

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

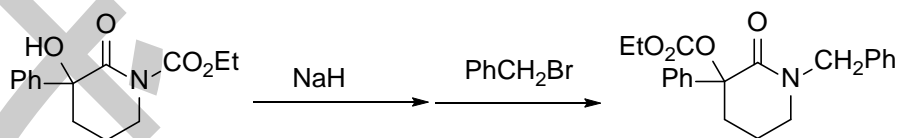
2020 年春

第三卷
有机反应机理中级
参考答案

特别说明

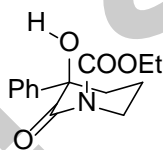
所有参考答案均是我个人对这些反应过程的理解，不是标准答案。如有任何谬误，均属我学问不够，还需学习。此外，这份参考答案仅供竞赛学习的老师和同学之用，未经允许请勿外传和出版。

第1题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

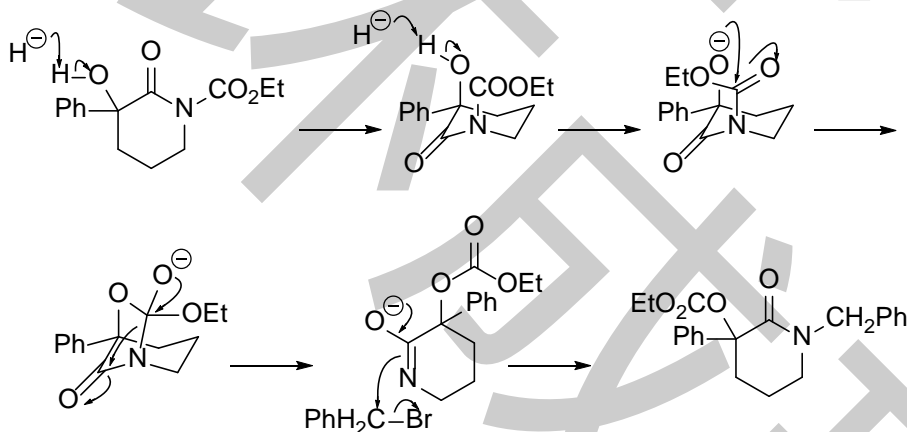


解答：

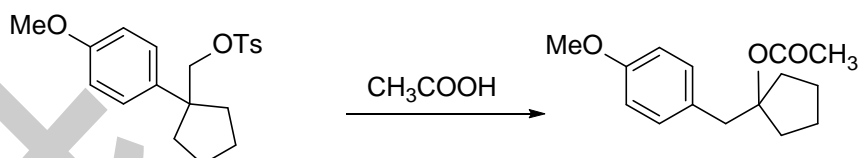
从反应结果分析，这个反应实际上是关于酰基迁移的，乙氧酰基从原先连接在氮原子上转移到了羟基氧原子上。羰基是亲电的，而且最终的结果氮与苄基相连，苄基也是亲电的，那么氮原子应该与苄基溴进行了亲核取代反应。因此，这个反应首先是羟基在 NaH 作用下转化为氧负离子，氧负离子对乙氧酰基进行亲核加成消除反应，乙氧酰基转移至羟基氧上，类似于 1,4-迁移。这个过程相当于邻基参与的反应，但是关键在于这两个基团处在六元环的 C1 和 C3 位，并能在空间上处在顺势的位置，以便顺利通过加成反应形成桥环体系：



综上所述，这个转换的过程为：

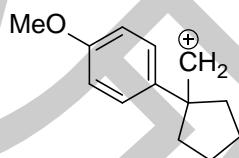


第2题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

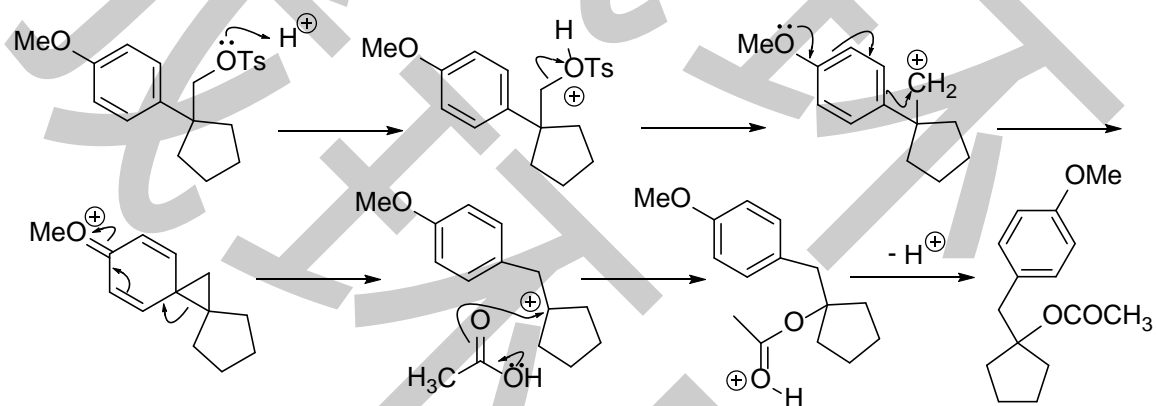


解答:

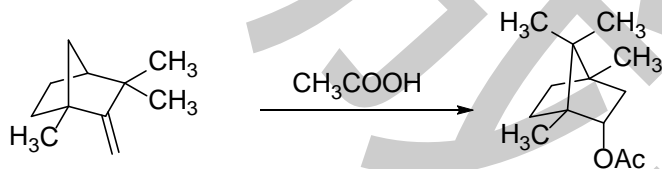
这个反应的结果是苯环和五元环之间多了一个亚甲基。从最终五元环连接乙酰氧基分析，这个位点应该形成碳正离子后，再与醋酸根负离子结合转化酯。因此，这是一个苯环 1,2-迁移的反应。首先，在酸性条件下，磺酸作为离去基团离去，形成一级碳正离子：



接着与富电子苯环进行傅克烷基化反应，形成六元环螺三元环体系正离子中间体，芳构化为形成三级碳正离子，最后于乙酸根负离子结合转换为产物：

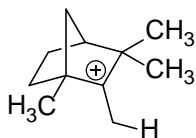


第 3 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

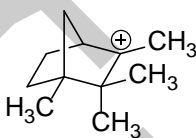


解答:

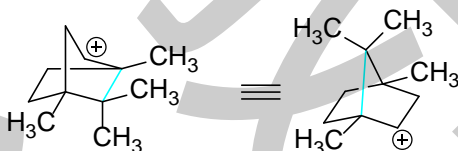
这个起始原料分子中只有一个官能团，碳碳双键，在酸性条件下，这个双键被质子化，形成三级碳正离子中间体：



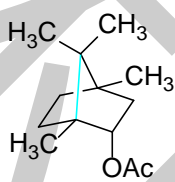
对此中间体的结构进行分析,这个桥环上沿着桥头碳原子取代基的排布顺序为甲基、甲基、二个甲基;而在产物中,二个甲基取代的碳原子处在了中间,这表明甲基发生了1,2-迁移,形成另一个三级碳正离子:



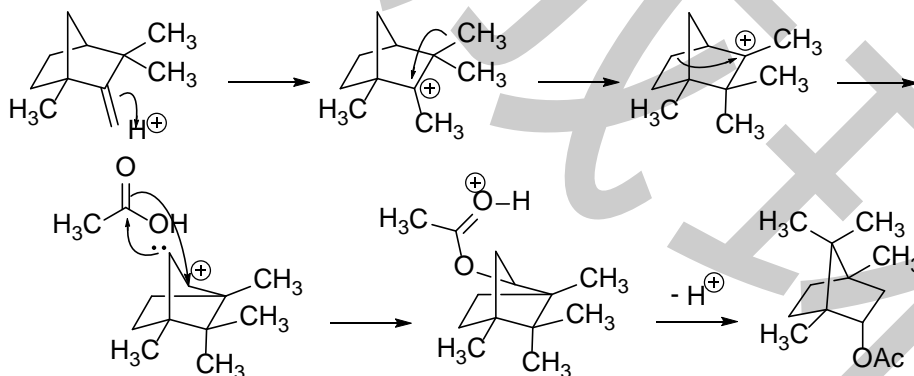
接着,产物中两个甲基均连接在桥头碳原子,为了实现这个目标,需要再一次的1,2-烷基迁移:



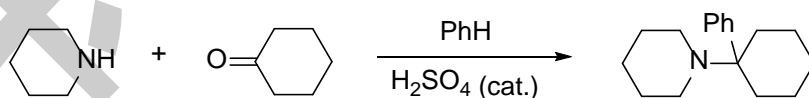
现在,需要关注的是乙酰氧基的立体化学问题,当烷基进行1,2-迁移过程中,乙酰氧基负离子进入的方向是此断裂 σ 键的反键轨道,其方向必定与蓝色标识的键处在反式,那必定与甲基处在顺式的位置:



因此,结合以上分析,这个转换过程如下:



第4题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

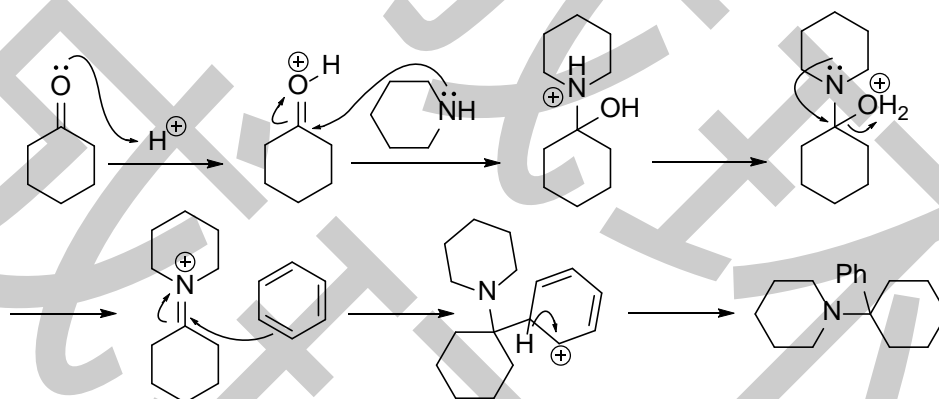


解答：

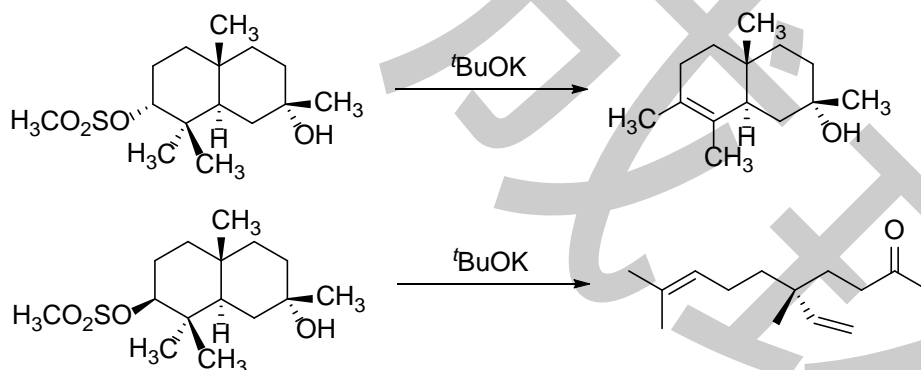
这个反应应该是芳香亲电取代反应，需要一个亲电性的基团与苯环反应，这个基团应该为：



因此，二级胺在酸性条件下与酮羰基反应失水形成亚胺正离子，然后再与苯进行芳香亲电取代反应：

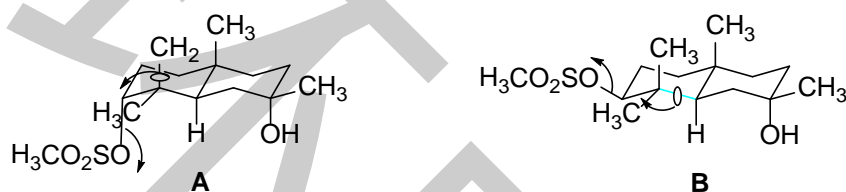


第5题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头，并解释两反应不同结果的原因：

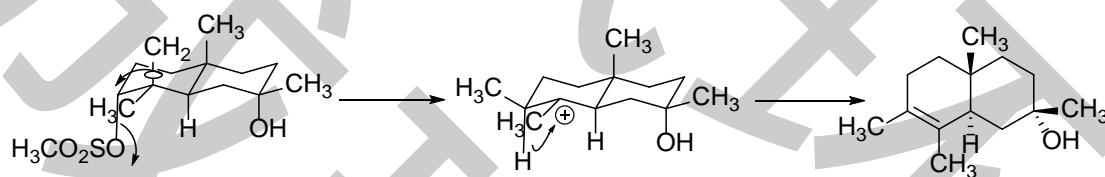


解答：

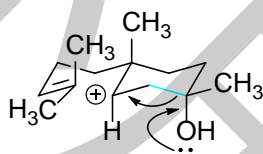
对于这个问题的解决需要从分子的立体结构去分析,这个对比表明了有机分子的立体结构对于准确理解有机反应过程是非常重要的。在这两个分子中,甲磺酰氧基是很好的离去基团。从分子的平面结构分析,分子中始终有甲基处在离去的甲磺酰氧基的反位,因此,两个分子反应结果应该是一样的。但是,从立体结构分析,就是完全不一样:



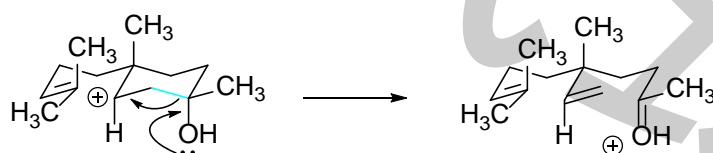
结合立体电子效应分析,对于分子 **A** 而言,当甲磺酰氧基离去时,处在直立键上的甲基始终处在其反位(也是与离去基团的反键轨道平行),因此甲基随时可以迁移:



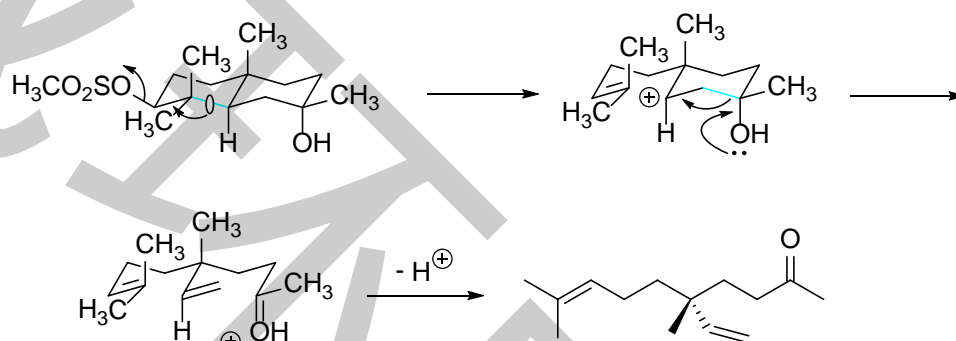
对于分子 **B** 而言,当甲磺酰氧基离去时,处在其反式位置的为六元环上的那根 σ 键,而不是处在平伏键的甲基。假定这根 σ 键断裂后形成一个碳正离子中间体:



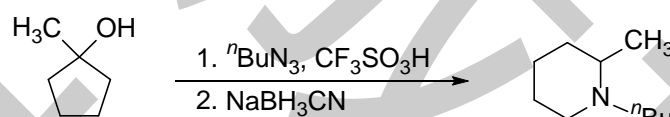
那么,与断裂的那根 σ 键处在反式的 σ 键断裂(蓝色标记的)可以形成一个最为稳定的碳正离子(此碳正离子与氧原子相连)。



接着会过来考虑反应条件，这是一个在强碱条件下的类似碳正离子重排反应，因此，在分子 **B** 的重排中，醇先与叔丁醇钾反应形成烷基氧负离子，进一步增加了氧的给电子能力，使最后一根碳碳 σ 键的断裂更易进行：

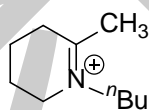


第 6 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

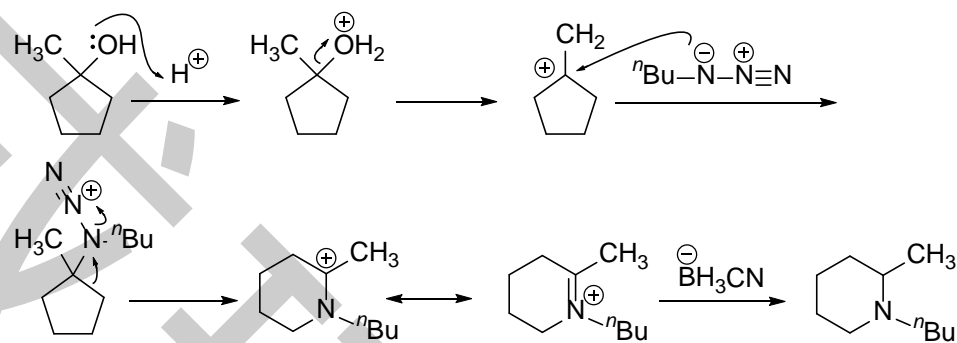


解答：

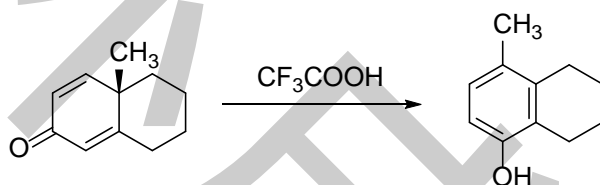
采用倒推的方式分析这个转换过程。第二步是一个还原反应，应该是亚胺正离子被 NaBH_3CN 还原为三级胺。因此，第一步是一个重排反应，这个反应使五元环扩环成六元环并生成亚胺正离子中间体：



那么，这个亚胺正离子中间体又是如何转换过来的？这是一个在酸性条件下进行正离子引发的 1,2-重排。原料为三级醇，在酸性条件下很容易转化为三级碳正离子，接着被烷基叠氮进攻。考虑到烷基叠氮有两个亲核位点，需要判断哪个位点与碳正离子连接，从产物结构分析，应该是与正丁基相连的氮原子与碳正离子连接，然后失去氮气，引发了重排：

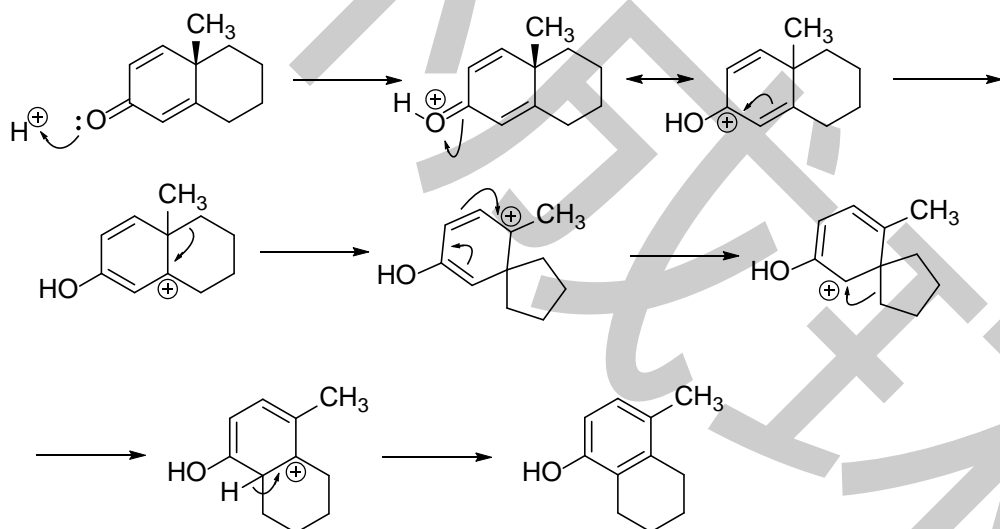


第7题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

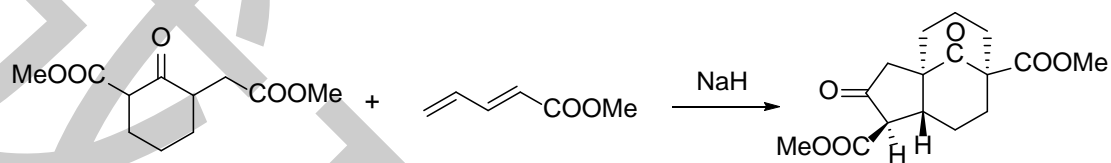


解答：

这是碳正离子的连续 1,2-重排的反应。以氧原子为定位点，可以发现甲基最终还是在氧原子的对位，并没有发生迁移。在前面类似的重排反应中，讨论过甲基的迁移；而在这个反应中甲基又不迁移。这会是读者很困惑，哪个基团优先迁移。实际上，在重排的反应中，一定要根据产物的结构去分析其转换过程，而不是简单记住哪个优先。厘清这个问题后，其重排的过程相对就比较简单了。羰基优先被质子化，双键移位后，形成三级碳正离子，从而引发了后续的重排过程：

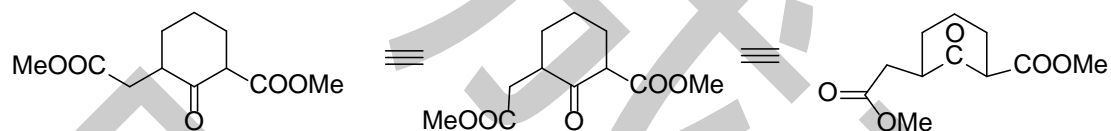


第8题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



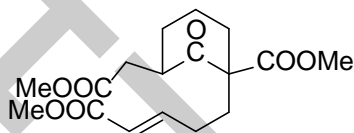
解答：

这个反应应该是在碱性条件下共轭加成与羟醛缩合反应结合的串联反应。当看到这个产物的结构时，首先应该分析产物中的两个六元环究竟哪一个来自原料。现在将原料的结构旋转180度：

