

第 31 届中国化学奥林匹克(决赛)试题解析(二)

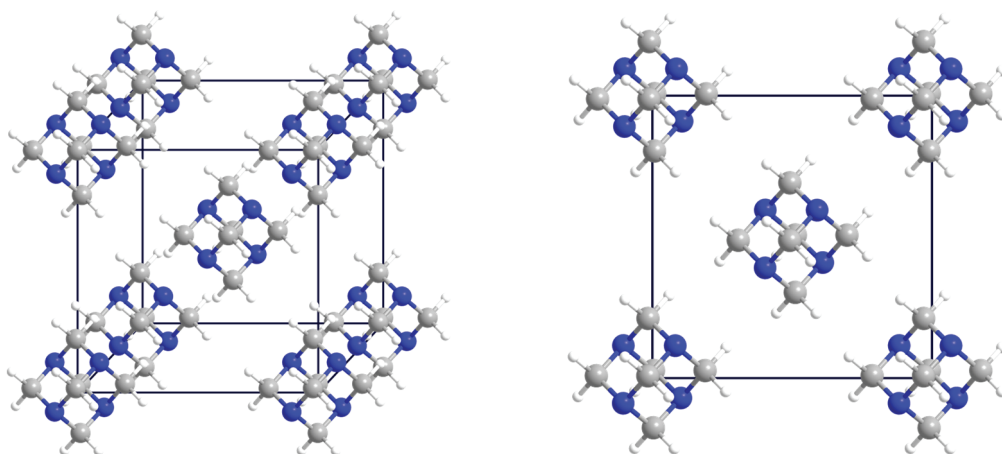
常泰维*, 戴昱民, 方润亭, 李宇轩, 马亦然, 孙泽昊, 王泽淳, 曾承禹, 张宇婷

北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871

第 6 题

题目(14 分)

六亚甲基四胺(HMTA)是一个与金刚烷的结构类似的杂环多面体化合物。广泛应用于有机合成、染料和医药等工业中。HMTA 晶体是一种电光材料, 其折射率可被外电场改变, 在激光技术中具有广泛应用。该晶体属于立方晶系, 正当晶胞参数 $a = 7.02 \times 10^2 \text{ pm}$ 。晶体结构的正视图如下图所示, 其中右侧是沿 a 方向的投影。



6-1 画出 HMTA 分子的结构图; 说明其最高对称轴的名称、方位和数目。

6-2-1 指出 HMTA 晶体中作周期性重复的最小结构单元; 说明 1 个正当晶胞中有多少个这样的结构单元。

6-2-2 写出该晶体最高对称轴的名称或记号、方向, 以及特征对称元素的名称和取向。

6-3 晶体的宏观对称性与构成该晶体的分子的对称性是否完全相同? 从下列物质中选择实例说明: HMTA、 CO_2 、 $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$ 、 $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ 、 C_6H_6 、 C_{60} 。

6-4-1 指出 HMTA 晶体的点阵型式; 说明该点阵的轴次最高的对称轴及其方向。

6-4-2 假设左图所示的正当晶胞中心的分子取向不同于顶点的分子, 晶体的点阵型式是什么?

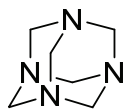
6-4-3 计算每个正当晶胞中 $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}$ 氢键的数目。

6-4-4 从结构化学角度简述该晶体格外稳定的原因。

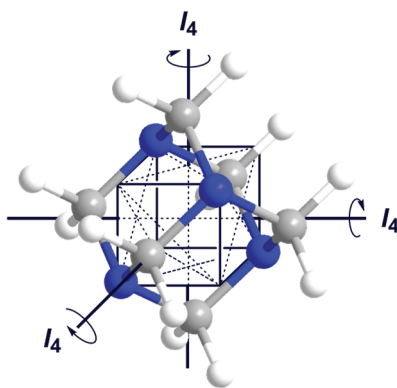
6-5 计算 HMTA 晶体的密度 ρ 。

分析与解答

6-1 六亚甲基四胺(HMTA)与金刚烷的结构类似, 只须把其中的 4 个 CH 换成 N 原子。其分子结构图如下:



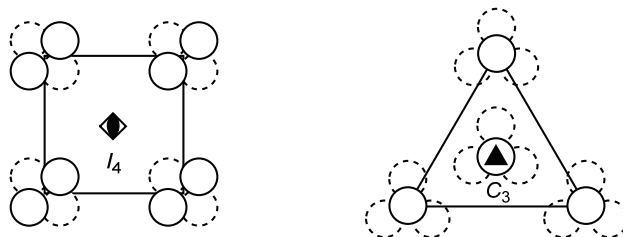
该分子的对称性与正四面体相同(正四面体的 4 个顶点被 N 原子占据, 6 条棱被 $-\text{CH}_2-$ 替代), 属于 T_d 点群。最高对称轴为 4 次映轴(S_4)或 4 次反轴(I_4 , 或 $\bar{4}$), 如下图。这三根 I_4 轴位于任意两个 N 原子连线中点与另外两个 N 原子连线中点之间的连线。



