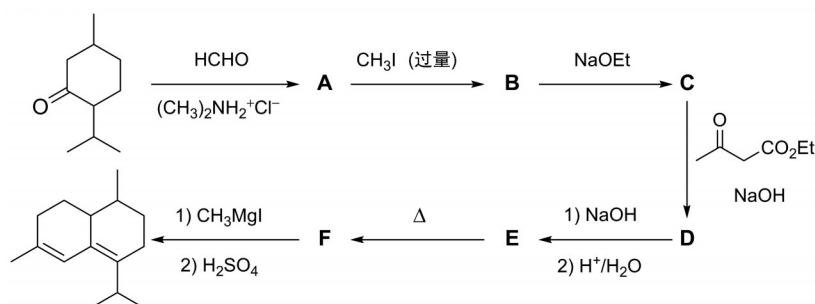


第30届中国化学奥林匹克(初赛)试题解析(三)

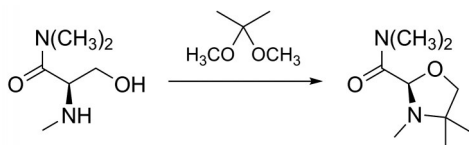
常泰维 陈胤霖 崔竞蒙* 董学洋 柳晗宇 鲁亮 潘书廷 孙泽昊
(北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871)

第8题

8-1 画出以下反应过程中化合物A–F的结构简式。



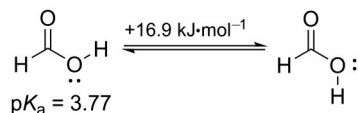
8-2 某同学设计了以下反应，希望能同时保护氨基和羟基。



请选择最有利于实现该反应的实验条件：

- (a) 反应在浓盐酸与乙醇(1 : 3)的混合溶剂中加热进行。
(b) 反应在过量三乙胺中加热进行。
(c) 催化量的三氟化硼作用下，反应在无水乙醚中进行。
(d) 反应在回流的甲苯中进行。

8-3 理论计算表明，甲酸的Z-和E-型两种异构体存在一定的能量差别。



已知Z-型异构体的 $pK_a = 3.77$ ，判断E-型异构体的 pK_a ：

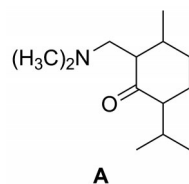
- (a) > 3.77 (b) < 3.77 (c) $= 3.77$ (d) 无法判断

分析与解答

8-1 本题属于较为基础的有机反应产物推断题，考查同学们对基础有机反应的理解。

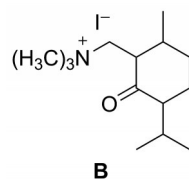
*通讯作者, Email: cuijm@pku.edu.cn

生成 **A** 的反应中有 HCHO 和 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2^+\text{Cl}^-$ 参与，而反应物为一个羰基化合物，故此反应为胺甲基化反应(Mannich 反应)^[4]。**A** 的结构为：



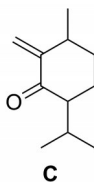
值得注意的是，所有有机反应均需要经过后处理。在本反应中，为了方便下一步反应，需要加入碱使氮不再质子化，故将 **A** 的结构写成铵盐的形式是错误的。

随后，**A** 与过量的碘甲烷反应。反应底物为三级胺，而过量的原料也提示碘甲烷与氮原子发生取代反应，形成一个四级铵盐，阴离子为碘离子，**B** 的结构为：

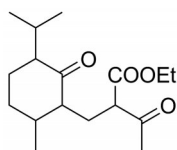


此处应注意不要漏掉化合物的阴离子。

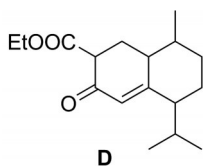
接下来，**B** 与 NaOEt 反应，由于四级铵盐在碱性环境下易消除得烯烃，而羰基旁又有一个酸性较强的氢原子，故在 NaOEt 的作用下铵盐 **B** 很容易发生消除反应，生成烯烃 **C**：



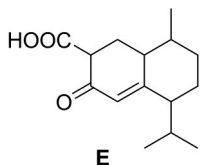
其后，体系中加入了一个 1,3-二羰基化合物，而 **C** 又是一个 α,β -不饱和酮，因此两者在碱的作用下会发生 Michael 加成反应，生成如下产物：