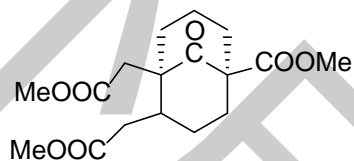


这些看上去就简单多了，环己酮的两个 α 位发生两次的共轭加成。

第一次共轭加成产物：

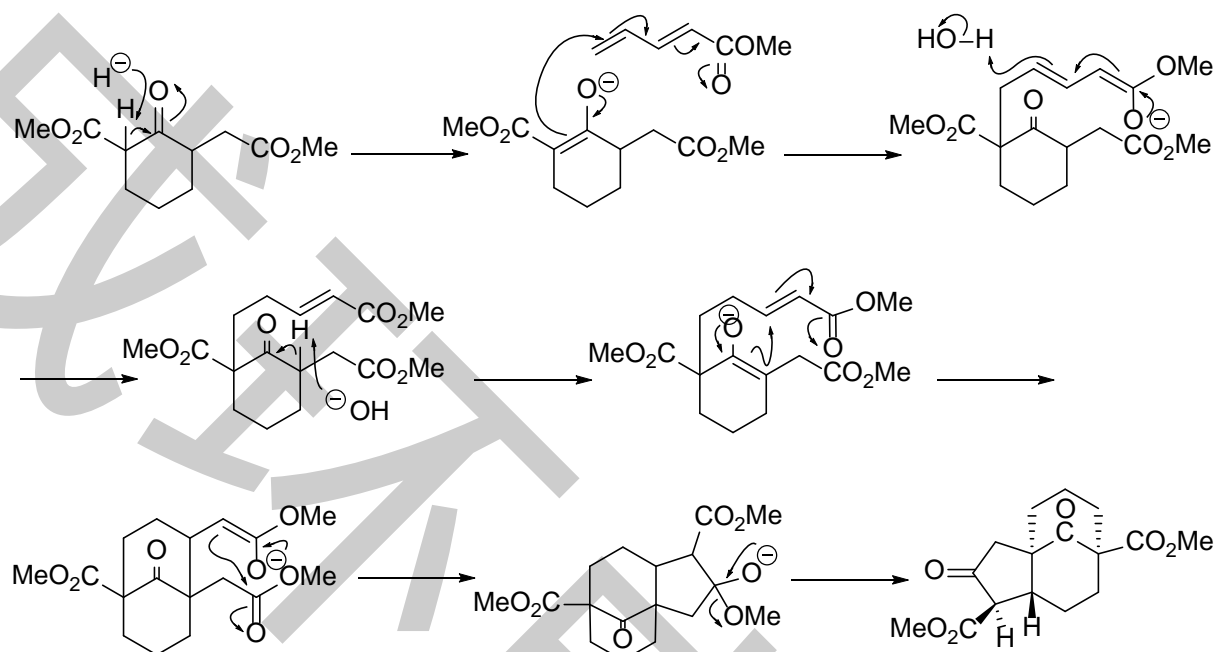


第二次共轭加成产物：

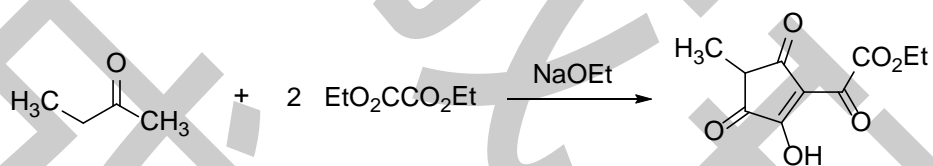


最后交叉酯缩合就转化为产物。在底物中，两个酯基均有 α -氢，可能还有另一个与目标产物不一样的产物。

结合以上分析，这个反应的转换过程为：

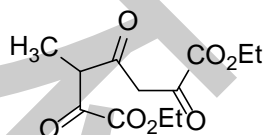


第9题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



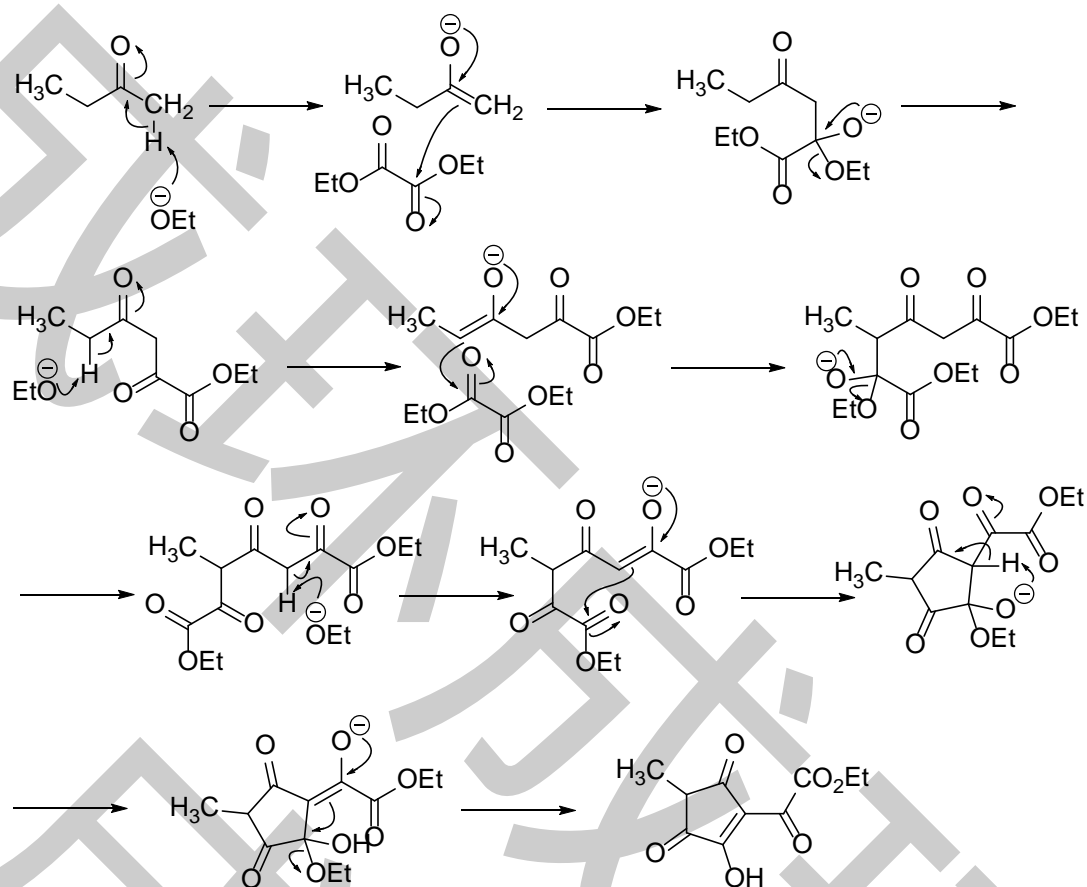
解答：

这个反应非常简单，丁酮的两个 α 位分别与草酸二乙酯发生酮酯缩合反应：

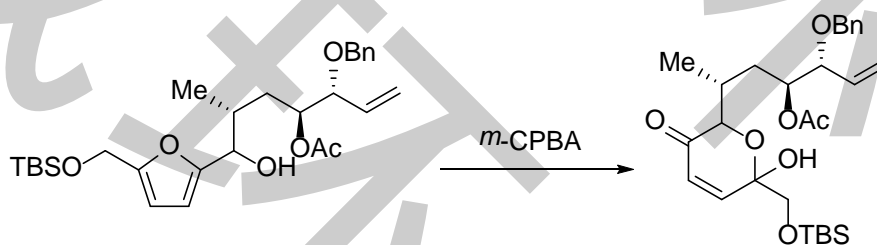


然后，再发生一次酮酯缩合反应。

因此，整个转换过程为：

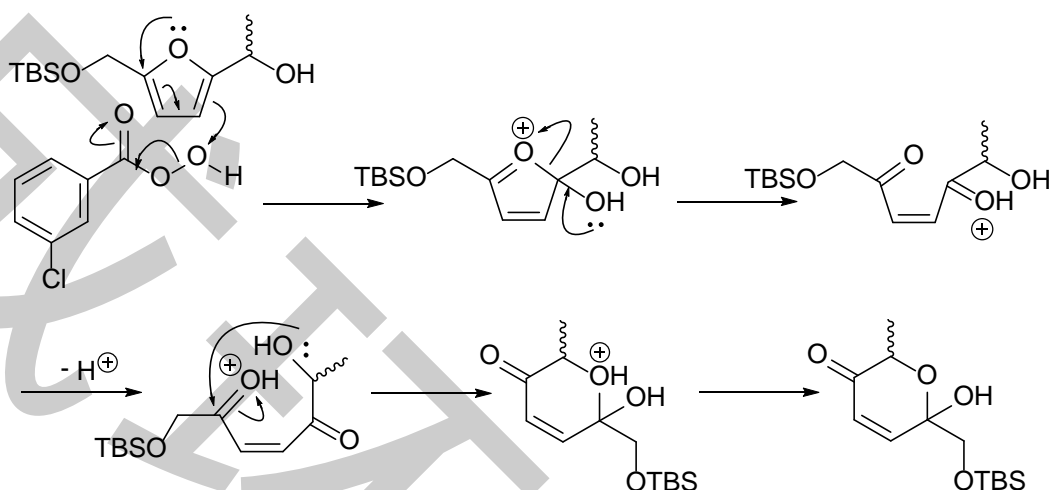


第10题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

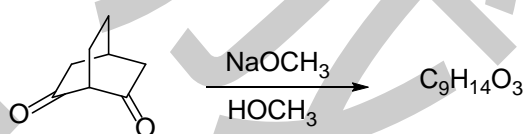


解答：

产物的结构含有一个半缩酮官能团。通常情况下，呋喃在酸性条件下开环转化为1,4-二羰基化合物，与之相比，产物多了一个碳碳双键，这个应该是 *m*-CPBA 氧化的结果。呋喃是一个富电子的五元环系，其最容易被氧化的位点是呋喃环的 α 位：

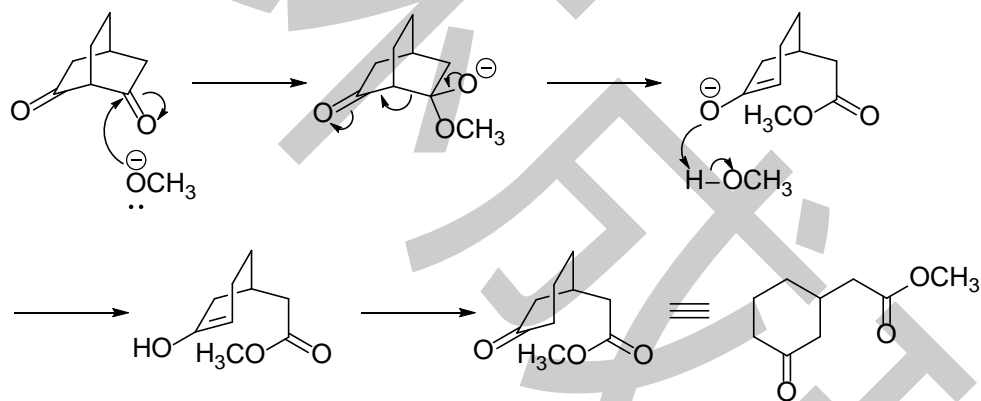


第 11 题 请画出产物的结构简式，并为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



解答：

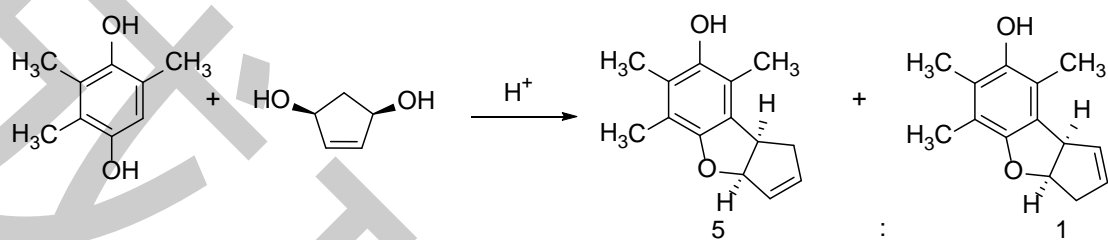
原料二酮的分子式为 $C_8H_{10}O_2$ ，产物的分子式与原料相比正好多了一分子甲醇。甲氧基负离子是强的亲核基团，而原料中的两个酮羰基也是原料中仅有的亲电位点。因此，反应的起点就是甲氧基负离子进攻酮羰基：



这是一个酮酯缩合反应的逆反应。

第 12 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头，

并解释其选择性：

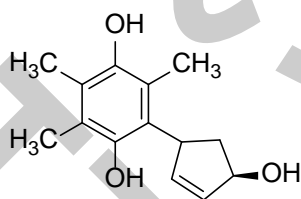


解答：

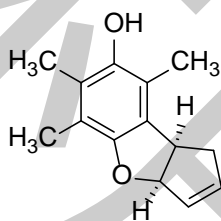
苯环参与反应的两个位点为酚羟基和酚羟基的邻位，这两个位点均是亲核的位点；

那么，另一个原料二醇需要提供二个亲电的位点。可以考虑以下两种方式：

第一种方式：首先进行酚羟基邻位的傅克烷基化反应，再醚化关环。考虑到产物中没有羟基，因此醇羟基连接的两个位点均参与了反应；但是由于这两个羟基醇在间位，而并环的两个位点相邻的，因此其中一个反应应该是 S_N2' 类亲核取代反应。傅克反应后的产物为：

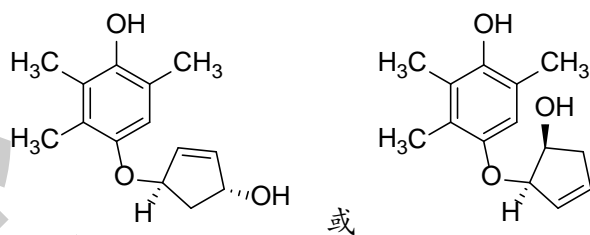


然后在酸性条件下进行酚羟基对烯丙基醇的 S_N2' 类亲核取代反应：

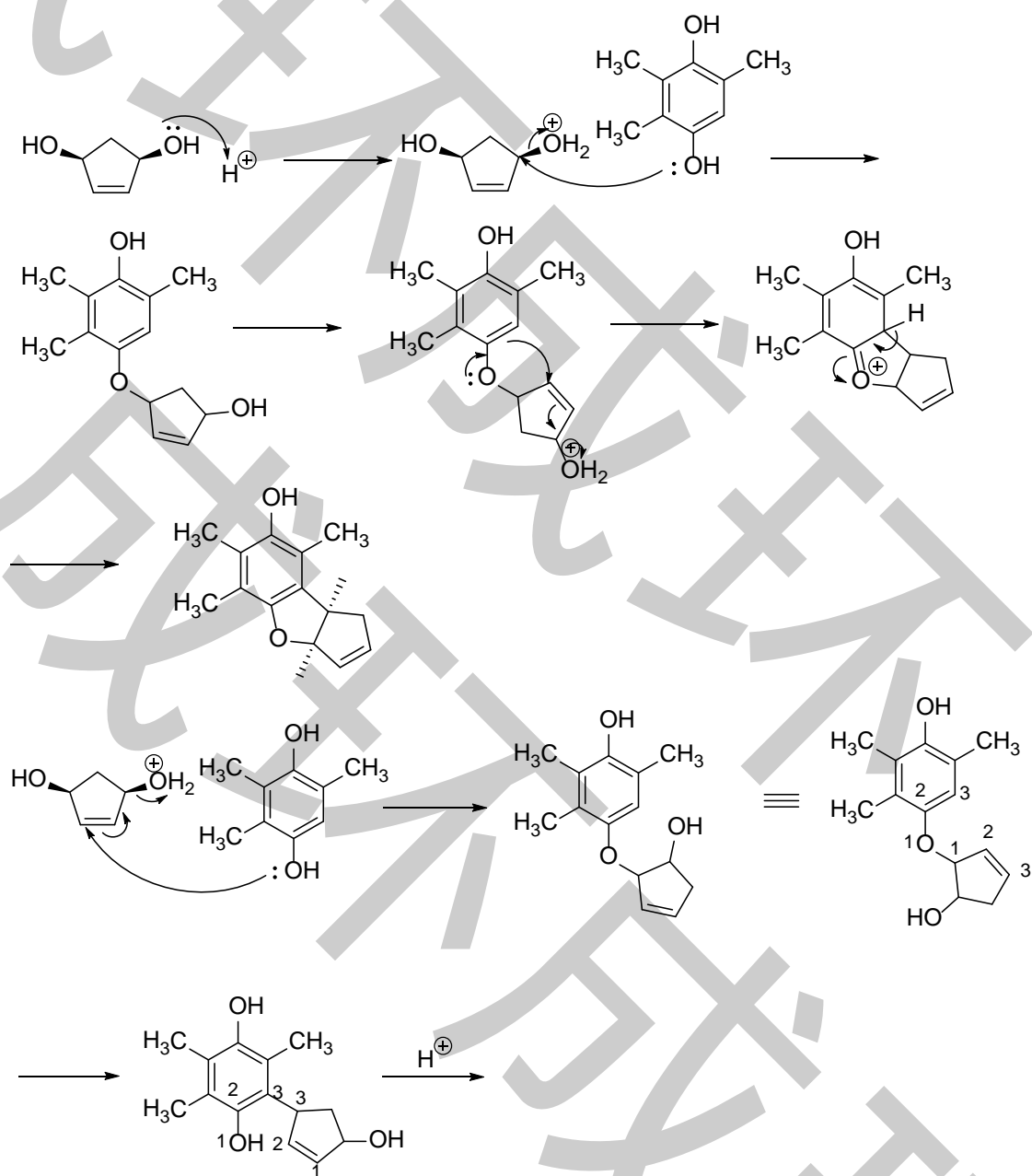


但是按照这种方式，无法得到第二个产物。需要考虑第二种方式。

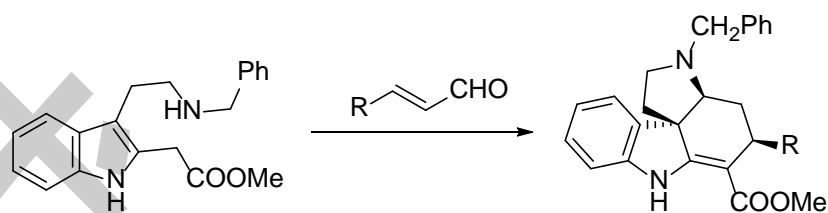
第二种方式：先进行醚化反应。醚化反应也有两种：一是在酸性条件下酚羟基对二级醇的亲核取代；另一种反应酚羟基对烯丙基醇的 S_N2' 类亲核取代反应。这两种方式的产物分别为：



依据以上分析，这个转换过程为：

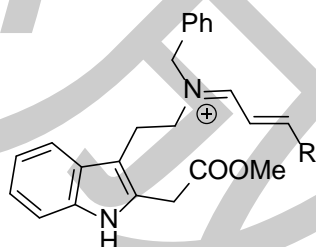


第 13 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

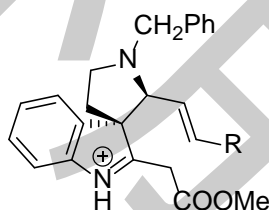


解答:

