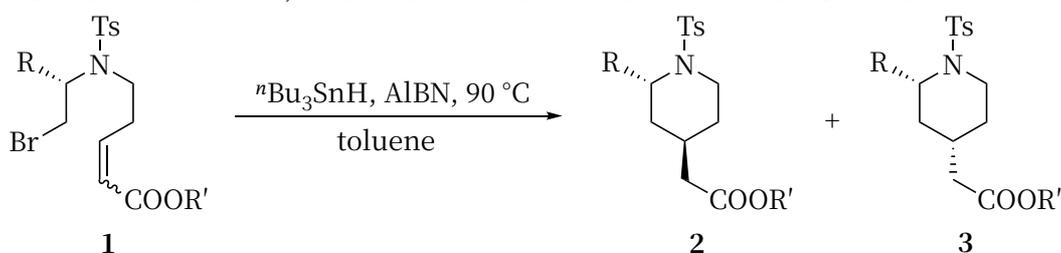


# 2021 年全国中学生化学竞赛春季联赛 测试二

2021 年 7 月 17 日下午 山东济南

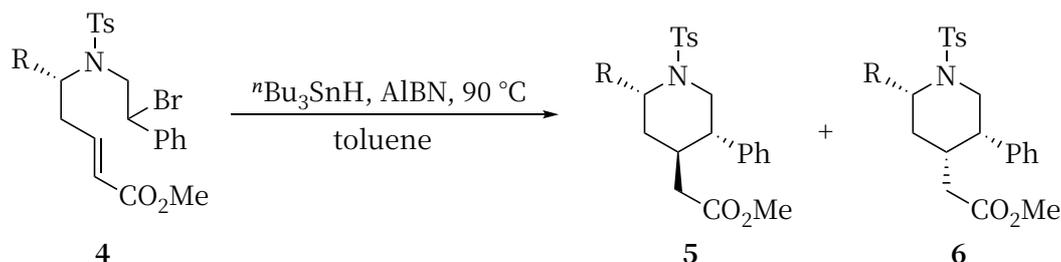
说明: AIBN:偶氮二异丁腈; Bn: 苄基; *n*-Bu: 正丁基; *t*-Bu: 叔丁基; equiv.: 当量; Et: 乙基; Me: 甲基; Ph: 苯基; rt: 室温; THF: 四氢呋喃; toluene: 甲苯; Tf: 三氟甲磺酰基; Ts: 对苯甲磺酰基。

第 1 题 (11 分) 多取代哌啶环骨架广泛存在于天然产物中, 是许多药物分子中主要结构单元。自由基环化是构筑多取代哌啶环的最常用方法之一, 在杂环化合物和天然产物的合成中发挥了重要作用。

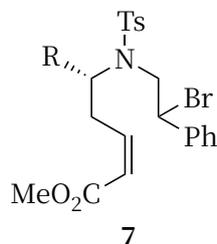


1-1 反应结果表明, R 基团为苄基时, 化合物 2 和 3 的比例为 10:1; 当 R 为异丙基时, 此比例增加为 40:1; 当 R 为甲基时, 此比例则为 7:3, 请画出此反应的过渡态优势和非优势构象, 并解释为何化合物 2 为主产物?

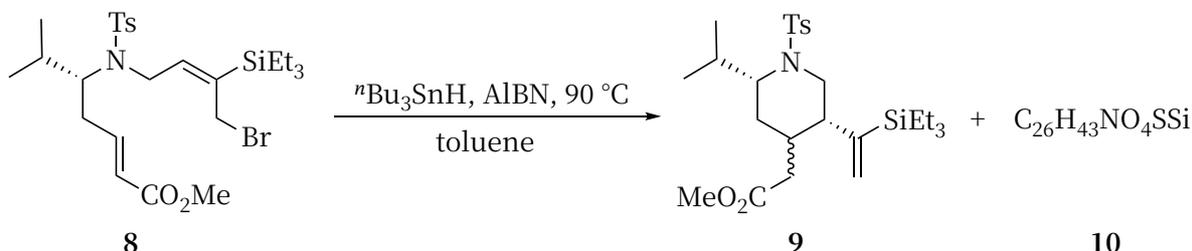
1-2 在此结果的基础上, 研究人员继续以下反应。请画出化合物 5 和 6 的立体结构。