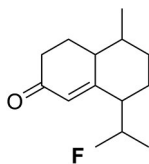
此产物在碱的作用下可以继续 Robinson 增环反应：



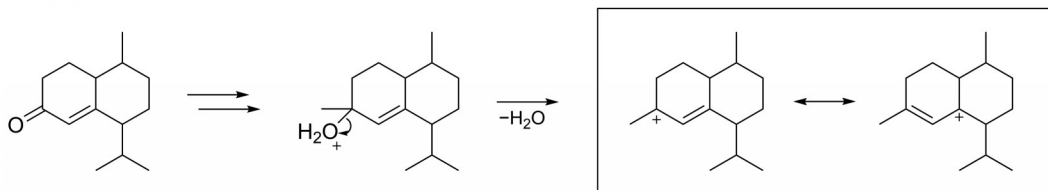
之后的反应为 **D** 与 NaOH 作用，再和酸作用的反应。**D** 是一个酯类化合物，因此与 NaOH 作用会水解为对应的羧酸钠盐，随后酸化便能得到对应的羧酸，故 **E** 为：



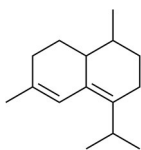
E 是一个 β -羧基酸，在加热时很容易脱羧，因此 **E** 到 **F** 的反应即为一个简单的脱羧反应，故 **F** 为：



此产物和甲基 Grignard 试剂加成，在酸化条件下脱水后可得如下碳正离子：



这个碳正离子有多种方式脱去质子得到共轭双烯，其中如下烯烃带有最多的烷基取代基，稳定性最好，它也就是题目中最终的产物：



8-2 本题考查同学们对有机反应适宜条件的理解，需要同学们熟练掌握反应的本质。

本题中，一种反应物有酰胺基、胺基和羟基三种官能团，而另外一种反应物为缩酮。氨基、羟基与缩酮的取代反应需要用路易斯酸催化，以增强缩酮上烷氧基的离去能力。条件(c)给出了适合反应的路易斯酸催化剂，即三氟化硼。它能够与缩酮中的氧结合，增强烷氧基的离去能力，从而催化反应。另外，条件(c)提供了非质子溶剂乙醚，能够让反应物缩酮稳定存在，使得反应能够顺利进行，故本题的答案为(c)。

下面分析其他条件的不合理性。

本题(a)条件中有强酸浓盐酸，会使得氨基质子化，不能发生亲核取代反应，此外，浓盐酸中的水也会使得缩酮不稳定，无法进行后续的反应，故本条件不合理。

(b)条件中三乙胺虽然能够提供亲核反应所需的碱性溶剂环境，但此条件下缩酮的甲氧基很难离去(因其离去只能以甲氧基负离子离去，不能很好地存在于三乙胺中)，故此条件也不适合反应的发生。

(d)条件为回流的甲苯。虽然有加热促进反应的进行，但没有加入合适的推动反应进行的催化

剂, 因此反应难以发生, 故此条件也不适合。

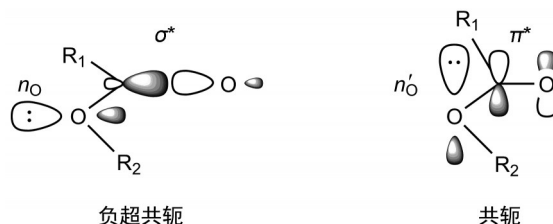
综上可知, 只有(c)提供了合适的催化剂, 另外也有适合反应的溶剂(缩酮类化合物在无水乙醚中较为稳定), 因此最有利的条件为(c)。

8-3 本题考查同学们对于同种物质不同构型的性质推断。

由题目可知, 从 *Z*-型异构体转化为 *E*-型异构体需要吸收一定的能量。而两种异构体电离之后的产物相同, 均为氢离子和甲酸根离子, 没有异构体, 因此这是两个产物相同、反应物不同的反应。而由于 *E*-型异构体能量更高, 它从酸分子转化为离子吸收的能量必然比 *Z*-型更少。又由热力学基础知识可知, 平衡常数和反应的能变大小息息相关。*E*-型酸电离吸收的能量更少, 那么它相比于 *Z*-型酸电离的反应平衡常数就更大, 对应的 pK_a 也就更小, 因此 *E*-型酸的 pK_a 比 *Z*-型酸更小, 即小于 3.77, 故本题答案选 b。

