

第 32 届中国化学奥林匹克(决赛)试题解析(三)

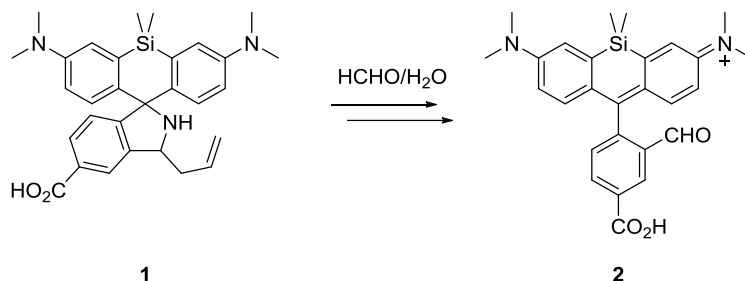
曹宇辉, 董浩然, 傅裕, 霍培昊, 刘静嘉, 杨可心, 余子迪*

北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871

第 7 题

题目

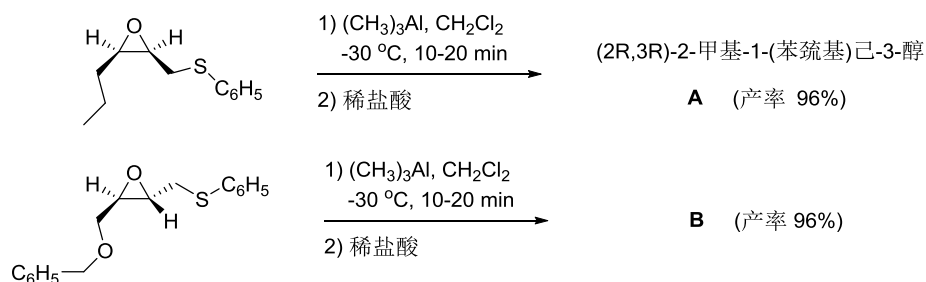
7-1 某些物质吸收光后, 电子从基态跃迁至激发态, 而由激发态跃迁回基态时, 以产生荧光的形式将能量释放出。研究发现, 在 $\lambda_{\max} = 645 \text{ nm}$ 的光激发下, 化合物 **1** 几乎不产生荧光, 但是化合物 **1** 与甲醛反应生成的化合物 **2** 能产生很强的荧光。据此, 化合物 **1** 能够高选择性识别甲醛。



7-1-1 简要解释化合物 **1** 几乎不产生荧光, 而化合物 **2** 能产生很强的荧光。

7-1-2 写出化合物 **1** 与甲醛反应生成化合物 **2** 的反应机理。

7-2 化合物 **1** 和化合物 **2** 分别与 $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$ 按摩尔比 1 : 3 投料, 发生下列反应:



7-2-1 写出产物 **A**, **B** 的结构简式, 标注 **B** 中不对称碳原子的绝对构型(*R* 或 *S*)。

7-2-2 写出生成 **A** 和 **B** 的反应机理, 解释反应的区域选择性和立体选择性。

7-2-3 用正己烷作溶剂(其他条件相同), **A** 和 **B** 的产率很低, 并有大量原料未反应。解释溶剂对反应过程的影响。

分析与解答

7-1-1 本题主要考查学生对于化合物是否有荧光的理解。对于一个化合物而言, 它在吸收一个

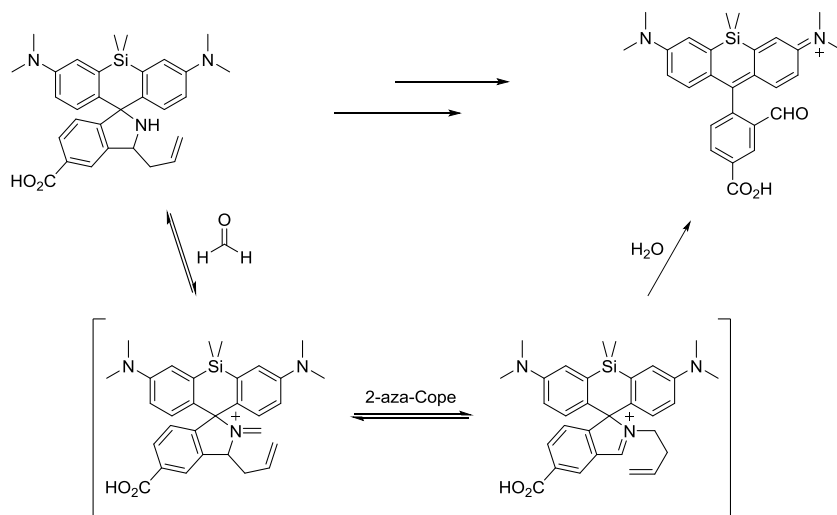
光子之后会由基态进入激发态；处于激发态的分子是一个不稳定的状态，在经历一系列过程后会达到某个相对稳定的激发态；随之分子释放出一个光子，重新回到基态，这部分光就是化合物的荧光。如果分子经历了隙间跨越达到三重激发态后再释放出光子回到基态，那么这部分光对应着化合物的磷光。