6-2-1 HMTA 晶体中周期性重复的最小单元是一个 HMTA 分子或 $\text{N}_4(\text{CH}_2)_6$ 。从图中可知 HMTA 分子位于晶胞的顶点和体心, 一个正当晶胞中有 $8 \times 1/8 + 1 = 2$ 个结构单元。

6-2-2 本题考查立方晶系的对称元素。立方晶系的特征对称元素为三重对称轴, 共 4 个, 取向为正当晶胞的体对角线(或 $a + b + c$); 最高对称轴为四重对称轴, 共 3 个, 分别平行于正当晶胞的三条相互垂直的棱(或 a 、 b 、 c)。除此之外, 我们还必须明确是哪种对称轴(旋转轴还是反轴)。下图分别为晶胞沿 a 方向及 $(a + b + c)$ 的投影, 其中圆圈代表了 N 原子(4 个氮原子可以代表四面体结构的 HMTA 分子的对称性)。由此我们可以判断作为最高对称轴的四重轴是四重反轴(I_4 , 或 $\bar{4}$), 而作为特征对称元素的三重轴则是三重旋转轴(C_3 或 $\bar{3}$)。

值得注意的是, 虽然四重映轴等价于四重反轴 ($S_4 = I_4$); 但在按特征对称元素划分晶系时, 我们是通过反轴(或旋转轴)的轴次(而非映轴的轴次)来确定的。因此晶体对称性通常只采用反轴而非映轴来说明^[1]。



6-3 晶体的宏观对称性与构成晶体的分子的对称性没有必然的联系。本题只需从给定的范围内挑选至少一个例证, 说明两者对称性相同及不同的情况均存在。

本题中, HMTA 晶体的宏观对称性恰好与单个 HMTA 分子相同, 均属于 T_d 点群(通过具有 $3I_4$ 、 $4C_3$ 判断)。

CO_2 晶体的宏观对称性与 CO_2 分子显然不同。 CO_2 分子为直线型, 具有 C_∞ 轴。由晶体轴次定理可知, 晶体可能出现的对称轴只能是二次轴、三次轴、四次轴、六次轴, 不可能存在五次轴及高于六次的对称轴^[1]。

尿素分子与晶体对称性是否相同较难判断; 事实上, 在考场上, 若没有文献的支持, 是无法确定二者对称性异同的, 因此不宜选取它作为例证。我们知道, 尿素分子属于 C_{2v} 点群; 而根据相关文献^[2], 尿素晶体具有 $P42_1m$ 空间群对称性, 属于 D_{2d} 点群。因此事实上两者的对称性并不一致。

二茂铁分子为 D_{5d} (交错型)、 D_{5h} (重叠型)或 D_5 (中间型)点群, 三种构象均具有 C_5 轴。由晶体轴次定理可知, 其晶体不可能存在五重轴。

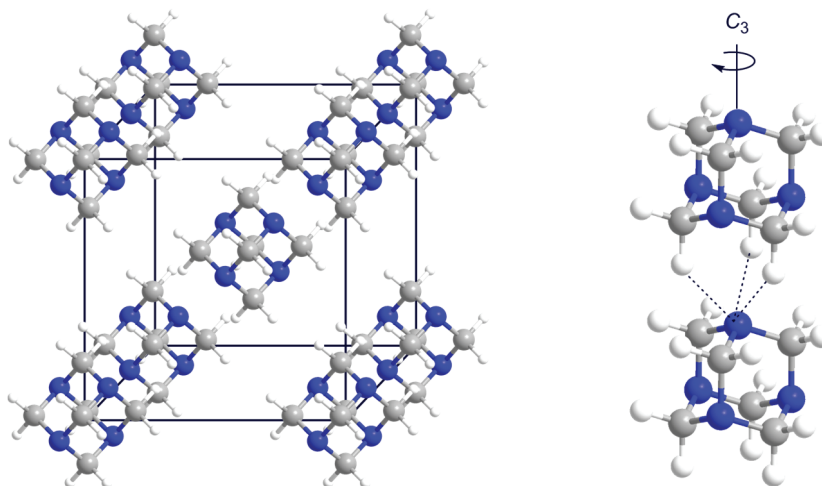
苯的情况难以直接根据晶体轴次定理判断, 因此也不宜作为例证。查阅相关文献^[3]可知, 苯晶体属于 $Pbca$ 空间群, 正交晶系, 因此显然不含六次旋转轴, 与苯分子的对称性不同。

