

成环秘籍

与目前仍在孤独地坚持学习有机化学的竞赛同学共勉

裴 坚

2020 年春

第二卷

有机反应机理初级参考答案

特别说明

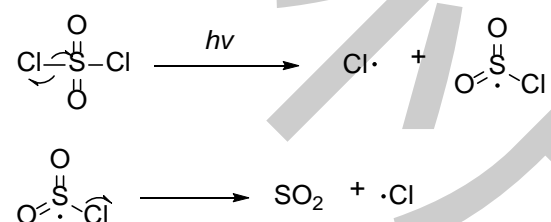
所有参考答案均是我个人对这些反应过程的理解，不是标准答案。如有任何谬误，均属我学问不够，还需学习。此外，这份参考答案仅供竞赛学习的老师和同学之用，未经允许请勿外传和出版。

第1题 硫酰氯(SO_2Cl_2)是一种液体,作为氯气的替代品可用于烷烃的氯化,请为硫酰氯与 CH_4 反应生成一氯化物的机理。

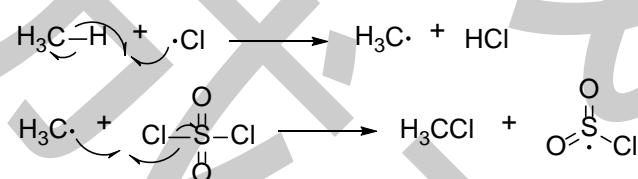
解答:

SO_2Cl_2 是氯气的替代物。因此, SO_2Cl_2 对烷烃的氯化过程应该是一个自由基反应。这个过程包括了链引发、链增长、以及链终止等三个阶段:

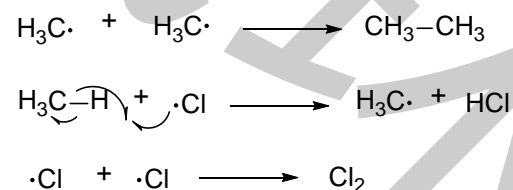
链引发:



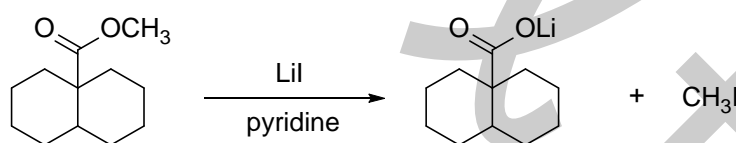
链增长:



链终止:



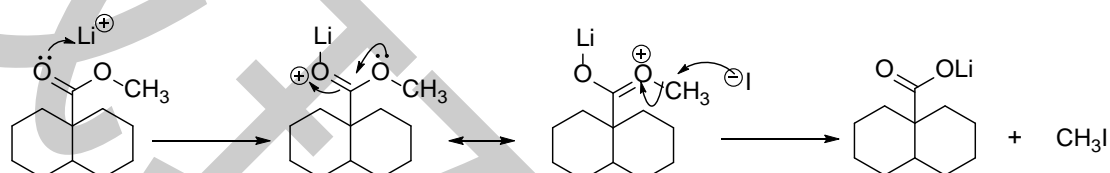
第2题 请为以下转换提供合理的转换过程,并为自己所提供的机理提供可能的实验方案:



解答:

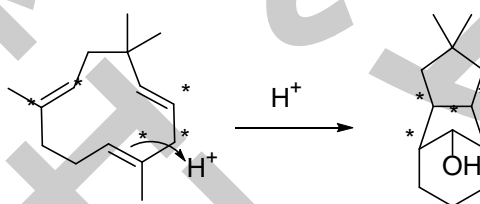
这是酯在碱性条件下的解离反应。体系中没有提供氢氧根负离子或水,而是 LiI 。

因此,在此反应中,亲核基团应为碘负离子,锂离子通过与羰基氧的孤对电子的静电作用(也可能配位作用),活化了羰基,增加了其吸电子效应,从而使甲基更易被亲核基团进攻:



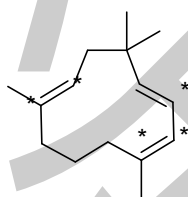
为了证明不同亲核基团的作用,以及解离过程中的决速步,可以利用不同的亲核基团如溴负离子、氯负离子以及其它亲核基团,也可以利用不同的金属离子,研究反应动力学过程。

第3题 请为以下转换提供合理的中间体(提示:其中可能包括酸性条件下的双键顺反构型转化、环化、以及重排):



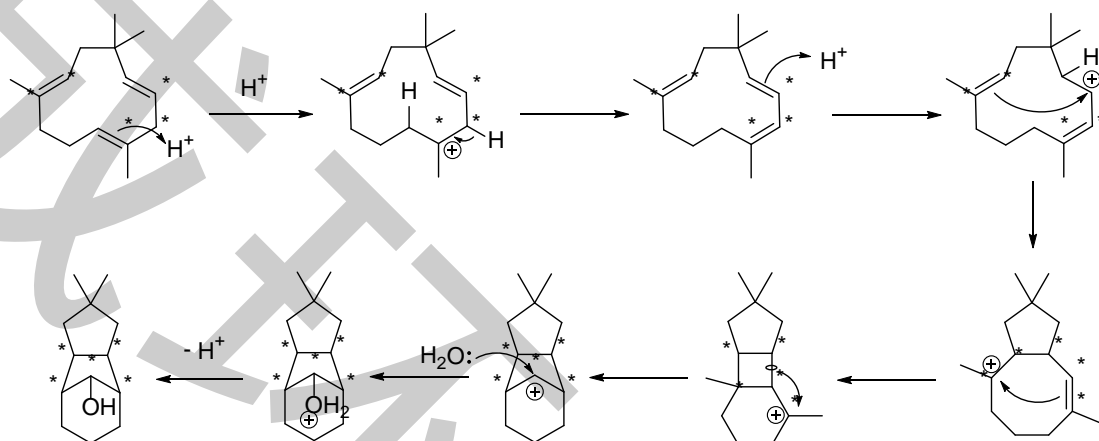
解答:

文献研究表明, humulene 的异构体共轭二烯为:



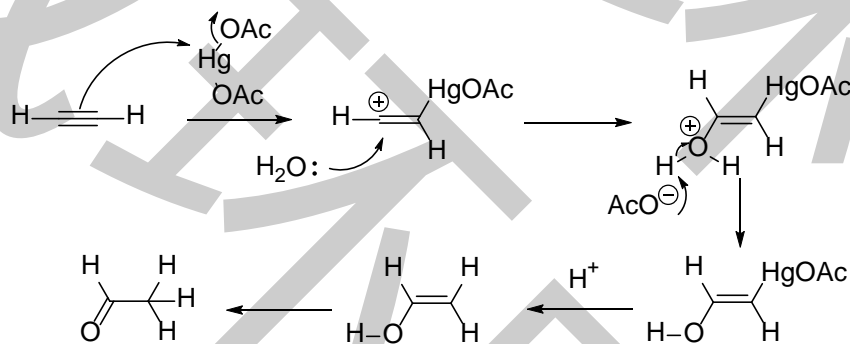
此化合物在酸性水溶液中可以重排形成 α -caryophyllene alcohol。因此, humulene 可以在酸性条件下转化为共轭二烯,接着共轭烯烃被质子化,形成烯丙基正离子,接着发生亲电加成,形成五元环并八元环骨架,接着再次的烯烃与碳正离子的亲电加成,构建了五元环并四元环并八元环骨架。由于四元环的张力,重排开环成

桥环体系：

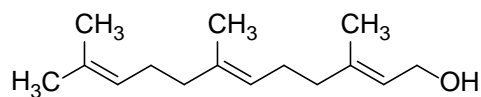


说明：这个重排以及后续一些烯烃在酸性条件下重排的过程大多是在模拟自然环境中实现萜类化合物及其衍生物的合成。在这些过程中，会出现一些特别的骨架结构，这势必会造成我们对理解这些重排反应的一些困惑。此外，这些转换的产物会比较多，产率不高。

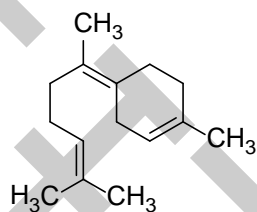
第4题 请为乙炔与 HgCl_2 水溶液反应提供合理的中间体和产物。



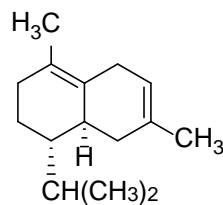
第5题 Farnesol (法尼醇) 是能使紫丁香花闻起来很香的主要成分。它在加热下用浓 H_2SO_4 处理将可以先转化为 bisabolene (红没药烯)，最终转化为杜松烯 (δ -cadinene)。杜松烯是杜松和雪松挥发精油的成分之一。请为这些转换提供合理的中间体。



Farnesol



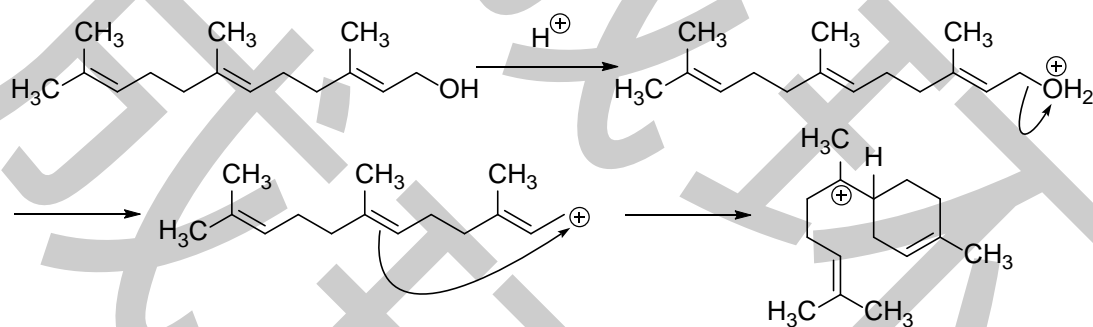
Bisabolene



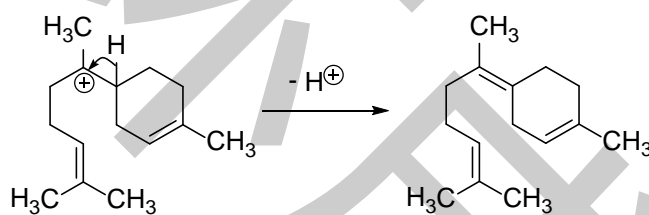
Cadinene

解答:

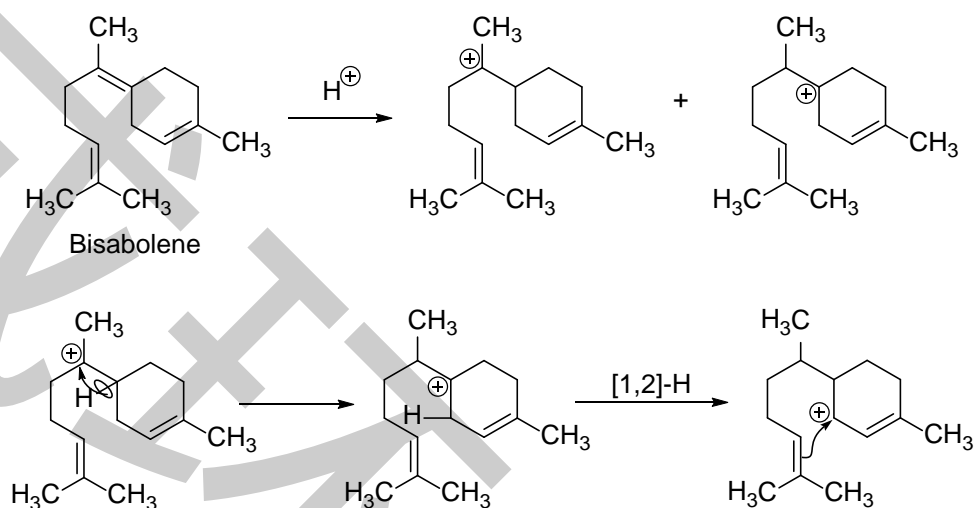
法尼醇在酸性条件下失水形成烯醇正离子，接着碳碳双键与此碳正离子发生分子内环化反应形成六元环和一个三级碳正离子:



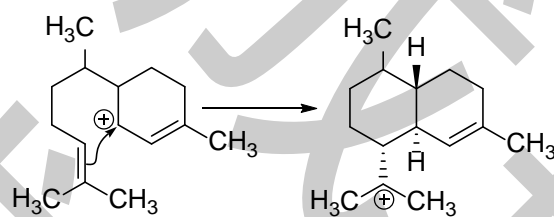
此碳正离子失去质子形成环外双键，即为 bisabolene (红没药烯):



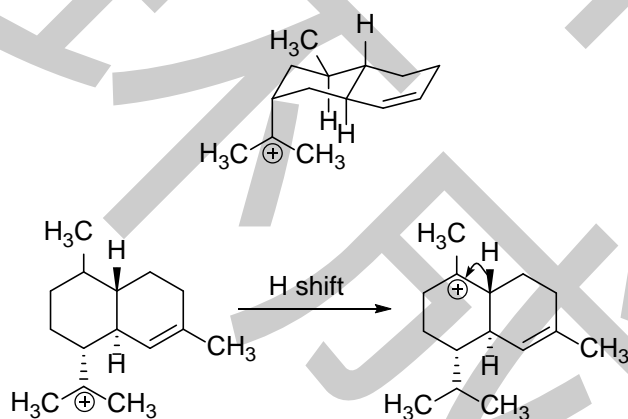
此碳正离子可以经过[1,2]-氢迁移转化为另一个三级碳正离子(也可以认为 bisabolene (红没药烯)在酸性条件下可以形成两种碳正离子):



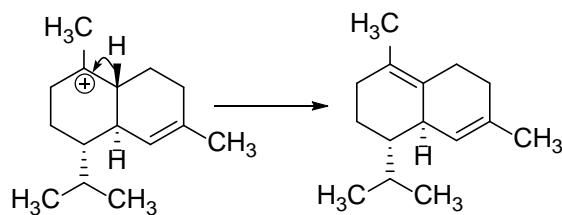
再经过一次[1,2]-氢迁移形成烯丙位碳正离子，然后两个甲基取代的碳碳双键与此碳正离子反应构建了另一个六元环：



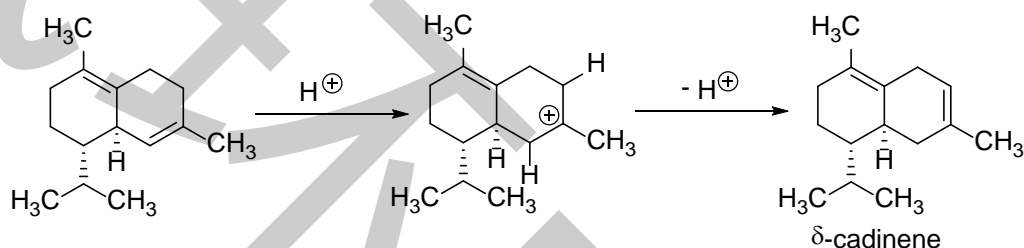
由于反式十氢合萜的空间构型，三级碳正离子与氢处在 1,3-二直立键的构型，导致三级碳正离子可以与氢可以发生空间的氢迁移：



接着失去质子，形成烯烃：



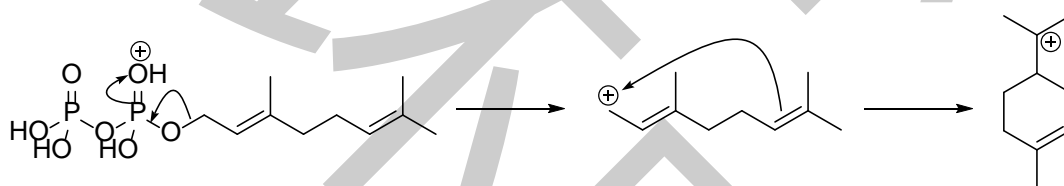
最后，碳碳双键在酸性条件下迁移，转化为最终产物 δ -杜松烯 (δ -cadinene):



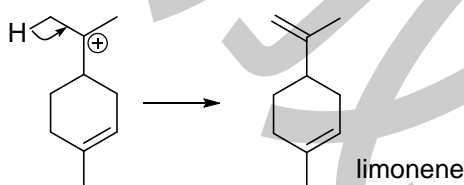
第 6 题 焦磷酸牦牛儿醇酯 (geranyl pyrophosphate) 在生物体中可以转化为碳正离子，然后生成天然产物樟脑 (camphor)、柠檬烯 (limonene) 和 α -蒎烯 (α -pinene)。请为这些转化提供合理的中间体。

解答:

这是自然界生成萜类化合物的可能途径, 焦磷酸牦牛儿醇酯脱去焦磷酸负离子形成烯丙基碳正离子, 接着分子内环化:

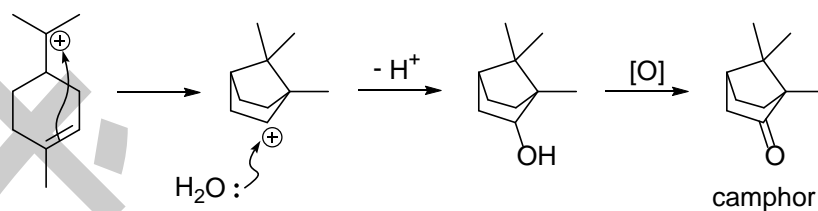


此正离子脱去质子，形成了柠檬烯 (limonene):

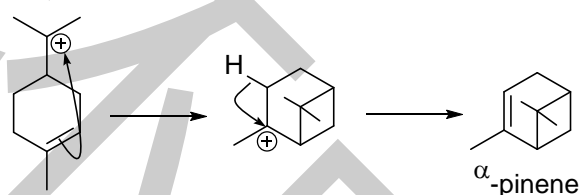


另外，碳碳双键与此碳正离子发生分子内反应，形成桥环体系和二级碳正离子，

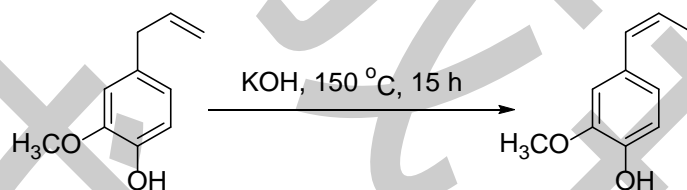
此碳正离子转化为醇后在被氧化形成樟脑 (camphor):



如果碳碳双键与此碳正离子发生分子内反应，形成桥环体系和一个新的三级碳正离子，此新的碳正离子失去质子形成烯烃，即为 α -蒎烯 (α -pinene)：

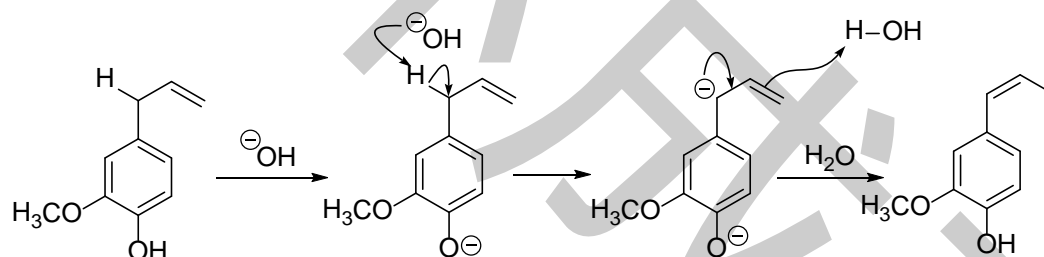


第 7 题 请为以下转换提供合理的中间体：

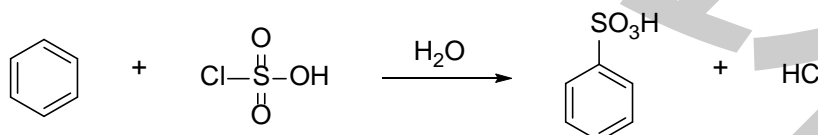


解答：

这是在碱性条件下双键迁移形成更大共轭结构的反应。苜基位的氢，且位于烯丙位，因此此氢具有较强的酸性，可被碱攫取形成苜基负离子，接着双键移位，参与到与苯环的共轭：

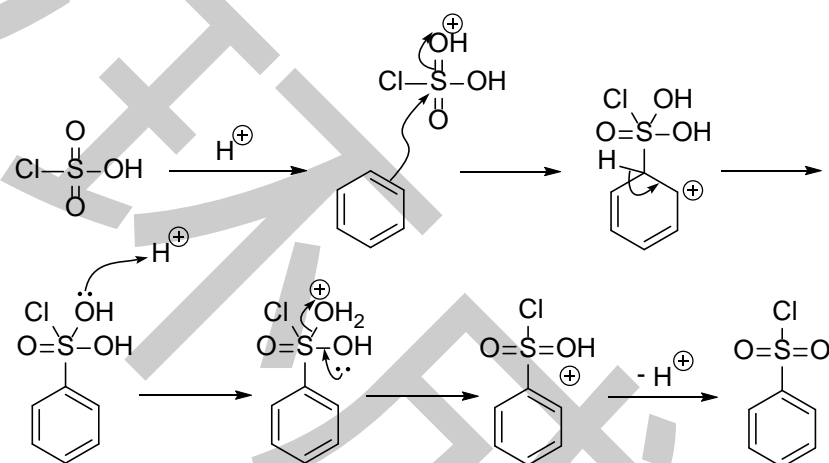


第 8 题 请为以下转换提供合理的中间体：

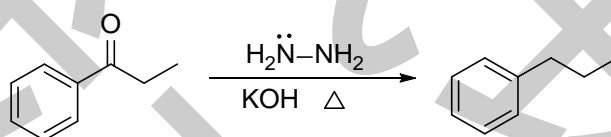


解答:

这是苯环的磺化反应。按照芳香亲电取代反应的机理，苯与亲电性的硫反应，此时氯磺酸在酸性条件下被质子化，进一步增加了硫的亲电能力：

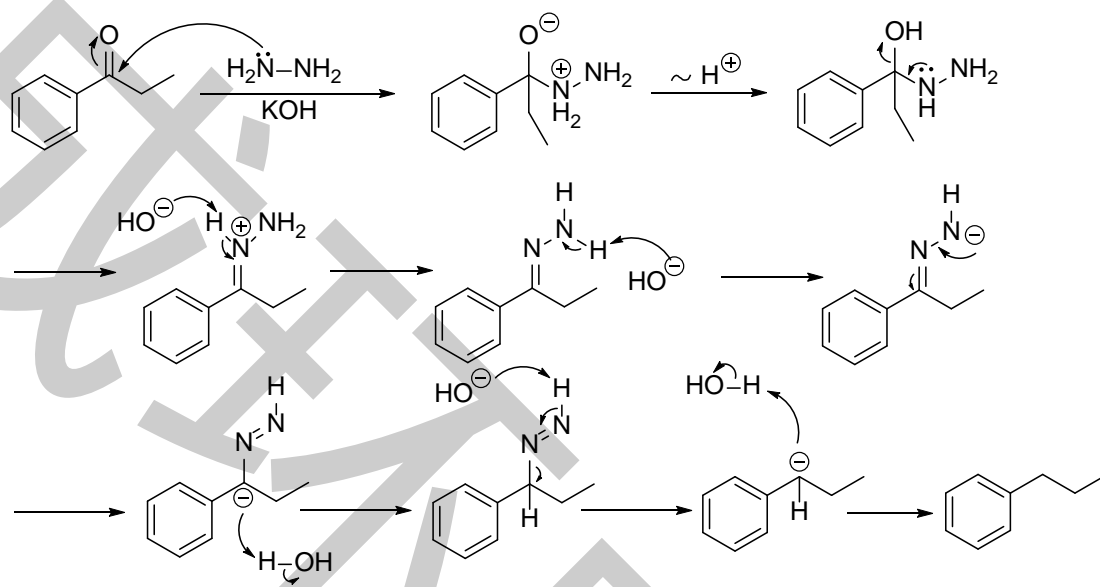


第9题 请为将1-苯丙酮还原为丙苯的 Wolff-Kishner 还原提供合理的中间体。

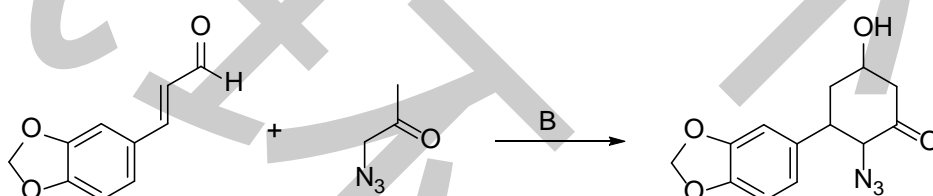


解答:

这是常见的羰基被还原为亚甲基的反应。羰基与肼反应形成碳氮双键，此时由于碳氮双键的吸电子效应和N-H键的吸电子诱导效应，末端氨基上氢具有较强的酸性，在碱的作用下形成氮负离子，互变异构后转化为碳负离子，接着攫取氢形成第一个C-H键，脱去氮气后，再次形成碳负离子，接着再攫取氢形成第二个C-H键，从而完成对羰基亚甲基化还原反应：

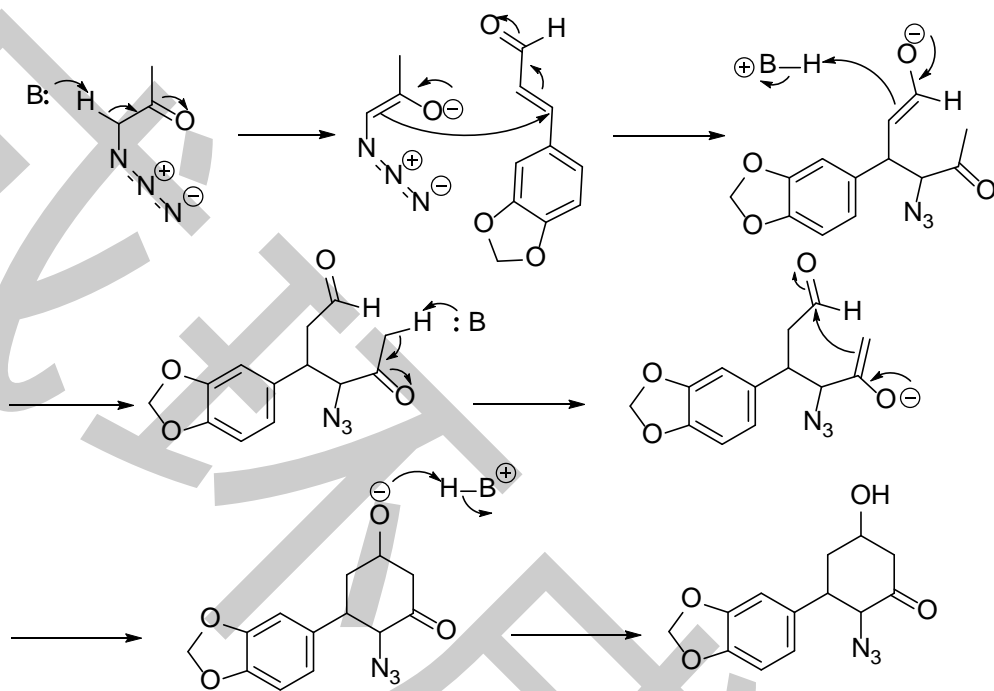


第10题 古希腊和古罗马的医生，如希波克拉底 (Hippocrates) 和老普林尼 (Pliny the Elder)，发现Amaryllidaceae属野花(如水仙花)的提取物对疣子和皮肤肿瘤具有良好的疗效。这些提取物含有一些已知的有效抗癌活性物质，但含量很少，且结构复杂 (如(+)-*trans*-dihydrolycoricidine)，它们的合成非常具有挑战性。请为以下转换提供合理的中间体：

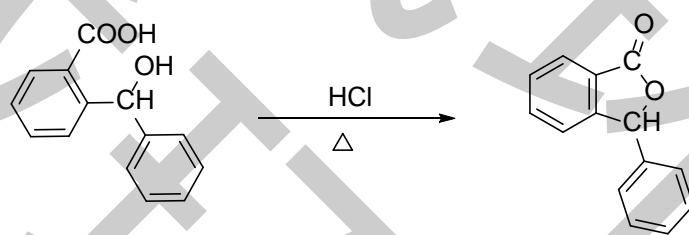


解答：

这是一个 Michael 加成与羟醛缩合反应串联在一起的反应。因此，叠氮基取代的丙酮在碱的作用下形成烯醇负离子，此烯醇负离子对芳基取代的丙烯醛进行 Michael 加成反应，Michael 受体中双键被加成后转化为醛，酮羰基在碱的作用下再转化为烯醇负离子，再进行羟醛缩合反应形成六元环产物。



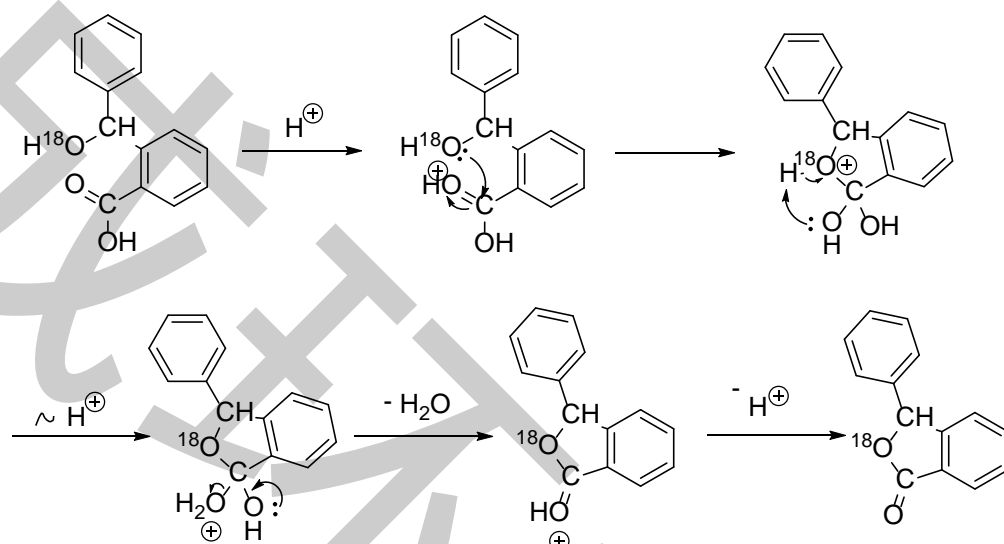
第 11 题 请为以下转换提供两种反应机理, 并采用合理的方法证明你所提出的反应机理:



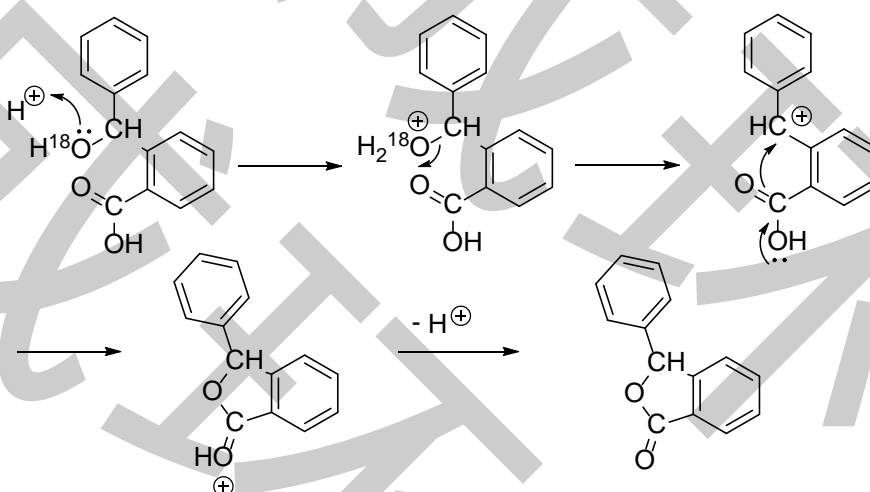
解答:

这个反应看上去应该很简单, 就是酯化反应。酯化反应的机理分为两种: 一种是醇先失水形成碳正离子, 然后羧酸的羰基氧上孤对电子进攻碳正离子从而形成酯; 另一种是醇羟基氧的孤对电子对羧基的亲核加成消除机理形成酯。为了区分这两种机理, 可以考虑将醇羟基上氧原子进行同位素标记。如果这个氧原子作为亲核位点进行反应, 那么此标记的氧原子将会保留在产物中; 如果采用的醇先失水形成碳正离子, 那么, 这个标记的氧原子将不能出现在产物中。

第一种机理, 二级醇作为亲核位点, 将醇羟基的氧原子进行同位素标记:

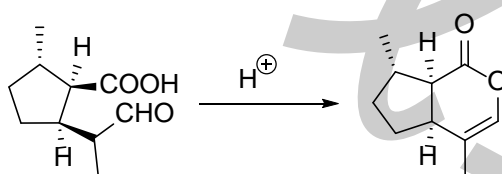


另一种方式是羧基的氧作为亲核位点，二级醇羟基作为离去基团，仍然可以采用对醇羟基进行氧同位素标记：



因此，在实验结束后，研究产物中 ^{18}O 的含量判断酯化过程是按以上哪一种过程进行的。

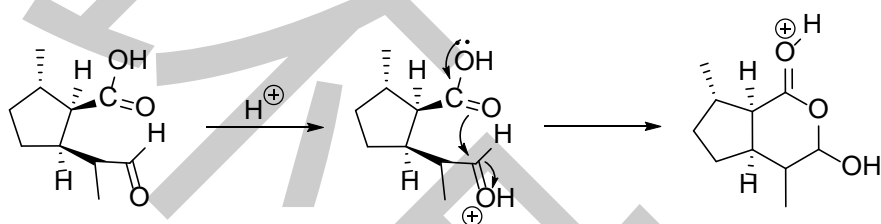
第 12 题 请为在化合物 A 在酸性条件下转化为 Nepetalactone 合理的反应中间体：



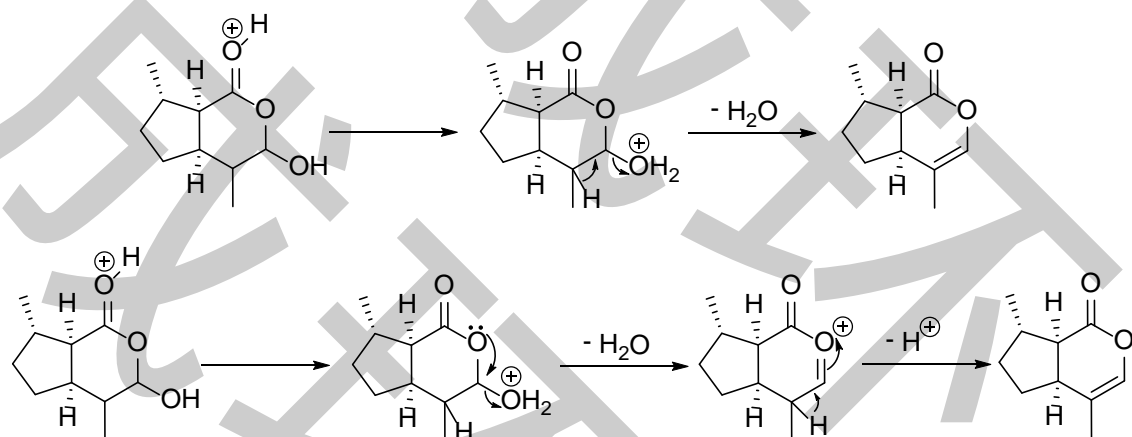
解答：

这个反应看上去与前面的反应和类似，也是酯化反应。但在这个反应中，没有羧基，而是两种官能团，分别是羧基和甲酰基。那么可以根据以上的两种机理解释这个反应：

一种是甲酰基被质子化形成羰基正离子，活化了甲酰基；然后被羧基氧孤对电子进攻：



接着质子转移，失水形成碳碳双键：



另一种方式是甲酰基酸性条件下互变异构形成烯醇，接着烯醇与羧基形成内酯。

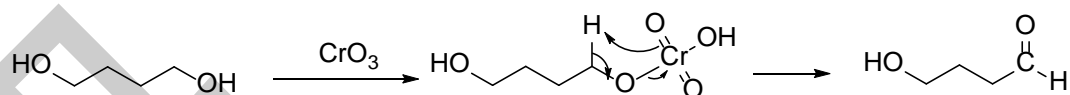
读者们可以对比一下这两者哪一种更为合理。

第 13 题 1,4-丁二醇在 CrO_3 氧化下生成 γ -丁内酯。请画出此转换的合理中间体。

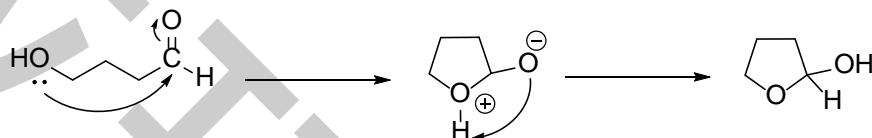


解答：

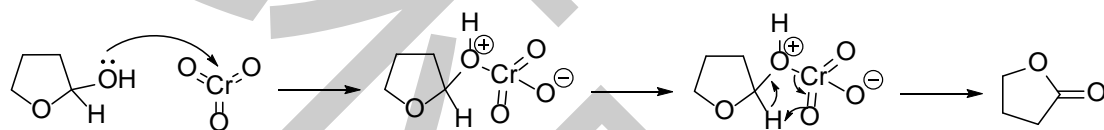
这是一个关于金属氧化剂氧化醇的反应。在一级醇被 CrO_3 氧化时，首先形成铬酸酯，接着经过五元环过渡态被氧化成醛：



醛中甲酰基可以与末端的一级醇缩合形成五元环的半缩醛：

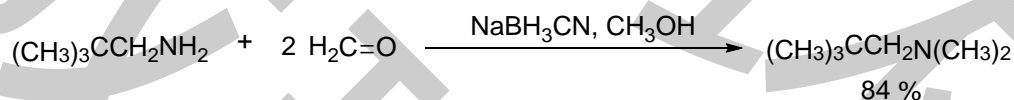


半缩醛中的二级醇经相同的氧化过程接着被氧化成羰基：



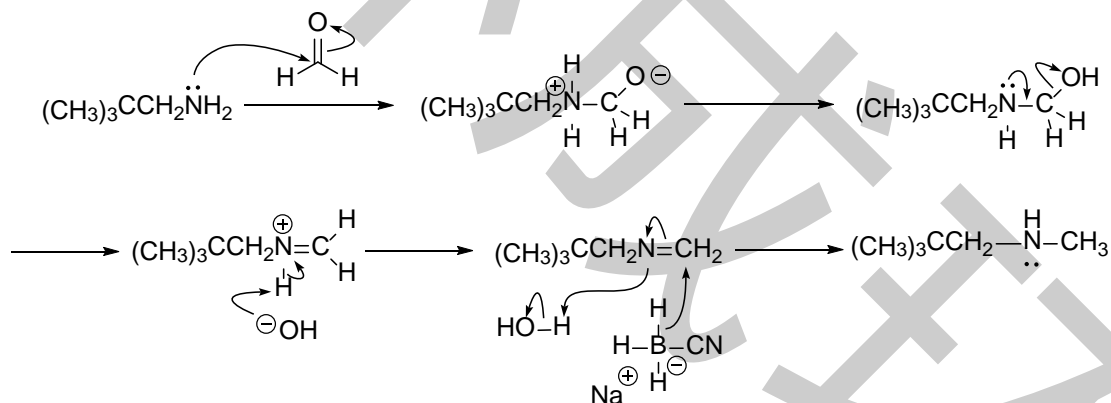
在这里需要特别说明的是在水溶液中醇必醛更容易被氧化；而在空气中，由于氧化过程是一个自由基反应的过程，与醇相比，醛相对更容易被氧化。

第 14 题 请为以下转换提供合理的中间体：



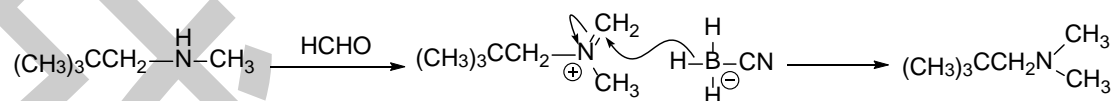
解答：

这是一个非常简单的反应，一级胺与甲醛反应形成亚胺，亚胺被硼氢化钠还原成甲基取代的二级胺：

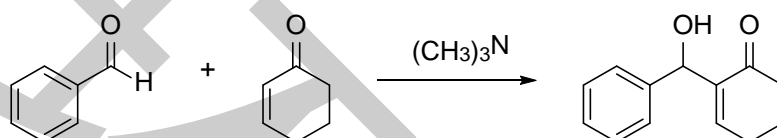


二级胺接着与过量甲醛继续反应形成亚胺正离子，在被还原为两个甲基取代的三

级胺。

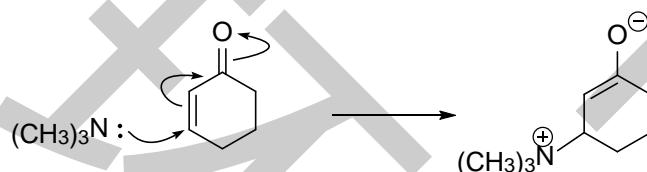


第 15 题 请为以下转换提供合理的中间体：

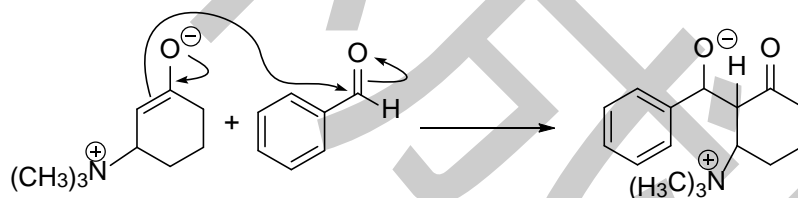


解答：

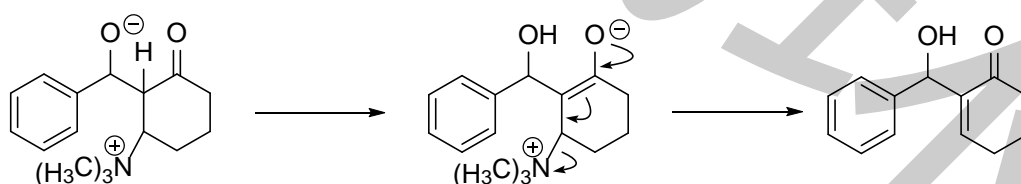
从反应结果分析，这是 α,β -不饱和酮的 α -位碳对甲酰基的亲核加成。尽管由于羰基的吸电子作用，此 α,β -不饱和酮中碳碳双键中 α 位的电子云密度高于 β 位，具有一定的亲核能力。但是此位点不足以对甲酰基进行亲核加成。因此，需要通过反应增加此位点的亲核能力，此时三乙胺起到了这个重要的作用。三乙胺对 α,β -不饱和酮进行 Michael 加成，形成烯醇负离子：



烯醇负离子迅速与苯甲醛进行羟醛缩合反应：

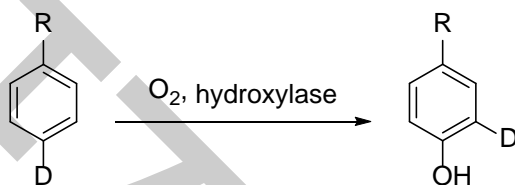


随后质子交换形成烯醇负离子，再进行 E1cb 消除转换为产物：



这个反应称为 Baylis–Hillman 反应。这个反应为我们在理解过程理解缺电子体系和富电子体系相互转换的过程提供了很好的实例。

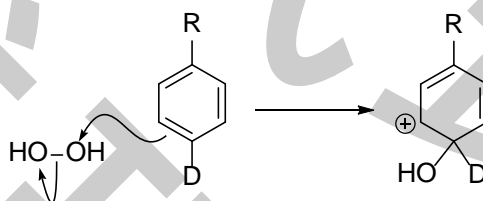
第 16 题 请为以下转换提供合理的中间体：



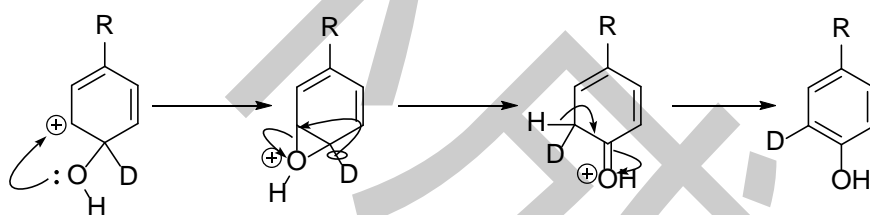
提示：氧气在 hydroxylase 作用下转化为 HO_2H 。

解答：

提示中已经说明氧气在羟基酶(hydroxylase) 作用下转化为过氧化氢。从结果分析，苯环被氧化为苯酚，且烷基对位的氘代取代基发生了重排。因此，首先是苯环与过氧化氢反应，这个反应相当于苯环的芳香亲电取代反应的第一步：