从上述知识背景不难推出：一个分子的荧光强弱，可能与该分子的共轭体系具有一定的关系。如果一个分子的共轭体系比较大，那么该分子的 HOMO 和 LUMO 能量更加接近， $\pi-\pi^*$ 跃迁就较容易发生，对应着分子的荧光较强。因此，本题的官方答案为：**化合物 1 为螺环结构，共轭体系较小，荧光弱；而化合物 2 是平面的共轭结构，共轭体系比 1 大得多，故产生的荧光也强得多。**

但是严格来说，这样的说法是不严谨的。一般说来，一个化合物的荧光强弱与它的刚性平面结构、取代基电子效应和共轭体系大小有关，不能简单地用共轭体系的大小来判断荧光的强弱。在本题的“评析”部分中，我们将对荧光、磷光和荧光强度做些稍深入的讨论。

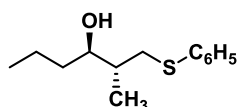
7-1-2 本题考查学生书写有机反应机理的能力。在分析有机反应的机理的时候，应当先从分子内最容易发生反应的位点入手，再考虑反应中间体产生的可能转化方向，以及何种转化方式可以得到最终的产物。

对于本题而言，第一步首先要找到最合理的反应位点，就是亲电性最强的甲醛和亲核性最强的二级氨基反应，得到本题的第一个关键中间体。



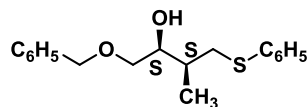
再观察该中间体的结构，发现该亚胺正离子刚好与体系中的端烯形成一个可以发生氮杂 Cope 重排的六元环结构。因此，该体系倾向于发生重排得到一个双键与苯环共轭的产物。之后亚胺水解、消除氨基，得到具有较大共轭体系的化合物 2。

7-2-1 要给出化合物 A 的结构并不难，本题已经给出了化合物 A 的系统命名。根据命名法，不难得出化合物 A 的结构为：



分析两个底物的差别，不难看出环氧右侧的苯硫醚绝对构型相反。根据反应机理的推断(下一问的考查内容)，不难得出化合物 B 的左侧手性中心应与化合物 A 一致，右侧手性中心相反。则 B 的

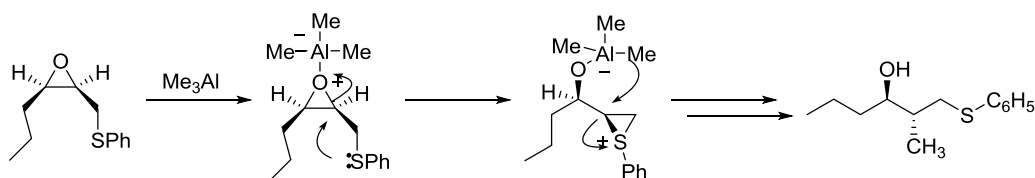
结构为:



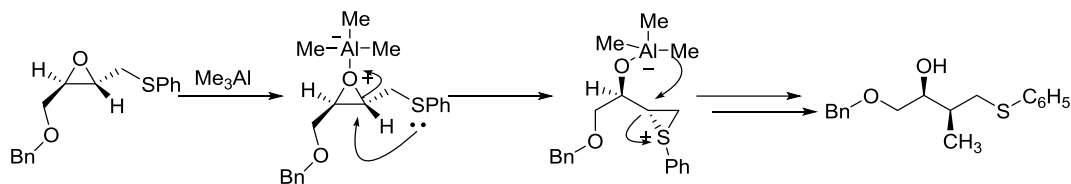
有了化合物 **B** 的结构后, 判断两个手性中心的绝对构型不难, 均为 *S* 构型。

7-2-2 先从化合物 **A** 的结构入手, 发现净的反应结果是一个甲基负离子打开了环氧片段。该负离子显然来自三甲基铝; 由于三甲基铝是路易斯酸试剂, 故也容易推测出氧原子先和铝原子发生配位、增强亲电性, 再发生了分子内的亲核取代反应。

再查看手性中心, 发现如果反应按照上述机理进行, 应该得到构型翻转的产物, **但是实验结果是化合物 A 的构型保持**。此环氧两侧的空间位阻与电性差异不大, 但是打开环氧具有高度的区域选择性, 以上两点说明了可能存在**邻基参与**。同时底物结构中恰好存在亲核能力较强的 S, 若 S 发生分子内亲核反应, 则刚好能形成三元环结构。形成三元环过程为动力学优势, 反应较快, 稳定性较差, 也符合中间体的特征。故反应机理如下所示:



有了化合物 **A** 的机理, 得到 **B** 的机理并不难, 只需要注意原料中环氧的手性发生了变化即可。有的同学会担心苄醚的氧原子对环氧也有邻基参与效应, 但是硫原子半径大、亲核性强, 且生成的鎓离子更稳定, 故硫原子的反应动力学占优势, 仍然是硫的邻基参与发挥主要作用。故反应机理如下图所示:



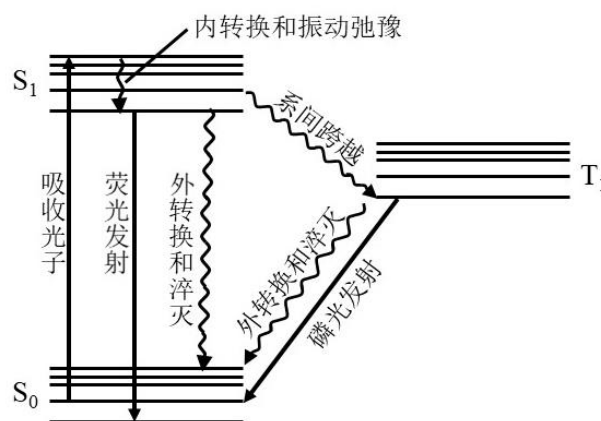
7-2-3 从上一题的反应机理中寻找证据, 该题就能迎刃而解。由于反应要经历铝氧配位的结构, 两个原子上都带有形式电荷, 故在极性溶剂 DCM 中的溶剂化效果好; 同时, 极性溶剂也能促进中间体的 S_N2 历程。如果换用环己烷作为溶剂, 那么带电荷的中间体结构不稳定, 过渡态能量过高, 反应速度慢甚至不反应, 故实验产率较低。

评析

本题使用两个不同的反应模型考查了学生对于有机化学基本知识的了解程度, 难度不大。在作答时, 要学会观察反应物和底物的区别与联系, 并且从反应机理上寻找它们的转化途径; 同时, 在处理具有手性的体系时, 也要密切关注手性的变化, 通常手性上的“不合常理”之处就是解题的突破口。

本题第一部分所涉及的有机化合物的荧光、磷光产生的原理, 可以通过 Jablonski(雅布隆斯基)能级图来描述。

从中我们可以看出,分子产生荧光和磷光的过程是:首先单线态基态(S_0)分子吸收光子,进入到单线态激发态(S_1^*)中; S_1^* 分子发生一系列振动弛豫和内转换达到单线态激发态的最低点(S_1^0),或者是经过系间跨越过程达到三线态激发态(T_1)能级;最后,分子有三种方式回到基态:其中,外转化和淬灭过程回到基态的分子不发光,而从 S_1^0 回到基态的分子发射荧光,从 T_1 回到基态的分子发射磷光。

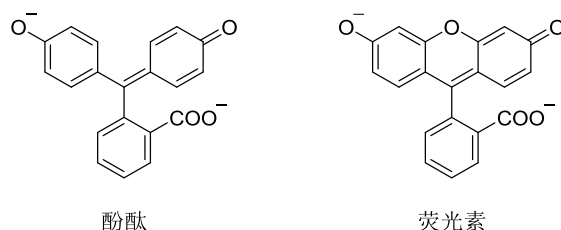


荧光的强弱,可以用量子产率(quantum yield, Φ_f)来描述:

$$\Phi_f = \frac{\text{发射的光量子数}}{\text{吸收的光量子数}} = \frac{\text{荧光强度}(I_f)}{\text{吸收的光强}(I_a)}$$

荧光量子产率一般的影响因素为:共轭体系的大小,刚性平面结构的稳定性以及取代基的电子效应。对于没有明显的电子效应差异的一组物质而言,共轭体系越大,它的荧光就越强。一个较好的实例是:联苯、4-乙烯基联苯、蒽、9-乙烯基蒽的荧光逐渐增强。

刚性平面结构可以减少分子的振动,使分子与溶剂或其他溶质分子的相互作用减小(降低了外转换的概率),使得激发态分子不容易以其他途径转移能量回到基态,故量子产率较高。如1,2-二苯乙烯的顺式与反式结构,前者更容易去平面化,故后者的荧光量子产率高;酚酞和荧光素相比,荧光素的氧桥稳定了其刚性结构,故它的荧光量子产率高。



