离子产物. 通过强碱、复合盐等各种手段, 弱酸性碳氢键可以发生去质子化反应得到相应的碳负离子; 碳负离子进一步和亲电试剂反应可以得到弱酸性碳氢键的官能化反应产物.

尽管各种碳氢键的去质子官能化反应已经在有机合成中得到了广泛的应用, 然而这些反应不仅要消耗化学计量的碱, 在分离阶段往往还需要加入当量的酸中和反应体系, 具有较差的原子经济性. 因此, 弱酸性碳氢键的催化官能化反应成为有机合成中一个亟需解决的问题.

2.3 弱酸性碳氢键的催化去质子官能化反应

醛、酮等化合物 α -H的催化官能化反应常用的氢氧化钠、氢氧化钾和乙醇钠等碱催化剂难以对腈、酯、酰胺等化合物进行去质子化反应. 相对于醛、酮等化合物, 未活化的腈、酯、酰胺等化合物的 α -H具有较弱酸性. 因此, 对于这些弱酸性化合物的去质子官能化反应, 首先要选用比氢氧化钠等更强的碱作为催化剂; 另外, 亲电试剂的选择也可能是实现催化循环的关键.

2012年, Kobayashi课题组^[46]利用氢化钾作为布朗斯特碱, 实现了未活化酯类化合物对亚胺的催化加成反应. 这是一例罕见的布朗斯特碱催化的未活化酯的曼尼希反应; Kobayashi由此提出了“产物碱”理论. 如图4所示, 强碱氢化钾对酯2a的 α -H进行去质子化反应, 生成氢气并得到酯的烯醇钾盐中间体2a-K; 烯醇钾盐中间体进一步和亚胺发生加成反应, 得到“产物碱”3aa-K; 最后“产物碱”对酯2a进行去质子化反应, 得到产物并且重新生成酯的烯醇钾盐中间体2a-K, 实现催化循环. “产物碱”机理的关键是产物碱中间体3aa-K要有足够强的碱性. “产物碱”理论对亲电试剂提出了要求, 即加成反应得到的中间体要有足够强的碱性; 同时, “产物碱”理论也对催化剂提出了要求, 即要有足够强的碱性, 可以对亲核试剂发生去质子化反应.

在“产物碱”理论的指导下, 碱催化的去质子官能

图4 “产物碱”机理

Figure 4 Product base process.

化反应实现了更多的弱酸性亲核试剂的反应, 极大地拓展了布朗斯特碱催化反应的应用范围. 2015年, Kobayashi课题组^[47]发展了氢化钾或者胺基钾催化的未活化酰胺的迈克尔加成反应. 通过系统对比一系列的 α,β -不饱和酮、酯、酰胺的反应性, 他们发现只有 α,β -不饱和酰胺可以作为迈克尔受体, 发生催化加成反应. 这正好体现了“产物碱”理论对布朗斯特碱催化剂和亲电试剂的要求: (1) 胺基钾或者氢化钾具有足够的碱性对酰胺进行去质子化反应; (2) 酰胺烯醇负离子与 α,β -不饱和酰胺加成反应得到新的酰胺烯醇负离子, 新的负离子具有足够强的碱性进一步对酰胺去质子化. 利用手性冠醚作为配体, 他们实现了第一例酰胺的催化不对称迈克尔加成反应. 在这一工作的基础上, 他们利用胺基钾和手性冠醚为催化剂进一步实现了简单酯、腈、磺酰胺以及烷基吡啶对 α,β -不饱和酰胺的催化不对称迈克尔加成反应^[48-51]. 2017年, Schneider课题组^[52]报道了胺基钠催化的烯丙基苯对亚胺的加成反应. 最近, Kobayashi课题组^[53,54]分别报道了胺基钾或者烷基钾催化的甲苯苄基碳氢键对亚胺或芳基烯烃的加成反应. Walsh和Mao课题组^[55]报道了胺基铯催化的甲苯苄基碳氢键对原位生成的醛亚胺的加成反应. 强碱催化剂的应用使布朗斯特碱催化反应的亲核试剂底物范围得以拓展, 同时也带来了反应模式和底物范围新的局限性.