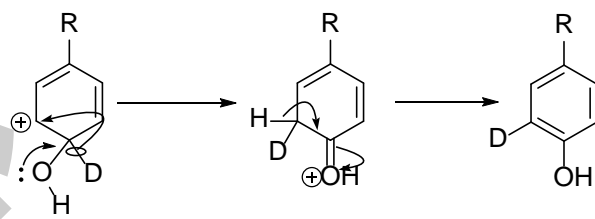


此时，可以发生两个过程。首先是羟基氧孤对电子与邻位碳正离子结合形成三元环：

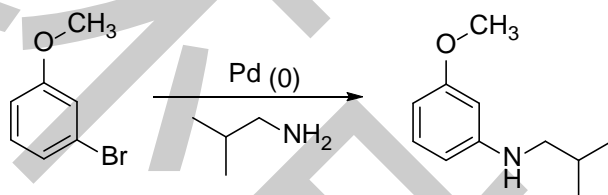


环氧鎓离子开环，导致氘迁移，最后互变异构形成产物。

另一种方式就是直接发生 pinacol 重排，氘迁移，互变异构形成产物：



第 17 题 3-溴苯甲醚在 Pd(0) 催化下与 2-甲基丙胺反应生成 3-甲氧基-N-(2-甲基丙基)-苯胺。请为此转换提供合理的中间体：

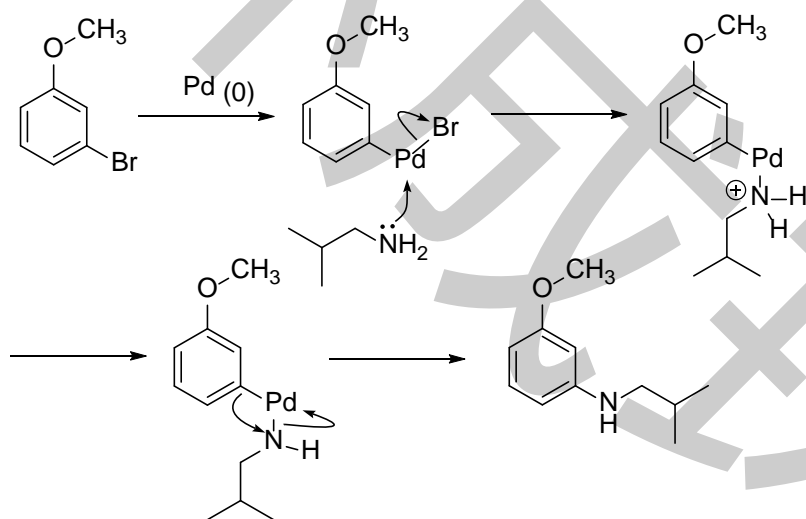


解答：

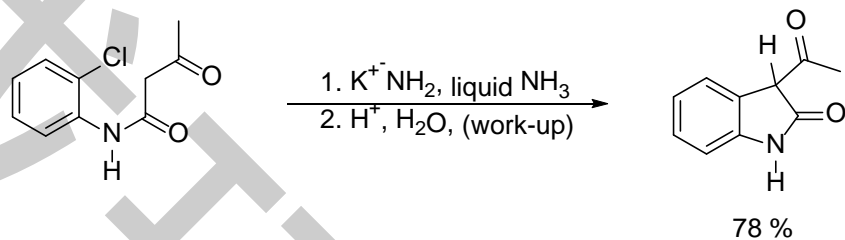
这是过渡金属催化的交叉偶联反应。基元反应是金属有机反应的最基本组成部分。

实际上，这些基元反应在基础有机化学的学习过程中，读者们都已经有所了解。

这个反应的启动点在于 Pd(0) 对 sp^2 杂化的 C-Br 键的氧化加成，这个基元反应基本上与格氏试剂的制备金属镁对 C-Br 键的氧化加成一致。此时，钯从零价转化为二价，具有较高的亲电性，被亲核试剂 2-甲基丙胺亲核取代，形成 C-Pd-N 键，还原消除，形成 C-N 键，二价钯被还原为零价钯，继续参与到催化循环中：



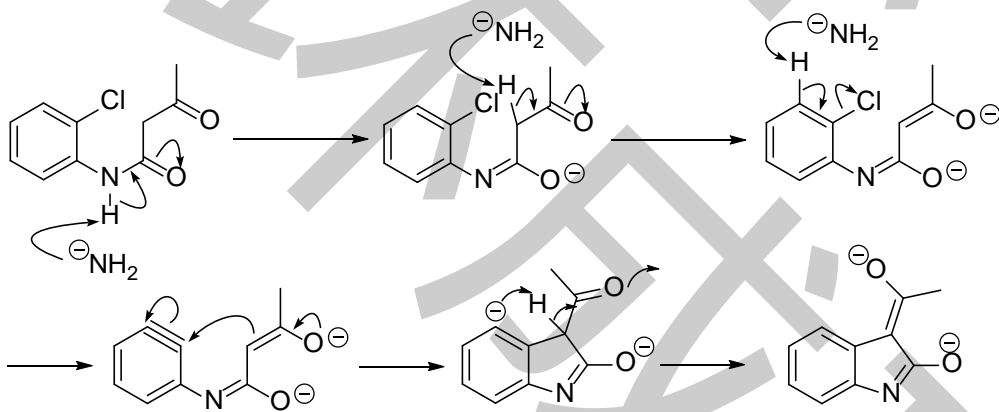
第 18 题 请为以下转换提供合理的中间体：



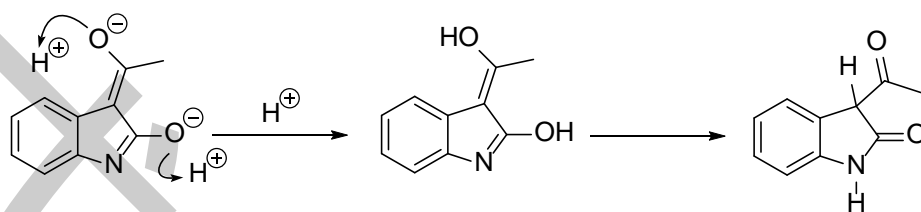
提示：第一步转换至少需要 3 当量氨基钾。

解答：

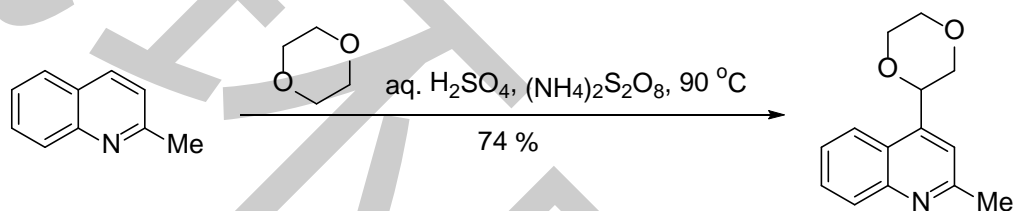
这是羰基的 α 位与苯环偶联的反应。在苯环上无法直接进行 $\text{S}_{\text{N}}1$ 或 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应，那么亲核位点与卤原子取代的苯环的偶联反应还有三种：芳香亲核取代反应、苯炔中间体机理和芳基自由基机理。在本题中，强碱氨基负离子参与了反应，因此应该是苯炔中间体机理。底物中有三种酸性强度不同的氢原子，在氨基负离子的作用下，依次被攫取，最终生成苯炔中间体。此苯炔中间体与烯醇负离子进行亲核加成反应，形成五元环；苯基负离子继续攫取羰基 α -位的另一个酸性氢，再次形成烯醇负离子：



此烯醇负离子经酸性水溶液中后处理，转化为目标产物：

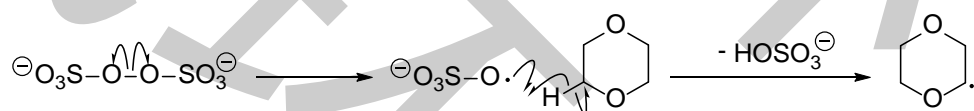


第 19 题 请为以下转换提供合理的中间体：

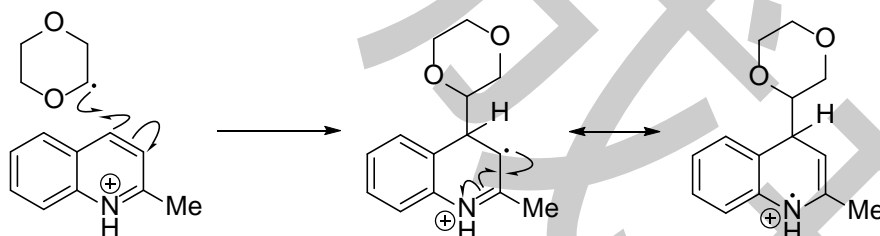


解答：

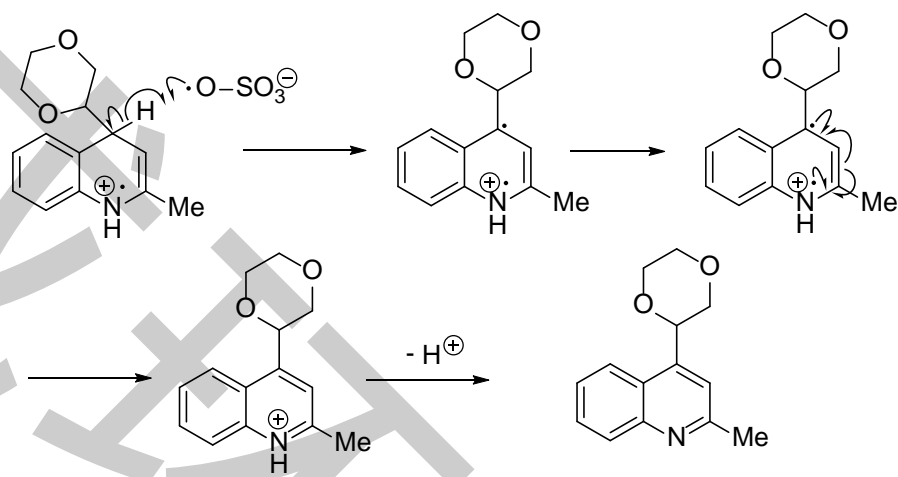
这个过程涉及了一个 sp^3 杂化的碳原子与一个 sp^2 杂化的碳原子的偶联反应。这两个碳原子均处在 C-H 上，这就涉及了两个 C-H 的断裂，最后形成一根 C-C 键。体系中加入氧化剂过氧焦硫酸，因此可以考虑这是一个自由基反应过程。过氧焦硫酸中 O-O 断裂，形成硫酸负离子自由基，此自由基攫取二氧六环中的氢，形成二氧六环自由基：



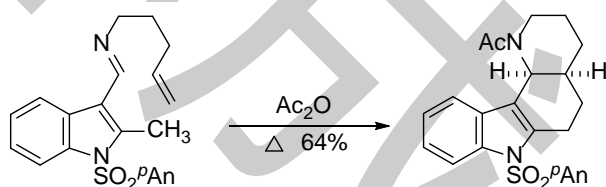
接着，二氧六环自由基与喹啉环（由于是酸性的环境，喹啉环已经被质子化）的 C4 位反应，在亚胺的 α 位形成新的自由基：



亚胺正离子自由基可以通过共振转化为氮正离子自由基。随后，在自由基的作用下，C4 位的 C-H 键均裂，形成碳碳双键，恢复到芳香体系：

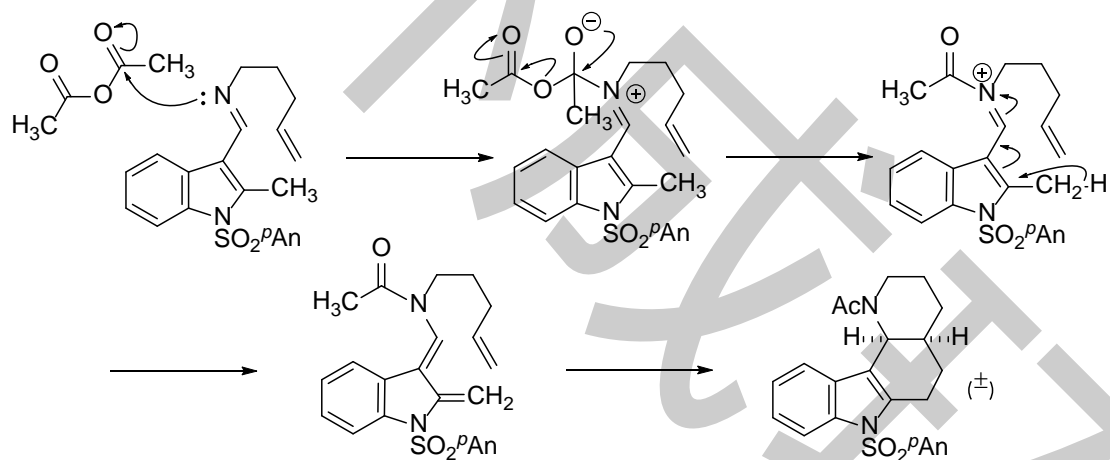


第 20 题 请为以下转换提供合理的中间体:



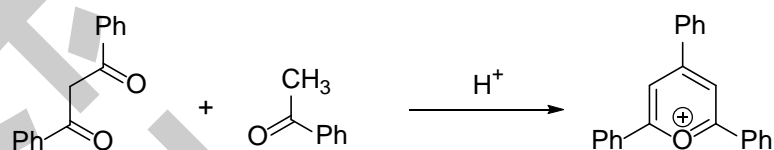
解答:

这是一个构建环己烯的典型反应。末端烯烃为亲双烯体，而底物双烯体的骨架并不符合 Diels-Alder 反应的要求，需要经过一次 1,5-氢迁移，即甲基上的氢迁移并形成末端烯烃。这个转换在乙酸酐的作用下，将亚胺转化为亚胺正离子，进一步增加了甲基氢的酸性，使这个转移更易进行：



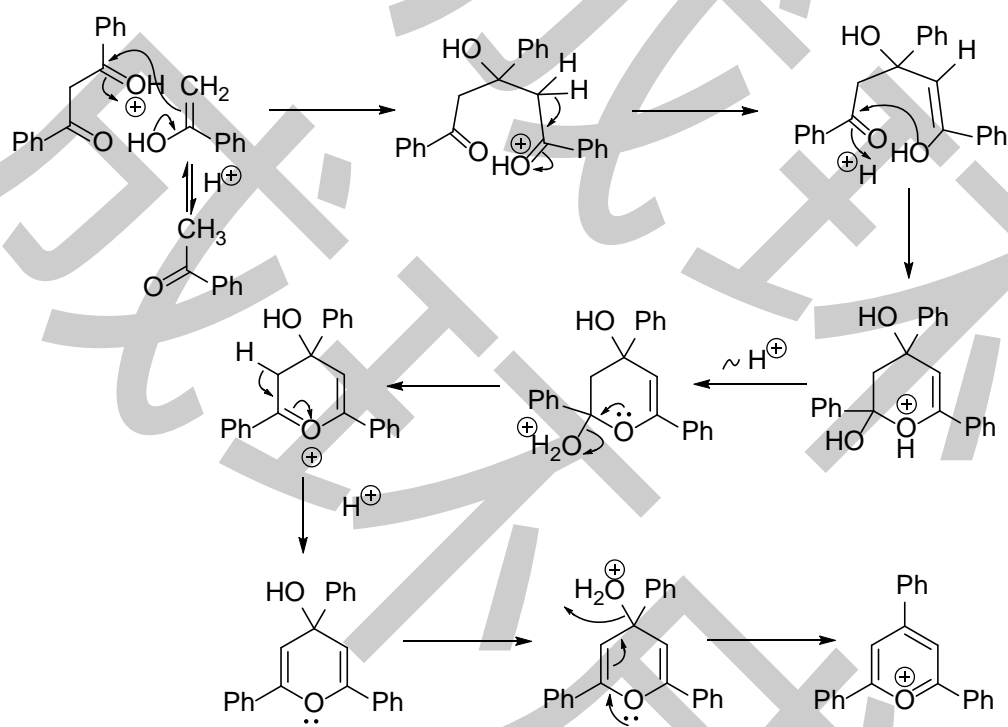
然后，分子内的 Diels-Alder 反应生成目标化合物。

第 21 题 请为此转换提供两种可能的机理，你认为哪一种更为合理？

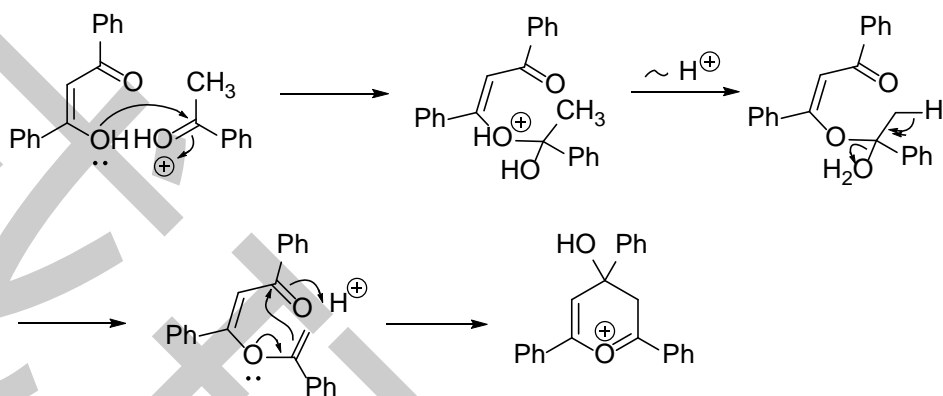


解答：

这是以 1,5-二羰基化合物在酸性条件下转化为吡喃正离子。1,3-二羰基化合物与另一个羰基化合物进行缩合反应是常见的合成 1,5-二羰基化合物的反应。在这个缩合过程中，1,3-二羰基化合物提供羰基，而另一个羰基化合物提供亚甲基。因此，这个反应的转换过程为：

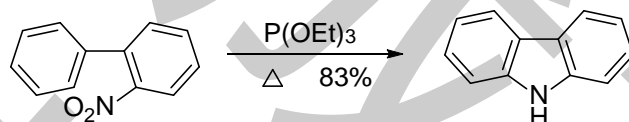


另一种可能的转换机理为：



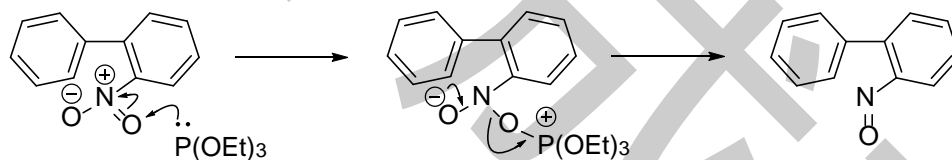
后续的过程与前面的基本一致了。对于这两个过程，哪个更为合理，读者自己会有所判断。

第 22 题 请为以下反应提供合理的反应机理：

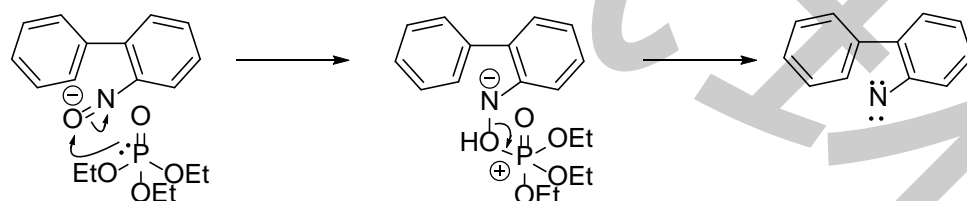


解答：

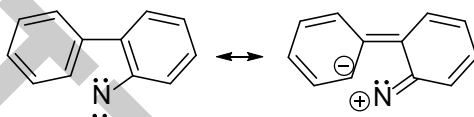
对于这个反应，很容易联想到另一个反应，硝基苯与乙烯基格氏试剂反应生成吲哚。在那个反应中，硝基被乙烯基格氏试剂还原， ([3,3]- σ 重排。那么，在这个反应中，硝基应该首先被三乙氧基磷还原，考虑到反应的产物中不再含有任何氧原子，那么三乙氧基磷对 N=O 双键进行亲核加成时，进攻的位点应该是氧原子，硝基被还原为亚硝基：



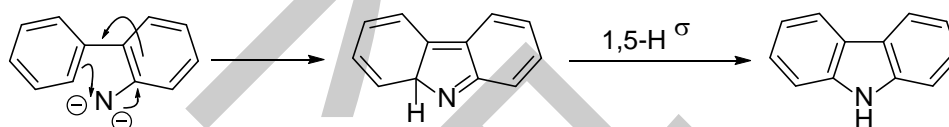
亚硝基接着再被三乙氧基磷亲核加成，然后发生 α -消除，形成氮卡宾：



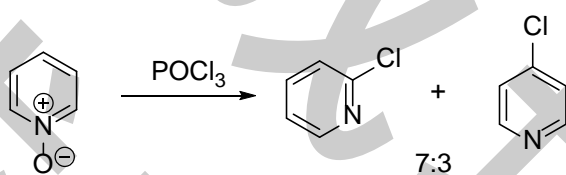
氮卡宾与相邻苯环的碳原子形成 C-N 键的过程中，有两种可能：一是氮卡宾对苯基上 C-H 的插入反应；另一种是氮卡宾对碳碳双键的亲电加成，接着形成 C-N 键。实验结果表明此反应更符合第二种机理：



氮卡宾对碳碳双键的亲电加成后，发生[1,5]- σ 氢迁移，转化为吡啶：

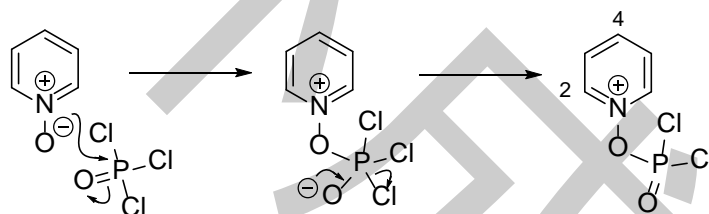


第 23 题 请为以下反应提供合理的反应机理，并解释以下实验结果：

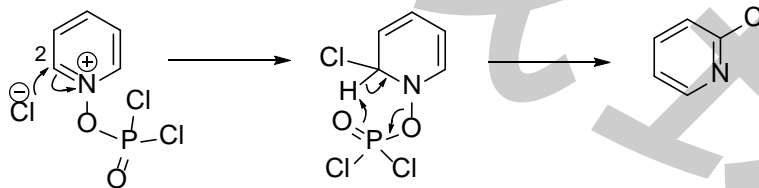


解答：

这是有关氧化吡啶的反应。在反应过程中，氧化吡啶中的氧负离子具有亲核能力，可以与 POCl_3 进行亲核取代反应，形成磷酸酯衍生物：

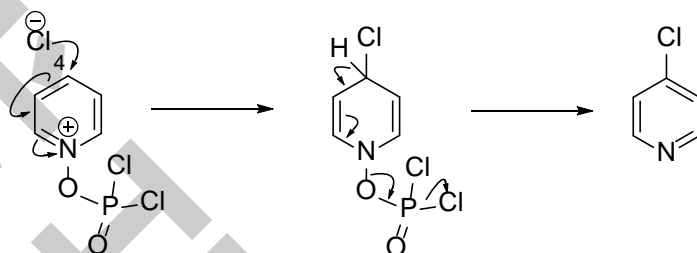


此时，吡啶正离子环有两个亲电位点：C2 和 C4 位。如果氯负离子进攻 C2 位：



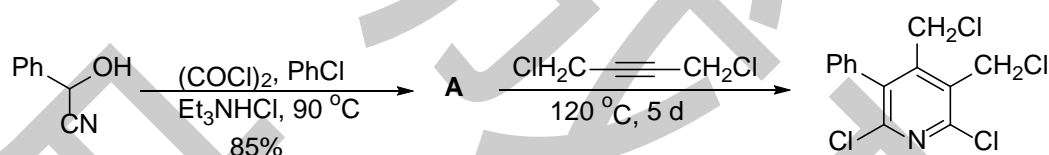
然后发生分子内消除，形成 2-氯吡啶。

如果氯负离子进攻 C4 位:



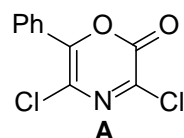
考虑到 C2 和 C4 位两个碳原子的亲电能力的差别, 以及氯负离子为硬的亲核基团, 最终产物的比例为 7:3。

第 24 题 请画出中间产物 **A** 的结构简式, 并为这个转换提供合理的中间体:

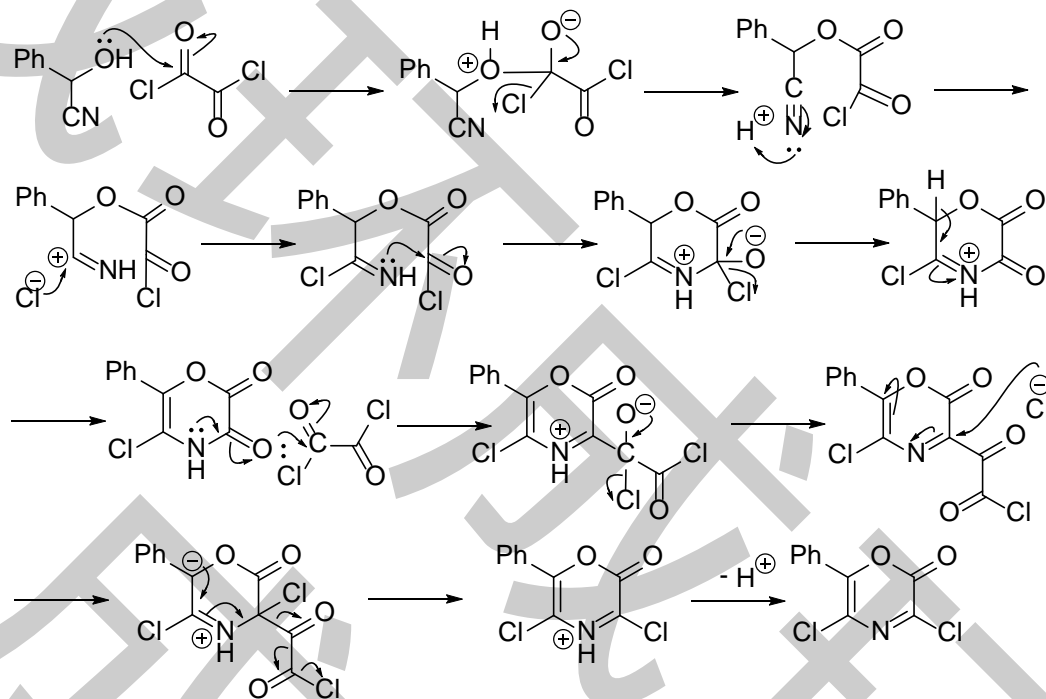


解答:

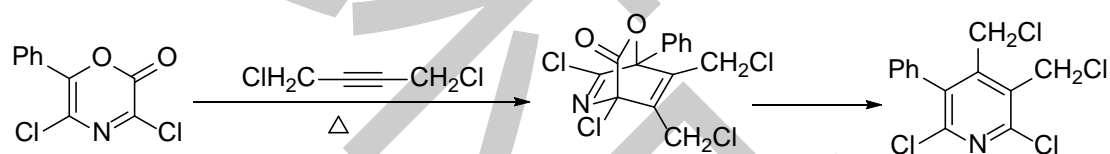
从产物的结构观测, 应该是中间体 **A** 与 1,4-二氯-2-丁炔进行 Diels-Alder 反应转换的, 那么中间体 **A** 应该是一个双烯体, 考虑到原料 α -氰基苯甲醇为三个碳原子的体系 (指的是参与 Diels-Alder 反应, 不包括苯环), 因此, 另一个参与 Diels-Alder 反应的碳原子体系来自于体系中另一个试剂: 草酰氯。然而, 草酰氯为两个碳原子体系, 这表明在 Diels-Alder 反应过程中, 会有一个碳原子体系离去。在 Diels-Alder 反应过程中, 这种离去体系常是气体。结合草酰氯的结构, 这种气体很可能是二氧化碳或一氧化碳。考虑草酰氯与 α -氰基苯甲醇可以形成酯基, 这个酯基在最终产物中不存在。因此, 可以推断离去的气体应该是二氧化碳。那么, 中间体 **A** 的结构可能为:



那么， α -氰基苯甲醇如何与草酰氯反应形成中间体 **A**?



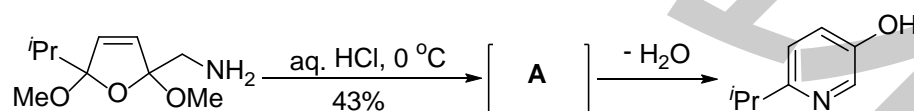
首先，醇与草酰氯反应形成酯，接着氰基被亲核基团氯负离子亲核加成，接着与草酰氯构建六元环酰胺，异构化转化为 Diels-Alder 反应的 1,3-共轭体系。随后，此 1,3-共轭体系与 1,4-二氯-2-丁炔进行 Diels-Alder 反应，形成桥环结构：



接着，发生逆的 Diels-Alder 反应脱除二氧化碳，形成苯环骨架。

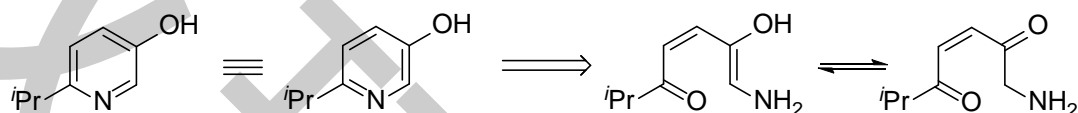
最终，也证明了前面建议的化合物 **A** 的结构是准确的。

第 25 题 请画出中间体 **A** 的结构简式，并为这个转换提供其他合理的中间体：

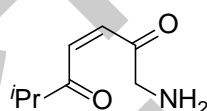


解答:

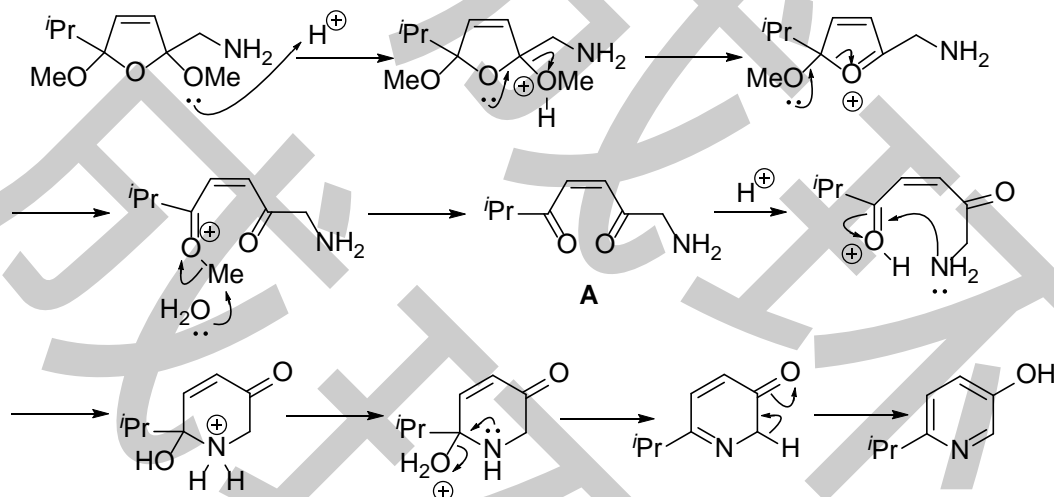
这是一个二氢呋喃环酸性开环后所形成的酮羰基接着与一级胺缩合转化为亚胺键,从而构建了吡啶环。因此,可以从产物的结构逆推中间体 **A** 的结构:



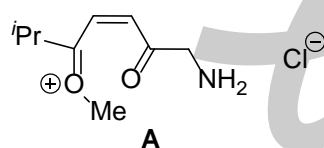
因此,中间体 **A** 的结构为:



结合中间体 **A** 的结构与底物的结构,可以理解为底物在酸性水溶液中水解过程:

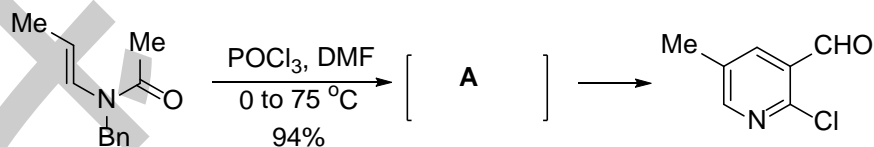


需要特别说明的是两个缩酮中究竟哪一个甲氧基优先可能被质子化;我觉得是右边的甲氧基更容易些,读者也可以试试左边的甲氧基被质子化后的转化过程。此外,读者还会认为二氢呋喃环被打开后,甲基化的羰基正离子无需再继续水解可以直接被一级胺进攻形成亚胺键,从而中间体 **A** 的结构为:



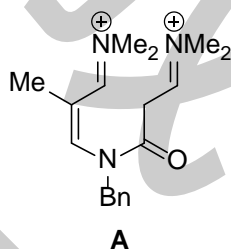
我觉得这个是可以的,应该没有问题。

第 26 题 请画出中间体 **A** 的结构简式，并为这个转换提供其他合理的中间体：



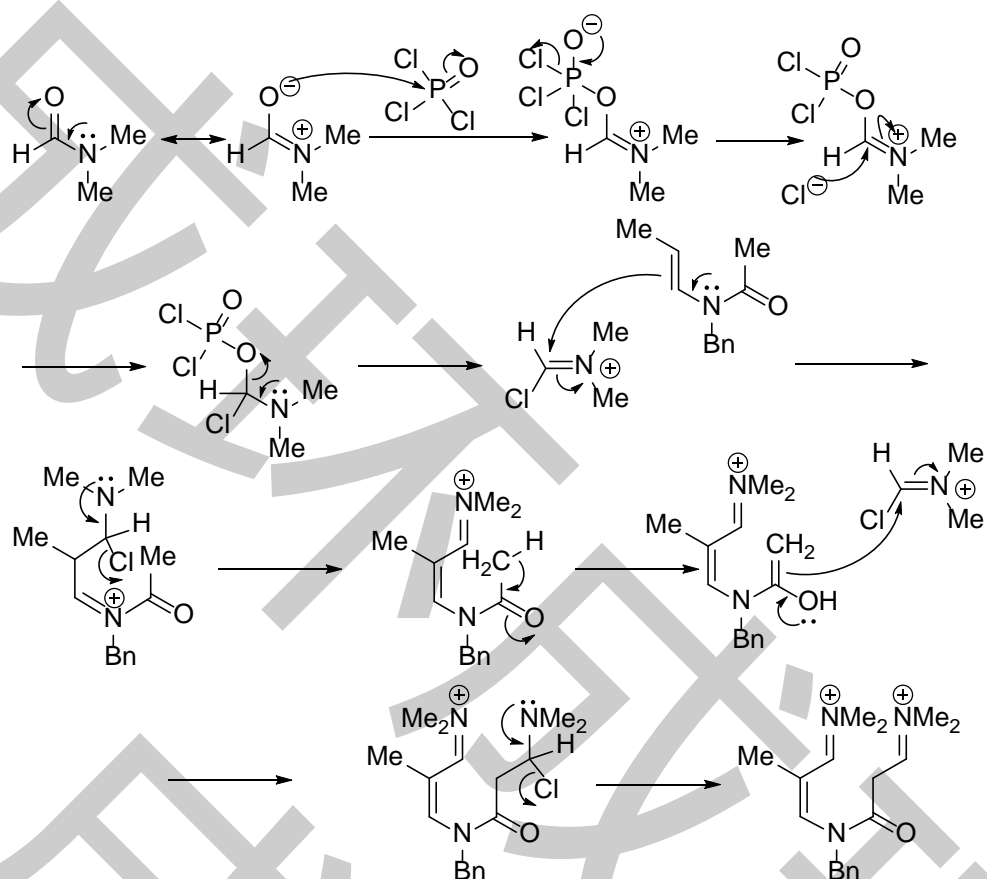
解答：

这个转换过程很难迅速得出中间体 **A** 的结构。但是，对比底物与产物的结构，可以发现产物有甲酰基取代，并比原料多了两个碳原子，很显然这两个碳原子来源于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)，也就是表明了这个转换应该包括两次类似于 Velsmeier 反应的过程。考虑到 Velsmeier 试剂是一个亲电试剂，那么原料中必须有两个亲核位点：烯胺和羰基的 α 位。因此，中间体 **A** 的结构为

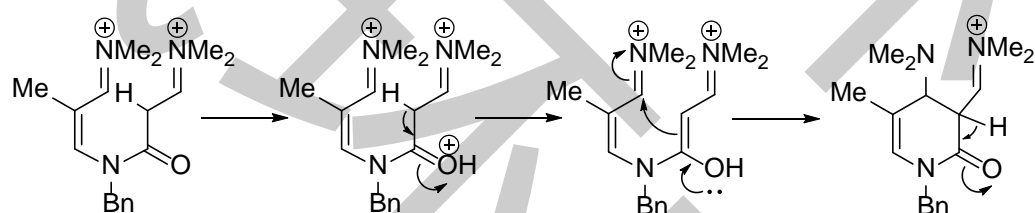


请注意，此中间体还需继续后面的反应，尚未经水后处理，因此还是亚胺正离子的结构。

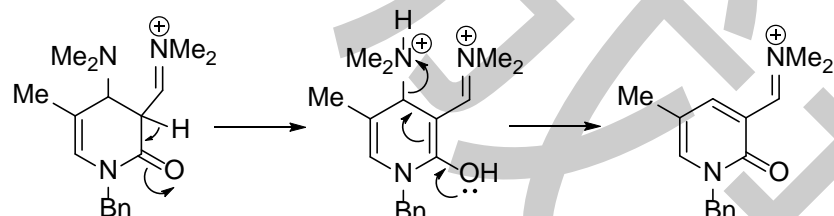
其具体的转化过程基本上与 Velsmeier 反应机理一致：



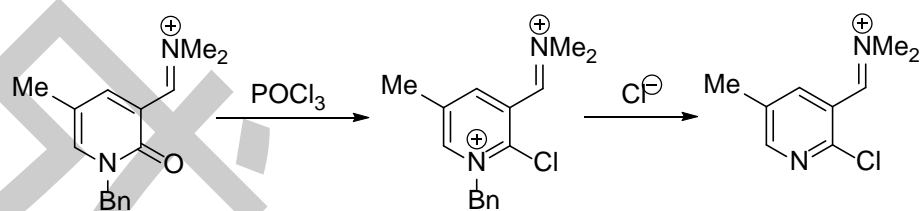
经过两次反应，形成了两个亚胺正离子基团。后续的反应需要形成六元环，羰基的 α 位碳进攻亚胺正离子：



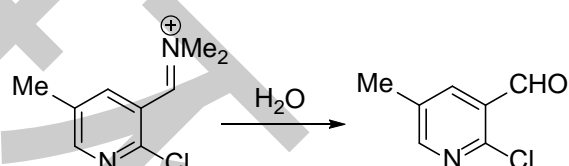
随后，发生类似于 E1cb 消除反应，氨基离去，构建一个共轭 π 体系：



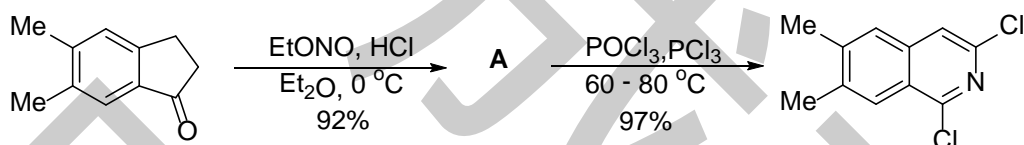
酰胺在 POCl₃ 的作用下转化为 2-氯吡啶正离子，正离子在氯离子作用下脱除苄基：



最后亚胺正离子经水后处理转化为甲酰基：

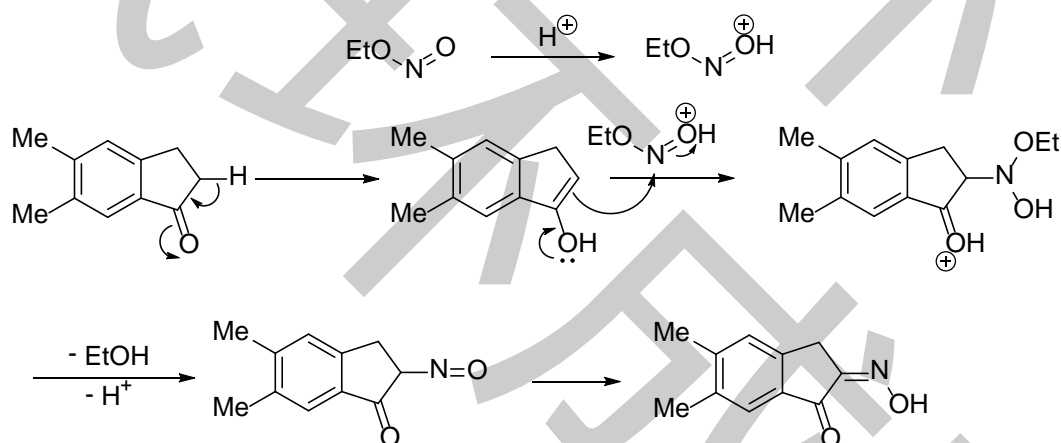


第 27 题 请画出中间体 **A** 的结构简式，并为这个转换提供其他合理的中间体：

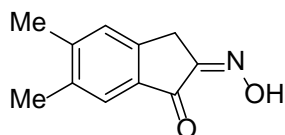


解答：

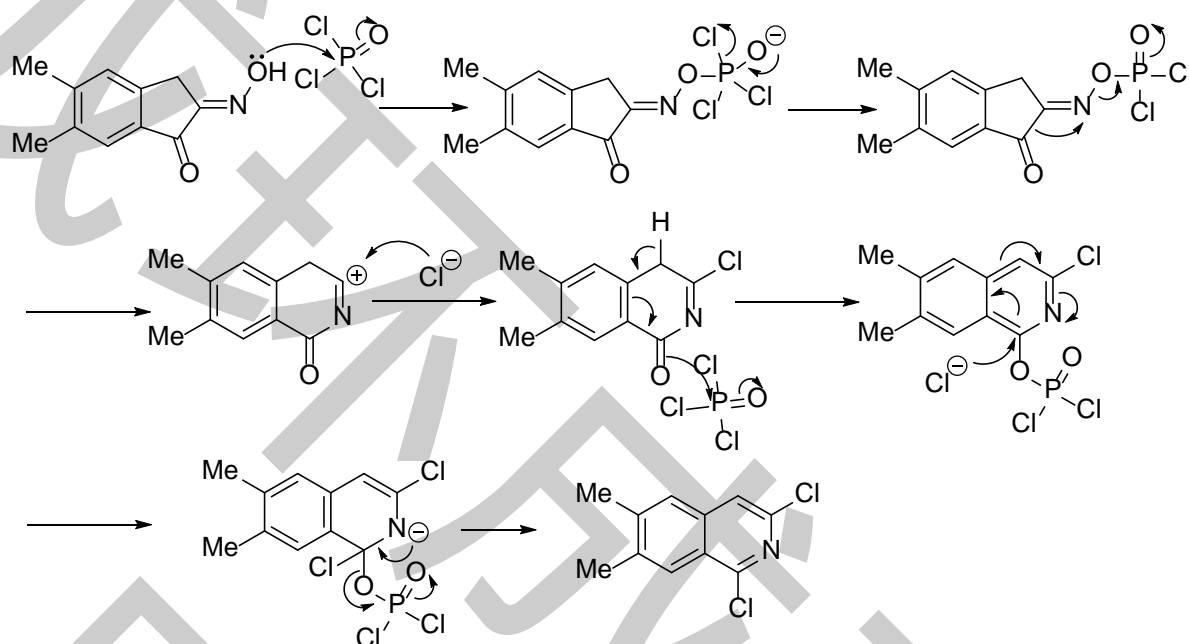
亚硝酸乙酯在酸性溶液中可以认为是亚硝基正离子的替代物。羰基 α 位与亚硝酸乙酯在酸性溶液中进行 α 位的取代反应：



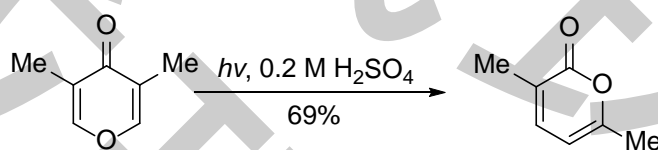
这个转换相当于酮羰基 α 位被亚硝基正离子取代；由于亚硝基可与肟互变异构，且肟比亚硝基更稳定。因此，化合物 **A** 的结构为：



肟可以在酸性条件下进行 Beckmann 重排。在这个重排过程中，迁移基团为羰基，最后酰胺在 POCl_3 的作用下被转化为氯取代的亚胺，实现芳构化。

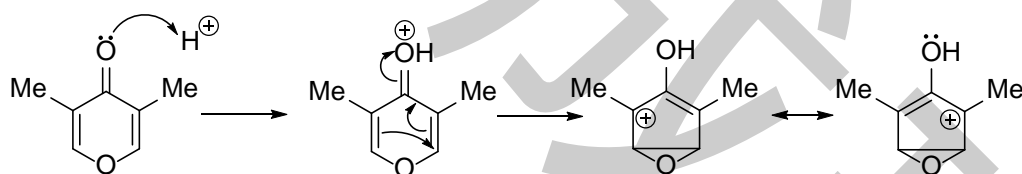


第 28 题 请为这个转换提供其他合理的中间体：

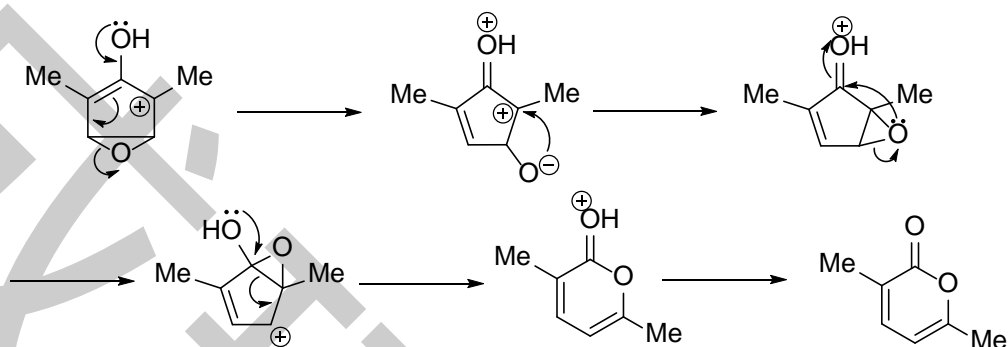


解答：

这属于 Nazarov 反应。Nazarov 反应是二乙烯基酮类化合物在质子酸或路易斯酸作用下重排为环戊烯酮衍生物的一类有机化学反应。反应的关键步骤是一个五原子 $4n \pi$ 体系的电环化顺旋关环反应：