知识拓展

8-3 中 *s-cis* 和 *s-trans* 两种甲酸构象的能量差异源于广义的异头碳效应; 更具体地说, 是羟基氧的孤对电子与羰基 σ^* 轨道间的负超共轭(negative hyperconjugation, 指负离子与邻近 C—X 键相互作用导致能量显著降低的现象, 其中 X 是一个吸电子基团)效应^[6]。在这个例子中, 羟基氧 *n* 轨道起到了与负离子 *p* 轨道相同的作用。当 *n* 轨道与 σ^* 轨道处于 *anti* 位置关系时(也即采取 *s-trans* 构象时), 二者重叠更佳, 稳定效果更好。下图给出了羟基氧与羰基之间负超共轭与共轭效应的图示(为明确起见, 只画出了各自相关的轨道)。此外, 环状的内酯之所以比开链的酯反应性更高, 也是前者由于几何关系必须采取能量更高的 *s-cis* 构象的缘故。

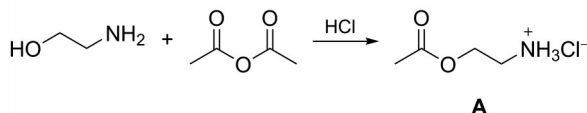


评 注

本题考查了基础有机化学知识, 包括有机反应的试剂和反应条件的控制等。此外, 还涉及了化学热力学。此类题目要求参赛者熟练掌握基础有机反应及机理, 根据反应物和条件给出对应的产物。

第9题

9-1 氨基乙醇在盐酸中与乙酸酐反应如下:



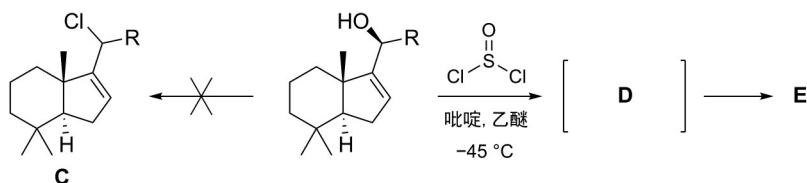
当此反应在 K_2CO_3 中进行, 得到了另一个非环状产物 **B**; 化合物 **A** 在 K_2CO_3 作用下也转化为化合物 **B**。

9-1-1 画出化合物 **B** 的结构简式;

9-1-2 为什么在 HCl 作用下, 氨基乙醇与乙酸酐反应生成化合物 **A**; 而在 K_2CO_3 作用下, 却生成化合物 **B**?

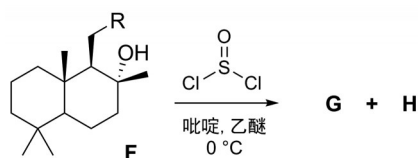
9-1-3 为什么化合物 **A** 在 K_2CO_3 作用下转化为化合物 **B**?

9-2 某同学设计如下反应条件，欲制备化合物C。但反应后实际得到其同分异构体E。



9-2-1 画出重要反应中间体D及产物的结构简式E。

在下面的反应中，化合物F与二氯亚砷在吡啶-乙醚溶液中发生反应时未能得到氯代产物，而是得到了两种含有碳碳双键的同分异构体G和H；没有得到另一个同分异构体J。

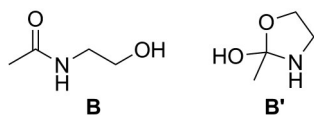


9-2-2 画出G、H以及J的结构简式。

9-2-3 解释上述反应中得不到产物J的原因。

分析与解答

9-1 本题中，底物氨基乙醇含有羟基和氨基两个官能团，均可与乙酸酐发生反应(醇解和胺解)。一般来说，氨基氮的亲核性强于羟基氧，会优先发生胺解；然而，在盐酸中发生的却是醇解反应。这是由于具有碱性的氨基会被盐酸质子化生成铵盐，从而失去亲核性。因此，反应物中仅有的亲核基团羟基便与乙酸酐发生酰基碳上的亲核取代反应，得到化合物A。而在碱性条件(K_2CO_3)下则不存在上述问题，因而得到的产物B就是乙酸酐的胺解产物——N-羟乙基乙酰胺。这里，题目已经明确提示B是非环状的，也就排除了羟基和氨基都发生亲核进攻而生成了B'这种可能(见下图)。