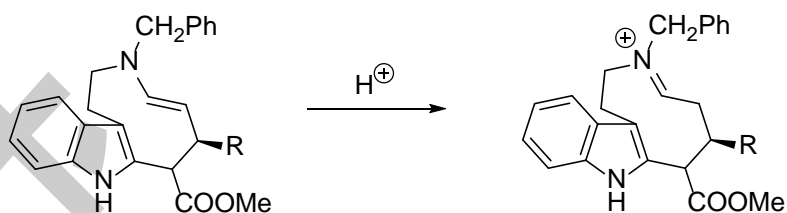
在这个转换中, 尽管形成了一个比较复杂得多环体系, 但是第一个反应应该是简单的二级氨基与甲酰基形成亚胺正离子中间体 (可能读者认为这个反应应该在酸性条件下进行的, 肯定是需要 Lewis 酸或质子酸催化下进行的):



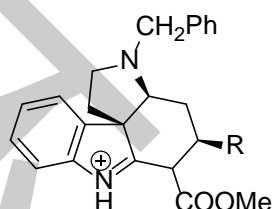
在这个中间体中, 有两个亲电的位点: 亚胺正离子以及与亚胺正离子共轭的碳碳双键; 也存在两个亲核的位点: 吲哚环的 β 位和酯基的 α 位。从产物的结构分析, 吲哚环的 β 位对亚胺正离子进行了亲核加成, 酯基的 α 位对碳碳双键进行了 1,4-共轭加成。那么就需要考虑这两个反应哪个优先进行? 如果先进行了吲哚环的 β 位对亚胺正离子进行了亲核加成, 后续的共轭加成是不可能再发生的:



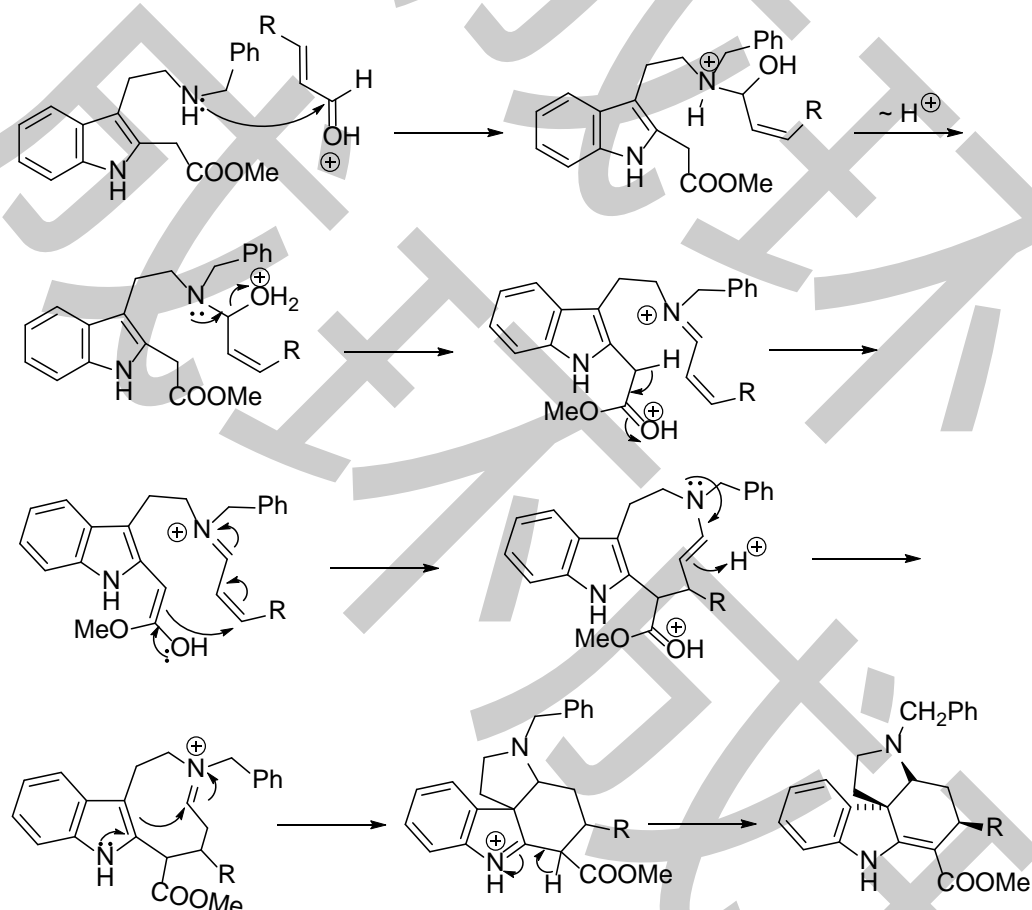
因此, 也可以考虑先进行酯基 α 位对不饱和亚胺的 1,4-共轭加成(从形成一个大环的角度考虑这个反应不是很容易进行):



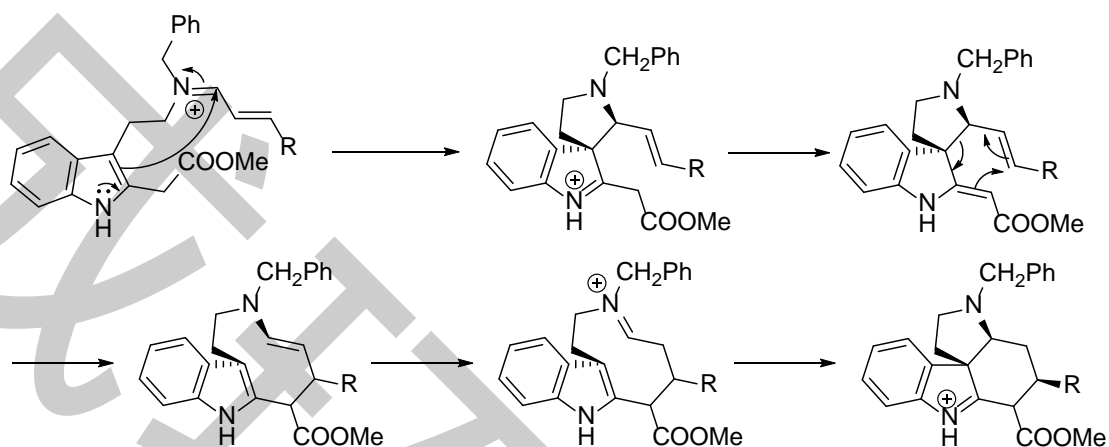
然后在酸性条件下再转化为亚胺正离子，然后被吲哚环的 β 位亲核加成：



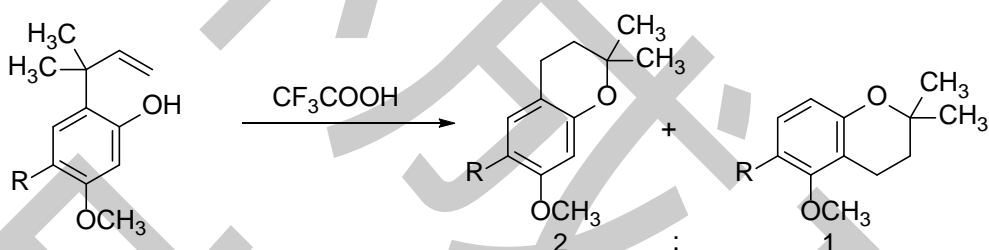
此时，这个亲核加成过程中的立体化学受基团 R 的立体化学所影响。接着，酯基 α 位的氢离去就可以转化为产物。因此，整个具体转换过程如下：



也有一些其他的转换方式，如不考虑 1,4-共轭加成，而是通过[3,3] σ 重排：

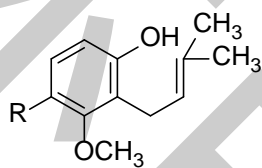


第 14 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

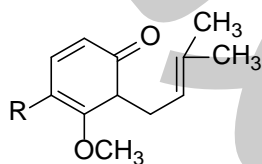


解答：

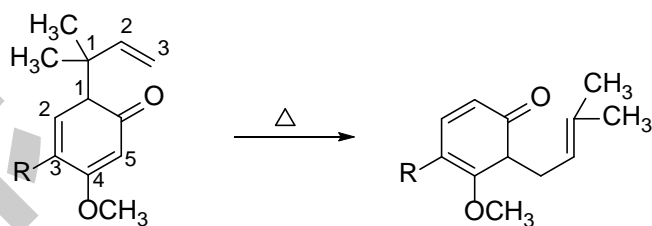
这个反应看上去就很简单，应该是碳碳双键在酸性条件下形成正离子，接着被氧的孤对电子捕获，形成醚。但是，关键在于从产物的结构看，这个与酚羟基成醚的位点与原料中的双键不一致的。结合其中一个的结构考虑它的前体：