C_{60} 分子与晶体的对称性显然不同。分子为 I_h 点群, 具有晶体中不可能存在的 C_5 轴。

6-4-1 HMTA 晶体的点阵形式为**体心立方(或 cI)**。注意, 当最小重复单元内容(一个 HMTA 分子)被抽象为一个点阵点后, 它对整体造成的不对称性也就随之消失了。因此, 体心立方点阵的最高轴次的对称轴为**四重旋转轴(C_4)**, 而不再是 I_4 ; 它平行于正当晶格或正当点阵单位的棱。当然, 该晶体本身并没有 C_4 。

6-4-2 若正当晶胞中心的分子取向与顶点不同, 则晶体的点阵形式由体心立方退化为**简单立方(cP)**。位于晶胞顶点的分子和晶胞体心的分子形成两套独立的简单立方点阵。

6-4-3 沿晶胞的 C_3 轴(体对角线)方向观察, 每个 HMTA 分子的 N 原子作为氢键受体, 与邻近的一个分子中的 3 个亚甲基的 3 个 H 形成氢键。这 3 根 C—H 键大致与体对角线平行(见下右图)。位于晶胞体心的 HMTA 分子的 4 个 N 原子, 分别接受晶胞交错顶点处分子的 $4 \times 3 = 12$ 个 C—H; 该分子还有 12 个 C—H 作为氢键给体, 与晶胞上其余 4 个交错顶点处分子的 N 形成 12 个 C—H $\cdots$ N 氢键。因此, 晶胞中心的分子与周围的 8 个分子总共形成 24 个 C—H $\cdots$ N 氢键。由于一个正当晶胞中含有两个分子, 但分子间任何一个氢键只能计算一次, 因此**每个正当晶胞中有 24 个 C—H $\cdots$ N 氢键**。



6-4-4 结合上一小题中的讨论, HMTA 分子间存在**具有方向性的氢键**(对比普通的氢键, 通常只有一个氢原子指向受体孤电子对, 基本无饱和性和方向性), 这种特殊的氢键对晶体结构有很大影响, 使得晶体中分子倾向于**沿 C_3 轴方向形成规整的排列**, 从而格外稳定。另一方面, 该晶体中沿着 C_3 旋转轴排列的两分子之间恰好形成**凹凸交错的结构**(如上右图), 也使得分子排列更为紧凑、堆积较为稳定。

6-5 每个正当晶胞中含有 2 个 HMTA 分子(化学式为 $C_6H_{12}N_4$)。

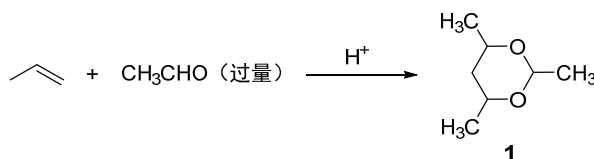
$$M = 12.01 \times 6 + 1.008 \times 12 + 14.01 \times 4 = 140.20 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}, \quad z = 2$$

$$\rho = \frac{zM}{VN_A} = \frac{zM}{a^3 N_A} = \frac{2 \times 140.20}{(7.02 \times 10^{-8})^3 \times 6.022 \times 10^{23}} = 1.35 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$$

第 7 题

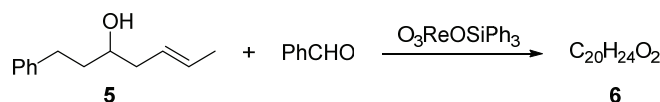
题目(16 分)

丙烯与过量的乙醛在酸催化及低于 70°C 条件下反应生成化合物 **1**；如果丙烯与乙醛的摩尔比为 1 : 1 且反应温度高于 70°C ，则主要产物为 2,4-戊二醇(化合物 **3**)和 3-戊烯-2-醇(化合物 **4**)。进一步研究表明，化合物 **1**、**3**、**4** 的生成经过相同的关键中间体 **2**： $[C_5H_{11}O]^+$ 。

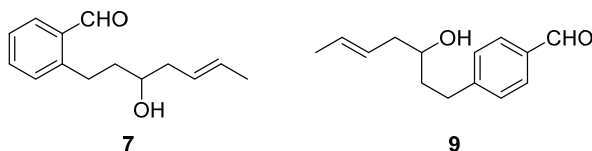


7-1 请用反应机理解释产物 **1**、**3**、**4** 的生成过程并指出关键中间体 **2** 的构造式。

7-2 化合物 **5** 在 Lewis 酸 $O_3\text{ReOSiPh}_3$ 催化下与苯甲醛反应得到化合物 **6**：

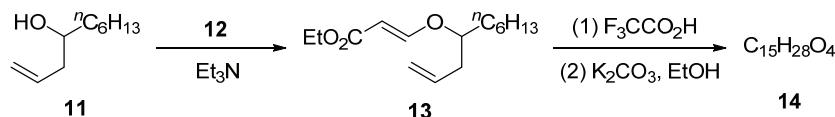


在 $O_3\text{ReOSiPh}_3$ 催化下化合物 **7** 转化为 **8** ($C_{14}H_{18}O_2$)，而 **7** 的异构体 **9** 则转化为 **10** ($C_{28}H_{36}O_4$)。