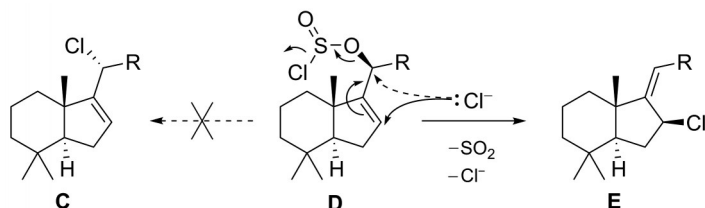


但A如何在碱性条件下转化为B? 首先，可以排除酯先水解后形成酰胺的想法：水解得到的羧酸负离子亲电性非常弱，无法接受氨基的亲核进攻。故此反应应该经历分子内重排过程。观察产物，最后氮原子取代了氧原子与羰基碳相连，因此在过程中的某一步，必有C-N键形成、C-O键断裂。在铵基正离子被碱中和后，氮原子重新具有孤对电子，可以通过亲核加成的方式与羰基碳相连；而形成的恰好是一个稳定的五元环。众里寻他千百度，我们迫切想知道的中间体结构，原来就是之前想到的B'。这启发我们，做题的时候多想开去一些，是有益无害的，竞赛考查的要点之一就是同学们的发散性思维。

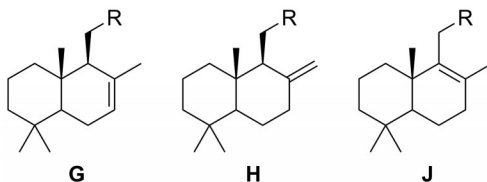
上已述及两点动力学上的原因，现在还剩最后一个问题：为什么四面体中间体B'裂解后主要得到B? 由于A经过B'得到B是一个可逆的平衡，所以平衡偏向于生成B应该是一个热力学上的原因。最简单的想法便是酰胺在热力学上比酯更稳定，这反映在前者更不容易受亲核进攻上。更深层的原因是氮原子给电子能力强于氧原子，导致酰基碳亲核性减弱。

9-2 首先我们要理清该同学所期望发生反应的历程。第一步，二级醇进攻二氯亚砷中的硫原子，得到ROSOCl和氯化氢。由于反应发生在非质子溶剂乙醚中，体系中的HCl本该无法电离出氯离子；但由于吡啶的存在，发生酸碱中和生成pyH⁺和Cl⁻。第二步，游离的Cl⁻与ROSOCl发生S_N2反应，得到构型翻转的卤代烃。

事实上，反应得到另一个同分异构体，那么某步反应机理势必发生了变化。由于反应物只有羟基一个亲核位点，所以第一步机理发生变化的可能性不大，因此反应会经历化合物**D**。而在第二步中，则有如下图所示两个亲电位点可供游离的氯离子进攻(分别用虚线和实线表示)。用实线标明的反应历程叫做“S_N2'反应”；这样反应就得到了实际产物**E**。在标准答案中，还给出了**E**的绝对构型(不作具体要求)。关于为何该S_N2'反应会产生这样的绝对构型，将在下面“知识拓展”部分作简要说明。



9-2-2和**9-2-3**中，仍然是二氯亚砷、吡啶与醇的反应。此时，底物中已不再含有双键，因此不可能发生S_N2'反应。根据题目所给的条件，该反应生成了含有双键的产物。**9-2-1**已经说明-OSOCl可以作为离去基团(事实上，羟基与二氯亚砷的第一步反应，就是为了将难离去的羟基转化为容易离去的氯亚砷基)。除了可以发生亲核取代反应之外，在碱(吡啶)的作用下，还有可能竞争地发生消除反应。这里有两个细节可以佐证这个猜想：一是反应温度由-45 °C升高到了0 °C，更有利于消除反应的发生；二是消除反应的确可得三种同分异构体**G**、**H**、**J**。由于质子的酸性和吡啶的碱性不够强，不可能发生E1cb消除；惰性溶剂中又很难发生E1消除。所以这里发生的是E2消除，对质子和离去基团有反式共平面的立体化学要求，因此不能生成**J**。