1-3 如果采用以下顺式烯烃为原料, 请画出主要产物的立体结构。



1-4 后续研究表明, 在进行以下的反应时, 除了得到与以上反应一致的产物外 (此时不考虑立体化学), 还得到了另一个产物 10, 产物 9 和 10 的比例为 2:1。

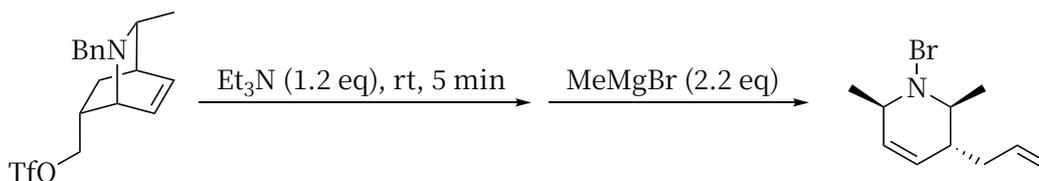


1-4-1 请确定折线键的立体化学 (只需答与异丙基顺式还是反式)。

1-4-2 化合物 10 为一个双环化合物, 请画出化合物 10 的立体结构。

1-4-3 此外, 当底物为顺式 $\alpha,\beta$ -不饱和酯时, 产物 9 和 10 的比例为 1:4, 请利用过渡态构象解释此实验结果。

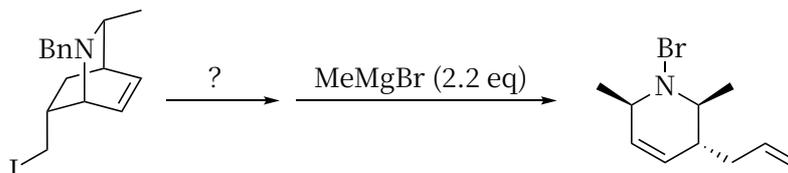
第 2 题 (7 分) 以下桥环化合物的碎片化过程也是制备 2,3,6-三取代哌啶的一种方法:



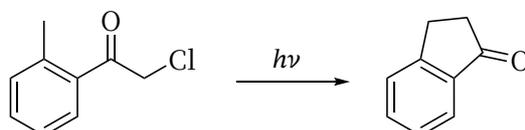
2-1 请画出这个反应的关键中间体（一个，并要求立体化学）。

2-2 请问在开环过程中，底物中的苄基和甲基处在顺式、反式还是两种都有可能？为什么？（如果文字表述存在困难，可以用结构式和电子转移过程表述。）

2-3 如果采用以下底物进行类似的反应，需要加入何种金属离子才有可能实现？



第3题 (14分) 热和光引发的环化反应是有机合成中重要的转化步骤：

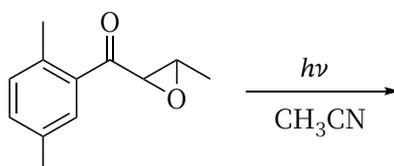


这是一个光激发的反应，是在三线态下进行的，中间包括了类似 1,5-氢迁移的攫取氢原子过程，形成了双自由基（提示：此结构中对光最为敏感的基团应该是羰基）。

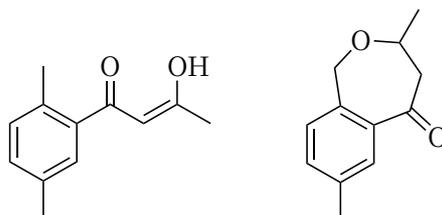
3-1 请画出这个转换的三个关键中间体。

3-2 如果反应在甲醇中进行，最有可能的副产物是什么？请画出副产物的结构式。

3-3 请依据以上反应结构，请给出以下反应的主要产物。

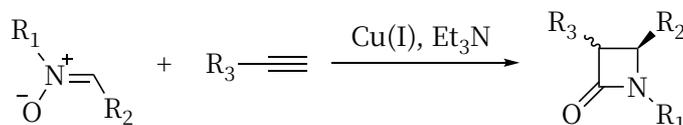


3-4 在 3-3 的转换中，还发现了两个副产物：

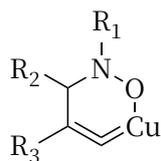


请分别画出形成这两个产物的关键中间体（不要与 3-1 的重复）。

第4题 (15分) 基于 2-氮杂环丁酮(2-azetidinone)骨架的有机化合物具有重要的生理活性，它们普遍存在于如青霉素和头孢菌素等抗生素、抗癌药物以及胆固醇吸收抑制剂等中。1972 年，M. Kinugasa 和 S. Hashimoto 报道了在铜催化下硝酮与端炔反应构建手性的 2-氮杂环丁酮：