2.4 弱碱条件下的碳氢键去质子官能化反应

无论是化学计量反应还是催化反应, 前文提到的

弱酸性碳氢键的去质子化、官能化反应常常要用到相对较强的碱、制备碳负离子中间体,进而发生碳负离子的转化反应(图5(a)). 利用“强碱制弱碱”似乎是“理所当然”的现象,然而既然存在酸碱反应热力学平衡,是否也可以实现“弱碱”条件下的去质子官能化反应呢? 弱碱和弱酸性碳氢键在去质子反应热力学平衡中势能更低,难以发生宏观的去质子化反应. 然而从反应平衡理论来看,碳负离子中间体是平衡的另一端;尽管浓度可能会很低,但仍然存在于反应体系中. 如果碳负离子选择性地发生热力学有利的化学转化,我们就可以降低碳负离子的浓度,推动去质子反应平衡的重新构建,从而实现弱酸性碳氢键在弱碱条件下缓慢却持续不断的去质子官能化反应(图5(b)). 例如,在碱催化的羟醛缩合反应中,氢氧化钠($pK_a=14$ (水溶液))其实并没有足够强的碱性可以使乙醛($pK_a=16.7$ (水溶液))发生去质子化反应得到烯醇盐中间体. 然而一旦少量的烯醇盐中间体形成,乙醛本身的强亲电性使其迅速和烯醇负离子反应得到 β -羟基醛负离子;氧负离子与水作用得到 β -羟基醛,并重新生成氢氧根负离子,从而实现催化循环. 由此可见,弱碱虽然不能对碳氢键进行完全的去质子化反应,却可以实现碳氢键的去质子官能化反应. 在去质子官能化反应中,弱碱不能,也没有必要对弱酸性碳氢键进行完全的去质子化反应. 去质子化平衡和碳负离子的原位反应的结合理论上可以实现弱碱条件下的碳氢键去质子官能化反应. 为区别于传统强碱条件下,经由热力学有利的碳负离子中间体的碳氢键去质子官能化反应,我们将这种在弱碱条件下,通过热力学不利的碳负离子中间体的不可逆化学转化和酸碱平衡重新构建实现的弱酸性碳氢键的官能化反应称为动力学去质子官能化反应.

图5 弱酸性碳氢键的去质子官能化反应示意图. (a) 去质子化-官能化反应; (b) 动力学去质子官能化反应

Figure 5 Deprotonative functionalization of weakly acidic C-H bonds. (a) Deprotonation and functionalization; (b) kinetic deprotonative functionalization.

这一看似简单的动力学去质子官能化反应策略在酸性碳氢键的活化中比较容易实现,然而在弱酸性碳氢键的去质子官能化反应中却鲜有报道. 弱酸性碳氢键去质子化通常需要较强的碱,碳负离子的快速反应需要活泼的亲电试剂;强碱与活泼亲电试剂之间的副反应是弱碱去质子官能化反应面临的矛盾和难题. 总之,弱碱条件下碳氢键动力学去质子官能化反应原理上是可行的;碱和亲电试剂的选择是实现这一过程的关键因素.

3 动力学去质子官能化反应

碱金属、碱土金属中的钠、钾、镁、钙等元素储量丰富、价格便宜、生物兼容性好;它们一些配合物表现出和前过渡金属相似的反应性,具有巨大的催化应用潜力. 由于这些金属离子具有电荷数少、电负性小、半径大等特点,碱金属、碱土金属配合物的合成和催化应用面临着以下问题: (1) 配合物稳定性较差、容易通过Schlenk平衡发生配体交换,容易通过负离子桥连配位形成复合盐结构; (2) 中心金属通常只能发生 σ -键复分解反应和对不饱和化学键的加成反应,其催化模式单调,底物范围局限性大. 针对碱金属、碱土金属化学存在的这些问题,本课题组希望参考前过渡金属配合物,立足配合物新结构设计、合成,探索新的成键模式和新的基元反应,发展新催化反应. 因此,我们更倾向于从金属有机化学角度观察碱金属化合物参与的碳氢键去质子官能化反应,而不是仅仅将其看作“简单的”酸碱反应. 在布朗斯特碱催化的碳碳键形成反应催化循环中,亲电试剂起着承前启后、重新生成活性催化剂、完成催化循环的作用. 考虑到亲电试剂在碳氢键去质子官能化反应中的重要作用,我们首先关注并致力于亲电试剂的底物范围的拓展.