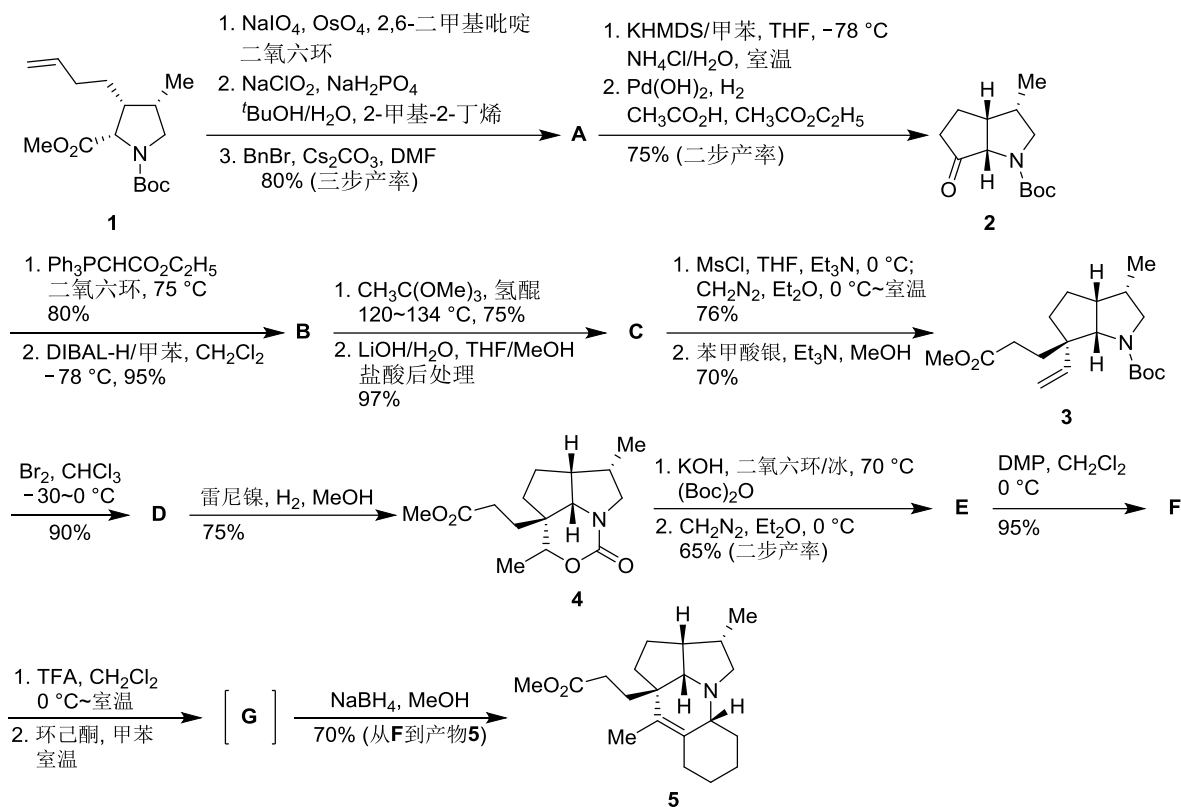
另一个影响因素是取代基效应。如果分子中具有硝基等吸电子能力较强的基团,那么它的荧光量子产率会大幅下降;如果分子中有甲氧基等较强的给电子基团,那么它的荧光量子产率会有较大的提升。另外,如果分子中具有碘原子等周期数较高的原子,它们会具有“重原子效应”,导致荧光量子产率非常低。具体结构上的原因,读者可以自行思考。

本题第二部分提到的环氧结构的转化一直都是很有应用价值的。感兴趣的读者可以参考原始文献^[7],也可以了解一些题中化合物的其他应用方式^[8]。

第 8 题

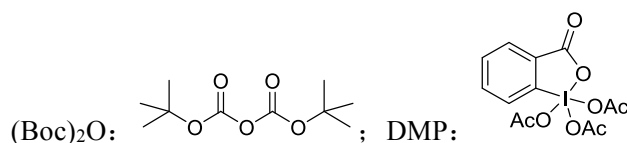
题目

天然产物全合成是有机化学中最为活跃的研究方向之一。下面是一个天然产物全合成的部分路线。



注释：合成路线中的反应条件是指主要条件。

$t\text{BuOH}$ ：叔丁醇； BnBr ：溴化苄；DMF： N,N -二甲基甲酰胺；THF：四氢呋喃；DIBAL-H：二异丁基氢化铝； MsCl ：甲基磺酰氯； Et_3N ：三乙胺；TFA：三氟乙酸； KHMDS ： $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NK}$ ； AcO^- ：乙酸根离子；



8-1 写出 A、B、C、D、E、F、G 的结构简式。

8-2 由 A 到化合物 2 的第一步反应属于哪种反应类型？写出中间产物的结构简式。

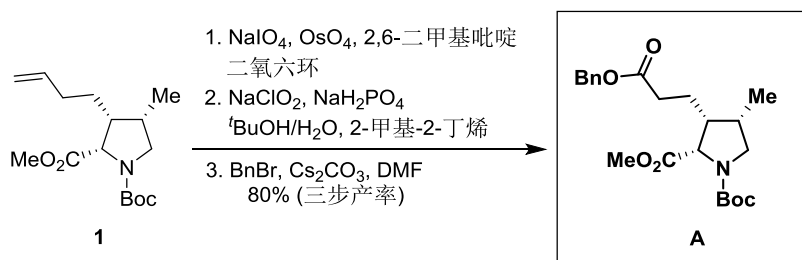
8-3 写出由 C 到化合物 3 转化的第一步反应产物的结构简式。

分析与解答

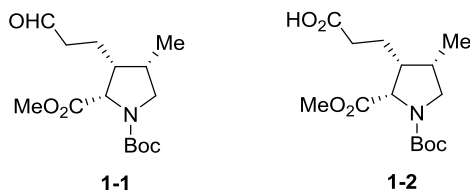
加拿大蒙特利尔大学化学系的 Stephen Hanessian 课题组于 2016 年在 *The Journal of Organic Chemistry* 上报了虎皮楠生物碱家族的四环母核结构的一种构建方法^[9]，最终得到的模型产物即化合物 5。

本题为经典的有机化学推断题，根据反应条件推测全合成过程缺失部分，难度较低。接下来我们对全合成的每步反应进行分析。

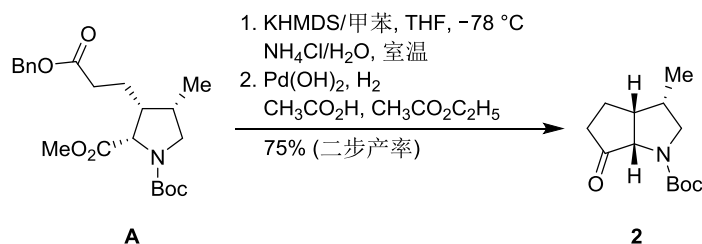
由 **1** 至 **A**:



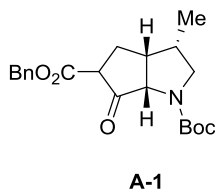
首先, OsO₄/NaIO₄ 是常见的烯烃的氧化切断反应的条件, 也被称为 **Lemieux-Johnson 氧化反应**。OsO₄ 的作用是将烯烃氧化为邻二醇; NaIO₄ 的作用有两个, 首先它可以将前一步中产生的低价态的 Os 重新氧化为高价态, 使之能继续氧化碳碳双键为邻二醇, 减少昂贵的 OsO₄ 的使用量; 此外, 它还能切断邻二醇的碳碳键。在此, 底物 **1** 发生碳碳双键的氧化切断反应, 生成相应的醛 **1-1**。NaClO₂/NaH₂PO₄ 是经典的 **Pinnick 氧化反应** 条件, 其中亚氯酸根充当氧化剂, 磷酸二氢钠提供了一个稳定的弱酸性条件, 加入的 2-甲基-2-丁烯则是为了吸收反应生成的次氯酸^[10]。Pinnick 氧化反应可以高效地将醛基氧化为羧酸, 得到羧酸 **1-2**。最后羧酸 **1-2** 在碱性条件下与 BnBr 发生取代反应, 生成相应的苄酯 **A**。



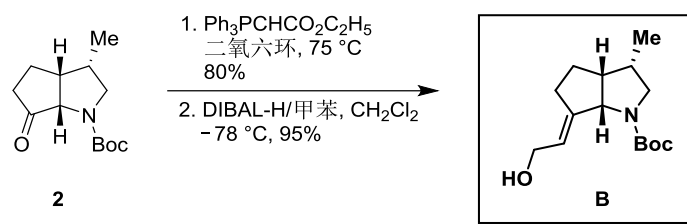
由 **A** 至 **2**:



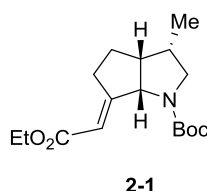
KHMDS 与 LDA 同属大位阻强碱, 两者结构、性能相似。化合物 **A** 在强碱 KHMDS 的条件下发生 **Dieckmann 酯缩合反应** 生成中间产物 **A-1**。紧接着在钯催化的条件下, 苄基发生氢解而脱除, 随后发生酮 α 位的脱羧反应, 生成化合物 **2**。



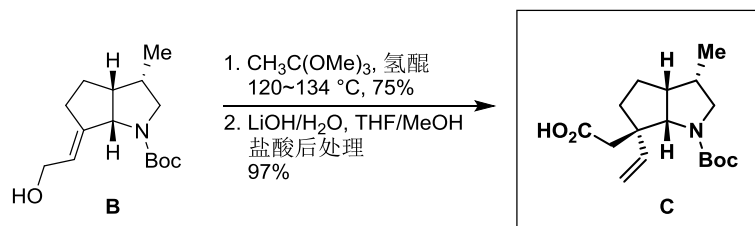
由 **2** 至 **B**:



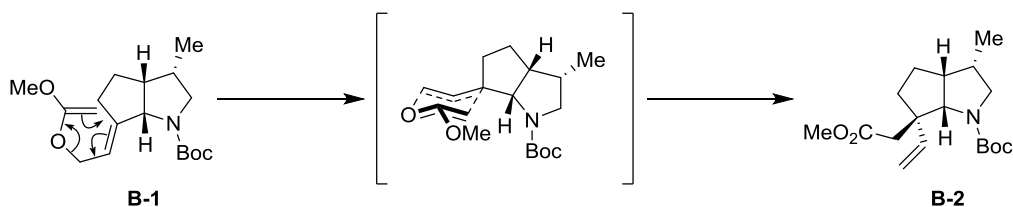
化合物 **2** 首先发生 **Wittig 反应**, 生成中间产物 **2-1**; 紧接着在 DIBAL-H 还原的条件下, **2-1** 中的酯基被还原成相应的醇, 得到化合物 **B**。



由 **B** 至 **C**:



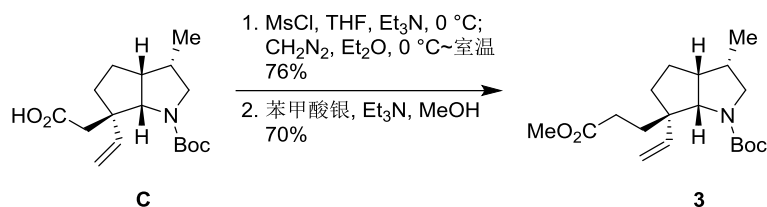
这里发生的是一个 **Claisen-Johnson 重排反应**。氢醌, 即对苯二酚, 此处用于提供弱酸性。原乙酸三甲酯可以看作是羰基被甲氧基保护的乙酸甲酯, 这种物质具有原酸酯的通性, 类似于缩酮, 在碱性介质中比较稳定, 在水及酸性介质中不稳定。原乙酸三甲酯最常见的用途便是用于 **Claisen-Johnson 重排反应**, 少数情况下也可用于保护羰基化合物。化合物 **B** 中的羟基首先在弱酸催化条件下与原乙酸甲酯发生反应, 生成中间体 **B-1**, 紧接着 **B-1** 在加热条件下发生 $[3,3]\sigma$ 重排, 生成化合物 **B-2**; 然后化合物 **B-2** 在碱性条件下发生水解, 生成化合物 **C**。