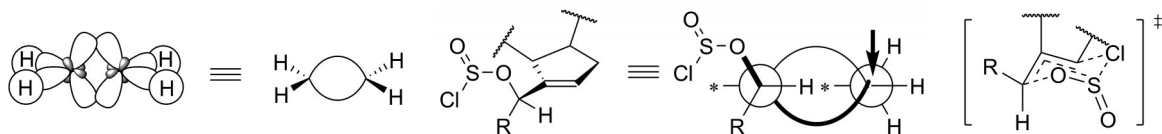
知识拓展

为什么在**9-1**中，乙酸酐可以出现在一个水相反应中呢？其实，乙酸酐于水相中反应在合成酰胺中是一个成熟的应用^[5]。主要的原因在于胺、醇、水三者竞争时，亲核性呈现一个递减的序列。比如乙酰苯胺的合成，一般的做法是先将苯胺做成盐酸盐水溶液，然后加入等物质的量的乙酸钠水溶液和乙酸酐。因为反应物都溶于水，该反应为均相反应。此反应中，乙酸钠的加入十分重要，它可将苯胺盐酸盐中和，产生亲核性远强于水的氨基，从而降低乙酸酐水解的几率。

9-2-1中涉及到的“S_N2'反应”，事实上是比较罕见的，只有在像乙醚这样的惰性溶剂中，较“软”的亲核试剂对离去基团所在位置空间位阻较大的底物发生进攻时，才能在与S_N2的竞争中胜出^[6]。显然在此反应中，氯离子从双键处进攻，空间位阻会更小。

下面用tau键模型就**9-2-1**答案中新生成手性中心的构型作简单解释^[8](当然，更深层次的原因牵涉到分子轨道理论，这里暂不涉及)。该模型认为，碳碳双键是由两个sp³杂化碳中间形成的两个tau键

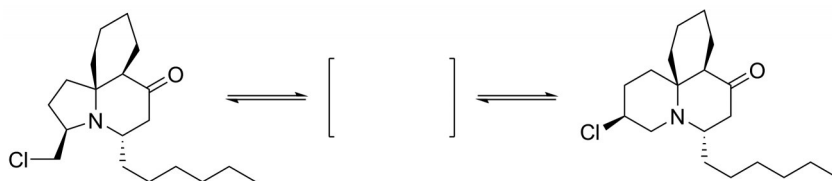
组成的(见下图左。因为“杂化”的概念仅仅是将某些分子轨道重新线性组合得到的、为便于解释而提出的模型,原子本身并不能指定是什么杂化的,只能确定是四面体、平面三角还是直线型的,所以用 sp^3 杂化来处理平面三角碳原子是完全可行的)。在该模型的处理方式下, S_N2' 反应可以看作是 S_N2 和 $E2$ 的组合。由于两者都有反式的立体化学要求,所以如下中间示意图的箭头方向所示,氯离子将从原来羟基所在的 syn 面进攻得到目标产物(图中的粗线表示发生断裂的化学键。此外,为明确起见,示意图中省略了标星号的两个碳原子间的单键)。



值得注意的是,本题原文献中所认为的同面迁移机理(见上图右)是存在争议的。囿于篇幅,此处不作过多讨论,有兴趣的读者可以参考相关文献^[7,8]。

第10题

10-1 以下两种生物碱可以在室温下相互转化,在达到平衡态时,两者的比例为3:2。画出它们互相转化时中间体A的立体结构简式。



10-2 画出下面反应过程中合理的关键反应中间体的结构简式(3个)。



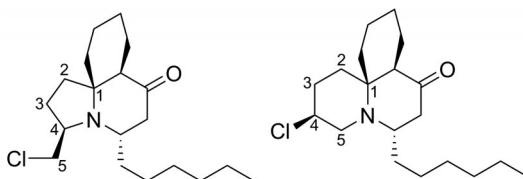
背景介绍

1993年, Blackman 和 Li^[9]对从冻干的海鞘类动物 *Clavelina cylindrica* 中提取出的两种生物碱 cylindricine A 和 cylindricine B 进行了研究。二者均具有在自然界中首次发现的环系结构:全氢吡咯并[2,1-j]喹啉环系和全氢吡啶并[2,1-j]喹啉环系(如原题左、右两结构)。