在布朗斯特碱催化的碳碳键的构建反应中,亲电试剂局限于强极性不饱和化学键,如醛、酮、亚胺以及缺电子的烯烃等化合物. 早在1961年, Pines课题组^[56-58]相继报道了钠、钾金属单质催化的甲苯、烷基吡啶等化合物苄位碳氢键与芳基烯烃或者共轭双烯的加成反应. 金属钠、钾在反应中表现了比较好的催化活性,然而可能由于烷基金属中间体太活泼,反应常常生成多次加成的副产物. 以4-甲基吡啶与苯乙烯反应为例,反应需要将新切的钾首先和大量4-甲基吡

吡啶混合反应一段时间, 然后再在低温下逐滴加入苯乙烯. 尽管作者对底物相对浓度进行了控制, 所得产物仍然是几乎等量一次加成产物和二次加成产物的混合物, 还有少量的三次加成产物. 由于强碱和活性碳负离子的强亲核性可能是副反应发生的主要原因, 相对较弱的布朗斯特碱催化剂有可能会实现更好的选择性. Pines和Knochel课题组随后报道了叔丁醇钾催化的 N -甲基吡咯烷酮、烷基腈、酮和亚胺 α -H对苯乙烯的加成反应^[59,60]. 叔丁醇钾催化剂在这些反应中表现了较好的选择性, 但催化效率较低, 反应通常需要20%~40%催化剂; 底物的适用范围也受到比较大的限制.

3.1 胺基钾催化的烷基吡啶对苯乙烯的加成反应

吡啶苄基碳氢键的官能化反应是吡啶衍生物合成的一种重要方法. 然而长期以来, 能够用于吡啶官能化反应的都局限于强极性的亲电试剂, 如卤代烃、羰基化合物、亚胺和不饱和羰基化合物. 最近, 利用前过渡金属催化剂, 人们在亲电试剂范围拓展方面取得了重要的进展, 实现了烷基吡啶和简单烯烃、炔烃的催化加成反应^[61~65]. 然而这些反应其实仅仅发生在2,6-双取代的吡啶衍生物上. 对于同时具有邻位吡啶碳氢键和苄基碳氢键的烷基吡啶, 前过渡金属催化剂优先选择进行吡啶碳氢键的催化烷基化反应^[66~73].

2018年, 本课题组^[74]发现, KHMDS可以顺利实现吡啶苄基碳氢键和苯乙烯的催化加成反应. 我们尝试了一系列胺基金属试剂作为催化剂催化乙基吡啶和苯乙烯的加成反应, 结果表明胺基钾表现了明显优于胺基锂、钠、镁、钙的催化活性(表2, entries 1~5). 这些结果表明了胺基钾并不是简单作为“碱”参与催化反应; 胺基钾这里的表现更像一个“金属有机”化合物, 钾阳离子起着非常关键的作用. 碱性更弱的叔丁醇钾作为催化剂不能使反应发生; 碱性更强的苄基钾作为催化剂也不能生成吡啶苄位烷基化产物, 反而启动了苯乙烯的阴离子齐聚反应(entries 6和7). 通过在苯溶液中增加乙基吡啶的浓度和延长反应时间, 我们最终基本实现苯乙烯的完全转化, 并以高分离产率得到乙基吡啶烷基化产物(entry 9). 通过进一步的底物拓展, 我们实现了各种烷基吡啶和多种取代苯乙烯的催化加成反应, 得到了55个烷基吡啶衍生物, 最高产率达到99%. 相对于稀土、第四族阳离子配合物, KHMDS表现了完全不同的选择性和反应性, 具有以下三个优点:

表2 乙基吡啶苄基碳氢键对苯乙烯的催化加成反应^{a)}

Table 2 Catalytic benzylic C–H bond addition of 2-ethylpyridine to styrene

Entry	Cat.	Solvent ^{b)}	Yield ^{c)}
1	KHMDS	THF	72 (100)
2	NaHMDS	THF	28 (30)
3	LiHMDS	THF	<5 (<5)
4	Mg(HMDS) ₂	THF	<5 (<5)
5	Ca(HMDS) ₂	THF	<5 (<5)
6	KOBu ^t	THF	<5 (<5)
7	KBn	THF	<5 (64) ^{d)}
8	KHMDS	Benzene	73 (80)
9	KHMDS	Benzene	95 (100) ^{e)}

a) 反应条件: 2-乙基吡啶**4a** (0.6 mmol), 苯乙烯**5a** (0.5 mmol), 溶剂(1.0 mL), 60°C, 24 h; b) THF, 四氢呋喃(tetrahydrofuran); c) 十二烷作为内标, 基于苯乙烯的气相产率(括号中为转化率); d) 苯乙烯发生寡聚反应; e) 2-乙基吡啶**4a** (1.0 mmol), 36 h, 分离产率.

(1) 催化剂是商品化试剂, 便宜易得; (2) 反应选择性地发生在吡啶苄基碳氢键; (3) 大位阻三级碳氢键也具有好的反应性, 可以应用于吡啶苄位四级碳取代的衍生物的合成. 这些优势使胺基钾催化的烷基吡啶烷基化反应成为一种经济、高效的合成方法.