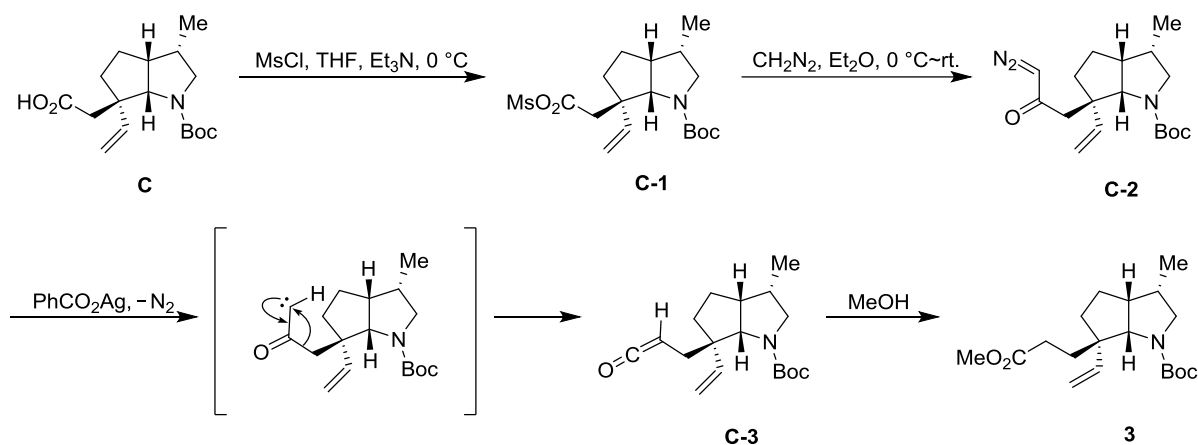
在立体化学方面, 原酸甲酯基团朝向纸外则与双五元环的桥氢同向, 此时过渡态位阻较小、能量较低, 产物的立体化学也与后续化合物一致。在原文献中^[9], 这一步重排反应得到的目标产物及

其非对映异构体的物质的量比例为 7 : 3, 可见其并不是一个立体选择性特别高的反应, 这也从侧面说明了两种立体化学的过渡态的能量差异其实并不大。除了 Claisen-Johnson 原酸酯重排, Claisen-Eschenmoser 酰胺缩醛重排和 Claisen-Ireland 硅基酯重排也是经典 Claisen 重排的常见变体^[11]。

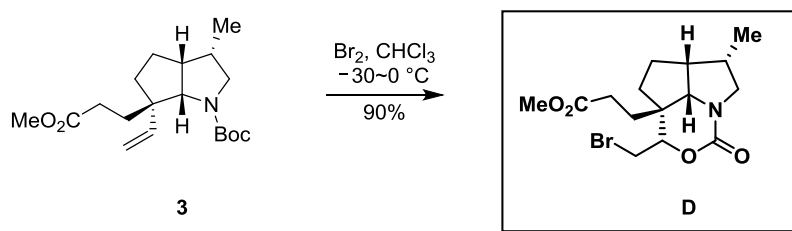
由 **C** 至 **3**:



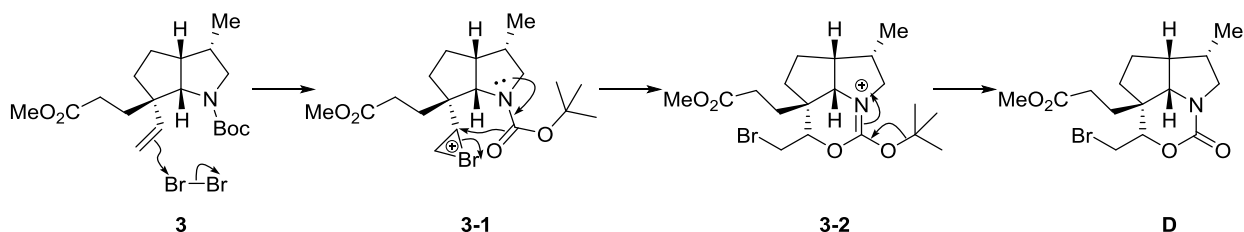
这一步为 **Arndt-Eistert 增碳反应**。MsCl 为酰氯, 在碱 Et₃N 的催化下与 **C** 中的羧基反应生成酸酐 **C-1**, 起到活化羧酸羟基的作用。CH₂N₂ 是最简单的重氮化合物, 其碳原子具有碱性、亲核性, 常用作羧酸的甲酯化、环酮的增碳扩环等反应的试剂。此处 CH₂N₂ 作为亲核试剂亲核进攻羰基, 令 MsO⁻ 离去, 生成经典的 α 重氮酮 **C-2**。 α 重氮酮 **C-2** 在银离子的催化作用下脱去氮气, 发生 **Wolff 重排**, 生成烯酮中间体 **C-3**, 在溶剂甲醇的作用下生成对应的甲酯 **3**。