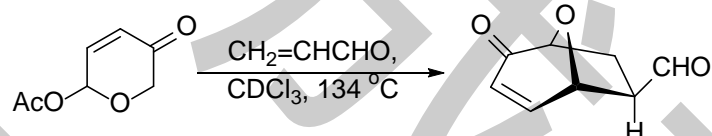


接着，烯醇转化为酮羰基的过程中发生类似于 E1cb 反应机理打开环氧环，氧负离子与相邻的碳正离子结合再次形成环氧环：



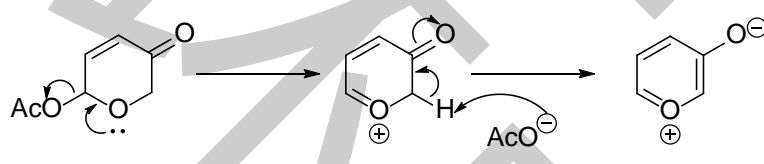
接下来，在光的作用下，环氧开环，对羰基正离子亲核加成，重排后形成产物内酯。

第 29 题 请为这个转换提供其他合理的中间体：

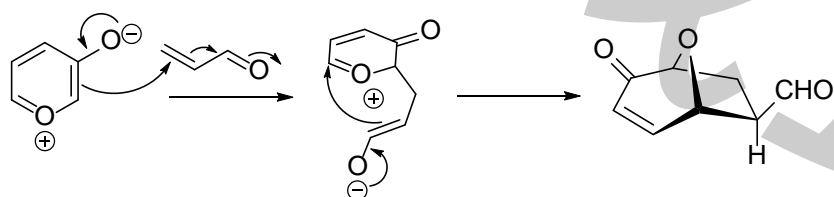


解答：

此反应底物具有独特的性质，六元环中氧孤对电子可以参与到酯基中 C-O 键的反应轨道，易形成羰基正离子；而另一个酮羰基也可以互变异构形成烯醇式，这使得这个六元环具有类似 $4n+2$ 的芳香环体系：



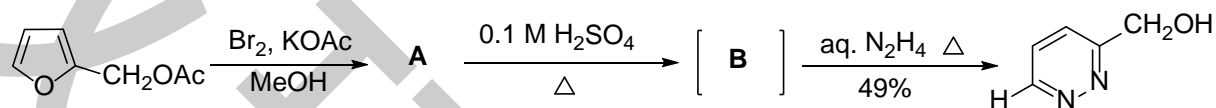
此六元环既具有强的亲电基团羰基正离子，也具有强的亲核基团烯醇负离子；此时，体系中加入了典型的 Michael 受体，烯丙醛。亲核基团烯醇负离子对烯丙醛进行 Michael 加成，接着串联羟醛缩合反应，形成了目标产物：



除了发生以上 Michael 加成与羟醛缩合的串联反应外，也可以继续按照 $6+2$ 环

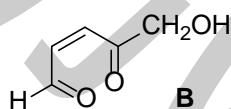
加成反应机理进行。

第 30 题 请完成以下反应式，并为这个转换提供其他合理的中间体：

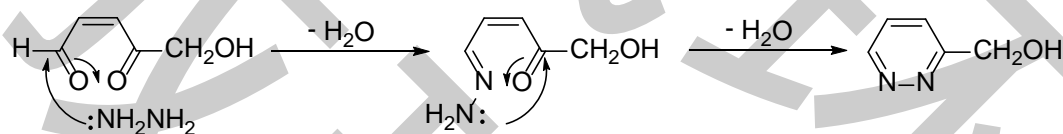


解答：

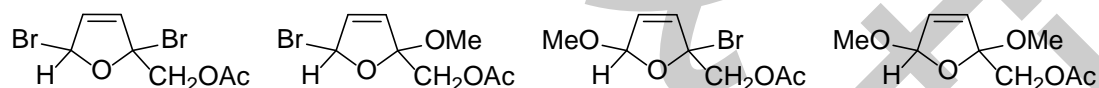
这个问题的关键在于首先需要解决中间体 **A** 和 **B** 的结构。确定了它们的结构，才能对其反应机理有准确的理解。采用逆推的方式获得清晰的思考过程。从产物的结构，并结合另一个试剂水和肼分析，基本可以确定化合物 **B** 的结构为：



水合肼中的两个氨基分别与化合物 **B** 中的甲酰基和酮羰基反应形成芳香环：

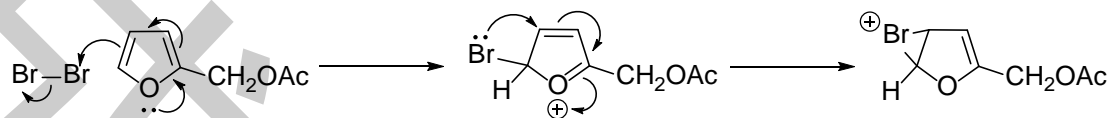


呋喃环酸性水解形成 1,4-二羰基化合物，与化合物 **B** 的结构对比，可以发现呋喃环在水解的过程中，发生了氧化反应，形成了一个碳碳双键；这个氧化剂应该是 Br_2 ，此转换过程的第一步反应应该是呋喃环在 Br_2 作用下的氧化反应。因此，化合物 **A** 在酸性水解转化为化合物 **B** 的过程中，除了酯基水解外，还有就是被 Br_2 氧化后的呋喃环开环。以此，可以推导化合物 **A** 的结构可能为以下四个化合物中的一个：

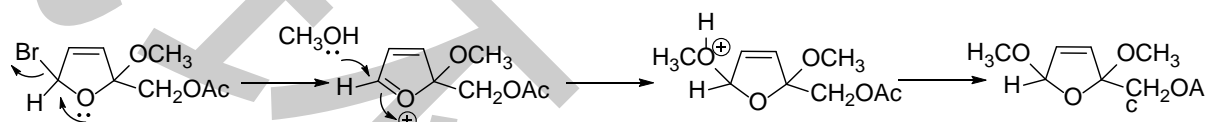


在以上结构分析的基础上，可以尝试底物乙酸-2-呋喃甲酯在 Br_2 作用下的氧化过程。首先，呋喃环的 C5 位为富电子位点，最易与亲电试剂 Br_2 发生反应，形成

三元环溴鎓离子:

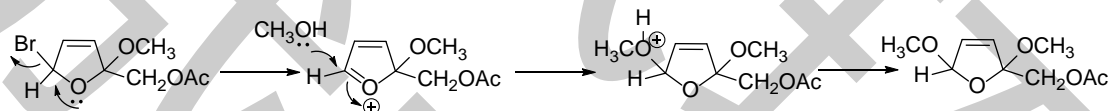


由于此反应体系的溶剂为亲核试剂甲醇,三元环溴鎓离子被甲醇亲核取代,该反应为 S_N2' 反应机理:



此处,请考虑是否可以发生直接的三元环溴鎓离子开环形成 C2 位甲氧基取代的产物。

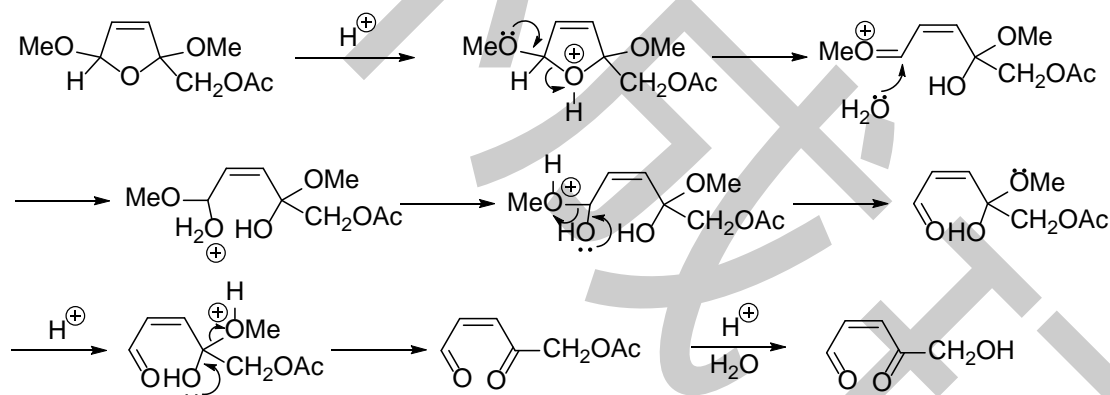
由于氧孤对电子的异头碳效应,溴负离子离去形成羰基正离子,羰基正离子继续被甲醇进攻,形成缩醛:



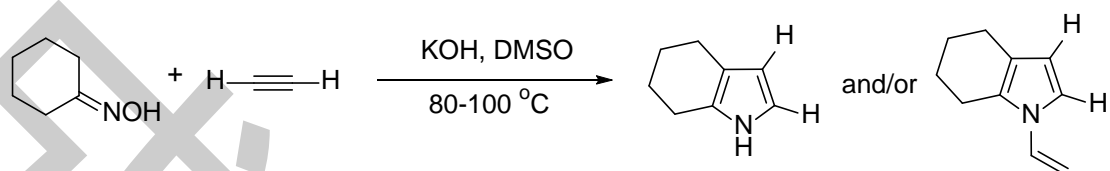
因此,化合物 **A** 的准确结构为:



在此基础上,化合物 **A** 向化合物 **B** 的转化过程为:

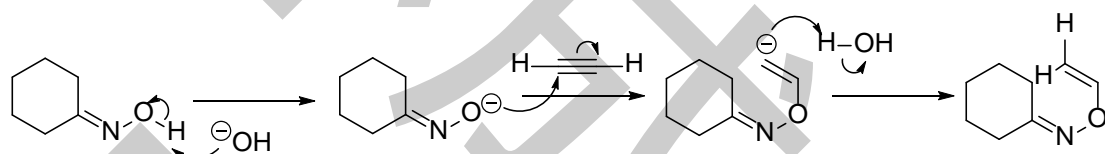


第 31 题 请为这个转换提供合理的中间体:

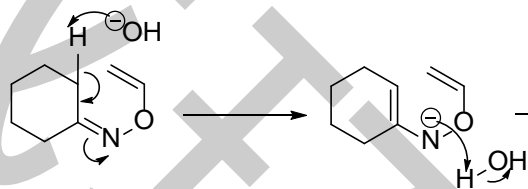


解答:

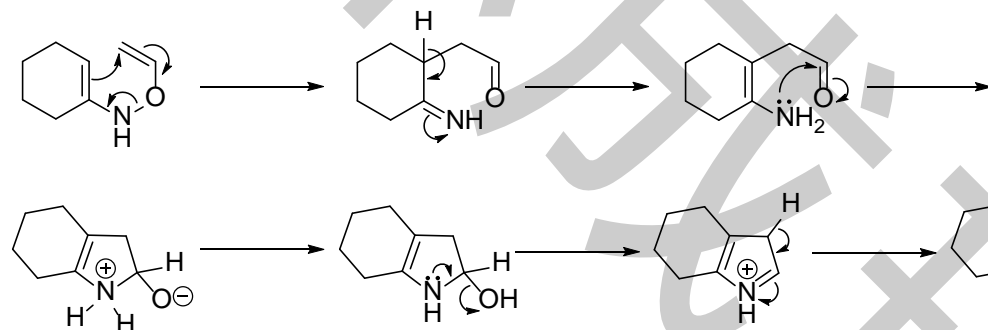
这是一个合成吡咯环的方法。与 Fischer 吡咯合成法相比，这是以肟为原料，期间也涉及了 N-O 键的断裂，和六元环与炔烃的新 σ 键的形成。因此，这个过程基本上类似于 Fischer 吡咯合成法。肟羟基上的氢具有一定的酸性，在碱的作用下，氧负离子对炔烃进行亲核加成：



此时，这个中间体不能进行[3,3]- σ 重排，需要进行碳氮双键与碳碳双键的互变异构：



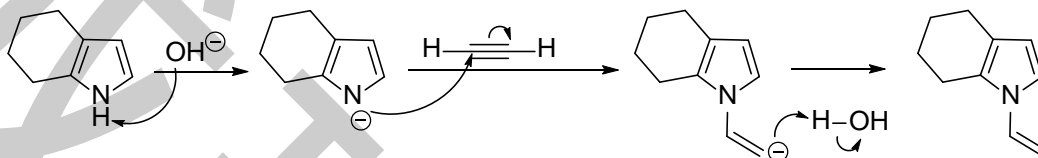
接下来，此中间体进行[3,3]- σ 重排，新形成的亚胺互变异构为烯胺；此氨基对甲酰基进行亲核加成，最后失水互变异构为吡咯环：



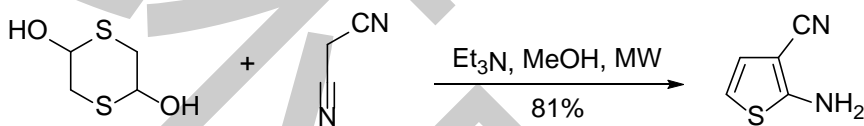
从产物的结构分析,另一个产物是在吡咯的氮原子继续对炔烃的亲核加成;但是,吡咯的氮原子上孤对电子参与了吡咯的芳香共轭体系,其亲核能力较弱;但在碱

的作用下，吡咯环被攫取氢，形成氮负离子，接着对炔烃亲核加成，转化为目标

产物：

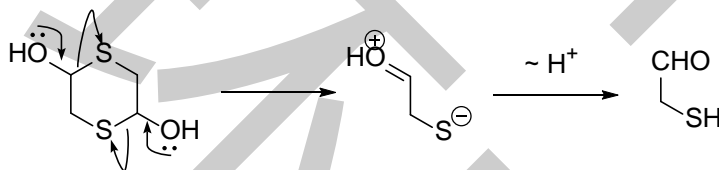


第 32 题 请为这个转换提供合理的中间体：



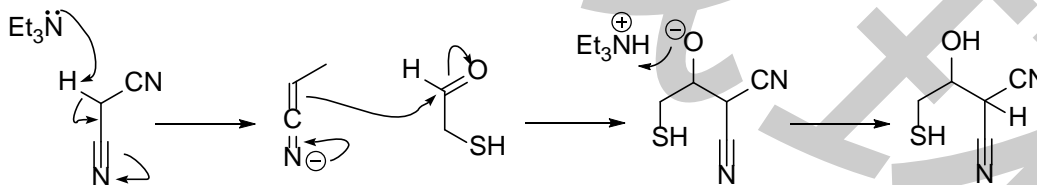
解答：

这题介绍了一种噻吩环的合成方法。从产物的结构分析，这个产物中噻吩环的右半部分来自于原料丙二腈。丙二腈包含了两个反应位点：具有亲电能力的氰基中碳原子和具有亲核能力的、被两个吸电子氰基取代的亚甲基中碳原子。产物噻吩环的左边部分来自于另一个原料。但是，原料的碳原子和硫原子数量正好是所需的一倍。因此，这个反应的启动点应该是原料二聚体的解聚形成 2-巯基乙醛：



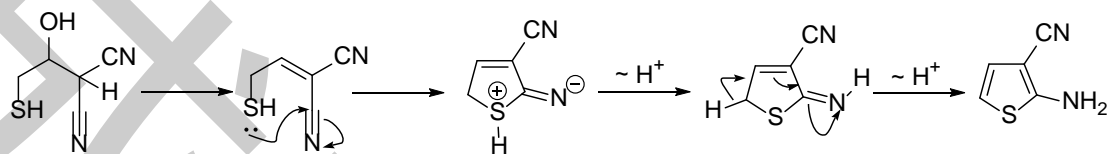
在这个过程中，也可以理解为羟基上氢被三乙胺攫取，增加了氧的亲核能力，促使二聚体的解聚加快。

2-巯基乙醛与丙二腈发生羟醛缩合反应，这是一个经典的碱性条件下的反应过程：

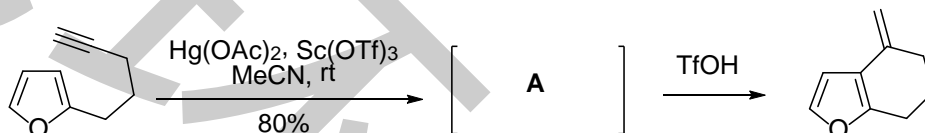


脱水后转化为 α,β -不饱和腈，巯基上硫的孤对电子对氰基进行亲核加成，形成五

元环，然后氢转移并芳构化形成噻吩环。

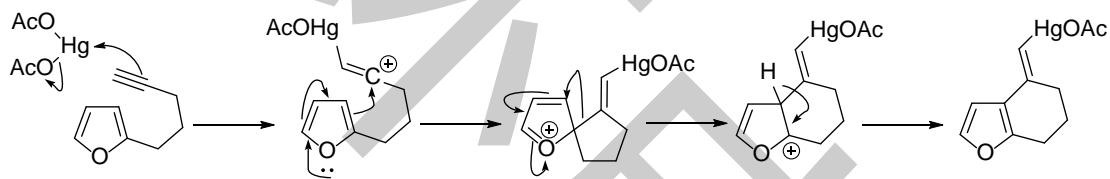


第 33 题 请画出中间体 **A** 的结构简式，并为这个转换提供其他合理的中间体：

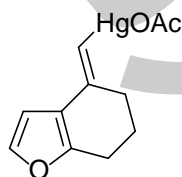


解答：

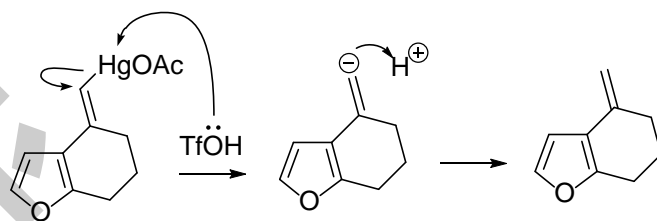
从产物的结构分析，呋喃环与炔基形成了六元环，考虑到呋喃环是一个富电子体系的芳环，反应的基本条件应该是 Lewis 酸催化的，因此对于这个反应的考虑需要将炔基转化为一个亲电基团。炔烃与醋酸汞水溶液反应转化为酮是炔烃的基本反应，在这个过程中，炔烃的 π 电子与醋酸汞发生亲核取代反应，形成烯基正离子。呋喃环与烯基正离子发生芳香亲电取代反应。此时，需要清楚呋喃的哪个位点更容易发生芳香亲核取代反应。在呋喃的 α -位形成螺环后，发生碳正离子的 1,2-重排，五元环转化为六元环：



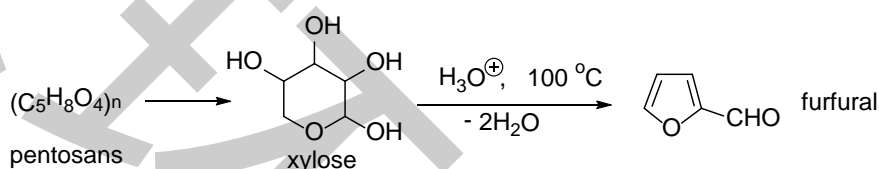
所以，化合物 **A** 的结构为：



接下来是烯基汞在酸性条件下转化为烯烃：

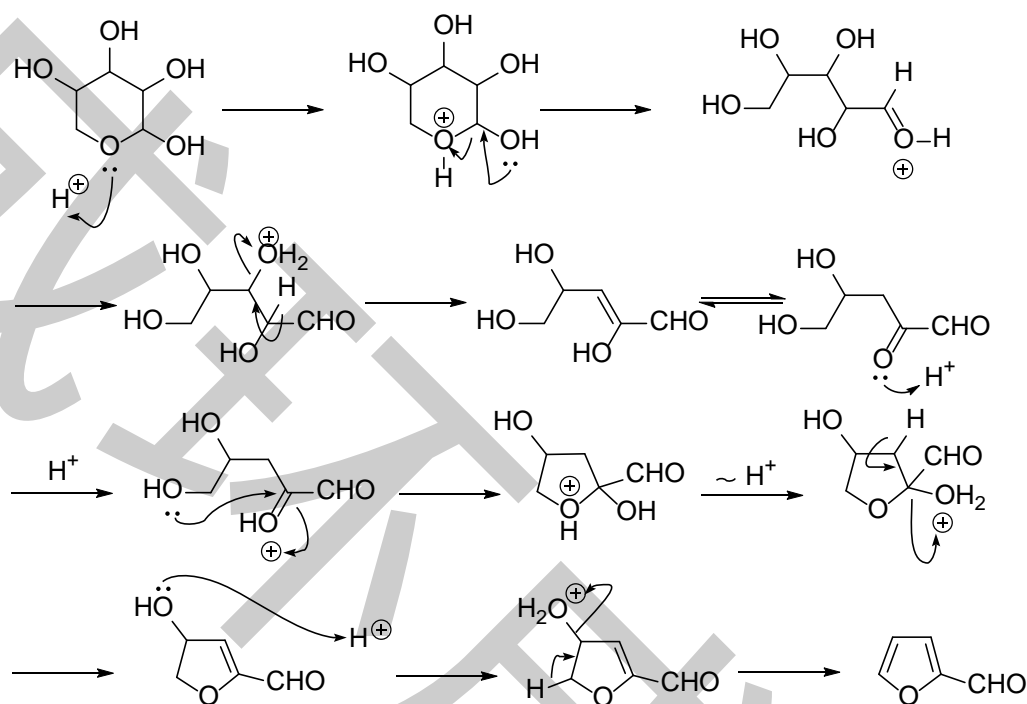


第 34 题 请为这个转换提供合理的中间体：

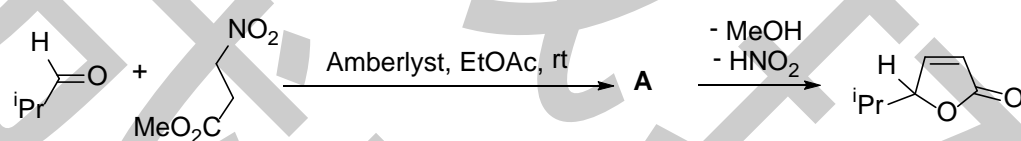


解答：

这是工业以戊聚糖 (pentosans) 为原料在酸性条件下生产糠醛的方法。戊聚糖在酸性条件下解聚转化为木糖 (xylose)。这个反应的启动点在于酸性条件下的半缩醛水解转化为醛，此时在体系中存在多个羟基，酸性条件下脱水后，应该优先考虑脱水形成的双键须与甲酰基共轭。符合这个条件的羟基有两个：甲酰基的 α 和 β 位；考虑到后续需要形成呋喃五元环，因此，此时离去的羟基应该是 β 位的，信形成 α -羟基丙烯醛衍生物，互变异构为 α -羰基醛。在酸性条件下，此酮羰基被一级醇亲核加成形成四氢呋喃环，在经过两次脱水反应后转化为 2-呋喃甲醛，俗称糠醛。

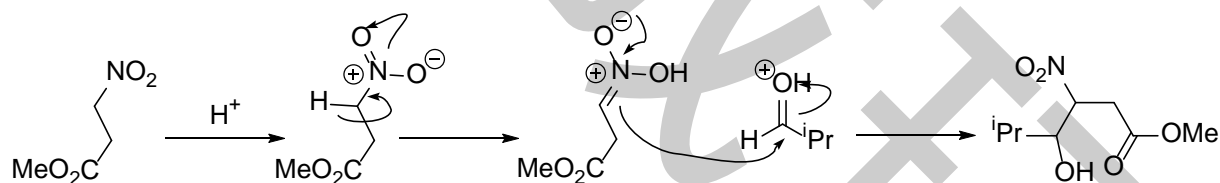


第 35 题 请画出中间体 **A** 的结构简式，并为这个转换提供其他合理的中间体：



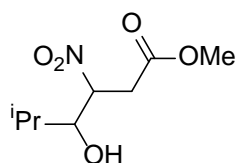
解答：

Amberlyst 是一种强酸性的离子交换树脂。因此，这个转换的第一步属于酸性条件下的羟醛缩合反应。在进行反应前，需要清楚在硝基和酯基取代的底物中哪一个位点具有更强的亲核能力或哪一个位点取代的氢具有更强的酸性。那么，很明显，硝基的吸电子能力明显强于酯基，对异丁醛中甲酰基进行亲核加成的应该是硝基取代的位点：