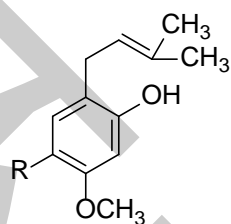
此化合物可以异构为：



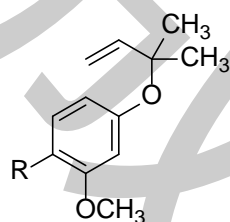
这个化合物可以由原料通过[3,5]- σ 重排转化：



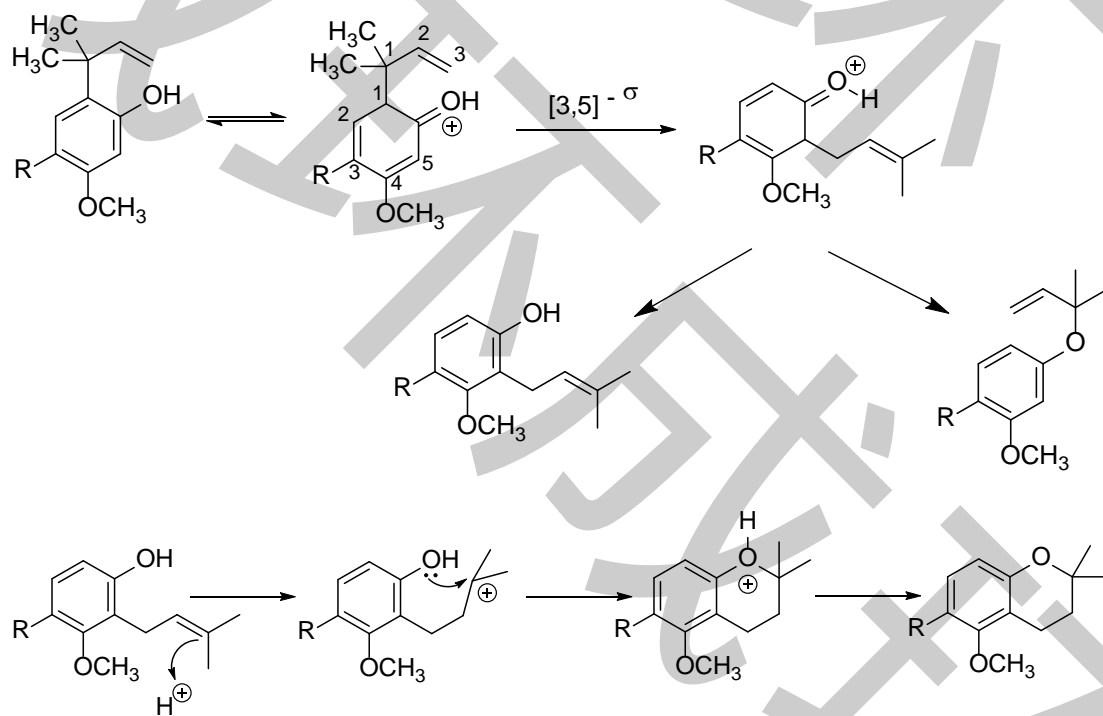
对于另一个产物的前体应该为：

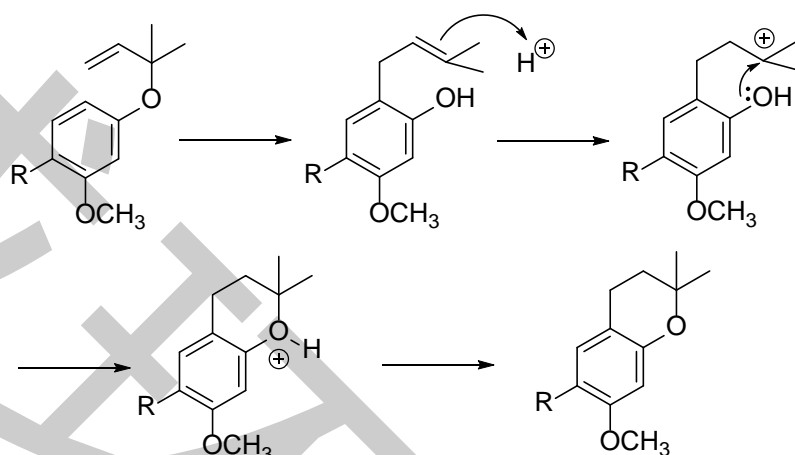


将这个化合物与原料经[3,5]- σ 重排的产物之间的关系为：



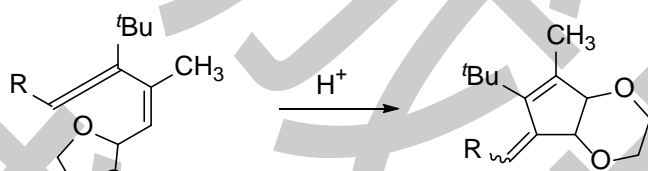
依据以上分析，这个转换过程为：





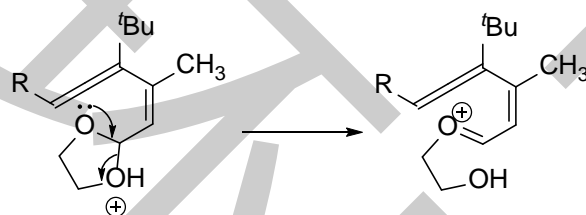
读者还可以考虑除了这两个产物外，还会有哪些可能的产物？

第 15 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



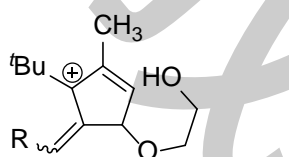
解答：

在酸性的环境中，原料中碱性最强的位点优先反应，因此氧被质子化：

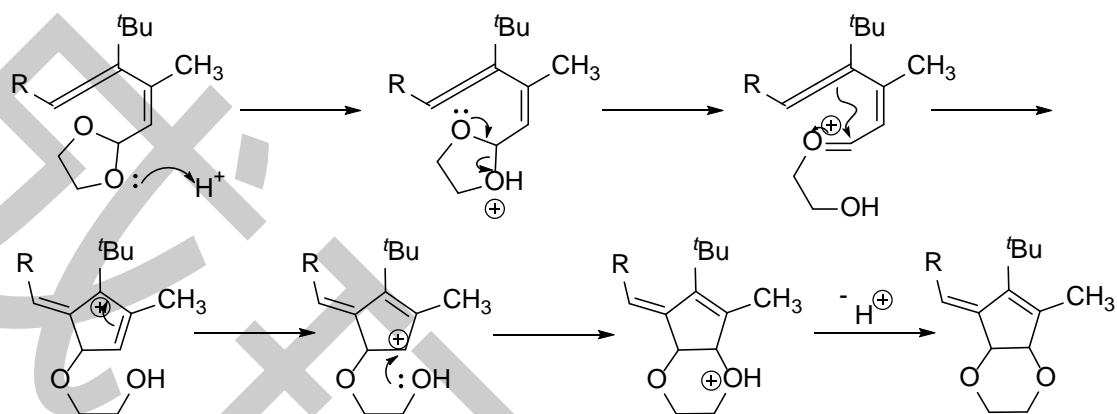


接着的过程就是缩醛的逆反应形成羰基正离子。从产物的五元环结构分析，丙二

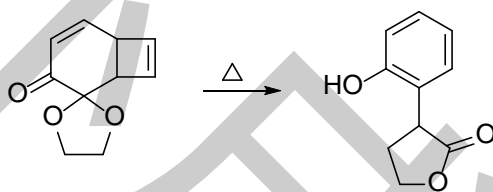
烯对羰基正离子进行了亲核加成形成：



根据以上分析，整个的转化过程为：

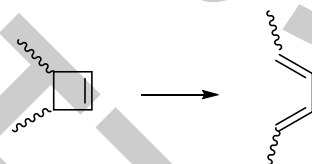


第 16 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

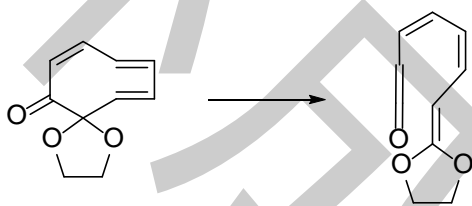


解答：

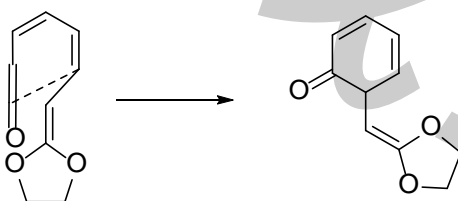
这个转换看上去无从下手，但是如果细致观测原料与产物之间的区别，可以判断四元环肯定要开环。按照电环化反应中环丁烯的开环反应后形成：



接着的反应应该是此八元环开环再形成苯环。八元环开环的过程可以认为是富电子的烯醇醚对烯酮的亲核加成的逆反应：

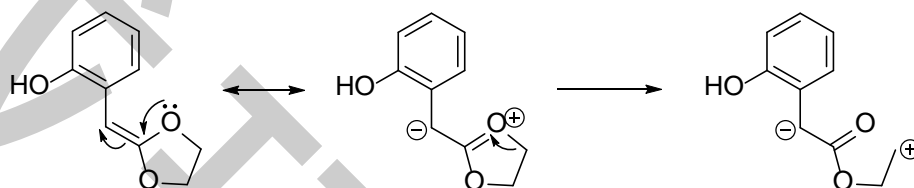


接下来就是 6π 体系的电环化反应形成六元环：

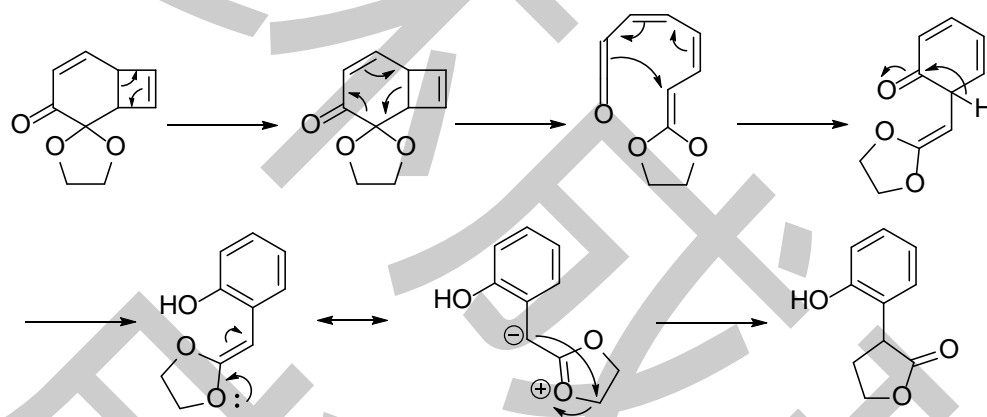


互变异构化构建苯酚骨架。后续最重要的是烯醇醚如何转化为内酯。两个氧原子

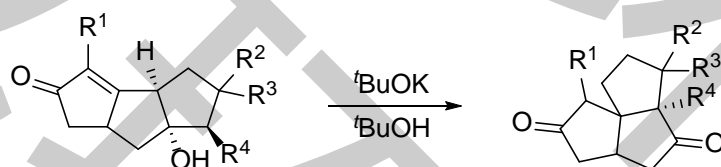
连接的碳原子的位点没有任何变化，而五元环中的其中一根 C-O 肯定要断裂，那此断裂过程必定是异裂，且氧得到电子：



依据以上分析，这个反应的转换过程为：

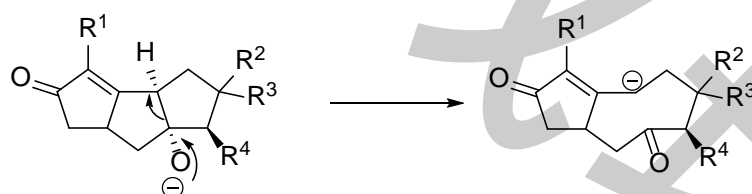


第 17 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

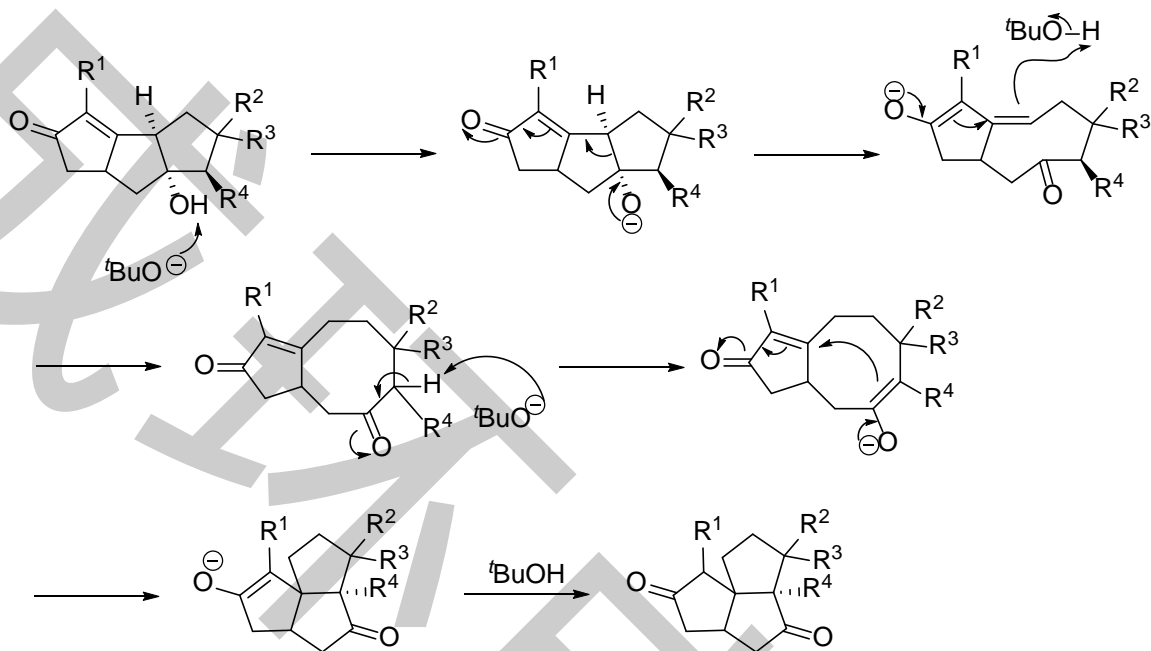


解答：

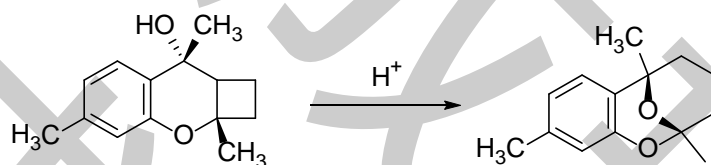
反应的结果是 α,β -不饱和酮体系被共轭加成，进攻的位点为 R^4 所取代的碳原子，但是从原料的结构分析，这个位点为羟基的 β 位，不具有亲核能力；那么，如何使此位点具有亲核能力？那就是在碱性条件下，将醇羟基氧负离子转化为酮羰基：



后续的反应就简单多了。

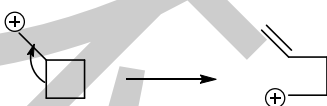


第 18 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

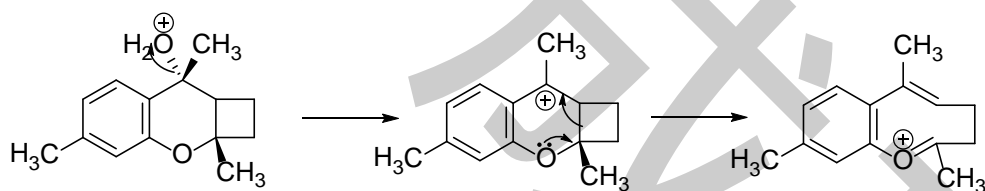


解答：

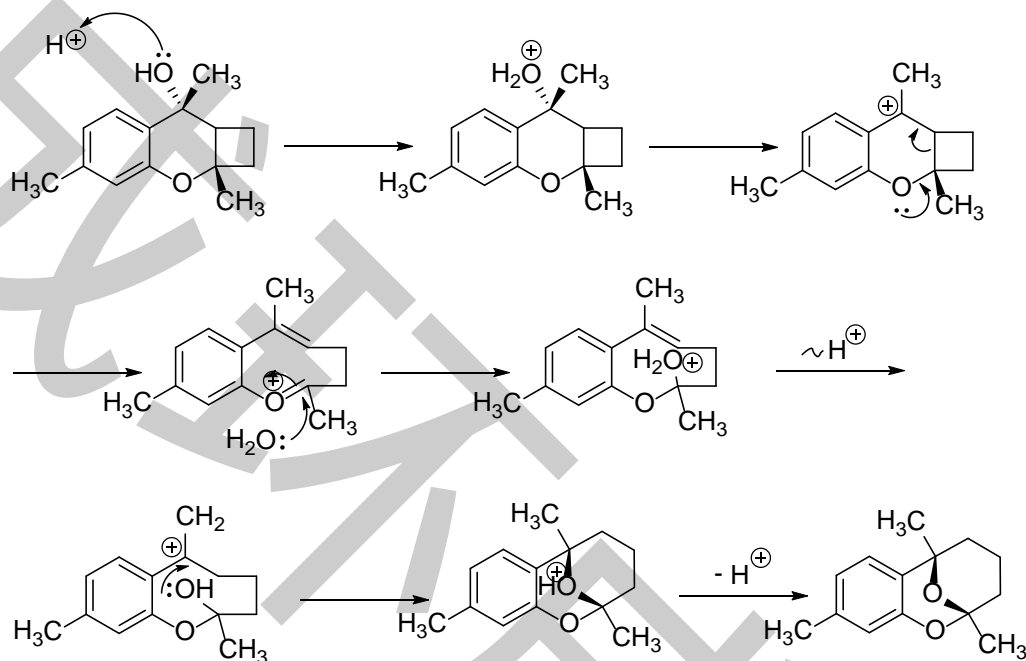
三级醇在酸性条件下很容易失水形成碳正离子，而且这个碳正离子处在苄位。但是，由于四元环的张力，这个碳正离子很容易造成四元环的开环：