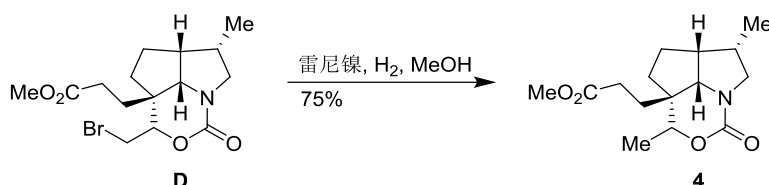
由 **3** 至 **D**:



化合物 **3** 中的碳碳双键首先与 Br₂ 发生反应, 生成溴鎓中间体 **3-1**, 随后发生分子内取代反应, 打开溴鎓三元环, 生成 **3-2**, 最后脱除叔丁基正离子生成化合物 **D**。这一步也可以由已知的化合物 **4** 的三环结构倒推得到。

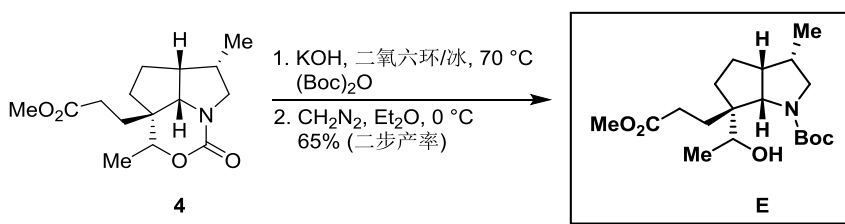


由 **D** 至 **4**:



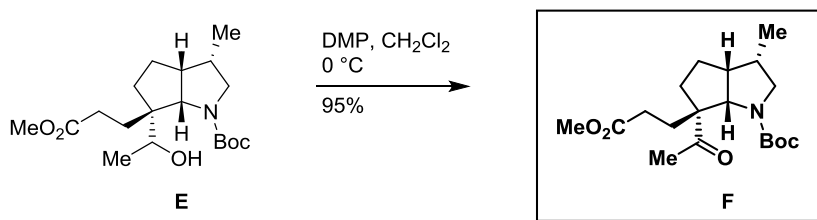
此处发生的是一个 Raney-Ni 催化下的氢化脱卤反应。Raney-Ni 催化剂是一种常见的氢化催化剂，其是通过使用浓氢氧化钠溶液处理镍铝合金而得到的。Raney-Ni 催化剂有较多的用途，除了能催化众多不饱和化合物，诸如烯烃、炔烃、腈、芳香烃、羰基化合物等进行加氢还原，还能进行脱硫、脱卤的催化氢化反应。

由 **4** 至 **E**:



化合物 **4** 首先在碱性条件下发生水解反应，从最终产物 **G** 的结构可知，六元环的内酰胺酯与支链上的甲酯均被水解。随后利用(Boc)₂O 对氮原子进行保护；接着使用重氮甲烷对支链上的羧基进行甲基化，得到化合物 **E**。需要指出的是，Boc 保护基是一种常见的氨基/羟基保护基，在碱性条件下，N 的亲核性最强，优先在氨基上发生反应；而加入重氮甲烷后，由于重氮甲烷的碳端具有一定的碱性，会先与酸性最强羧酸发生酸碱反应，而羧酸根负离子的亲核性比中性的羟基强，所以甲基化优先发生在羧基上。

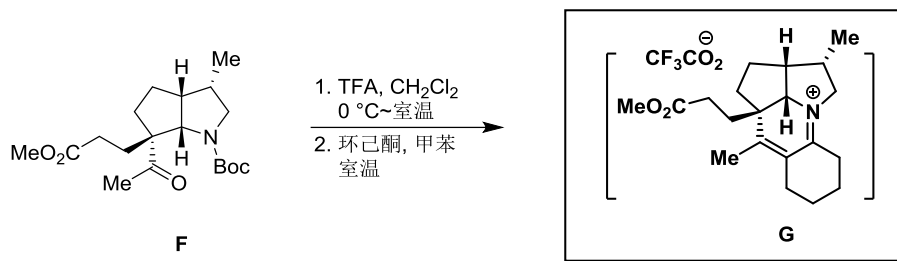
由 **E** 至 **F**:



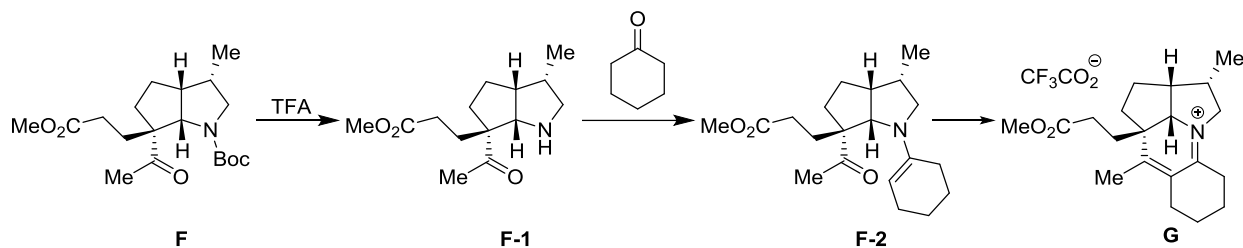
这一步为 **Dess-Martin 氧化反应**，利用了 Dess-Martin (DMP)试剂，将二级醇氧化为相应的酮，