请画出 **6**、**8** 和 **10** 的构造式。

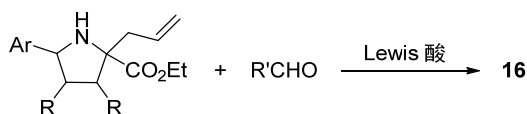
7-3 化合物 **11** 经下列反应生成 **14**：



7-3-1 请画出化合物 **12**、**14** 的构造式及构型为(2*S*,4*S*,6*S*)-**14** 的最稳定构象式。

7-3-2 化合物 **13** 如用 TiCl_4 处理，则得到含氯的产物 **15** ($C_{15}H_{27}\text{ClO}_3$)，请画出 **15** 的构造式。

7-4 画出下列反应的主要产物 **16** 的构造式。



分析与解答

本题从一个经典的反应——Prins 反应^[4]的基本原理展开。

7-1 本题首先考查了有机化合物的命名。根据系统命名,可写出化合物 **3**、**4** 的结构简式(如下),并且推断出 **3**、**4** 都经历了共同中间体,碳正离子 **2**:



CC(=C)C(O)CCC(O)CC[CH2+]

据此, 可以给出经过中间体 2 生成 1、3、以及 4 的反应机理如下:

Reaction mechanism for the acid-catalyzed aldol condensation of acetaldehyde to form 4-methylpent-3-en-2-ol (4):

- Acetaldehyde is protonated by H^+ to form a resonance-stabilized cation.
- A second acetaldehyde molecule acts as a nucleophile, attacking the carbonyl carbon of the protonated species to form intermediate **2**, 2-hydroxy-2-methylbutanal.
- Intermediate **2** undergoes dehydration (loss of H_2O) to form the final product, 4-methylpent-3-en-2-ol (**4**).

3

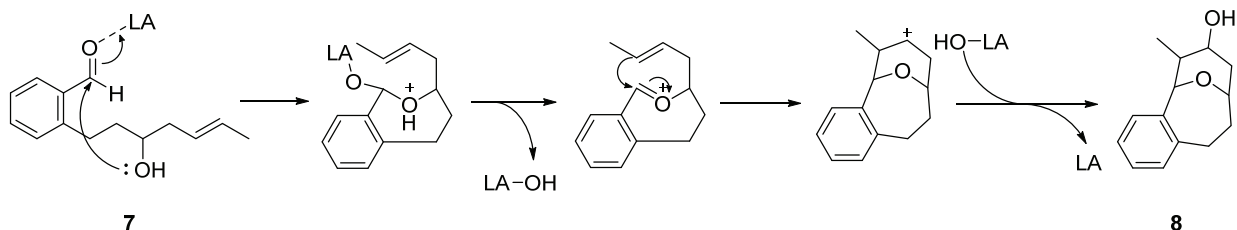
7-2 此题是一道涉及 Prins 反应的机理题,考查通过分析底物不同部分的反应性来判断反应历程的能力。

首先我们对底物 **5** 进行分析, 底物 **5** 有两个亲核位点: 羟基和双键。醇可以在酸性条件下和醛形成半缩醛、缩醛。从这一角度考虑, 首先是羟基对 Lewis 酸活化的苯甲醛羰基位点进行加成, 形成半缩醛; 然后在 Lewis 酸作用下发生脱水反应, 形成氧鎓离子(可看作一个稳定化的碳正离子); 此时再发生双键对碳正离子的加成反应; 最后碳正离子与水加成形成醇。通过检验, 确定所得 **6** 的分子式无误。

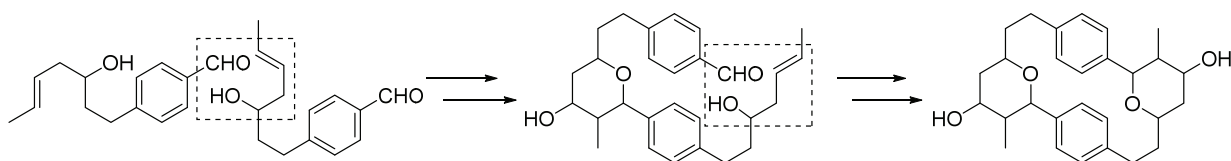
The proposed mechanism for the acid-catalyzed cyclization of 1-phenyl-4-penten-3-ol to 6-methyl-2-phenyl-2,3-dihydro-2H-pyran (6) is as follows:

- 1-Phenyl-4-penten-3-ol reacts with a proton ($\sim H^+$) to form a protonated alcohol intermediate.
- The alkene moiety of the intermediate undergoes nucleophilic attack on the protonated carbon, forming a cyclic oxonium ion intermediate.
- The oxonium ion intermediate loses the leaving group ($LA-OH$) to form a carbocation intermediate.
- The carbocation intermediate undergoes cyclization to form the final product, 6-methyl-2-phenyl-2,3-dihydro-2H-pyran (6).

当反应的底物变为 **7** 时，由于参与反应的羟基、醛基，以及双键都在一个分子内，因此可发生分子内反应，历程与上面类似，转化为产物 **8**：

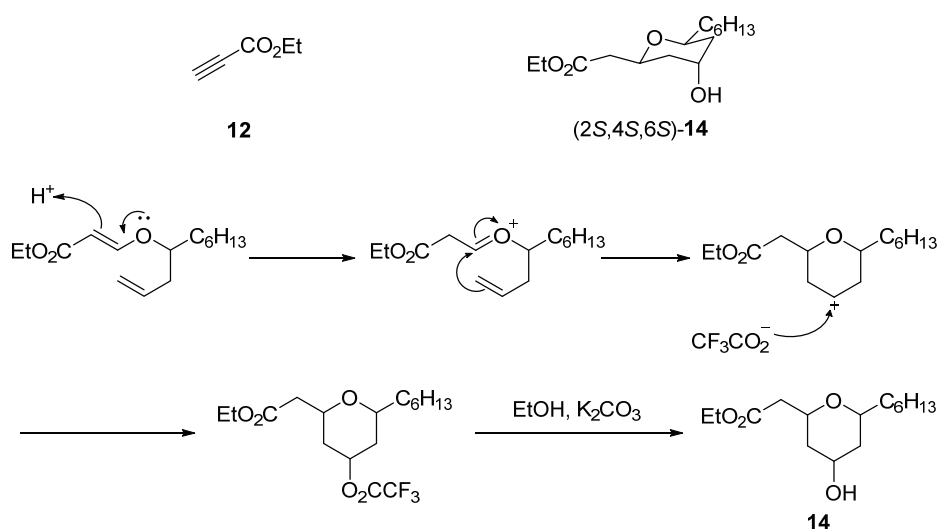


由于醛基和羟基的空间位置关系,底物 **9** 难以形成分子内的半缩醛;同时,观察到产物 **10** 的分子式中的所有原子均两倍于底物 **9**,因此,该产物 **10** 是由两分子底物 **9** 中的羟基和醛基、双键经过两次上述反应转化的:



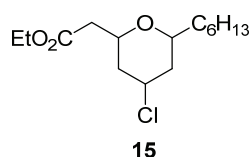
7-3-1 根据基础有机化学知识, **11** 与 **12** 反应得到 **13** 的反应中,显然 **11** 的氧原子作为亲核位点。反应产物为一端连有吸电子集团、一端连有亲核试剂片段的碳碳双键结构,应为炔烃的 Michael 加成反应,易知另一个片段 **12** 是丙炔酸乙酯。

随后在质子酸的条件下,烯醇醚的双键容易被质子化,得到氧鎓离子(可看作一个稳定化的碳正离子)。该离子和双键的位置关系与上一题的中间体相同,因此可发生类似 **7-2** 的反应:碳正离子分子内亲核进攻,关上六元环得到另一个碳正离子;该碳正离子与三氟乙酸根加成(注:此时体系内并无亲核性溶剂,否则不一定会顺利生成目标产物的酯基),随后在乙醇/碳酸钾碱性条件下发生酯交换,这步反应与直接水解相比可以更温和地释放出产物醇 **14**。核对分子式无误后即可确定 **14** 的构造式,根据基础的立体化学知识(Cahn-Ingold-Prelog 顺序规则和 *R*, *S* 的判断),即可给出(2*S*,4*S*,6*S*)-**14** 的构象式。