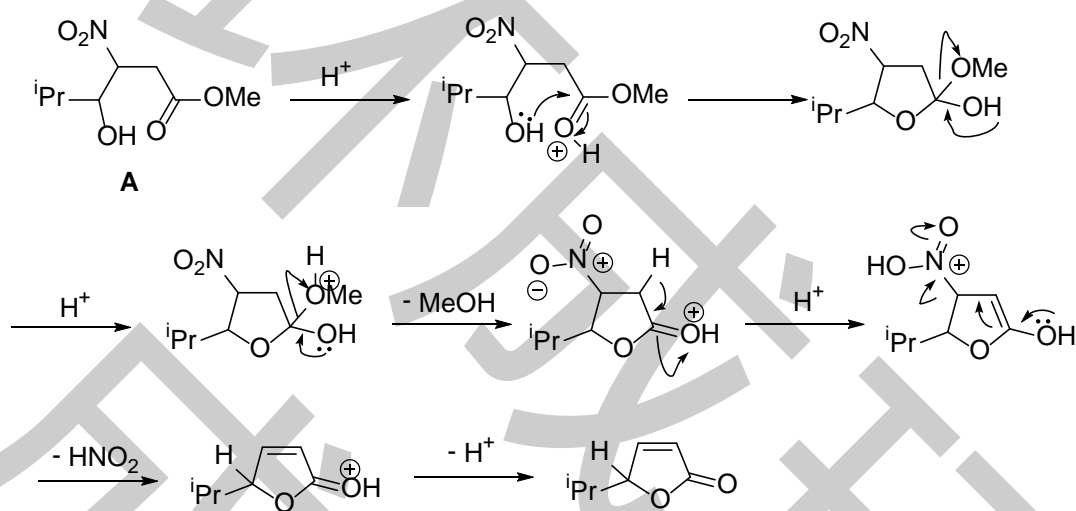


考虑在后续的过程中，还是失去甲醇，因此形成化合物 **A** 时还没有转化为内酯。

化合物 **A** 的结构式为：

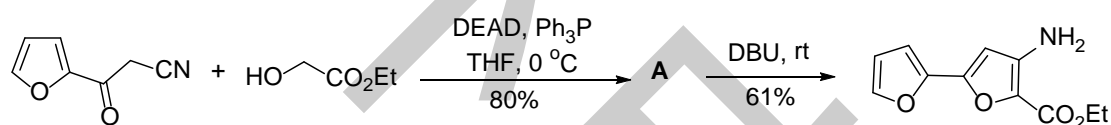


然后，进行分子内酯化反应形成内酯。在这个内酯形成的过程中，可以考虑两个途径；一是在酸性条件下羟基对羰基正离子的亲核加成；另一种是羟基被质子化失水形成碳正离子，然后与羰基氧反应。此处，只画了前一种转换过程：



形成内酯后，再发生消除反应形成碳碳双键，当然可以发生直接的 β -消除失去 HNO_2 形成双键。这里画的更为复杂一些，供大家参考。

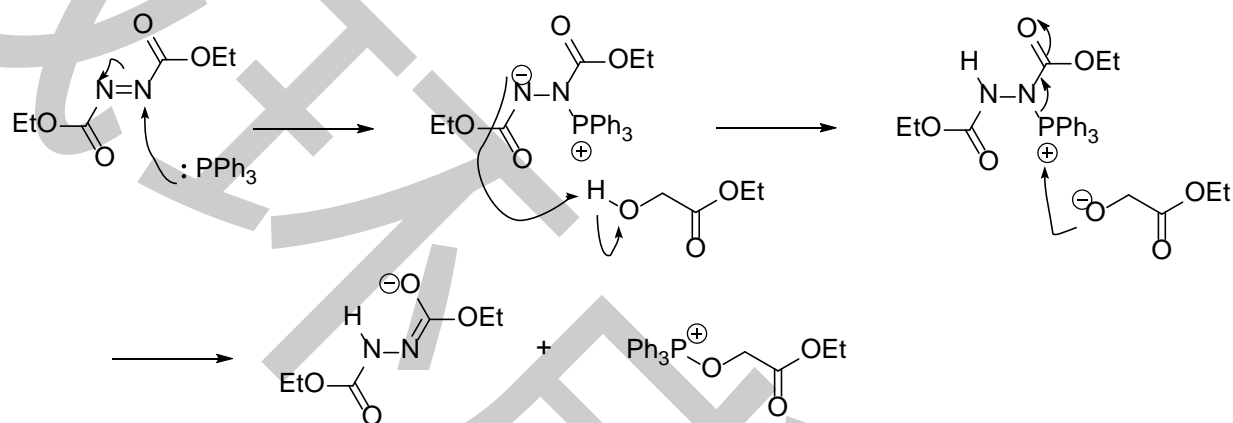
第 36 题 请画出中间体 **A** 的结构简式，并为这个转换提供其他合理的中间体：



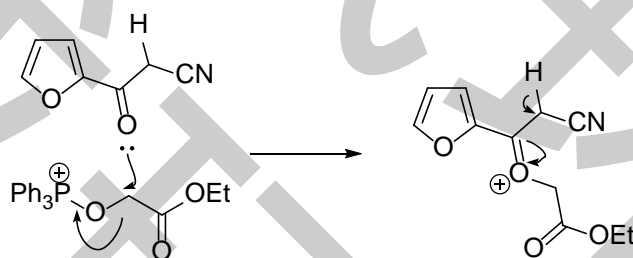
解答：

在第一步反应中，是典型的 Mitsunobu 反应的条件。此反应通常是一级或二级醇在偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 与三苯基膦作用下转化为亲电试剂，接着与亲核基团发生取代反应。因此，首先增加一级醇羟基连接的碳原子的亲电能力；但是，羟基通常为亲核位点，这就需要另一个亲电试剂将其转化。在此体系中，偶氮二

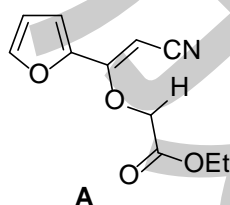
羧酸二乙酯通常为亲电试剂，三苯基磷为亲核试剂，这两者首先作用，氮氮双键被打开，形成的氮负离子攫取羟基上氢，羟基转化为氧负离子增加了其亲核能力，接着与磷正离子反应：



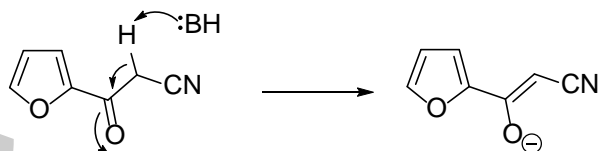
此时，需要一个亲核试剂，羧基氧上孤对电子具有一定的亲核能力，从而进行亲核取代反应：



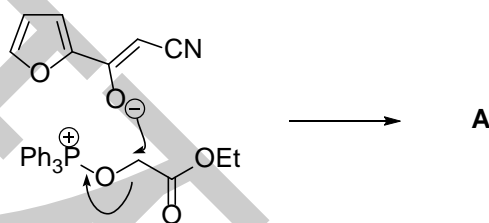
羧基正离子 α -位氢具有较强的酸性，而且此位点还有另一个强吸电子取代基-氰基，从而此氢原子很容易被碱攫取，羧基正离子转化为烯醇醚。因此，化合物 **A** 的结构为：



此时，还可能存在另一种转化方式：由于氰基取代的羧基 α -位氢具有较强的酸性，可以在碱（读者可以自己考虑碱的来源）的作用下转化为烯醇负离子：



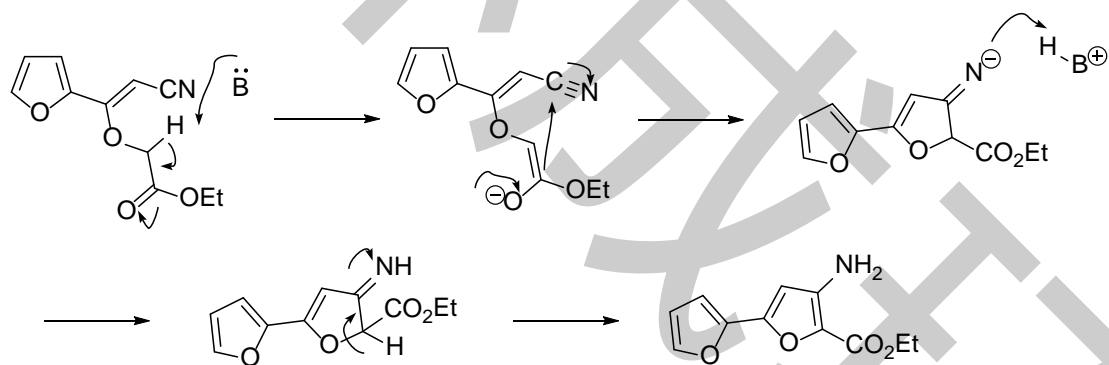
接下来，烯醇负离子的氧负离子进行亲核取代，形成产物 **A**。



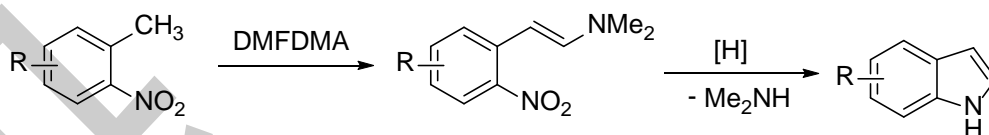
此时，需要考虑的是烯醇负离子中存在两个亲核位点，亲核性较硬的氧负离子和软的位点碳端，那么如何判断另一个反应物中碳端的亲电性？由于磷正离子的吸电子能力以及磷氧间的强成键能力，氧对碳原子的吸电子诱导作用进一步加强，增加此碳原子的亲电能力。

当然，也可以从最终产物的结构来判断化合物 **A** 的结构，从最终形成的呋喃环结构也可以判断在前一步的反应中也是羰基氧（或烯醇负离子中氧端）进行了亲核取代反应。

在第二步形成呋喃环的反应中，其主要反应是酯基的 α 位对氰基的亲核加成。在碱作用下，酯基的 α 位氢被攫取，形成烯醇负离子。此烯醇负离子的碳端对氰基进行亲核加成，形成五元环，接着互变异构为产物呋喃环。

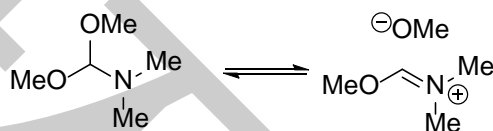


第 37 题 请为这个转换提供合理的中间体：

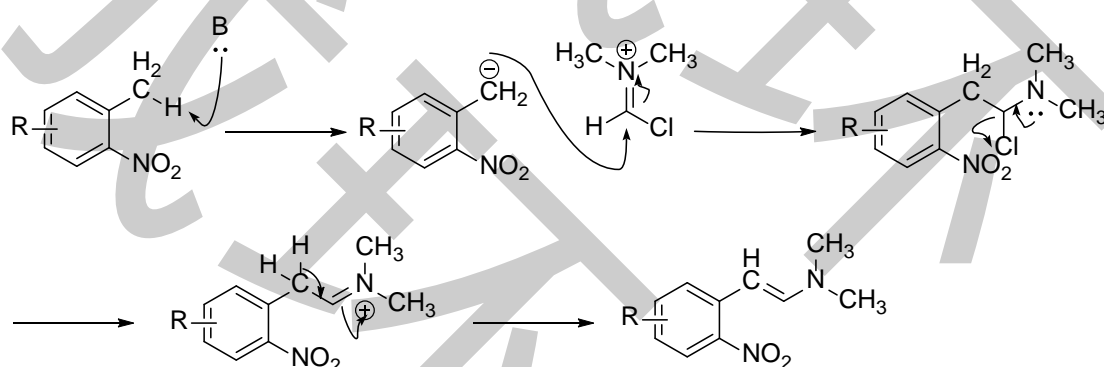


解答:

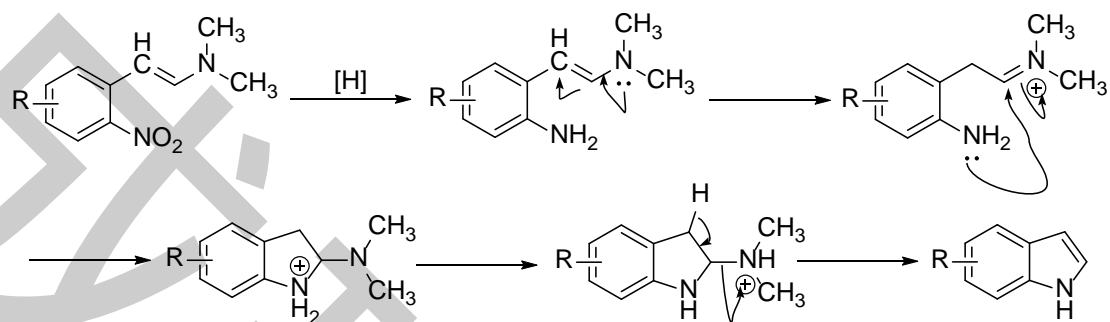
DMFDMA 的结构为:



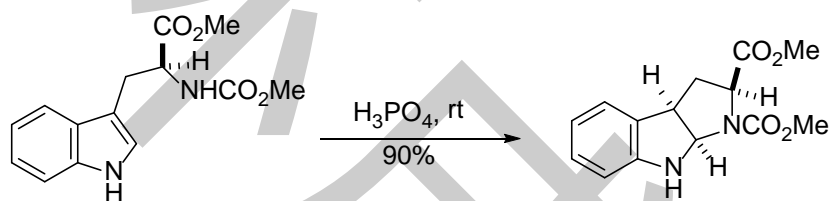
这是 Vilsmeier 试剂的替代试剂。通常 Vilsmeier 试剂与富电子体系的芳环、烯烃或 1,3-二烯反应引入甲酰基。那么，在此硝基取代的甲苯衍生物中，由于硝基的强吸电子作用，苯甲位的亲核能力有所增加，在碱的作用下，此位点对 Vilsmeier 试剂中亚胺正离子进行亲核加成，然后分子内亲核取代，再次形成亚胺正离子，然后转化为烯胺。此时，烯胺中的双键与苯环共轭：



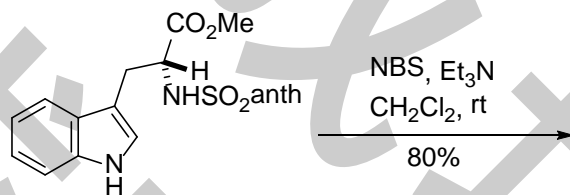
在后续的还原过程中，硝基被还原为氨基，迅速进行分子内反应。此时，需要清楚的是烯胺需要再次转化为亚胺正离子，以利于后续的关环反应。接下来的过程与 Fischer 吲哚合成法一致，此处不再赘述。



第 38 题 请为这个转换提供合理的中间体：

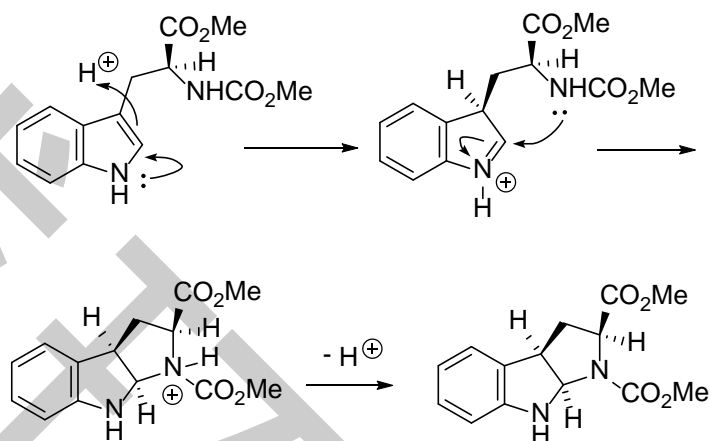


依据以上反应方式，写出以下反应的产物：

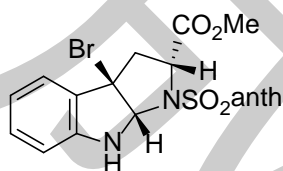


解答：

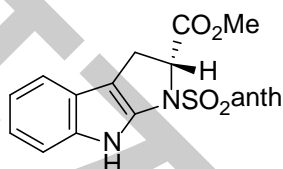
这是吲哚环的衍生化反应。吲哚环是一个富电子体系，尽管酰胺中氮原子的孤对电子与羰基共轭，其亲核能力降低了，但是它还是亲核位点；所以，为了实现这个反应，需要将富电子的吲哚的 α 位转化为亲电位点。反应在酸性条件下进行，吲哚环 β 位与质子反应，相当于烯胺转化为亚胺正离子，接着酰胺氮的孤对电子对亚胺进行亲核加成：



对于第二个反应，反应条件有所变化，NBS 代替了磷酸，相当于 NBS 提供了体系所需的正离子 Br^+ 。那么。仿照以上的反应过程，反应首先形成中间体：

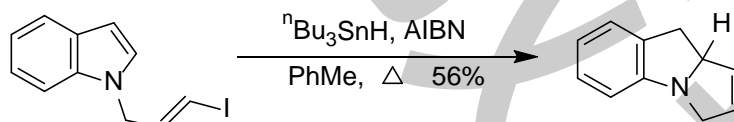


接着在三乙胺的作用下发生消除反应，芳构化成吡啶环。因此，此反应产物的结构为：



完成此任务后，请思考在磷酸的作用下生成的产物中两个五元环为顺式并环；而在 NBS 作用下，也应该是顺式并环，那为何可以发生消除形成吡啶环？

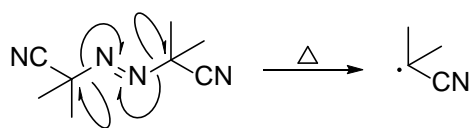
第 39 题 请为这个转换提供合理的中间体：



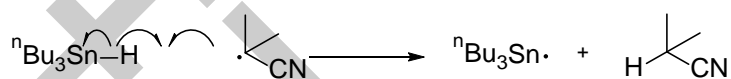
解答：

这是一个自由基反应。自由基引发剂偶氮二异丁腈 (azodiisobutyronitrile, AIBN)

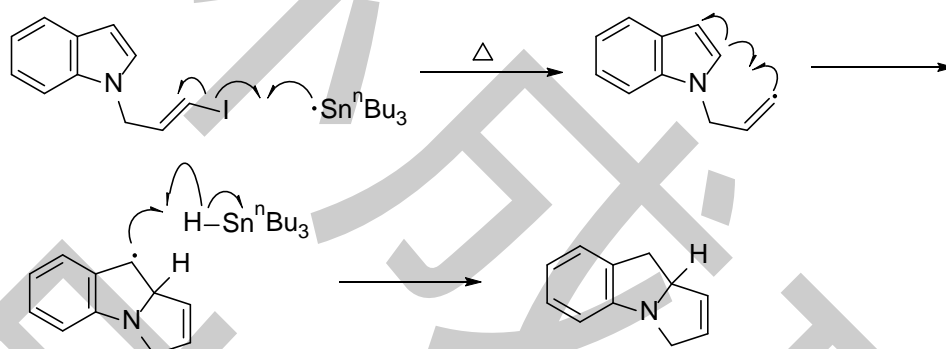
在加热下失去氮气，形成异丁腈基自由基：



异丁腈基自由基可以使 $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ 的 Sn-H 键均裂：

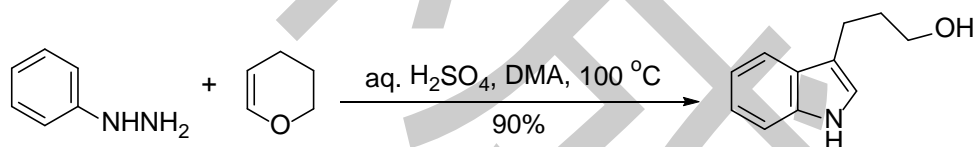


接下来的过程开始由三正丁基锡基自由基主导反应过程：



三正丁基锡基自由基使 C-I 均裂，形成烯基自由基，烯基自由基不是一个稳定的自由基，迅速与吲哚环的碳碳双键反应，形成五元环并五元环，并在苯甲位形成自由基。此自由基相对比较稳定，接着此自由基与三正丁基锡烷反应转化为产物，新形成的三正丁基锡基自由基继续参与反应中。

第 40 题 请为这个转换提供合理的中间体：

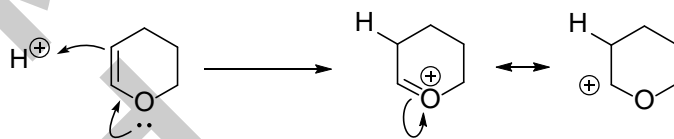


解答：

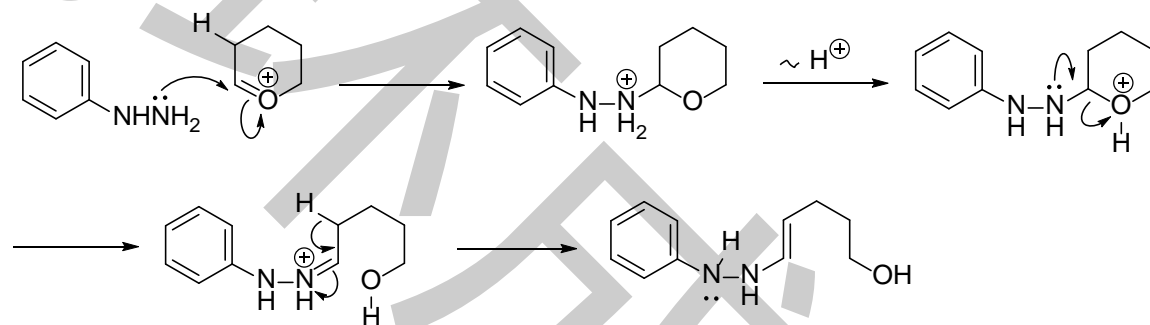
这是以苯肼为原料合成吲哚的反应，与经典的 Fischer 吲哚合成不同的是，在 Fischer 吲哚合成法中通常使用的是醛或酮；而此反应是烯醇醚二氢吡喃作为醛或酮的替代物。烯醇醚可以认为是半缩醛或半缩酮发生失水反应后的产物，但它