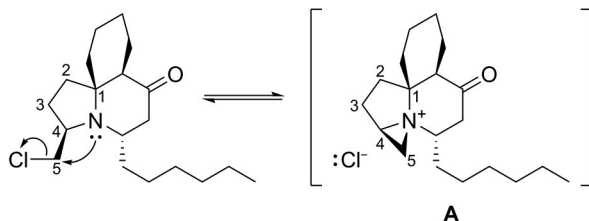
cylindricine A 和 cylindricine B 在溶液中室温放置6天后均会转变为3:2的混合物,作者提出了经氮杂环丙烷正离子中间体的立体专一的关环-开环机理(见分析与解答)。事实上,这两种化合物在游离态时均不稳定,但是形成的铵盐的晶体和溶液均较为稳定,常温下可存在数周,这从侧面证明了关环机理的正确性——这是因为氮的孤对电子与质子结合,亲核性大大降低,无法发生互变的反应。可以利用这一点将这两种生物碱制备成苦味酸盐,便于进行化合物的结构测定,如 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、X射线衍射等。

分析与解答

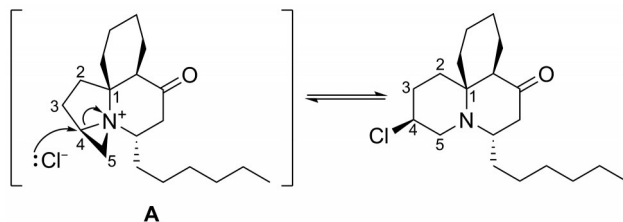
10-1 两种化学式相同的生物碱可以互相转化。观察两个分子的结构可知：右侧的六元并环结构没有变化，而左侧的五元环与六元环发生可逆转化。该环系中没有特殊的活泼碳碳键，在室温下很难发生碳碳单键可逆断裂的反应，故碳原子的连接顺序没有变化，据此可将该分子左侧环系如下图编号进行分析：



观察编号可知：反应中发生了C4—N和C5—Cl键的断裂，以及C4—Cl和C5—N键的形成，同时该反应具有立体选择性。由于该分子自身即可发生互变，所以反应是分子内的。该分子含有一个三级胺结构的氮原子，具有一定的亲核性；氯原子可作为一个离去基团。故该分子可发生分子内 S_N2 反应，结合对断键—成键的分析容易看出，氮原子的孤对电子进攻C5—Cl键，同时形成C5—N键：

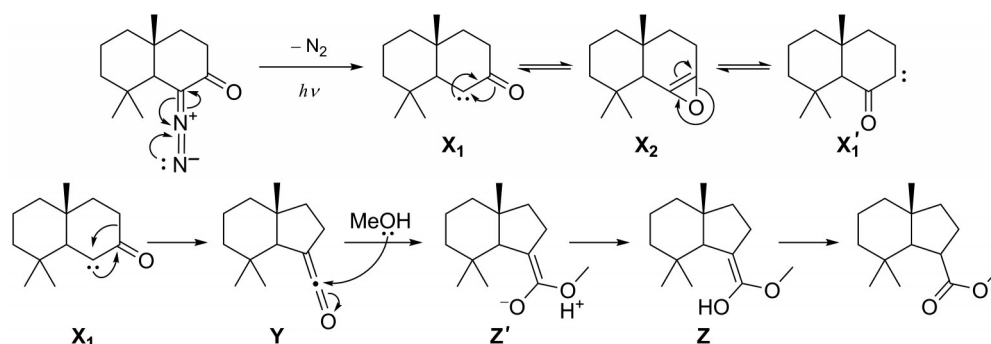


此时，还剩下C4—N键的断裂和C4—Cl键的形成两步没有完成，这对应着 S_N2 反应的再次发生： Cl^- 对C4亲核进攻，同时 $-R_3N^+$ 离去，三元环开环释放张力：