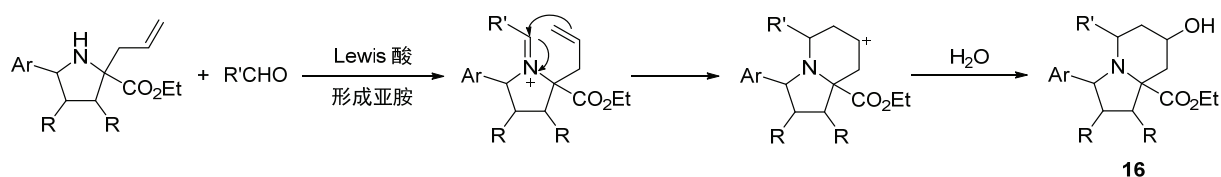


7-3-2 此题与 **7-3-1** 不同之处在于使用了含有 Cl 的 Lewis 酸 TiCl_4 做反应,观察到产物的分子

式只是将一个 OH 换成了 Cl，类比上述的类似反应，易知产物结构如下：



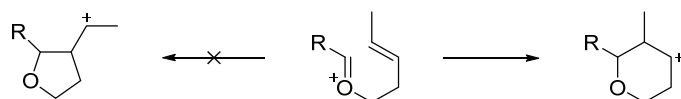
7-4 此题仍可类比之前的反应。在酸性条件下，首先发生亚胺和醛缩合反应，形成亚胺正离子。该离子与上面几题的中间体相似，可发生类似反应，得产物 **16**，反应历程如下：



此外，部分同学可能写出以下答案：先进行双键与醛的反应形成半缩醛，接着发生分子内酯交换反应形成内酯。但是考虑到体系中最富电子的位点是亚氨基而非普通的端位双键，应该由氮原子优先进攻醛羰基。

知识拓展

为什么如下的分子内双键和氧鎓反应的时候主要形成六元环而非五元环？

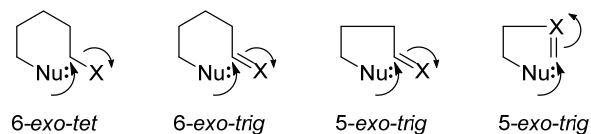


1976 年，Jack Baldwin^[5]基于对分子轨道密度的分布及实验上诸如 Bürgi-Dunitz 角的观察，提出了一套分子内亲核反应的成环规则，定性地预言了 3-7 元环成环反应的难易程度。其考虑的根本出发点是分子前线轨道在空间中的分布、环的大小是否允许扭曲至能够反应的位置(轨道的重叠是否能够抵消分子构象变化消耗的能量)。当环系较大时，虽然构象允许在很大范围内变化，但由于两端基团距离较远，反应发生概率较低，因此 Baldwin 规则并没有预言更大环系的反应性。目前广泛接受的 Baldwin 规则如下：

类型	3		4		5		6		7	
	exo	endo	exo	endo	exo	endo	exo	endo	exo	endo
tet	允许		允许	禁阻	允许	禁阻	允许	禁阻	允许	禁阻
trig	允许	禁阻	允许	禁阻	允许	禁阻	允许	允许	允许	允许
dig	禁阻	允许	禁阻	允许	允许	允许	允许	允许	允许	允许

上表中，*tet* = tetrahedral，指的是成环反应中被进攻的原子是四面体型的配位、 sp^3 杂化的碳原子；*trig* = trigonal，指的是成环反应中被进攻的原子是三角型的配位、 sp^2 杂化的碳原子；*dig* = diagonal，指的是成环反应中被进攻的原子处于直线型的配位，是 sp 杂化的碳原子。而 *endo* 和 *exo*