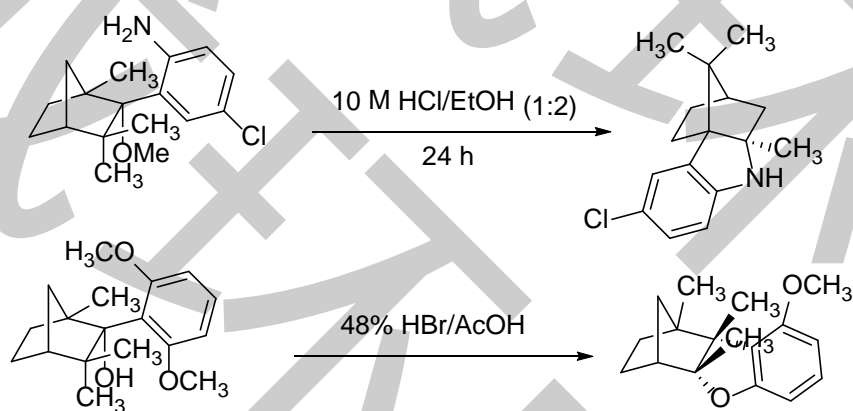
因此，原料在酸性条件下形成碳正离子，然后导致四元环的开环：



结合以上分析，这个转换按 ([方式进行：

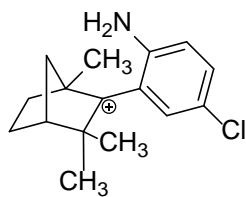


第 19 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头，并解释两者的不同点：

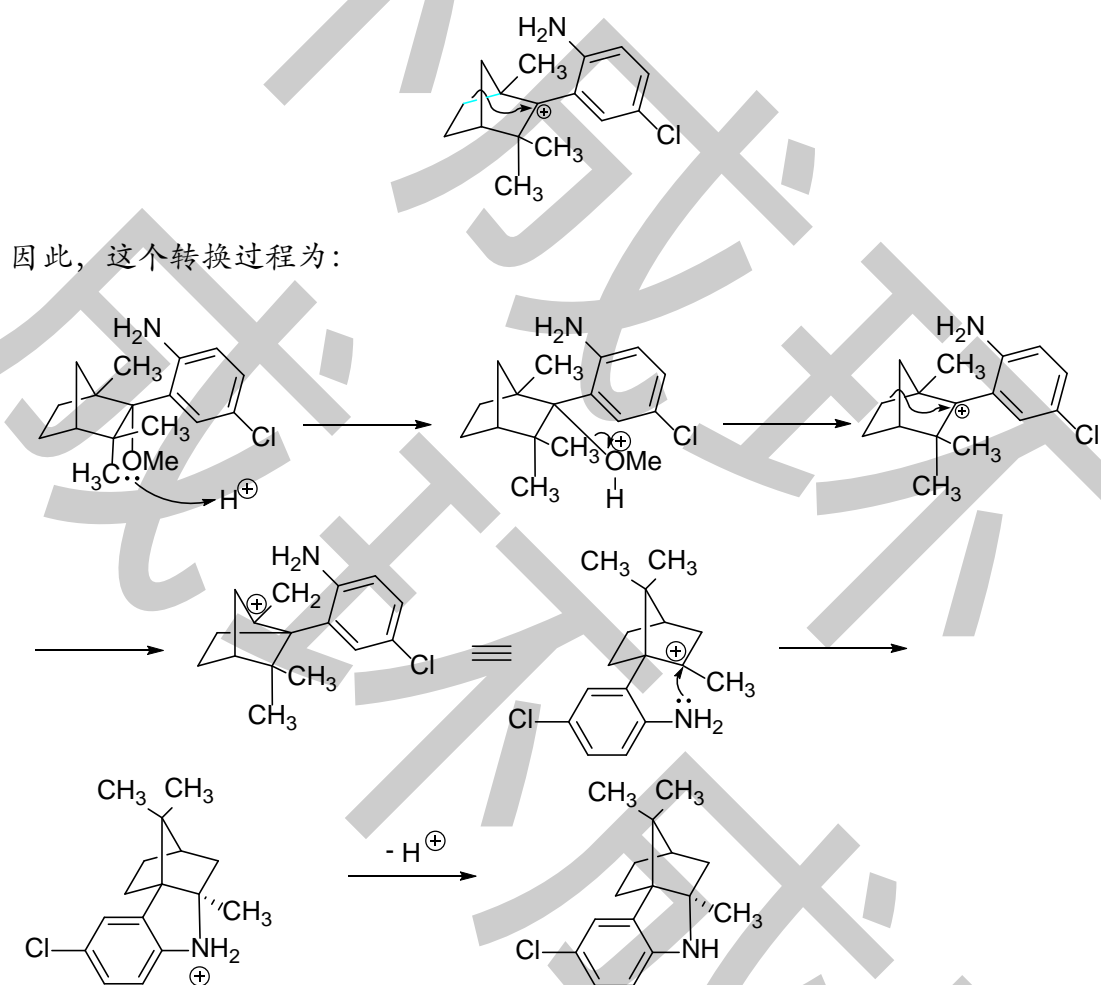


解答：

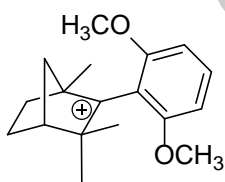
这两个反应实际上很简单。但是，重要的是需要理解这两个反应的不同结果体现了有机反应的多样性，反应条件、分子结构、以及取代基等因素对反应结果的影响。对于这两个反应而言，在酸性条件下，分别形成碳正离子。新形成的碳正离子与分子内的亲核位点进行分子内的成键反应。对于第一个反应，甲氧基被质子化，然后甲醇离去形成碳正离子：



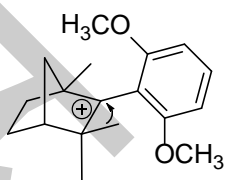
如果这个碳正离子直接与氨基形成 C-N 键的话，将形成四元螺环，这是不可能的，这势必要求通过碳正离子重排形成能与此氨基形成合适环系的新碳正离子。考虑到这个氨基处于碳正离子的上方，新形成的 C-N 键将处于将断裂的 C-C 键的反键轨道：



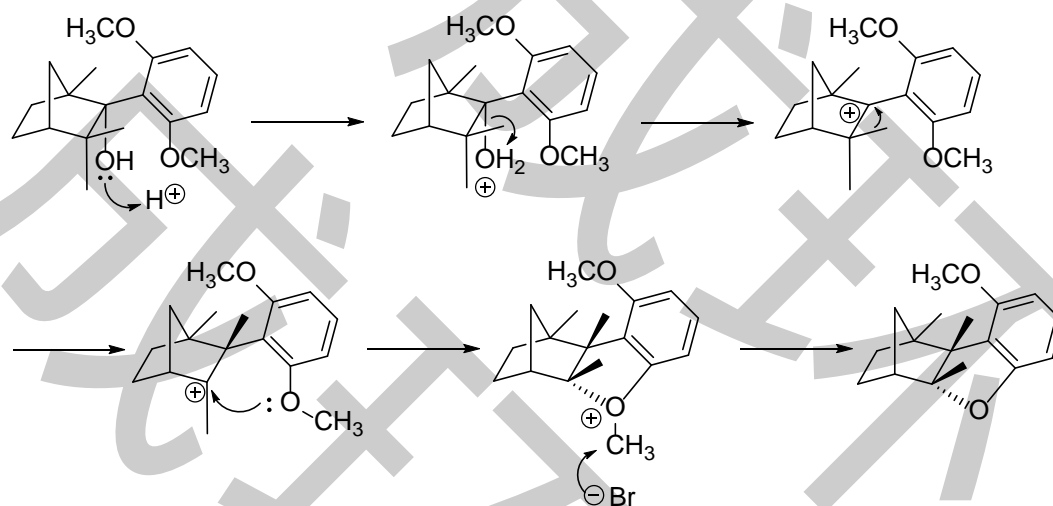
对于第二个反应，甲氧基被质子化，然后甲醇离去形成碳正离子：



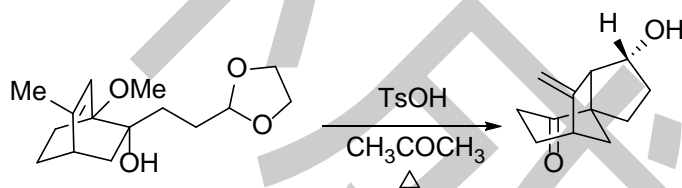
这个分子中碳正离子的上下方均有亲核基团：甲氧基；因此就有两种可能的碳正离子重排方式：一种是对处于上方的甲氧基而言，可以按照第一个反应的方式进行，这里无需赘言。而对于处于下方的甲氧基而言，如果处于上方的甲基迁移，氧就可以与新的碳正离子成键：