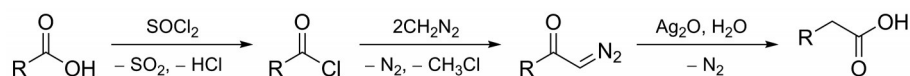
最后可验证该反应的机理的确与立体选择性相符。该反应与 α -卤代胺的邻基参与效应类似，C—X键邻位的氨基可以发生动力学上有优势的分子内亲核取代反应，生成氮杂环丙烷结构的中间体A。A可发生 Cl^- 对C4和C5的竞争性进攻，得到两种生物碱的混合物。

10-2 重氮化合物是一类活泼的化合物，在光照条件下易发生碳氮键断裂，生成卡宾 X_1 和氮气。卡宾作为一个缺电子物种，可被邻位羰基上富电子的氧原子所稳定，生成环氧乙烷结构的互变异构体 X_2 。同理，该三元环可从另一侧打开生成另一个异构体卡宾 X'_1 。这两种卡宾结构均可以发生烷基迁移的重排反应，生成同一较为活泼的联烯酮中间体Y。反应体系内的甲醇作为亲核试剂进攻Y中正电性的羰基碳原子得到不稳定的两性离子中间体Z'，随后发生快速的分子间质子交换生成酯的烯醇结构Z，并互变成最终产物酯。

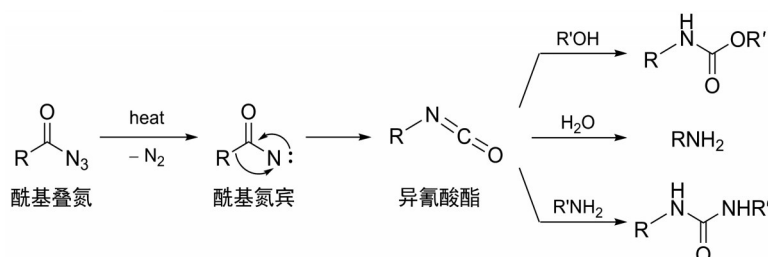


知识拓展

10-2 该反应为 Wolff 重排反应, 通常由 α -重氮酮在氧化银或光照条件下生成卡宾, 并进一步重排为烯酮。烯酮是一类活泼化合物, 易与体系内的亲核试剂(如水、醇、胺等)进一步反应生成羧酸或羧酸衍生物, 也可与体系内的烯烃等发生 [2 + 2] 反应。Arndt-Eistert 增碳反应便是利用了这一重排, 以 RCO_2H 为底物, 转化为相应的酰氯并与两分子重氮甲烷反应得到 RCOCHN_2 (第二分子重氮甲烷吸收产生的 HCl 生成 CH_3Cl), 随后在银盐催化下发生重排, 生成增加了一个碳的羧酸 $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 。



酰基卡宾有一种常见等电子体酰基氮宾($\text{RCON}:$)。酰基氮宾通常由相应的酰基叠氮(RCON_3)热解或光解得到, 与 **10-2** 答案中的机理相似。与之类似, 酰基叠氮也可发生与 Wolff 重排类似的 Curtius 重排反应: 酰基氮宾重排生成异氰酸酯中间体, 随即被体系内的亲核试剂进攻, 生成胺或相应的酰基衍生物。需要注意的是, 亲核试剂为水时, 产物氨基甲酸不稳定, 容易发生脱羧反应生成 RNH_2 。



参 考 文 献

- [1] Weast, R. C. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 95th ed.; CRC Press: Boca Raton, 2014–2015.
- [2] 北京大学化学与分子工程学院普通化学实验教学组. 普通化学实验. 第3版. 北京: 北京大学出版社, 2012.
- [3] Ketelaar, J. A. A. *Trans. Faraday Soc.* **1938**, *34*, 874.
- [4] 邢其毅, 徐瑞秋, 裴伟伟, 裴坚. 基础有机化学. 第3版. 北京: 高等教育出版社, 2005: 397–398.
- [5] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2nd ed.; Oxford University Press: New York, 2012; pp 177.
- [6] Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Student Edition; John Wiley & Sons: West Sussex, 2010; pp 52, 77–79, 85–86, 141–142, 157–158, 174.
- [7] Tao, D. J.; Slutskyy, Y.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2186.
- [8] Ireland, R. E.; Wrigley, T. I.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4604.
- [9] Blackman, A. J.; Li, C. *Tetrahedron* **1993**, *49* (38), 8645.