随后，有机化学家们系统研究了此反应的机理，提出这个反应存在以下的中间体：

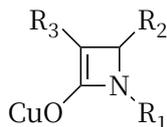


说明：没有画出与铜相连接的配体。

4-1 在此中间体中，Cu 的氧化数为？

4-2 请画出形成这个中间体的过程（无需画出电子转移过程）。

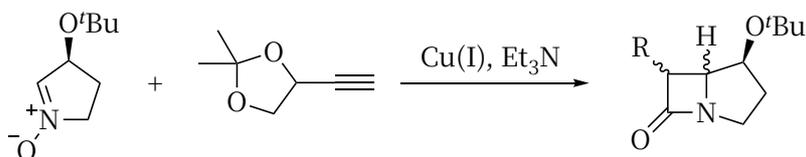
4-3 如果由此中间体转化为以下四元环物种，请画出此转换过程（无需画出电子转移过程）。



说明：没有画出与铜相连接的配体。

4-4 请判断 4-3 转换过程中，Cu 的氧化数是否有变化？如果没有，Cu 的氧化数是多少？如果有，请说明如何变化？

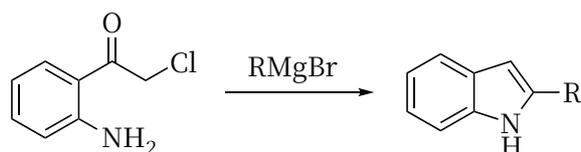
4-5 如果以手性硝酮为底物，请判断产物中 R 和 H 相对于叔丁氧基的顺反关系，并说明你的理由。



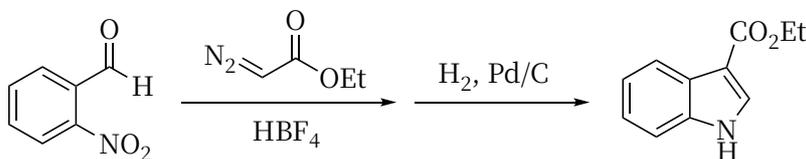
**第 5 题** (12 分) 吲哚环是天然产物和药物化合物中普遍存在的骨架之一。吲哚环的合成主要采用两种方法：

Fischer 吲哚反应和 Larock 吲哚合成法。Fischer 吲哚反应最明显的局限是在亲电芳香取代过程中缺乏立体化学控制，导致不对称酮的区域化学控制较差；而 Larock 吲哚合成法由于需要过渡金属和碱的参与限制了底物的兼容性。2008 年，科学家们报道了以下两种新的吲哚合成法：

方法一：



方法二：

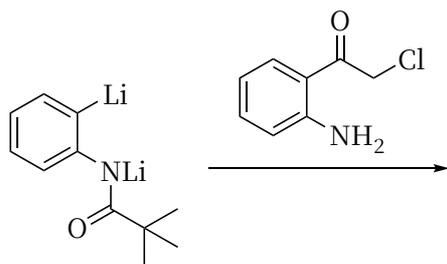


请仔细分析这两个反应，你会发现他们具有类似的反应过程。

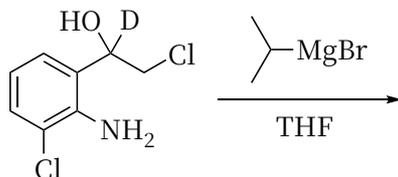
5-1 除了形成吲哚环的关键过程（形成亚胺键并转化为烯胺）外，你认为这两个反应中共同存在的可能过程是什么？也可以用反应式表示（提示：不考虑苯环的取代基效应）。