因此，对于第二个反应的转换方式为：

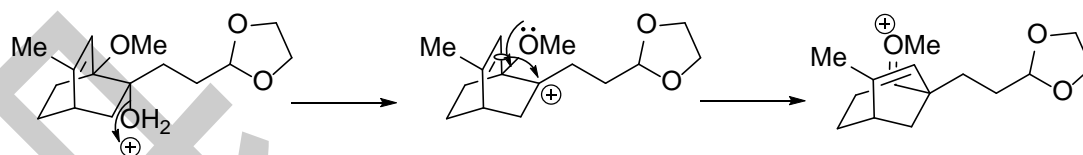


第 20 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



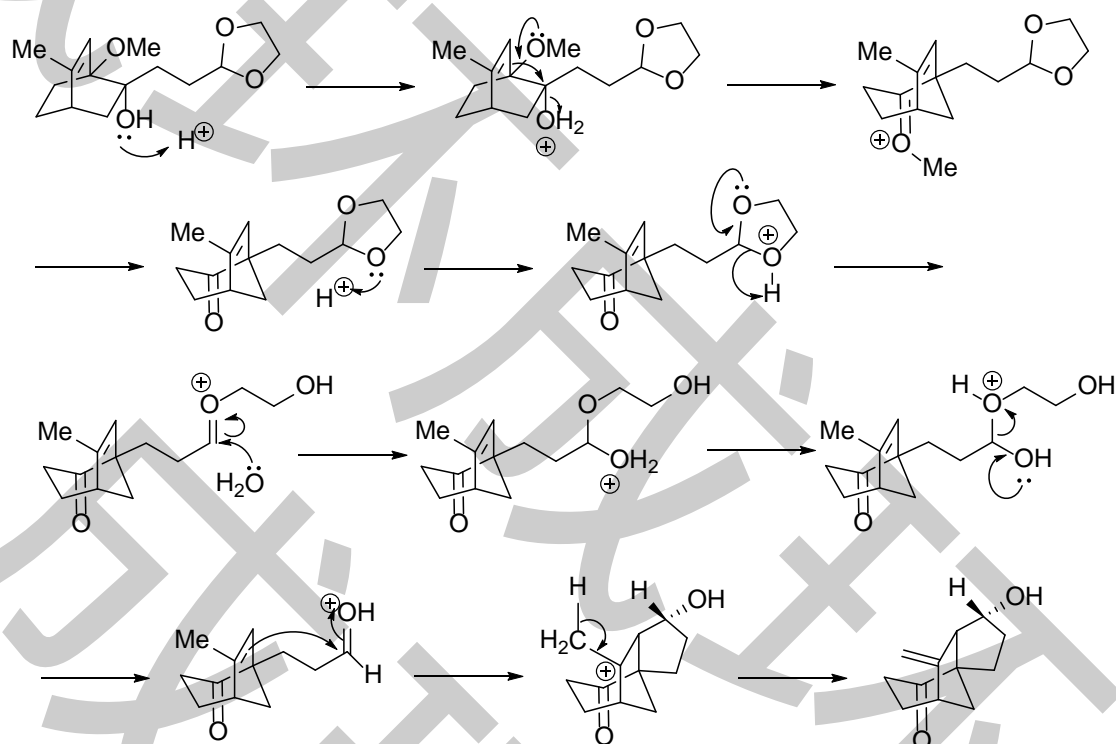
解答：

这还是一个三级醇在酸性条件下失水形成碳正离子，随即碳正离子引发了后续的 pinacol 重排反应：

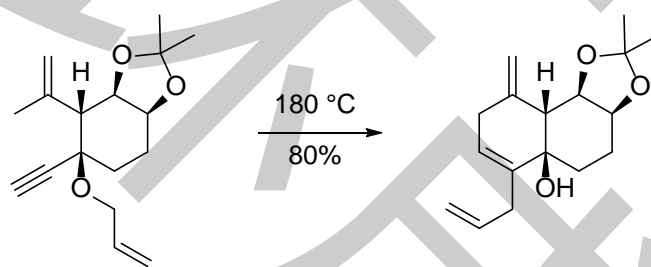


后续就是烯烃对甲酰基的 ene 反应。

结合以上分析，这个转换过程为：

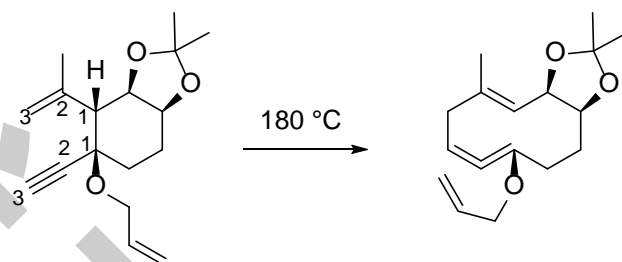


第 21 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

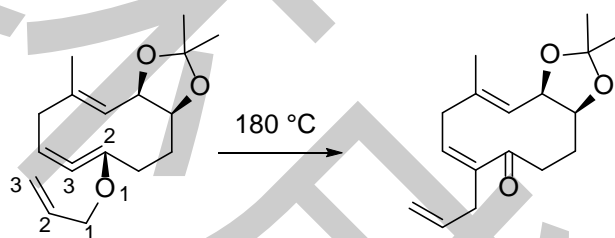


解答：

首先，进行结构分析，左边六元环的形成应该是烯丙基和炔丙基之间的[3.3]- σ 重排，但是其结果应该使原先六元环的那根 σ 键断裂：

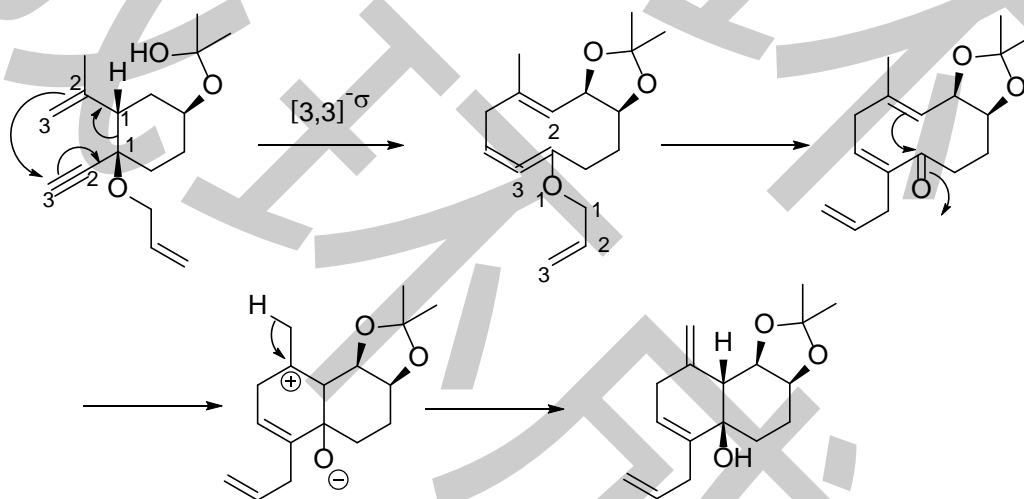


烯丙基醚的醚键断裂和烯丙基的迁移也是经过[3,3]- σ 重排，但这个转换后应该形成酮羰基：

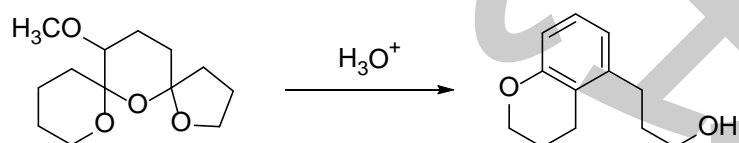


而产物为醇，那么原先六元环断裂的那根 σ 键应该是通过对酮羰基的亲核加成重新构建的。这个反应应该是烯烃对酮羰基的 ene 反应。

整个转换过程为：

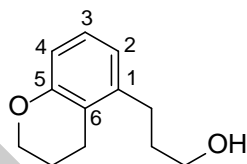


第 22 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

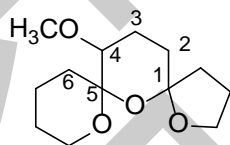


解答：

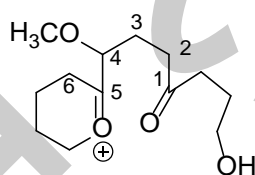
从产物的结构分析,产物中的一级醇羟基应该是四氢呋喃环在酸性条件下开环的结果。从四氢呋喃环开环的位点开始构建苯环:



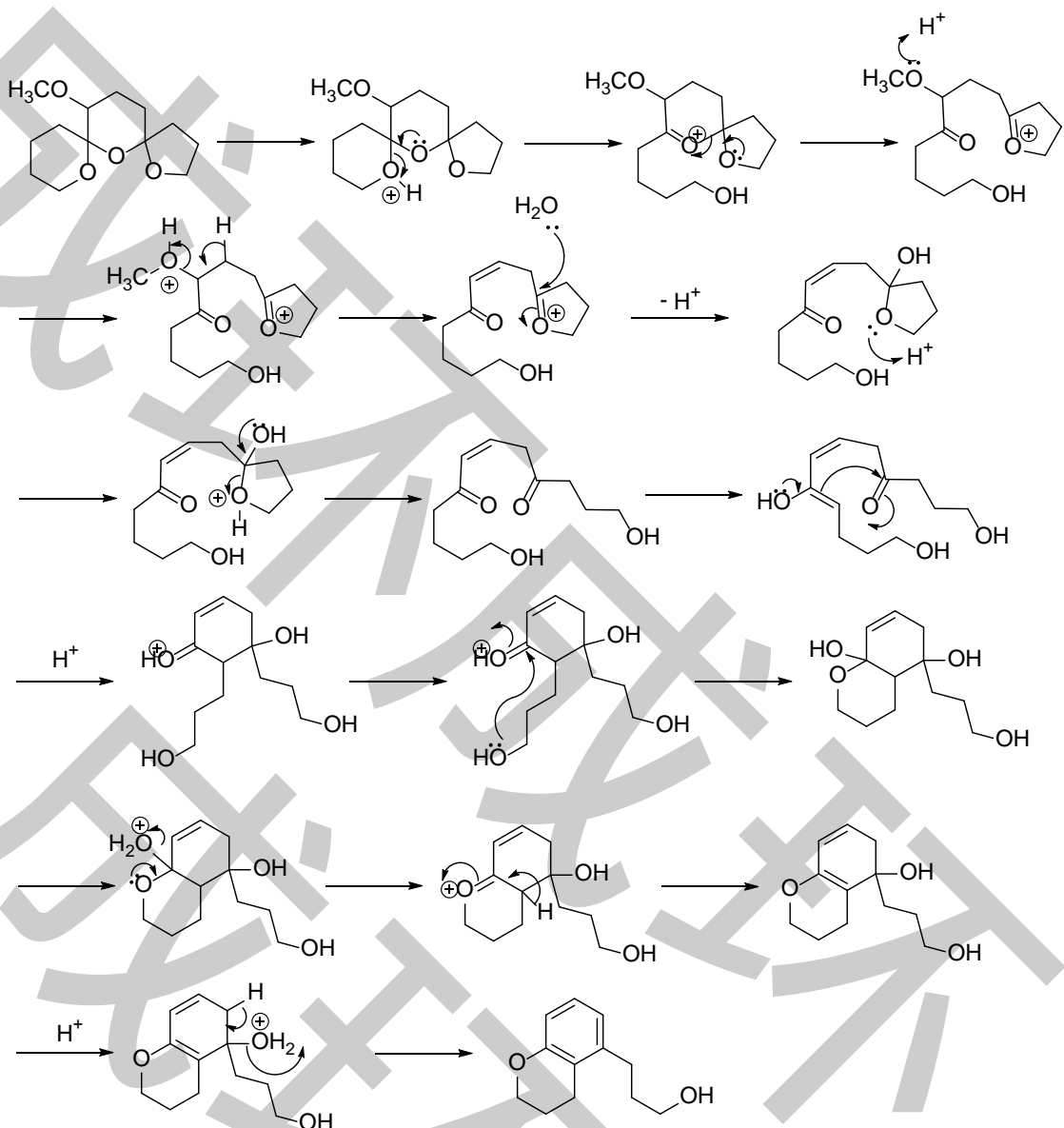
那么这六个碳原子如何与原料中六个碳原子联系在一起:



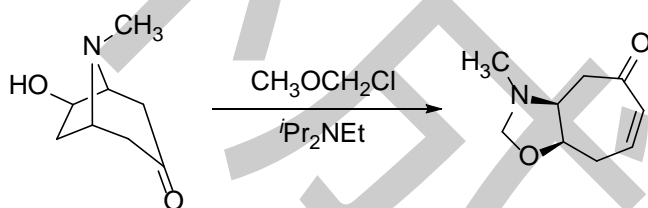
那么, C6 位的碳原子如何与 C1 位的碳原子反应? C1 位肯定是亲电的,那么 C6 位必须是亲核的。接下来,需要思考如何使 C6 位具有亲核性,这就需要将缩酮转化为酮:



通过这些分析,这个转换过程为:

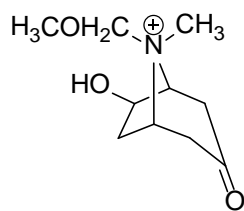


第 23 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

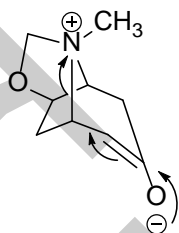


解答：

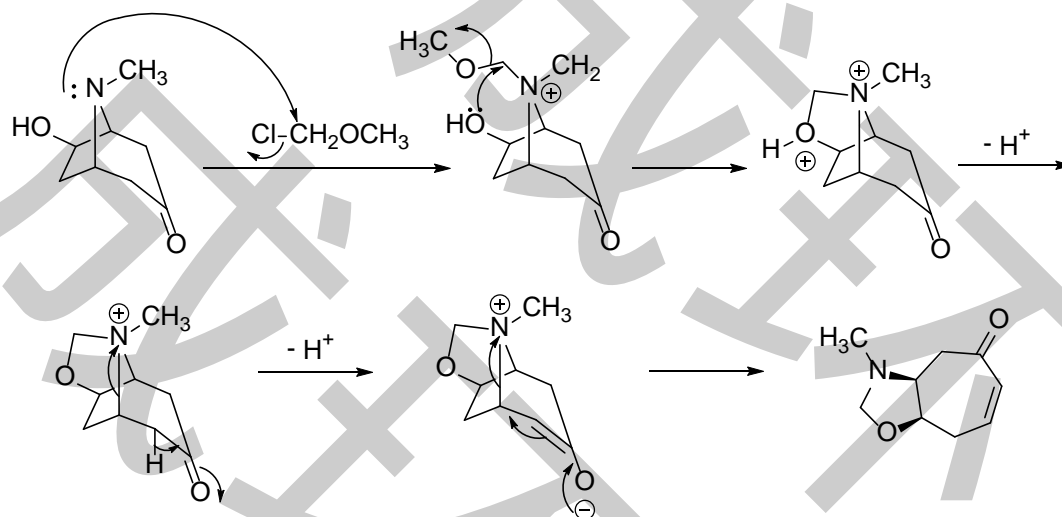
这个转换的结果是 C-N 键断裂，形成 C=C 双键，这与 Hoffman 消除反应结果基本一致，但进行 Hoffman 消除的前提需将三级胺转化为四级铵盐：



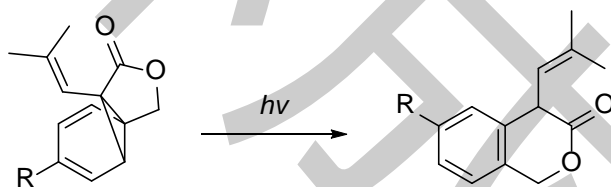
最后的反应是通过 E1cb 反应机制进行的：



反应的具体转换过程如下：

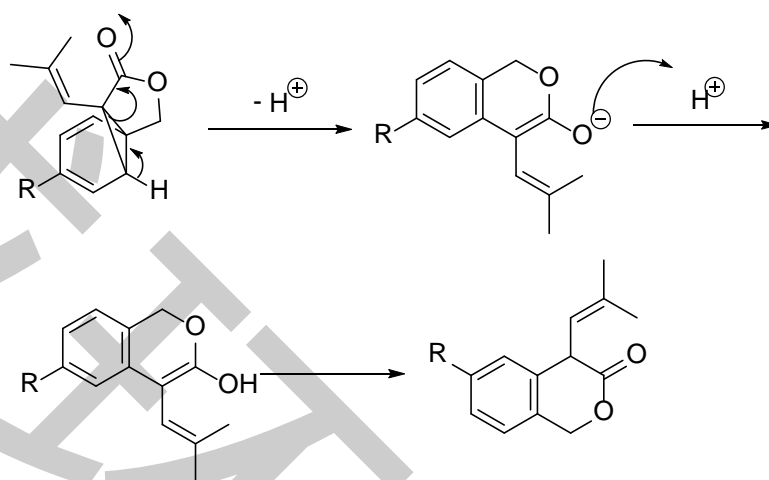


第 24 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

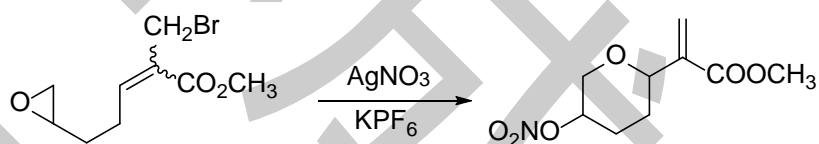


解答：

对比反应的结果，是一个在光照条件下的三元环开环形成碳碳双键的过程。在确定三元环中所断裂的 C-C 键后，可以按照以下开环的方式进行：



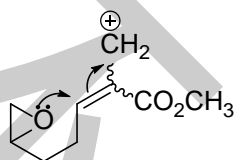
第 25 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



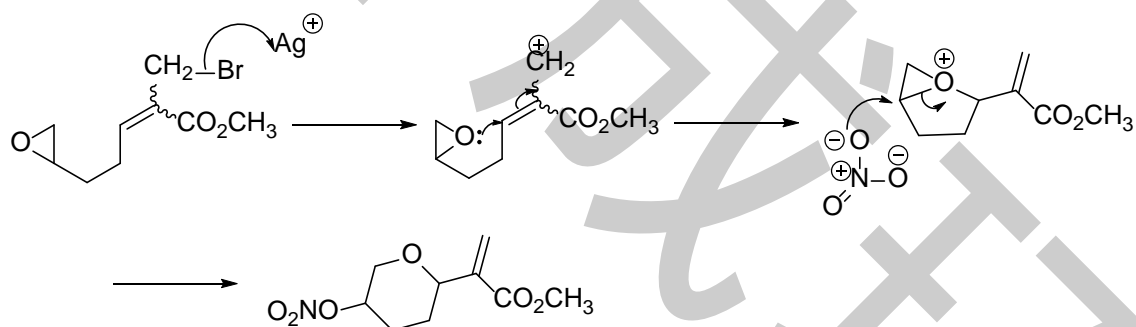
如果使用 TiCl_4 ，请预测其产物的结构。

解答：

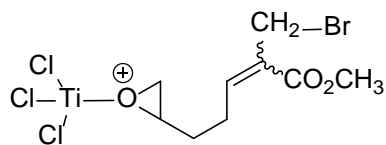
由于溴代烷在 Ag^+ 的作用下，很容易转化为碳正离子，从产物的结构考虑，就应该是环氧上氧的孤对电子对烯丙基正离子的亲核反应：