我们进一步对该催化体系的反应机理进行了详细的研究. 首先, 我们将2-甲基吡啶和胺基钾在氘代苯中在80°C加热36 h, 实验观察不到任何去质子化反应发生的迹象(图6). 随后, 我们向体系中加入苯乙烯, 在室温下即可观察到加成产物的缓慢生成. 通过丁基锂对2-甲基吡啶去质子并进一步与叔丁醇钾交换反应, 我们制备了2-甲基吡啶钾盐**4b-K**. 将六甲基二硅胺(HMDS)加入到2-甲基吡啶钾盐**4b-K** (黄色固体, 不溶解于苯、甲苯)苯悬浊液中, 体系立即变成黑红色溶液; 核磁测试显示, 吡啶钾盐与HMDS完全转化为甲基吡啶与胺基钾KHMDS. 这一结果说明2-甲基吡啶去质子化平衡完全偏向于2-甲基吡啶和胺基钾. 然而, 催化反应的发生又说明反应经历了2-甲基吡啶负离子中间体的过程. 我们进一步将胺基钾KHMDS和2-甲基吡啶钾盐**4b-K**分别作为催化剂在2-甲基吡啶和苯乙烯反应中的表现进行了对比(图7). 利用胺基钾作为催化剂,

在80℃反应90 min后, 33%的2-甲基吡啶转化为26%产率的单烷基化产物**6ba**和5%产率的双烷基化产物**6ba₂**. 苯乙烯的转化率(38%, 相对于**4b**)也刚好可以和两个烷基化产物苯乙烯片段的产率之和(36%)相当, 说明反应很顺利地发生, 除了少量二次烷基化反应没有其他明显的副反应发生. 利用2-甲基吡啶钾盐**4b-K**作为催化剂, 在80℃反应10 min后, 73%的2-甲基吡啶和大部分苯乙烯(192% (相对于**4b**))就被消耗掉了; 然而单烷基化、双烷基化产物的产率仅仅分别为18%和2%. 通过进一步高分辨质谱分析, 我们在反应体系中检测到苯乙烯低聚物的生成. 由此可见, 2-甲基吡啶钾盐**4b-K**具有活泼的反应性质, 可以引起苯乙烯的阴离子齐聚反应.

基于以上实验结果, 我们提出了KHMSD催化的烷基吡啶与苯乙烯加成反应可能的机理(图8). 虽然我们并没有观察到KHMSD对烷基吡啶的直接去质子化反应, 但是底物2-烷基吡啶**A**、胺基钾KHMSD与相应的烷基钾**B**和胺HMDS之间应该存在去质子反应平衡. 而当体系中有苯乙烯时, 烷基吡啶去质子中间体**B**与苯乙烯发生加成反应, 生成新的中间体**D**, 随后与HMDS进行质子化得到产物, 并重新生成催化剂

图6 甲基吡啶去质子化反应及其逆反应(网络版彩图)
Figure 6 Deprotonation of 2-picoline and its reverse reaction (color online).

a) 反应条件: 2-甲基吡啶**4b** (0.3 mmol), 苯乙烯**5a** (0.6 mmol), 催化剂(1.0 mol%), 氙苯 (0.6 mL), 80℃. 基于2-甲基吡啶的核磁产率和转化率.

图7 2-甲基吡啶催化烷基化反应
Figure 7 Catalytic alkylation of 2-picoline.

KHMSD. 烷基吡啶去质子中间体**B**与苯乙烯的反应降低了它的浓度, 去质子化反应平衡的重新构建使得烷基吡啶去质子化及其与苯乙烯的加成反应得以持续发生, 并最终实现烷基吡啶的动力学去质子官能化反应. “弱碱”胺基钾对烷基吡啶的去质子化平衡既可以产生活性中间体又可以保持其较低的浓度, 从而既能够促进催化反应的发生又可以避免副反应. 因此, 胺基钾的“弱碱”性是反应具有独特活性和良好选择性的关键.

3.2 胺基钾催化的苄基硫醚对苯乙烯的加成反应

在胺基钾催化烷基吡啶对苯乙烯加成反应的基础上, 我们进一步发展了胺基钾催化的苄基硫醚或1,3-二噻烷碳氢键对苯乙烯或共轭二烯的加成反应(图9)^[75]. 该反应条件温和, 可以在40℃条件下在乙醚中顺利完成反应; 反应以高产率得到了一系列苄基硫醚和1,3-二噻烷基化产物, 表现了高效性和良好的化学选择性和官能团耐受性.

图8 可能的反应机理
Figure 8 Possible mechanism.