是一个富电子的双键，需要将其转化为亲电位点后才能与苯肼反应。

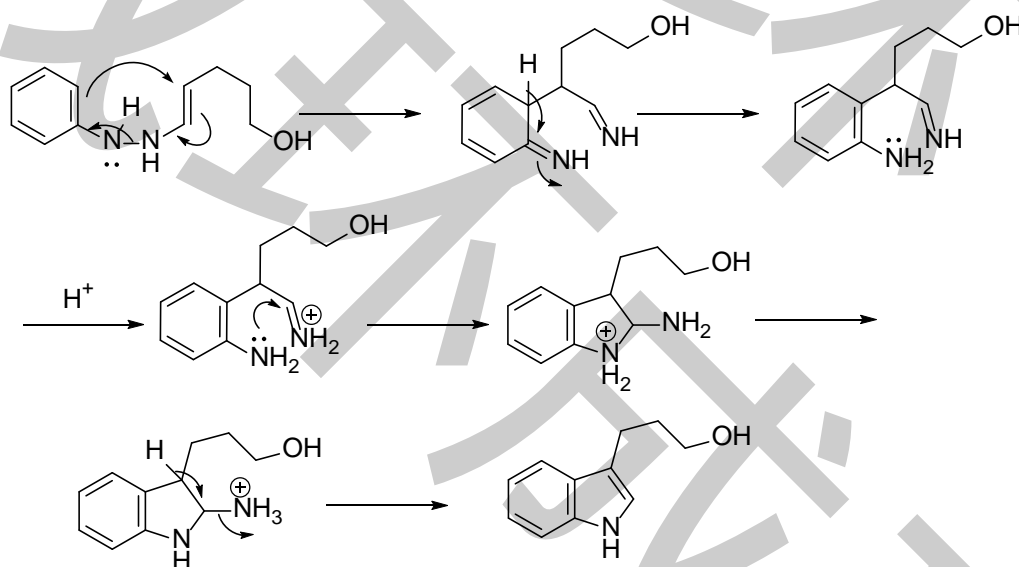
烯醇醚与质子反应，形成羰基正离子：



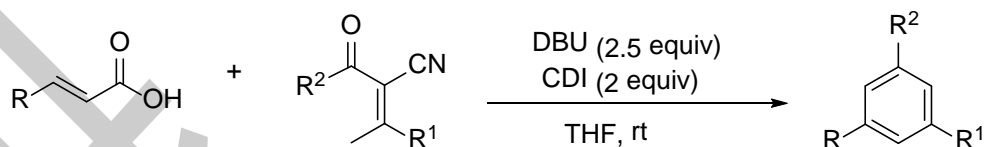
羰基正离子被苯肼中氮原子的孤对电子进攻(此时需要清楚两个氮原子的区别)：



接着分子内的亲核取代打开六氢吡喃环，形成亚胺正离子。亚胺正离子互变异构转化为烯胺。后续的过程与 Fischer 吡啶合成过程完全一致，[3,3]- σ 重排使氮氮键断裂，此后的过程读者们已经熟知了，不再赘述。

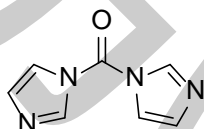


第 41 题 请为此反应提供合理的中间体：

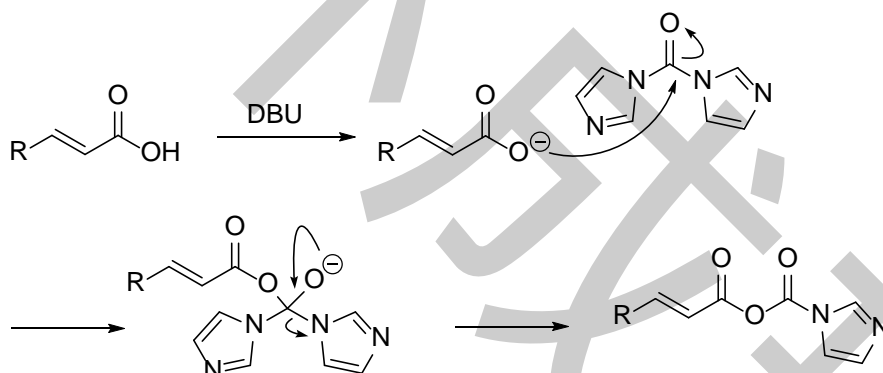


解答:

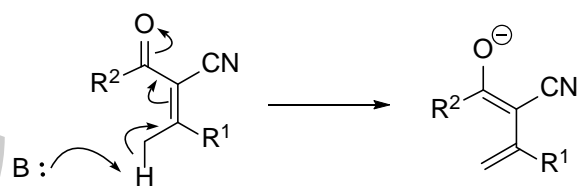
这两个底物看上去均是 α,β -不饱和羰基化合物，两者的碳碳双键均属于 Michael 加成反应的受体。从产物的结构分析，两者反应底物应该先进行分子间反应，接着发生分子内反应，失水后芳构化形成苯环。因此，需要从这两个底物中找到亲核的位点。此时与 R^1 处在同一个碳原子上的甲基为烯丙位甲基，并是两个吸电子基团取代的碳碳双键的烯丙位，这是一个很好的亲核位点。



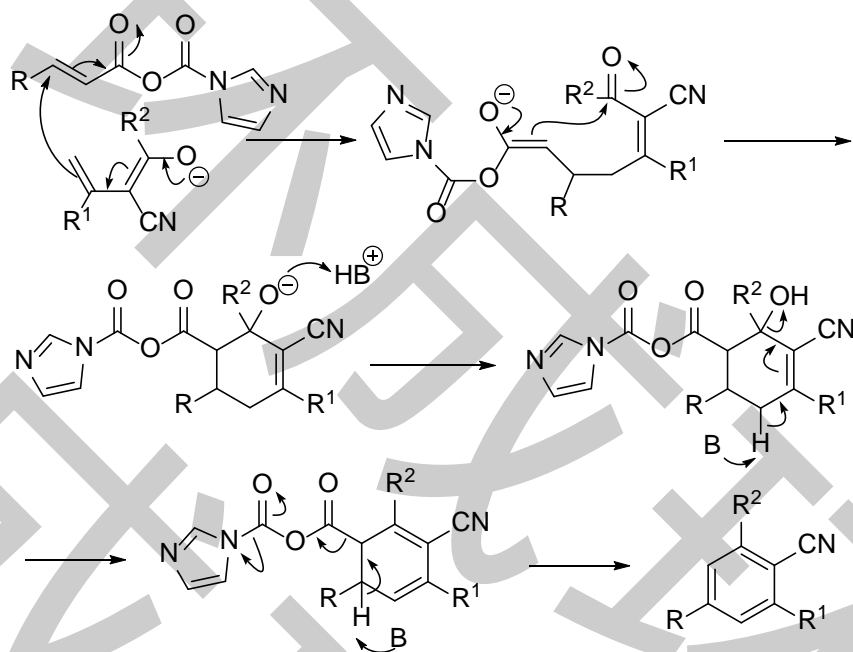
N,N-碳酰二咪唑 (*N,N*-carbonyldiimidazole, CDI) 是一个由于羧酸与醇或胺反应形成酯或酰胺的活化试剂。由于咪唑的芳香性，使得与羰基连接的氮原子孤对电子由于芳香性与羰基的共轭作用被削弱，此酰胺的碳氮键明显弱于常见的酰胺键。在反应中, CDI 也是用于活化羧基, 从而使与其共轭的碳碳双键更为亲电。因此, 首先羧酸与 CDI 反应:



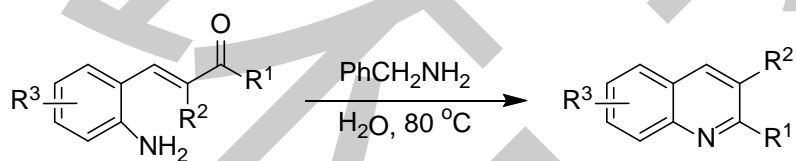
另一个底物的甲基上氢被 DBU 攫取转化为具有亲核能力的反应位点:



这两者之间发生 Michael 加成反应，接着串联羟醛缩合反应形成六元环，失水后形成 1,3-环己二烯，最后芳构化形成产物。



第 42 题 请为此反应提供合理的中间体：



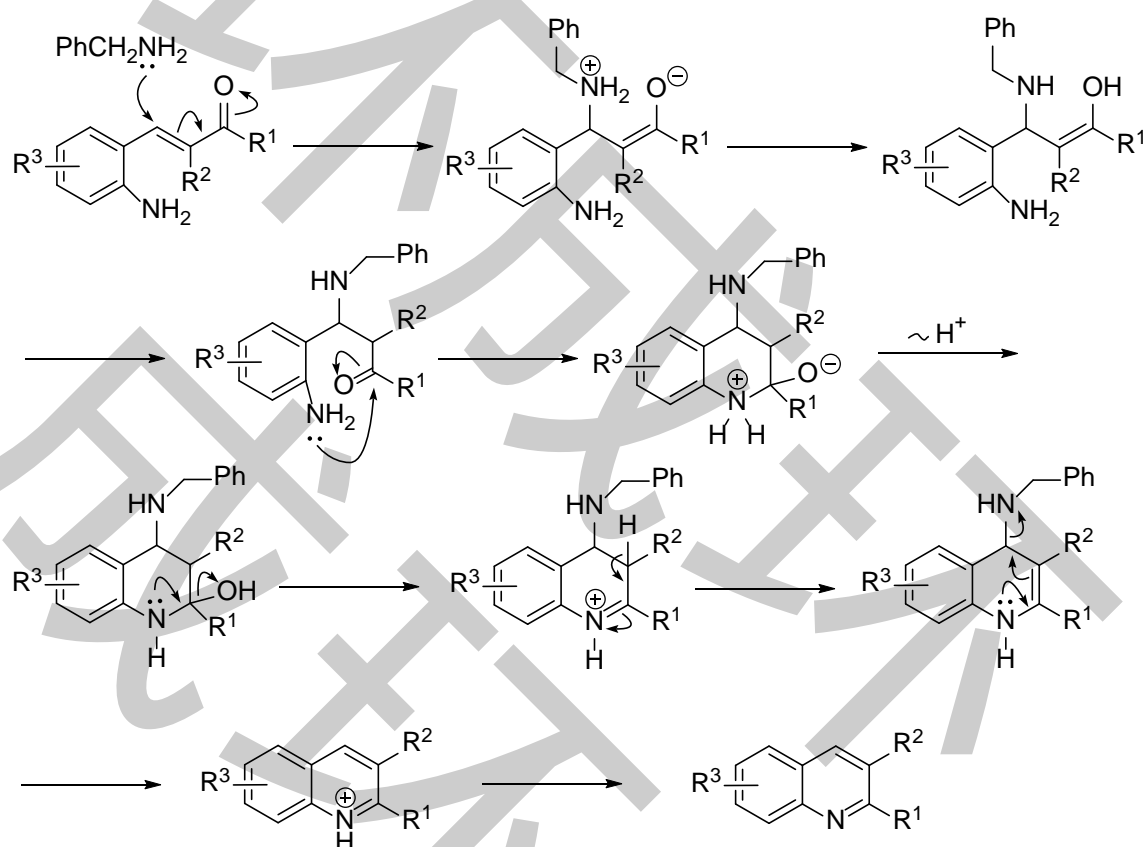
提示： R^3 表示在苯环上任意位置取代均可以。

解答：

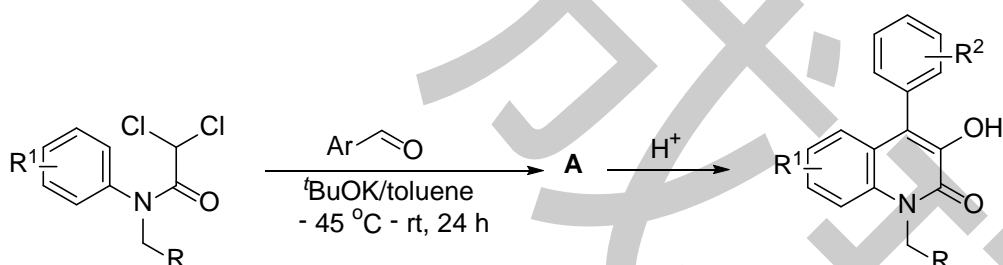
这个反应看上去非常简单，就是氨基与酮羰基失水形成亚胺。但是，在完成任何一个反应机理前，需要认真观测原料与产物之间的结构区别。在原料中，碳碳双键的取代基芳环与 R^2 处在顺式；而在产物中，这两者处在了反式，这个结果表明在反应过程中，碳碳双键的构型发生了转换。那么这个转换是如何实现的？碳

碳双键的构型转换通常在光照或加热下利用碘催化作用下进行的。而在这个反应中,并没有这些类似的条件。这就需要考虑反应体系中的另一个亲核试剂:苄胺。

苄胺与 α,β -不饱和酮发生 Michael 加成反应,碳碳双键转化为单键,此时 σ 键可以自由旋转,酮羰基与氨基反应形成亚胺,然后转化为烯胺,经过 E1cb 反应机理芳构化,苄胺作为离去基团离去。



第 43 题 请画出中间体 A 的结构式,并为这个转换过程提供合理的中间体:

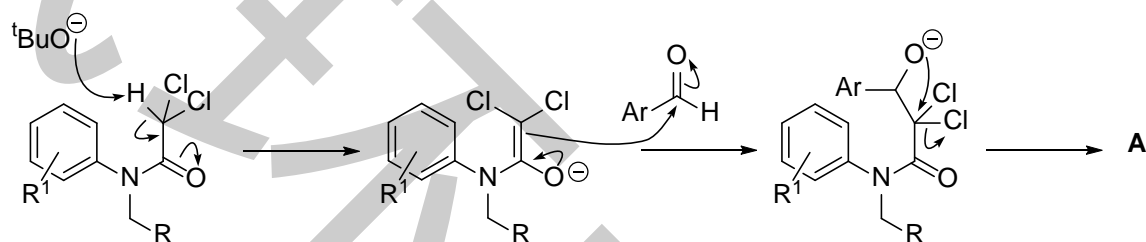


解答:

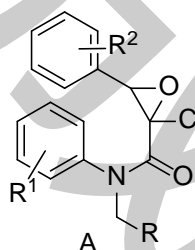
此转换的第一步反应是一个非常典型的 Daisen 反应。羰基的 α 位氢在三个吸电子

基团的作用下具有较强的酸性,但是还需要使用一些亲核能力很弱的或大空阻的碱(避免与氯发生亲核取代反应),如氨基钠或叔丁醇钾。具体过程如下:

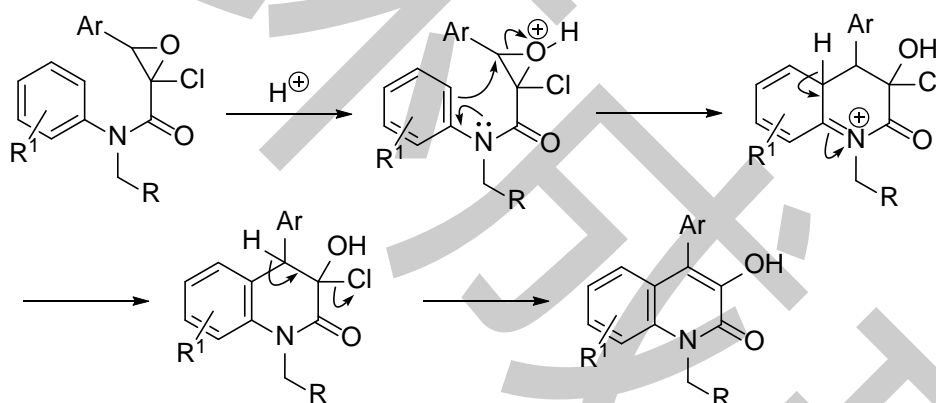
叔丁醇钾攫取酰胺 α -位的氢,转换为烯醇负离子,接着与芳香醛发生亲核加成反应,新形成的氧负离子进行分子内亲核取代反应形成环氧:



所以,化合物 **A** 的结构为:

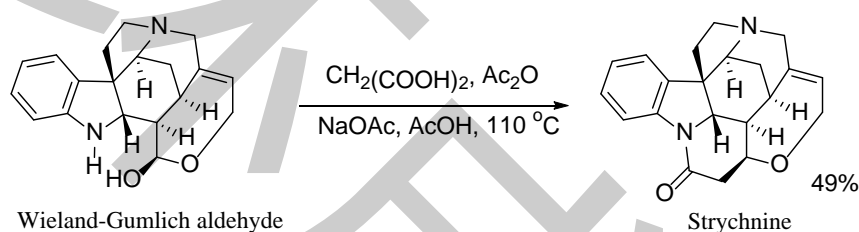


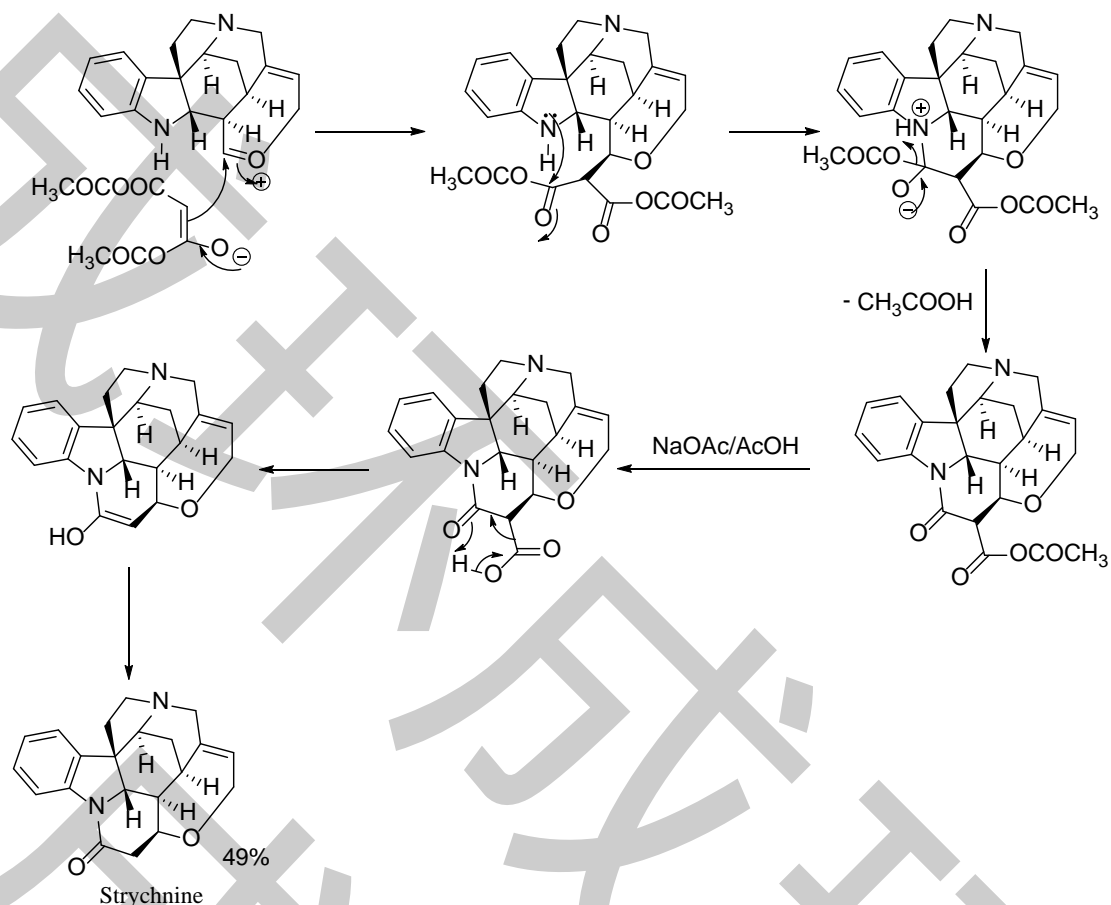
第二步反应是在酸性条件下进行,且是与苯环形成 C-C 键的反应。从结果分析,这是芳环的芳香亲电取代反应。环氧中氧原子被质子化,氨基的邻位对环氧正离子进行亲核取代,打开环氧三元环的同时形成了六元环,接着芳构化:



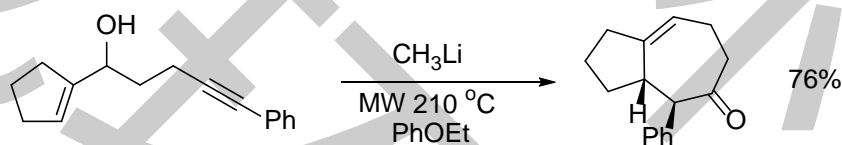
最后发生消除反应,形成共轭双键,转化为目标产物。在这个最后一步构建芳环的过程中,也可以考虑羟基氧亲核取代,氯负离子离去,形成羰基正离子,接着互变异构即可。

第 44 题 番木鳖碱 Strychnine，是从中药马钱子中分离的一种吲哚生物碱。在过去的 200 年中，有机化学家对此类化合物的研究做出了很多出色的工作。1947 年，Sir Robert Robinson 因其在马钱子碱和其他生物碱等方面的杰出工作荣获诺贝尔化学奖。以下是 1999 年 Bosch 在对映选择性合成番木鳖碱的最后一步，其原料为 Wieland-Gumlich 醛：





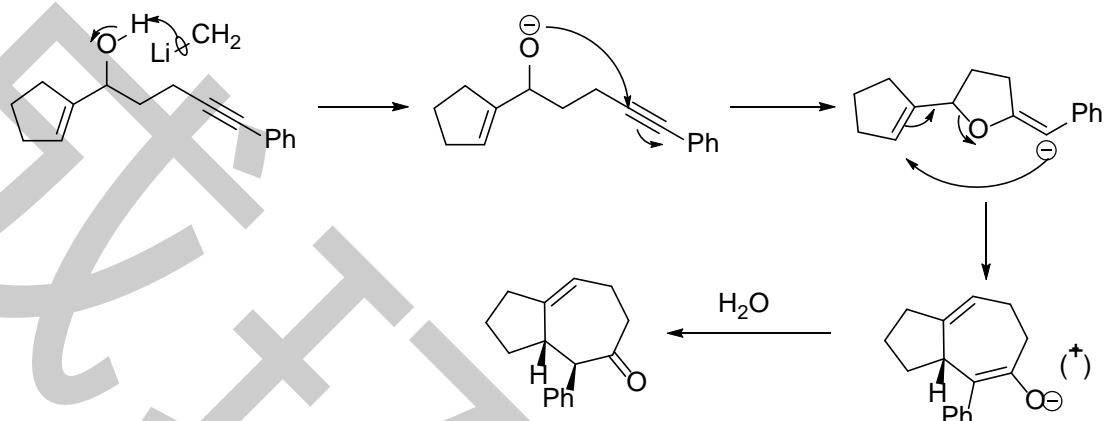
第 45 题 请为以下转换提供合理的中间体：



Et: 乙基; Ph: 苯基; MW: 微波

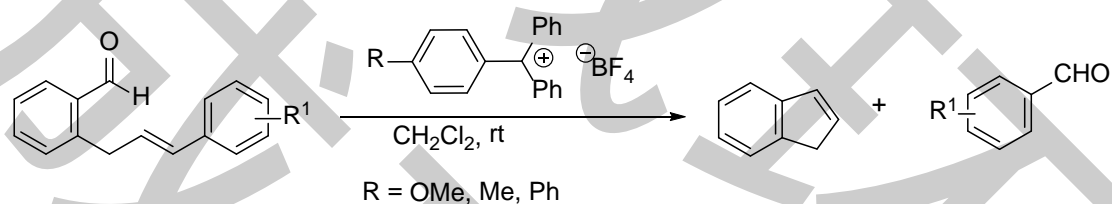
解答：

从结果分析,在这个体系中看上去的结果是炔烃和与烯烃反应形成五元环并七元环的骨架,同时氧原子发生了重排。由于在碱性条件下反应,体系中酸性最强的氢来自于羟基。因此,羟基在甲基锂作用下,形成氧负离子。由于氧最后要迁移到苯基的 β 位,因此应该是氧负离子对炔烃进行亲核加成,进攻的位点在苯基的 β 位,形成的烯基负离子与四氢呋喃环。