可以通过如下图所示理解：

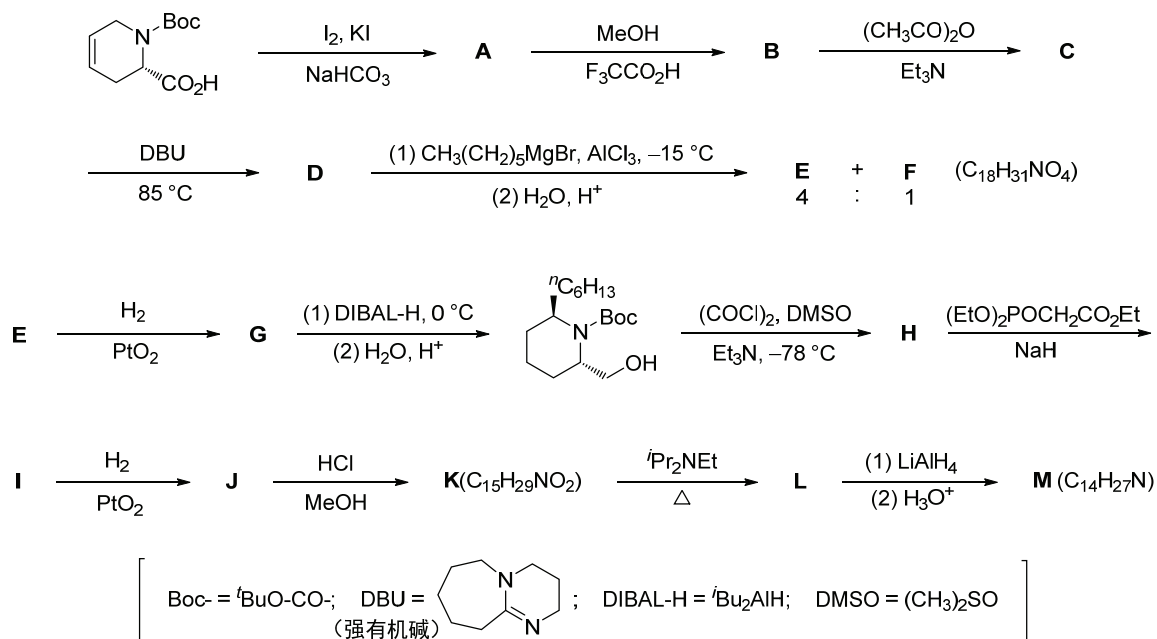


显然，本题讨论了典型的 6-*endo-trig* 及 5-*endo-trig* 反应。根据 Baldwin 规则，前者是允许的，而后者则是禁阻的。其深层原因涉及到比较多的立体化学内容，感兴趣的读者可以查阅高等有机化学或其他相关书籍^[6]进行学习。

第 8 题

题目(14 分)

某生物碱 **M** 的立体选择性合成方法如下：



8-1 画出上述合成路线中化合物 **A–M** 的立体结构式。

8-2 请说明产物 **E** 比 **F** 多的原因。

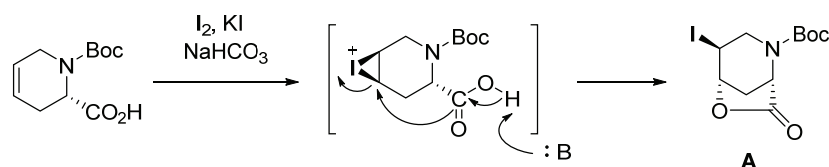
背景

本题源于 2008 年发表于 *J. Org. Chem.* 上的一篇全合成文献^[7]。该工作以 13 步，14% 的总收率高效地合成了 Indolizidine alkaloid *trans*-209D (**M**)，后者是一种提取自热带箭毒蛙皮肤中的物质，其具有非竞争性的肌肉神经传递阻断作用。先前的众多合成路线均无法得到具有光学活性的产物，而本路线的亮点之一即在于其高立体选择性。可以看出，在合成该化合物的过程中，立体中心的手性来源与起始原料蓆豆氨酸的手性有着密不可分的关系。本文所用的手性蓆豆氨酸主要是通过 Sharpless 不对称环氧化反应来构筑手性中心的，有兴趣的读者可参考此文献^[8]。

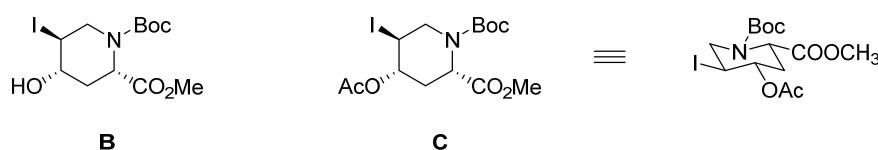
分析与解答

8-1 本题是一道典型的有机推断题。第一步是碘内酯化反应。首先，双键可与 I_2 反应形成碘鎓离子，随后可受邻基羧氧负离子进攻，形成一个桥环化合物 **A**。这可与 Woodward 双羟基化^[4]的机理

进行类比。

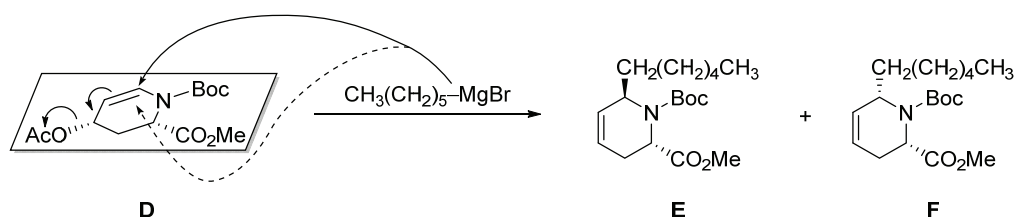


由于环上羧基取代基自身的构型，氧负离子必须从环下方进攻，由此立体专一地构建了两个手性中心。该产物在 MeOH 和三氟乙酸的作用下，发生甲醇解反应，打开内酯环，形成了甲酯及构型专一的羟基产物 **B**。随后，与乙酸酐反应，转化为酯化产物 **C** (文献中还加入了 HMPA 作为活化酸酐的试剂)。