图9 苄基硫醚和1,3-二噻烷 α -H催化烷基化反应(网络版彩图)
Figure 9 Catalytic α -alkylation of benzyl sulfides and 1,3-dithianes (color online).

为了更深入地理解反应机理, 我们通过一系列控制实验对苄基苄基硫醚和苯乙烯的加成反应机理进行了详细的研究. 与烷基吡啶的去质子过程类似, 我们无法观察到胺基钾对苄基苄基硫醚的去质子化反应. 这说明对于苄基苄基硫醚, 胺基钾依然是一个“弱碱”; 胺基钾和苄基苄基硫醚在去质子化反应平衡中处于热力学有利的一端. 有趣的是, 将胺基钾和苄基苄基硫醚的乙醚溶液在减压条件下浓缩后, 核磁检测表明部分苄基苄基硫醚发生了去质子化反应. 混合物浓缩后用正己烷洗去胺基钾和苄基苄基硫醚可以得到一种棕色固体. 将棕色固体在乙醚中溶解可以得到红色溶液, 进一步浓缩后得到红色的油状物. 核磁分析表明, 红色的油状物包含了苄基苄基硫醚去质子反应的中间体和当量的胺基钾(图10(a)).

通过正丁基锂和叔丁醇钾在正己烷溶液中对苄基苄基硫醚进行去质子化反应可以得到一个橘黄色固体. 这个橘黄色固体可以迅速和胺基钾反应得到苄基苄基硫醚和胺基钾混合物; 橘黄色固体在氘代四氢呋喃中的核磁也表明了它是苄基苄基硫醚去质子形成的钾盐**7a-K**. 苄基苄基硫醚钾盐**7a-K**在乙醚中溶解度很差, 其作为催化剂在苄基硫醚和苯乙烯的反应中没有表现出任何催化活性. 有趣的是, 向橘黄色固体**7a-K**的乙醚悬浊液中加入当量的胺基钾, 悬浊液中的固体会慢慢溶解, 并形成深红色溶液(图10(b)). 红色溶液减压浓缩后会得到红色油状物, 核磁表征显示该红色油状物与前文得到红色的油状物为同一个物质(**7a-K·KHMDs**). 红色油状物在苄基硫醚和苯乙烯的反应中表现了非常好的反应活性, 可能是反应中的真正的

催化剂.

我们进行各种尝试和努力却未能得到配合物**7a-K·KHMDs**的晶体结构. 为了进一步表征红色的油状物(**7a-K·KHMDs**)的结构, 我们通过核磁共振扩散序谱(^1H DOSY)技术对样品进行了核磁表征(图11). 实验结果显示, **7a-K**片段和KHMDs片段在苄基溶液中具有相同的扩散系数, 数值为 $5.31 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. 这个结果表明**7a-K**片段和KHMDs片段属于同一个分子; 苄基硫醚去质子形成的碳负离子钾盐中间体很可能通过某种配位作用和胺基钾形成了新的复合盐配合物^[76].

基于这些机理研究, 我们提出了胺基钾催化苄基硫醚烷基化反应可能的机理(图12). 苄基硫醚**7a**的 α -H去质子化过程是由胺基钾二聚体(KHMDs)₂开始的. 其中一分子的KHMDs与**7a**中的硫原子配位后对 α -H进行去质子化得到烷基钾中间体**7a-K**, 该中间体迅速

图 11 **7a-K·KHMDs**的 ^1H DOSY核磁谱图(网络版彩图)
Figure 11 ^1H DOSY of compound **7a-K·KHMDs** (color online).

(a) Deprotonative equilibrium of benzyl phenyl sulfide **7a**.

(b) Deprotonation of benzyl phenyl sulfide **7a** and aggregation.

图 10 苄基硫醚去质子化反应(网络版彩图)

Figure 10 Deprotonation of benzyl phenyl sulfide (color online).

图 12 苄基硫醚烷基化反应机理

Figure 12 Possible mechanism for the alkylation of benzyl sulfide.

与另一分子的KHMDs发生配位形成反应中真正的催化剂**7a-K·KHMDs**. 在这个去质子化反应平衡中, 苯基苄基硫醚**7a**和胺基钾的一端具有更好的热力学稳定性, 去质子反应的碳负离子中间体**7a-K·KHMDs**难以观察到. 在反应体系浓缩移除HMDs或者加入苯乙烯的情况下, 反应平衡被打破并重新构建, 从而得以观察到去质子化反应或者催化烷基化反应. 去质子反应中间体**7a-K·KHMDs**和苯乙烯的加成反应以及随后的质子化反应释放出产物, 并重新生成胺基钾催化剂二聚体(path A). 最后一步质子化过程也可能通过对另一分子苯基苄基硫醚的去质子化反应实现, 从而完成催化循环(path B). 综上所述, 胺基钾和苄基硫醚构建了去质子化反应平衡, 碳负离子中间体尽管浓度很低却存在于反应体系并和苯乙烯进行反应; 反应平衡的重新构建和碳负离子中间体的持续消耗构成了苄基硫醚在弱碱性条件下的动力学去质子官能化反应.