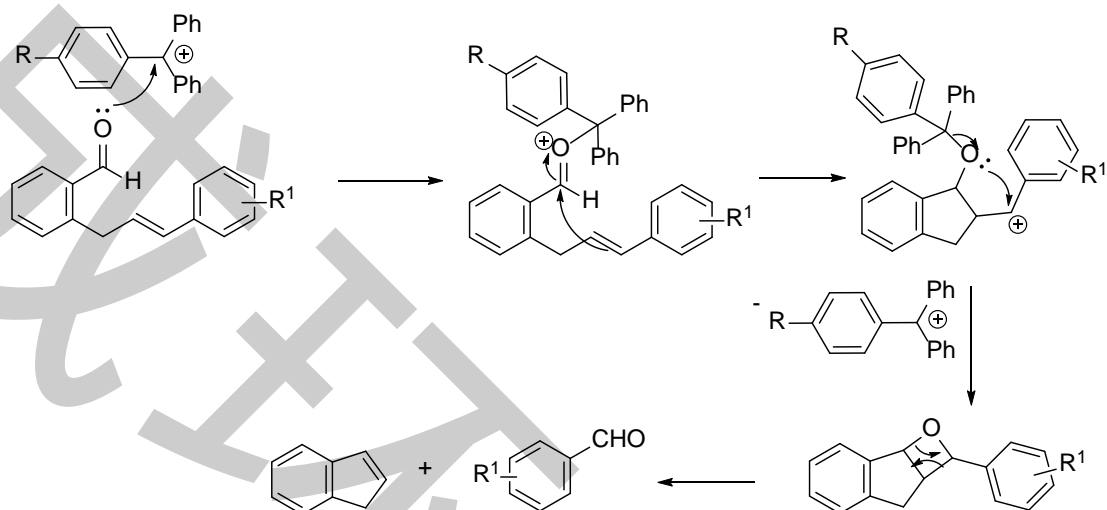
接下来的过程，可以认为是两种方式：一种是[3,3]- σ 重排，形成五元环并七元环骨架，另一种可以认为是烯基负离子进行 S_N2' 反应，切断 C-O 键。这两种反应的结果是一样的，均是形成烯醇负离子。水解后，转化为产物酮。

第 46 题 请为以下转换提供合理的中间体：



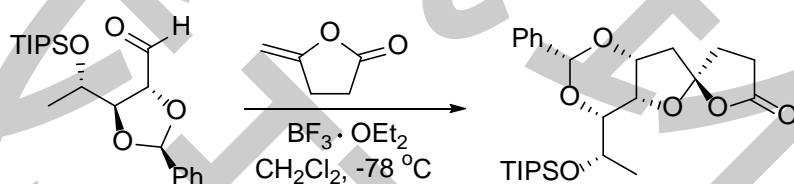
解答：

从结果分析，原料分子发生了碎片化反应，主要碎片化过程包括了碳碳双键和碳氧双键的断裂和移位，这个过程与常见的[2+2]反应的正反应与逆反应类似。但是，常见的碳氧双键与碳碳双键的[2+2]反应基本上是在光照条件下进行，而不是在题目中所示的 Lewis 酸催化下转化的。因此，这个反应首先应该是 Lewis 酸作用下的碳碳双键对羰基正离子的类似 ene 反应：



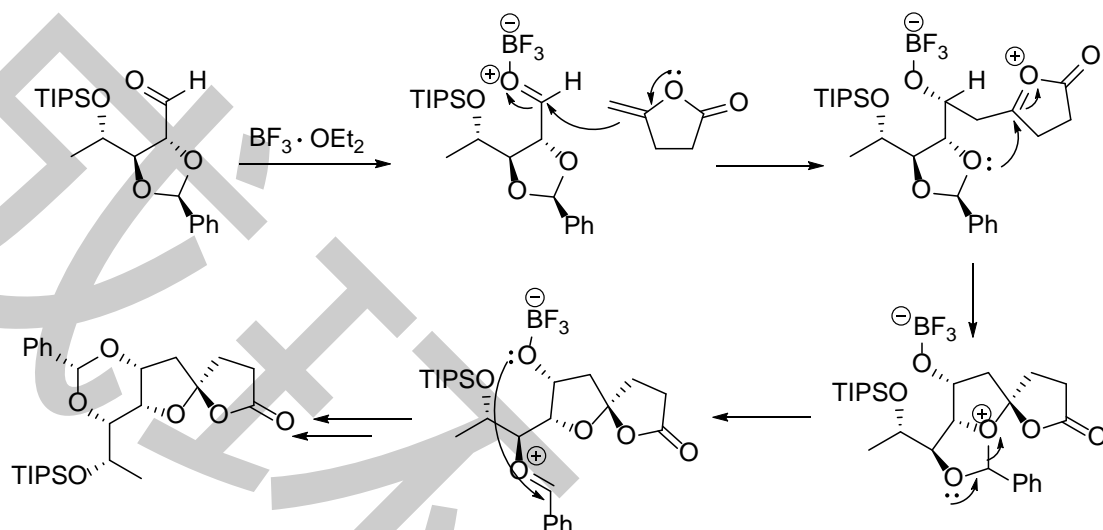
在碳碳双键对羰基正离子的亲核加成时，形成一个稳定的碳正离子。此时，可以考虑苯环上的各类不同电子效应的取代基对此反应速率和产率的影响；接下来，氧与碳正离子反应形成四元环，随后的碎片化反应转化为产物。

第 47 题 请为以下转换提供合理的中间体：

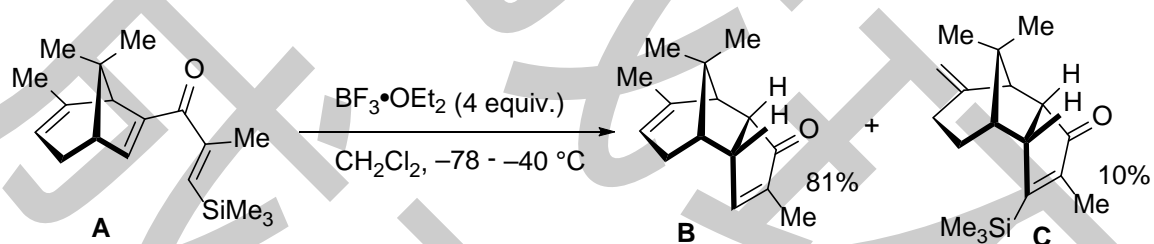


解答：

在这个问题的思考过程中，一定需要注意原料中的缩醛五元环转化为产物的缩醛六元环，与连接保护剂 TIPSO 的碳原子相邻的羟基在转换过程没有发生任何变化，新形成的六元环缩醛的羟基应该来源于原料中甲酰基被加成后转化的羟基，因此亲核基团来自内酯中的烯醇醚。因此，原料中的甲酰基被 Lewis 酸活化，接着被烯醇醚亲核加成(此时，请注意加成过程中的立体化学和新形成羟基的构型)；烯醇醚转化为羰基正离子，此羰基正离子恰好被缩醛的氧通过五元环过渡态亲核加成，形成螺环，接下来五元环缩醛开环，形成新的羰基正离子，被另一个氧进攻形成六元环的缩醛，水解后转化为产物(此处没有画出水解前的正离子中间体)。



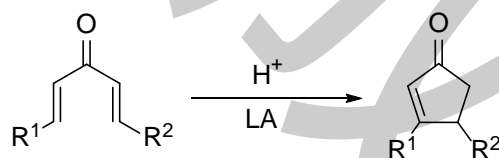
第 48 题 Nazarov 反应是合成多取代环戊烯酮的重要反应之一。下列反应除了得到了预想的产物 **B** 之外，还分离得到了少量的化合物 **C**。



请为此转换提供合理的可能机理。（请注意过渡态/中间体的立体化学）。

解答：

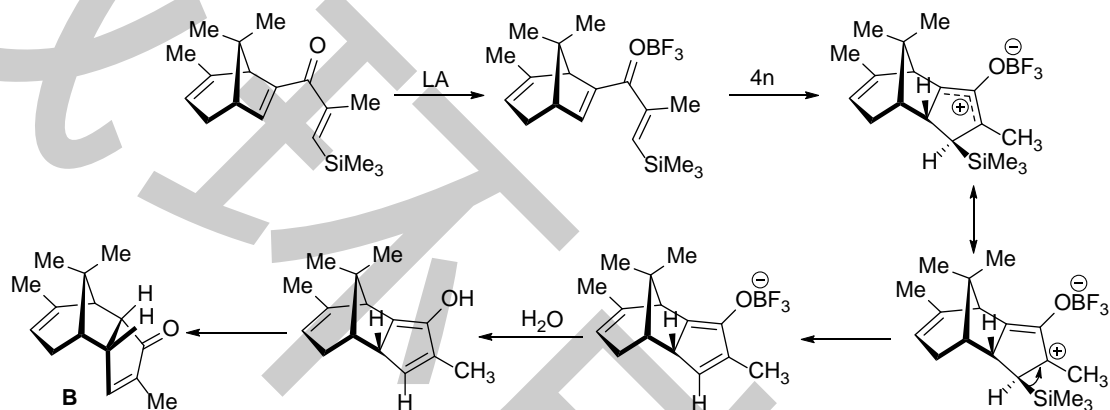
Nazarov 反应是二乙烯基酮类化合物在质子酸或路易斯酸作用下重排为环戊烯酮衍生物的一类有机化学反应。反应的关键步骤是一个五原子 $4n\pi$ 体系在加热情况下的电环化顺旋关环反应：



结合这个基本反应，可以看到从原料到产物的转化过程中，除了并环的两个氢处于顺式外，由于上方空阻的原因新形成的五元环朝下；此外，还有需要注意的：

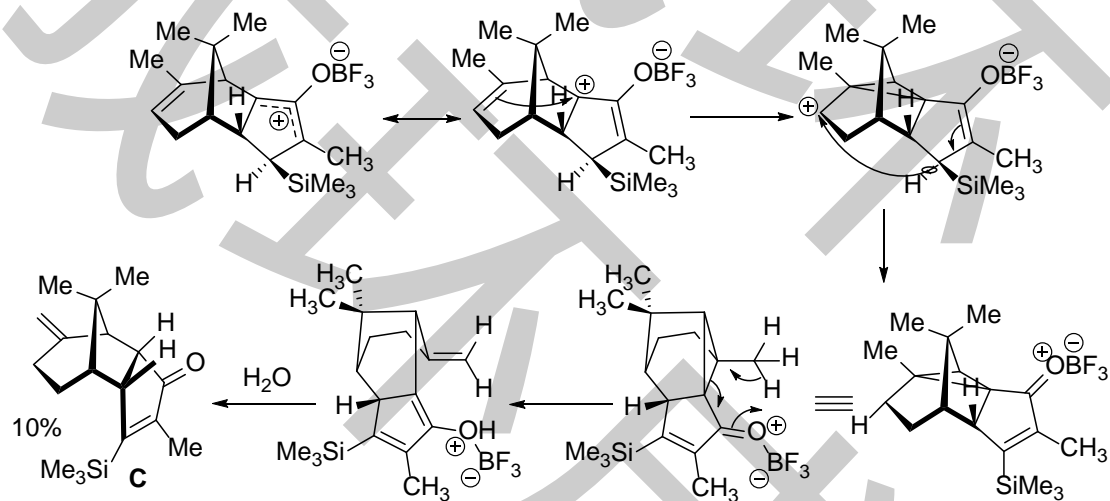
化合物 **B** 中已经没有了三甲基硅基；化合物 **C** 中七元环的双键发生了移位，结合 Nazarov 反应机理此类移位必定与碳正离子有关。

首先，转化为化合物 **B** 的过程为：



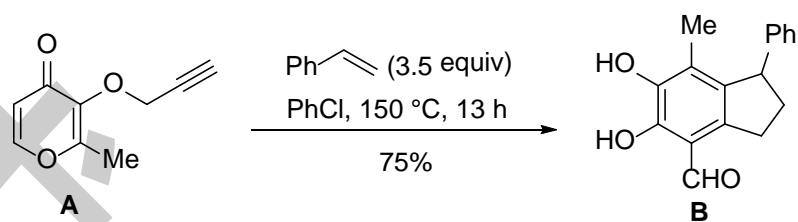
由于三甲基硅基的 β 位效应，使得在甲基取代的位置形成碳正离子成为了一个主要过程，接着失去三甲基硅基形成碳碳双键。

那么，转化为化合物 **C** 的过程应该在羰基的另一个 α 位形成碳正离子：



在这个过程中的氢转移主要依赖于分子的空间构型。

第 49 题 多取代的水杨醛类化合物及其衍生物具有许多重要的生物活性。最近报道了一种利用 4-吡喃酮 **A** 和苯乙烯合成多取代的水杨醛的方法。



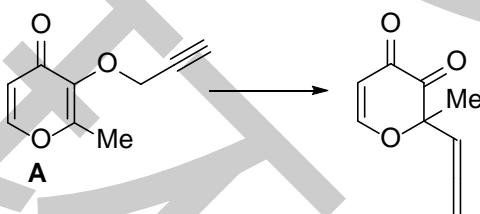
A) 请为此转换提供合理的可能机理。

B) 为什么使用过量的苯乙烯?

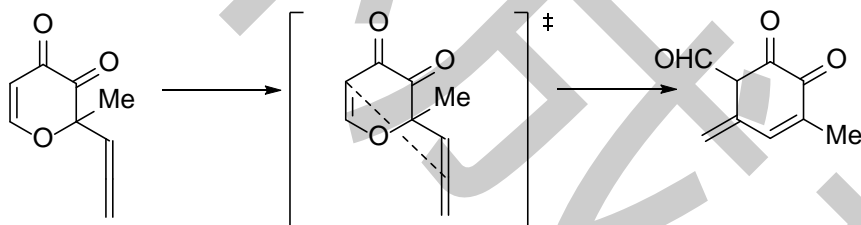
解答:

从化合物 **B** 的结构分析, 取代基苯基 Ph 来自有苯乙烯, 与苯环并环的五元环中两个碳原子来自于苯乙烯, 那么化合物 **B** 中其余八个碳原子全部来自于原料化合物 **A**。此外, 苯环上含有氧原子的三个取代基表明化合物 **A** 中的烯醇醚键肯定需要断裂。从反应条件分析, 没有任何酸或碱参与的烯醇醚键更应该来自 Claisen 重排反应 ([3,3]- σ 重排):

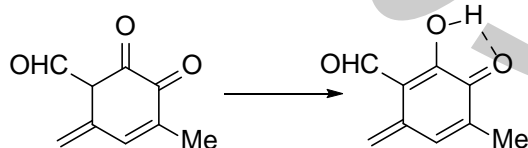
第一次, 这是烯醇醚与炔丙基间的[3,3]- σ 重排, 转化为酮和丙二烯两种官能团:



接着, 另一个烯醇醚与丙二烯进行[3,3]- σ 重排:

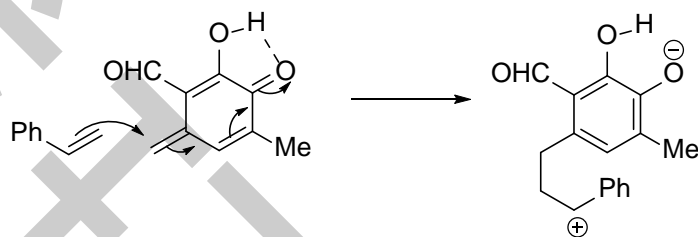


此产物可以通过互变异构形成醌式结构:



此醌式结构具有更大的共轭体系，形成的烯醇与酮羰基还具有分子内的氢键作用。

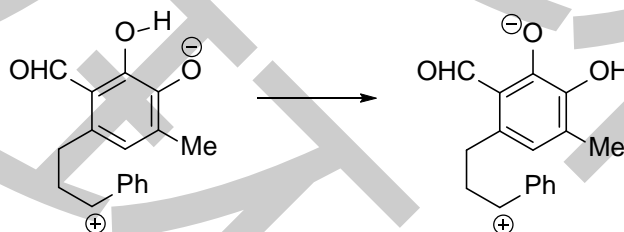
接下来，苯乙烯对此醌式化合物进行 1,6-共轭加成：



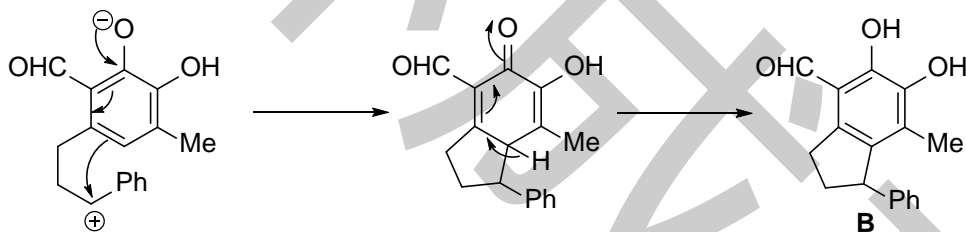
由于苯乙烯不是一个好的亲核试剂，与苯基共轭的乙烯基不是一个好的亲核基团。

为了保证此共轭加成顺利进行，加入大量的苯乙烯有利于反应向正方向的顺利进行，这样我们就回答了第二个问题。

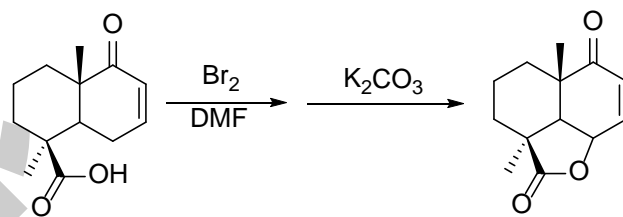
经过此共轭加成后，新形成的苯环由于羟基和氧负离子的取代是一个富电子体系，可以与苄基正离子进行傅克烷基化反应。但是，我们需要注意，傅克反应的位点处在共轭加成反应后所形成的氧负离子的间位，另一个酚羟基的对位；因此，为了使傅克反应的顺利进行，这两个位点需要进行质子交换：



傅克反应才能继续进行，接着互变异构转化为目标产物：

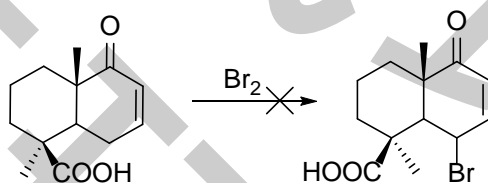


第 50 题 请为以下转换提供合理的中间体：



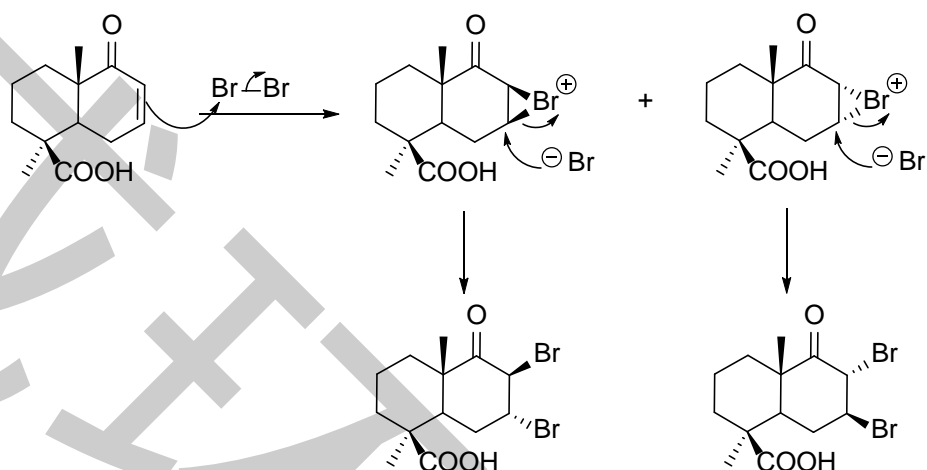
解答:

从反应的结果分析, 这个过程看似非常简单, 就是羧酸与烯烃的 α 位连接形成了酯。但是, 我们需要清楚的是烯烃的 α 位通常为亲核位点, 而在碱性条件下, 羧酸转化为羧酸根负离子, 也是亲核基团。因此, 在碱性条件下, 这两个位点是不可能直接连接形成酯基。因此, 我们需要考虑将烯烃的 α 位转化为亲电位点, 也就是在前一步反应中将此位点进行溴化反应。那么, 在有机化学的学习过程中, 烯丙位的溴化反应常利用自由基反应; 即在光照条件下或自由基引发剂作用下与 Br_2 反应或与 NBS 反应:

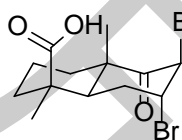


而在第一步反应所提供的反应条件显然不适合自由基反应, 更应该是在强极性溶剂中的烯烃亲电加成反应。因此, 我们需要考虑的是如何在烯烃被加成后, 在碱性条件下的第二步反应如何将反应位点转化为亲电位点:

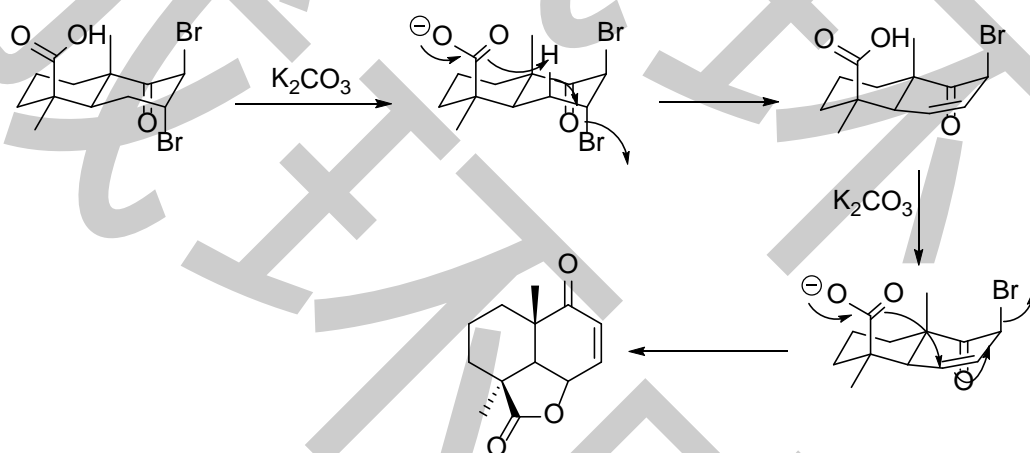
第一步反应:



从第二步反应形成 γ -内酯分析，这两个六元环应该是反式的：



在碱性条件下发生消除反应，其立体化学的要求必须是反式消除，而两个溴处在反式的位置，消除反应只能按以下方式进行：



在此过程中，在碱性作用下羧酸根负离子通过分子内的反应攫取直立键的氢，接着反式消除形成碳碳双键，接着通过 S_N2' 反应形成内酯。此时，立体化学的要求是离去基团溴必须处在与羧基处在顺式位置。那么，我们思考一下，在溴对碳碳双键的加成过程中，我们画出了两个产物，显然另一个产物无法进行后续的 S_N2' 反应。那么，在溴化过程中，两个产物哪一个是主要产物？第二，你估计这个反应的产率大致为多少？