5-2 完成以下两个反应式。

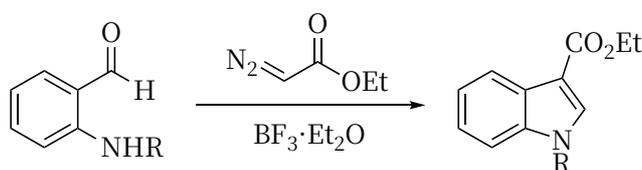
5-2-1 提示：画出一个主产物结构式即可。



5-2-2



在这两个反应的基础上，科学家发展了以下反应：

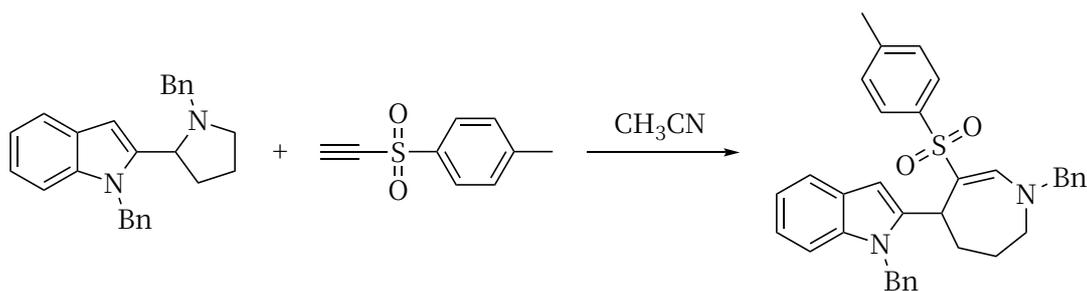


起初反应的操作步骤为：将 3 eq  $\alpha$ -重氮乙酸乙酯、1 eq 2-氨基苯甲醛和 1 eq 三氟化硼乙醚在室温下，在二氯甲烷溶液中反应过夜。当 R = H 时，产率几乎为 0，得到大量低分子量的聚合物；当 R 为 Ts 和 Boc 基团时，反应基本不能进行；当 R 为苄基时，反应很快进行，只需要 5 小时，产率为 71%，只有痕量的 $\alpha$ -重氮乙酸乙酯和 2-氨基苯甲醛剩余。最后对此反应的优化结果为在 0 °C 下进行，加入过量的 $\alpha$ -重氮乙酸乙酯以保证反应的产率。

5-3 请判断当 R = H 时，低分子量的聚合物可能是什么？用文字或结构式表示均可以。

5-4 实验结果表明，甲酰基的对位或间位有吸电子基团取代时，反应的产率基本上均能保持 80%以上；而对位有甲氧基取代时，产率只有 52%。综合以上所有实验过程，请对此结果给出你的解释。

第 6 题 (11 分) 2010 年，加拿大有机化学家 T. G. Back 系统研究了以下的反应：

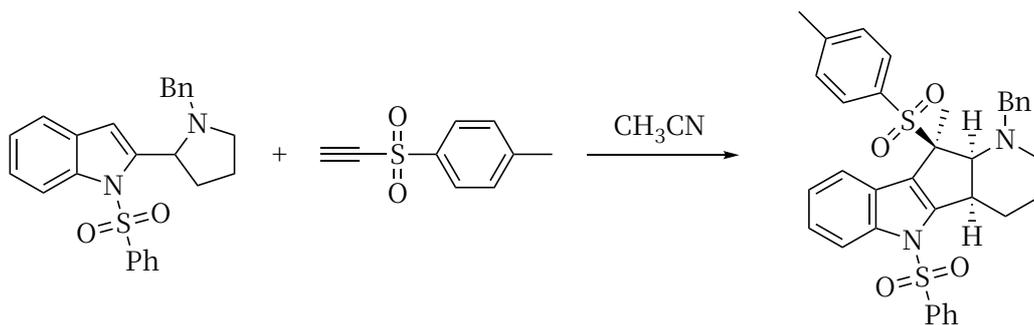


这两个原料在乙腈溶液中室温搅拌 14 h 高产率转化为目标产物。底物拓展研究表明，除了吲哚取代的四氢吡咯外，咪唑环、苯并咪唑、噻吩、以及苯并噻吩取代的四氢吡咯衍生物均可以较好的产率转换为目标产物。研究人员对此反应提出了可能的机理。他们认为此反应并没有经历 3-氮杂-Cope 重排，也不是简单的亲核取代反应。

6-1 请为此过程提供可能的反应中间体。

6-2 请解释此转化没有经历 3-氮杂-Cope 重排和简单的亲核取代反应的原因。

6-3 在进一步的研究过程中，他们发现当吲哚环上氮原子的取代基为苯磺酰基时，在完全相同的条件下产物则为并环衍生物：



请为此转换提供合理的中间体。

6-4 请思考 6-3 与 6-1 形成不同产物的原因。