4 总结

总之, 布朗斯特碱催化的碳碳键形成反应在有机合成化学中起着重要的作用, 然而其亲核试剂、亲电试剂、催化剂等方面都受到诸多限制. 近些年来, 利

用“强碱”催化剂通过“产物碱”机理过程, 亲核试剂范围拓展工作取得了一系列重要进展. 以苯乙烯亲电试剂应用研究为突破口, 我们用“弱碱”性碱金属配合物实现了烷基吡啶、苄基硫醚、烯丙基苯^[77]、二芳基甲烷^[78]等一系列化合物的催化加成反应. 这些反应是对传统碳碳键形成反应底物范围的重要拓展, 也是复合盐配合物催化应用的重要突破. 弱碱性碱金属配合物具有更弱的亲核性, 可以使反应具有更好的官能团兼容性; 弱碱条件下的动力学去质子官能化反应打破了“去质子必需强碱”的限制, 为弱酸性碳氢键转化反应提供了新的思路.

通过这些研究, 我们更加深刻地认识到一些“碱金属配合物”不止是“布朗斯特碱”, 还是“金属有机化合物”, 可以通过配体或者聚集状态调控其反应性和选择性; 它们不止是“试剂”, 更可以作为“催化剂”实现新的化学反应; 在去质子化反应中, 弱碱性试剂可以“柔能克刚”, 实现弱酸性碳氢键的动力学去质子官能化反应. 总之, 碱金属配合物参与的去质子官能化反应是一类高效、原子经济性的碳氢键活化转化反应; 随着新催化剂、新策略的发展和应用, 碱催化碳碳键形成这一古老的反应重新焕发生机, 将为惰性碳氢键转化反应提供更多的可能性.

致谢 纪念南开大学化学学科创建100周年.

参考文献

- 1 Dyker G. *Handbook of C-H Transformations: Applications in Organic Synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH, 2005
- 2 Ortiz De Montellano P. *Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry*. Cham: Springer International Publishing, 2015. 111–176
- 3 Wang C, Liu F, Shi Z. *Sci Sin Chim*, 2020, 50: 756–765 (in Chinese) [王长城, 刘烽, 施章杰. 中国科学: 化学, 2020, 50: 756–765]
- 4 Labinger JA, Bercaw JE. *Nature*, 2002, 417: 507–514
- 5 Li B-J, Shi Z-J. Homogeneous transition-metal-catalyzed C-H bond functionalization. In: Shi Z-J, Ed. *Homogeneous Catalysis for Unreactive Bond Activation*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2014. 441–573
- 6 Li BJ, Yang SD, Shi ZJ. *Synlett*, 2008, 2008(07): 949–957
- 7 He RY, Huang ZT, Zheng QY, Wang CY. *Chin Sci Bull*, 2014, 77: 1038–1044 (in Chinese) [何若愚, 黄志镗, 郑企雨, 王从洋. 化学通报, 2014, 77: 1038–1044]
- 8 Zhan BB, Liu B, Hu F, Shi BF. *Chin Sci Bull*, 2015, 60: 2907–2917 (in Chinese) [占贝贝, 刘斌, 胡芳, 史炳锋. 科学通报, 2015, 60: 2907–2917]
- 9 Oshima K, Yamamoto H. *Main Group Metals in Organic Synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH, 2004
- 10 Guan B, Shi Z. Directed aryl C-H oxidations with main group metals. In: Knochel P, Ed. *Comprehensive Organic Synthesis II*. Amsterdam: Elsevier, 2014. 302–312
- 11 Hashiguchi BG, Konnick MM, Bischof SM, Gustafson SJ, Devarajan D, Gunsalus N, Ess DH, Periana RA. *Science*, 2014, 343: 1232–1237
- 12 Hooper TN, Garçon M, White AJP, Crimmin MR. *Chem Sci*, 2018, 9: 5435–5440
- 13 Brand S, Elsen H, Langer J, Grams S, Harder S. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 15496–15503