即化合物 **F**。同学们可以尝试写出 Dess-Martin 氧化反应的反应机理。

由 **F** 至 **G**:

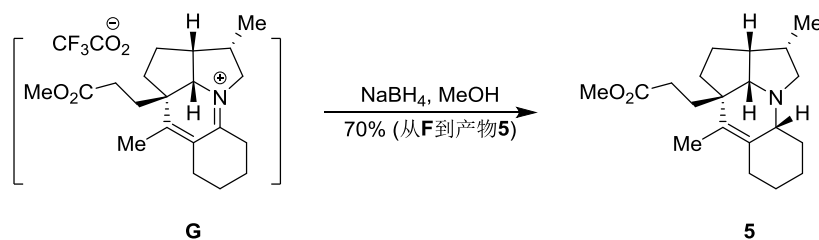


三氟乙酸 TFA 是常用的脱除 Boc 保护的试剂, 使 Boc 转化为异丁烯和二氧化碳离去。加入的环己酮与脱除保护基生成的二级胺 **F-1** 发生缩合反应, 生成烯胺中间体 **F-2**; 烯胺随后与羰基发生分子内缩合, 生成中间体 **G**。这一步也可以由题目给出的最终产物 **5** 的四环结构倒推得来。



常见的胺类保护基有乙酸酐、氯甲酸甲酯等, 但这些简单的保护基经常无法满足复杂合成对保护基选择性的要求, 因此一些选择性较高的胺类保护基便应运而生。除了题目中出现的 Boc, 常用的胺类保护基还有 Cbz(苄氧基羰基)、Bn(苄基)、Fmoc(9-芴甲氧基羰基)等。这其中, Boc 对酸不稳定而对碱较稳定, Cbz 对酸较稳定而对碱和催化氢化不稳定, Bn 对酸碱都较稳定而对催化氢化不稳定, Fmoc 对酸较稳定而对碱不稳定。同学们可以自行思考这其中的原因。

由 **G** 至 **5**:



该步反应为硼氢化钠对亚胺的还原, 负氢离子从位阻更小的纸面外的方向亲核, 得到最终的产品, 即化合物 **5**。

评析

本题作为一道传统的、纯粹的全合成推断题, 难度不是很大。本题中考查了很多人名反应, 例如 Pinnick 氧化反应、Dieckmann 酯缩合反应、Wittig 反应、Claisen-Johnson 重排反应、Arndt-Eistert 增碳反应(Wolff 重排反应)、Dess-Martin 氧化反应等, 这也从侧面说明了基础人名反应在化学竞赛中

的重要性。尽管这些人名反应都是比较常见的人名反应,但出现在全合成推断中时又显得比较灵活,同时作为压轴题,本题比较考验考生对于许多常见有机反应、常见的有机全合成策略的熟练程度,以及考生临近考试结束时的心态。另外,题中除了起始原料和最终产物外,还给出了三个合成中间体,这对于顺利推断出其他中间产物是很有帮助的。例如,笔者认为,从 **B** 到 **C** 再到化合物 **3** 的转化可能是整个题目比较难的部分,但是通过比较化合物 **2** 和化合物 **3** 官能团的变化,再结合反应条件,问题就变得容易很多。

参 考 文 献

- [1] Wang, G.; Zhou, M.; Goettel, J. T.; Schrobilgen, G. J.; Su, J.; Li, J.; Schlöder, T.; Riedel, S. *Nature* **2014**, *514* (7523), 475.
- [2] 麦松威, 周公度, 李伟基. 高等无机结构化学. 第2版. 北京: 北京大学出版社, 2006: 364.
- [3] Peymann, T.; Knobler, C. B.; Khan, S. I.; Hawthorne, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2182.
- [4] Evans, W. J.; Jones, C. J.; Stibr, B.; Grey, R. A.; Hawthorne, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7405.
- [5] Wang, G. W.; Xia, J. J.; Miao, C. B.; Wu, X. L. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2006**, *79* (3), 454.
- [6] Cotton, F. A.; Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry*, 6th ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999; pp 331.
- [7] Minoru, S.; Keiji, T.; Masaaki, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (16), 5388.
- [8] Liu, C.; Hashimoto, Y.; Kudo, K.; Saigo, K. *Synlett* **1997**, *1997* (1), 11.
- [9] Hanessian, S.; Chattopadhyay, A. K.; Menz, H.; Ly, V. L.; Dorich, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2182.
- [10] 裴坚. 中级有机化学. 北京: 北京大学出版社, 2011.
- [11] Li, J. J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*. 荣国斌, 译. 上海: 科学出版社, 2011.