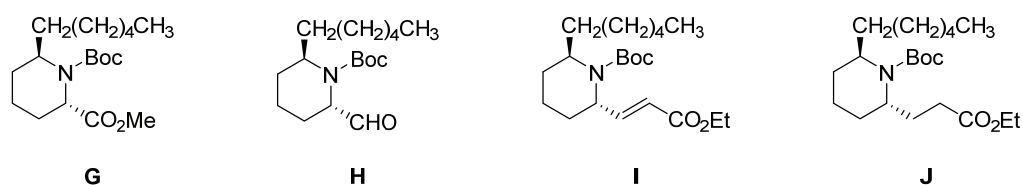


第四步加入的 DBU 是一个典型的大位阻有机强碱，再结合后续分析(**E**、**F** 不含碘元素)可知这是一个消除反应。与 $-I$ 相比， $-OAc$ 的离去能力相对较差；从题干条件分析，该反应中仅消除了 $-I$ ，而 $-OAc$ 则不受影响。此外不难得知，在上右图所示的优势构型中，**C** 的 $-I$ 和 $-OAc$ 均处于平伏键位置。在进行消除反应时，由于需要符合反式共平面要求，必须发生构象转换，使离去基团处于直立键位置，因此，该反应需要在较高温度下进行；同时，还需要控制反应时间，以防 $-OAc$ 亦发生消除的二氢吡啶副产物生成。

根据题干所给 **E**、**F** 的分子式来看，接下来的一步转化中发生了一 OAc 的离去。因此可推断这一步是 **D** 在 Lewis 酸催化下发生了烯丙位重排反应(S_N2' 机理，见下图)，得到烷基化产物 **E**、**F**。由于格氏试剂可从环上方或下方进攻，因此 **E**、**F** 应当是一对光学异构体。根据后续转化所得分子的结构来看，**E** 的烷基链应当是朝向环上方的，故 **F** 的烷基链相应地朝向环下方。至于为何产物 **E** 比 **F** 多的原因将在 8-2 中涉及。

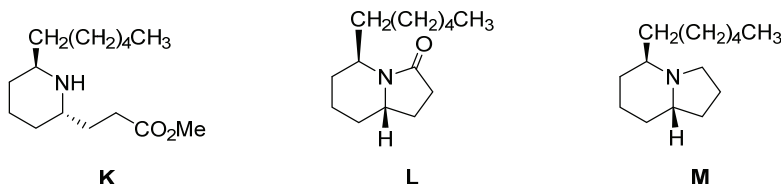


之后，**E** 催化加氢得到产物 **G**，其中最易发生还原的位点为环内的双键；**G** 进一步受 DIBAL (其作用与 $LiAlH_4$ 类似) 还原，酯基也被还原为伯醇。在典型的 Swern 氧化反应中，伯醇可以在温和的条件下被氧化为醛 **H**。之后能发生 Horner-Wadsworth-Emmons 反应，转化为反式烯烃 **I**，后续氢化得到 **J**。



J 在酸性条件下能发生甲醇解。根据 **K** 分子式只有两个 O 原子, 可知 -Boc 保护基已脱除; 同时仔细比较碳数可知, 乙酯结构也在 HCl/MeOH 作用下醇解为甲酯。

通过分析 **M** 的分子式, 可知接下来两步转化增加了 1 个不饱和度, 这可能是由新环的形成所造成的。此外, 在碱催化、加热条件下, 酯 **K** 有可能发生胺解反应。由此推断的 **L** 结构式如下。随后, 酰胺在 LiAlH_4 作用下脱氧得到胺 **M**, 与题给分子式吻合。至此完成整条合成路线的推断。



8-2 本题考查考生对反应立体化学的分析能力。正如我们在 **8-1** 中分析的那样, 该步转化涉及格氏试剂的亲核进攻, 而进攻又存在从环的上方或下方两种可能。根据题干, 我们推断, 从环上方进攻得到的产物 **E** 明显多于另一种异构体。这容易通过位阻效应来解释。因为较大的一OAc 基团及 $\text{-CO}_2\text{Me}$ 基团均处于环下方, 因此阻碍了格氏试剂从该方向的进攻, 导致其从环上方加成所得的产物更多。

参 考 文 献

- [1] 周公度, 段连运. 结构化学基础. 第 4 版. 北京: 北京大学出版社, 2008: 123, 235.
- [2] 李奇, 麦松威. 自然科学进展, **2002**, 12, 337.
- [3] Cox, E. G.; Smith, J. A. S. *Nature* **1954**, 173, 75.
- [4] Li, J. J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*, 5th ed.; Springer Science & Business Media: San Francisco, 2010; pp 496–498, 646–647.
- [5] Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 18, 734.
- [6] Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Student Edition.; John Wiley & Sons: West Sussex, 2010; pp 163–165.
- [7] Alegret, C.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8661.
- [8] Ginesta, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 779.