- 14 Hicks J, Vasko P, Goicoechea JM, Aldridge S. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 11000–11003
- 15 Thompson ME, Baxter SM, Bulls AR, Burger BJ, Nolan MC, Santarsiero BD, Schaefer WP, Bercaw JE. *J Am Chem Soc*, 1987, 109: 203–219
- 16 Waterman R. *Organometallics*, 2013, 32: 7249–7263
- 17 Gilman H, Bebb RL. *J Am Chem Soc*, 1939, 61: 109–112
- 18 Wittig G, Fuhrmann G. *Ber dtsch Chem Ges A/B*, 1940, 73: 1197–1218
- 19 Vitale AA, San Filippo J. *J Am Chem Soc*, 1982, 104: 7341–7343
- 20 van Eikema Hommes NJR, von Ragué Schleyer P. *Tetrahedron*, 1994, 50: 5903–5916
- 21 Dust J M, Buncel E. *Carbanion Chemistry: Structures and Mechanisms*. Washington, DC: American Chemical Society, 2003. 352
- 22 Xu J. *Carbanion Chemistry* (in Chinese). Beijing: Science Press, 2014 [徐建华. 碳负离子化学. 北京: 科学出版社, 2014]
- 23 Ouyang K, Xi Z. *Acta Chim Sin*, 2013, 71: 13–25 (in Chinese) [欧阳昆冰, 席振峰. 化学学报, 2013, 71: 13–25]
- 24 <http://ibond.nankai.edu.cn/>, accessed on 2020-09-14
- 25 Knochel P, Molander GA. *Comprehensive Organic Synthesis*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2014. 9
- 26 Bordwell FG, Algrim D, Vanier NR. *J Org Chem*, 1977, 42: 1817–1819
- 27 Eberhardt GG, Peterson HJ. *J Org Chem*, 1965, 30: 82–84
- 28 Chalk AJ, Hoozeboom TJ. *J Organomet Chem*, 1968, 11: 615–618
- 29 Pines H, Stalick WM, Holford TG, Golab J, Lazar H, Simonik J. *J Org Chem*, 1971, 36: 2299–2303
- 30 Hage M, Ogle CA, Rathman TL, Hubbard JL. *Main Group Metal Chem*, 1998, 21: 777
- 31 Steele BR, Screttas CG. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 2391–2392
- 32 Blangetti M, Fleming P, O'Shea DF. *J Org Chem*, 2012, 77: 2870–2877
- 33 Dettenrieder N, Aramaki Y, Wolf BM, Maichle-Mössner C, Zhao X, Yamashita M, Nozaki K, Anwander R. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 6259–6262
- 34 Manvar A, Fleming P, O'Shea DF. *J Org Chem*, 2015, 80: 8727–8738
- 35 Pfletschinger A, Dargel TK, Bats JW, Schmalz HG, Koch W. *Chem Eur J*, 1999, 5: 537–545
- 36 McGrew GI, Temaismithi J, Carroll PJ, Walsh PJ. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 5541–5544
- 37 Zhang J, Stanciu C, Wang B, Hussain MM, Da CS, Carroll PJ, Dreher SD, Walsh PJ. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 20552–20560
- 38 Mao J, Zhang J, Jiang H, Bellomo A, Zhang M, Gao Z, Dreher SD, Walsh PJ. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 2526–2530
- 39 Takemoto S, Shibata E, Nakajima M, Yumoto Y, Shimamoto M, Matsuzaka H. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 14836–14839
- 40 Clegg W, Forbes GC, Kennedy AR, Mulvey RE, Liddle ST. *Chem Commun*, 2003, 406–407
- 41 Snieckus V. *Chem Rev*, 1990, 90: 879–933
- 42 Mulvey RE, Mongin F, Uchiyama M, Kondo Y. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 3802–3824
- 43 Haag B, Mosrin M, Ila H, Malakhov V, Knochel P. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 9794–9824
- 44 Mortier J. *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2015
- 45 Robertson SD, Uzelac M, Mulvey RE. *Chem Rev*, 2019, 119: 8332–8405
- 46 Yamashita Y, Suzuki H, Kobayashi S. *Org Biomol Chem*, 2012, 10: 5750–5752
- 47 Suzuki H, Sato I, Yamashita Y, Kobayashi S. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 4336–4339
- 48 Yamashita Y, Sato I, Suzuki H, Kobayashi S. *Chem Asian J*, 2015, 10: 2143–2146
- 49 Sato I, Suzuki H, Yamashita Y, Kobayashi S. *Org Chem Front*, 2016, 3: 1241–1245
- 50 Suzuki H, Igarashi R, Yamashita Y, Kobayashi S. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 4520–4524
- 51 Yamashita Y, Igarashi R, Suzuki H, Kobayashi S. *Synlett*, 2017, 28: 1287–1290
- 52 Bao W, Kossen H, Schneider U. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 4362–4365
- 53 Sato I, Yamashita Y, Kobayashi S. *Synthesis*, 2019, 51: 240–250
- 54 Yamashita Y, Suzuki H, Sato I, Hirata T, Kobayashi S. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 6896–6900
- 55 Liu G, Walsh PJ, Mao J. *Org Lett*, 2019, 21: 8514–8518
- 56 Shabtai J, Pines H. *J Org Chem*, 1961, 26: 4225–4229
- 57 Pines H, Sih NC. *J Org Chem*, 1965, 30: 280–284
- 58 Pines H, Sartoris NE. *J Org Chem*, 1969, 34: 2113–2118

- 59 Pines H, Kannan SV, Simonik J. *J Org Chem*, 1971, 36: 2311–2315
- 60 Bunlaksananusorn T, Rodriguez AL, Knochel P. *Chem Commun*, 2001, 745–746
- 61 Tsurugi H, Yamamoto K, Mashima K. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 732–735
- 62 Guan BT, Wang B, Nishiura M, Hou Z. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 4418–4421
- 63 Lopez MJ, Kondo A, Nagae H, Yamamoto K, Tsurugi H, Mashima K. *Organometallics*, 2016, 35: 3816–3827
- 64 Luo Y, Teng HL, Nishiura M, Hou Z. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 9207–9210
- 65 Sun Q, Xie P, Yuan D, Xia Y, Yao Y. *Chem Commun*, 2017, 53: 7401–7404
- 66 Jordan RF, Taylor DF. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 778–779
- 67 Jordan RF, Taylor DF, Baenziger NC. *Organometallics*, 1990, 9: 1546–1557
- 68 Guram AS, Jordan RF. *Organometallics*, 1991, 10: 3470–3479
- 69 Rodewald S, Jordan RF. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 4491–4492
- 70 Guan BT, Hou Z. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 18086–18089
- 71 Luo G, Luo Y, Qu J, Hou Z. *Organometallics*, 2012, 31: 3930–3937
- 72 Song G, O WWN, Hou Z. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 12209–12212
- 73 Nagae H, Shibata Y, Tsurugi H, Mashima K. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 640–643
- 74 Zhai DD, Zhang XY, Liu YF, Zheng L, Guan BT. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 1650–1653
- 75 Liu YF, Zheng L, Zhai DD, Zhang XY, Guan BT. *Org Lett*, 2019, 21: 5351–5356
- 76 Merkel S, Stern D, Henn J, Stalke D. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 6350–6353
- 77 Zhang XY, Zheng L, Guan BT. *Org Lett*, 2018, 20: 7177–7181
- 78 Liu YF, Zhai DD, Zhang XY, Guan BT. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 8245–8249

Weak bases display better: kinetic deprotonative functionalization

Bing-Tao Guan^{*}, Zhang-Jie Shi

Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200438, China

*Corresponding author (email: bguan@fudan.edu.cn)

Abstract: The C–H bond deprotonation and functionalization reaction represents the most frequently used method for C–C bond construction and also a vital mode of C–H bond activation. Great developments have been made recently in the catalytic C–C bond formation by using weakly acidic C–H compounds as nucleophiles. The strongly basic reagent or catalyst is the key factor in these reactions. If only the base is basic enough, the deprotonation of the weakly acidic C–H bonds, the formation of the carbanions and the following nucleophilic reactions occur according to the acid-base equilibrium theory. Even though a relative weak base is not strong enough for deprotonation, the carbanion still exists in the system, possibly in a very low concentration. Once the carbanion selectively undergoes a thermodynamically favoured transformation, its concentration goes down and thus starts the reestablishment of the deprotonation equilibrium. With the combination of the irreversible conversion of the carbanion and constant reestablishment of the equilibrium, the deprotonative functionalization of weakly acidic C–H bonds could be achieved slowly but continuously under relative weakly basic conditions. Distinct from the conventional deprotonative functionalization under strong base *via* a thermodynamically favoured carbanion intermediate, we suggest the descriptive name “kinetic deprotonative functionalization” for the reaction under relative weak conditions *via* the combination of the irreversible conversion of the carbanion and constant reestablishment of the equilibrium. Herein, we will briefly review the research status of deprotonative functionalization reactions and discuss the kinetic deprotonative functionalization reactions developed recently in our group.

Keywords: weakly acidic C–H bonds, deprotonation equilibrium, C–H bond functionalization, relative weak base, Brønsted base, kinetic deprotonative functionalization

doi: [10.1360/SSC-2020-0180](https://doi.org/10.1360/SSC-2020-0180)