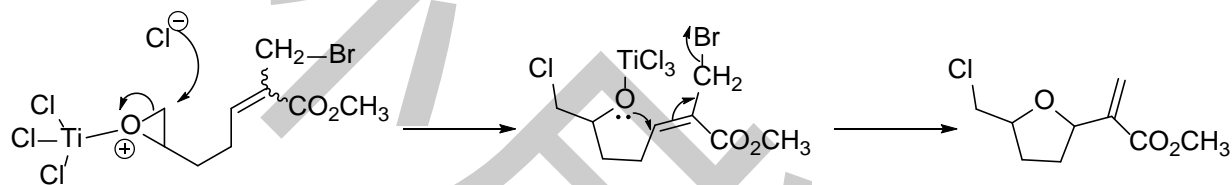
这个转换过程为：



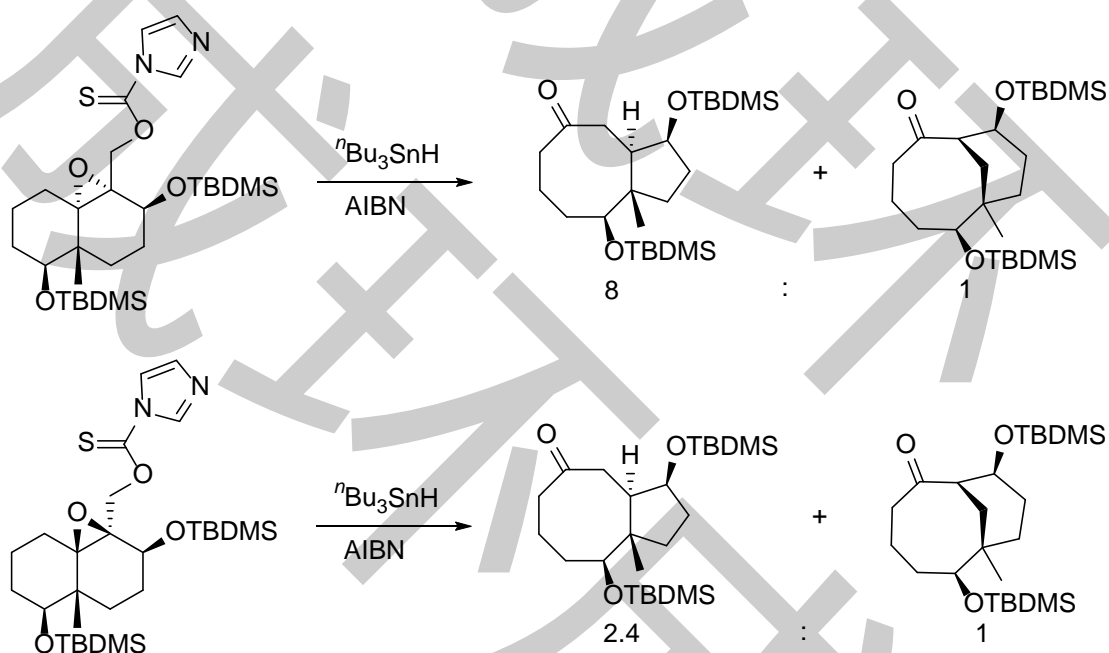
由于 Lewis 酸 TiCl_4 与氧的配位能力强于与溴的结合，因此，这个转换肯定不是脱去溴离子形成碳正离子的过程：



但是，氧与 TiCl_4 配位后形成氧鎓离子，无法再与烯丙基溴进行 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反应；如果要考虑到后续反应的进行，需要考虑将环氧打开，恢复氧孤对电子的亲核能力，这就需要一个能使环氧鎓离子开环的亲核基团。在这个体系中，唯一的可能性就是：氯负离子。

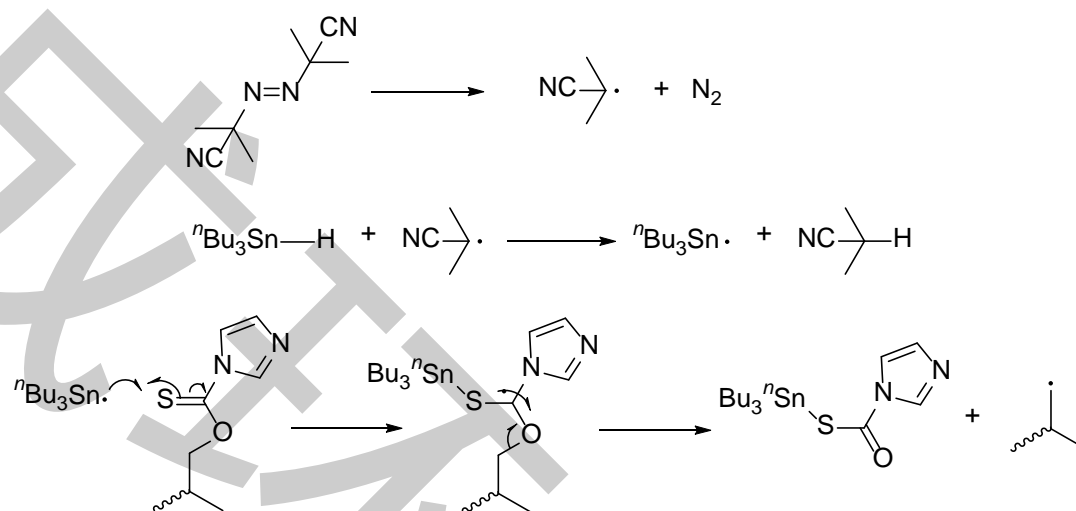


第 26 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



解答：

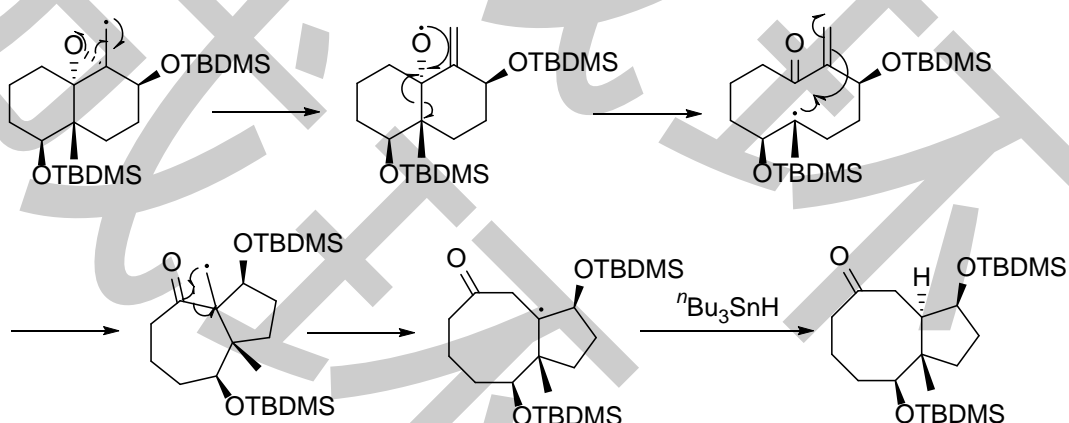
这是一个非常典型的自由基反应。 Sn-H 键在自由基引发剂的作用下均裂形成自由基，从而通过自由基的链增长反应使 C-O 键形成一级碳自由基：



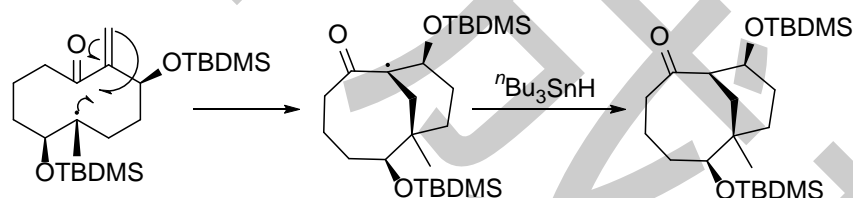
形成亚甲基自由基后，考虑到其连接着环氧三元环，将会导致三元环开环：



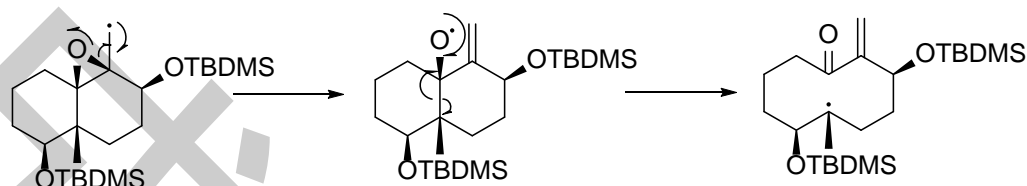
综合分析，在这个转换的过程中，第一个产物的转换方式为：



第二个产物的转换方式为：

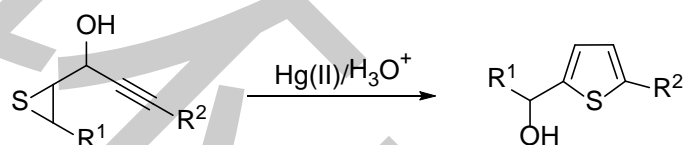


对于第二个反应而言，形成亚甲基自由基的过程基本一致，最主要的差别在于环氧环的立体化学：

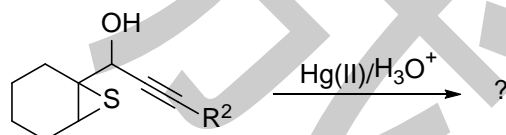


后续的过程与前面的基本一致。最重要的差别在于两个产物的比例。

第 27 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

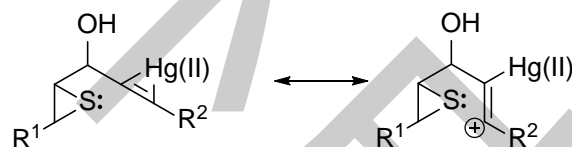


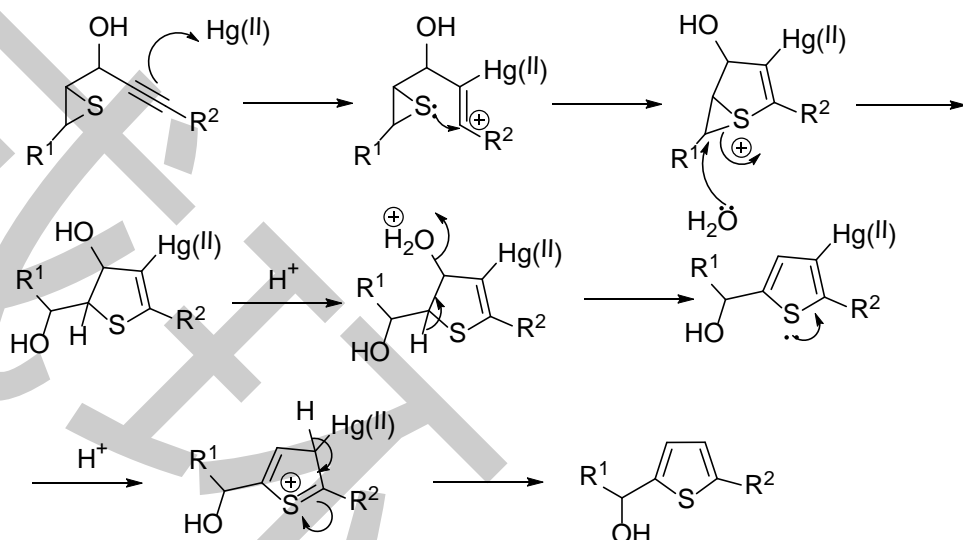
依据以上结果，完成以下反应式：



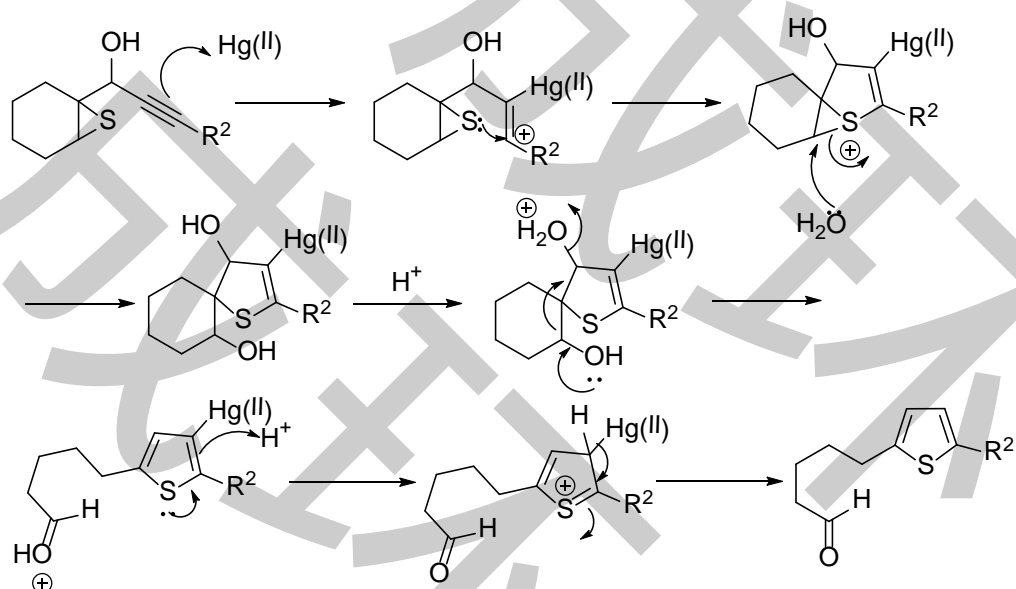
解答：

这个反应的两个特点：噻吩环的形成和硫杂环丙烷三元环的开环。硫杂环丙烷三元环开环的结果之一是形成了二级醇，那么应该是水分子作为亲核试剂打开了这个三元杂环；而进行此过程的前提是硫作为亲核位点与亲电位点进行了反应。因此，这个反应的启动点就是炔基与 Hg(II) 的亲电加成，然后硫对其进行亲核加成：

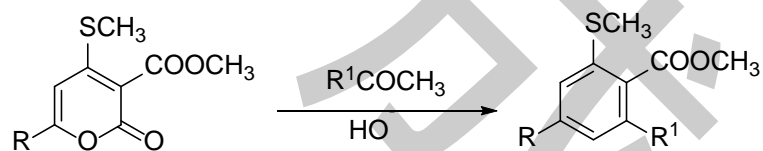




依据以上反应过程，就可以判断第二个反应的产物为：



第 28 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



解答：

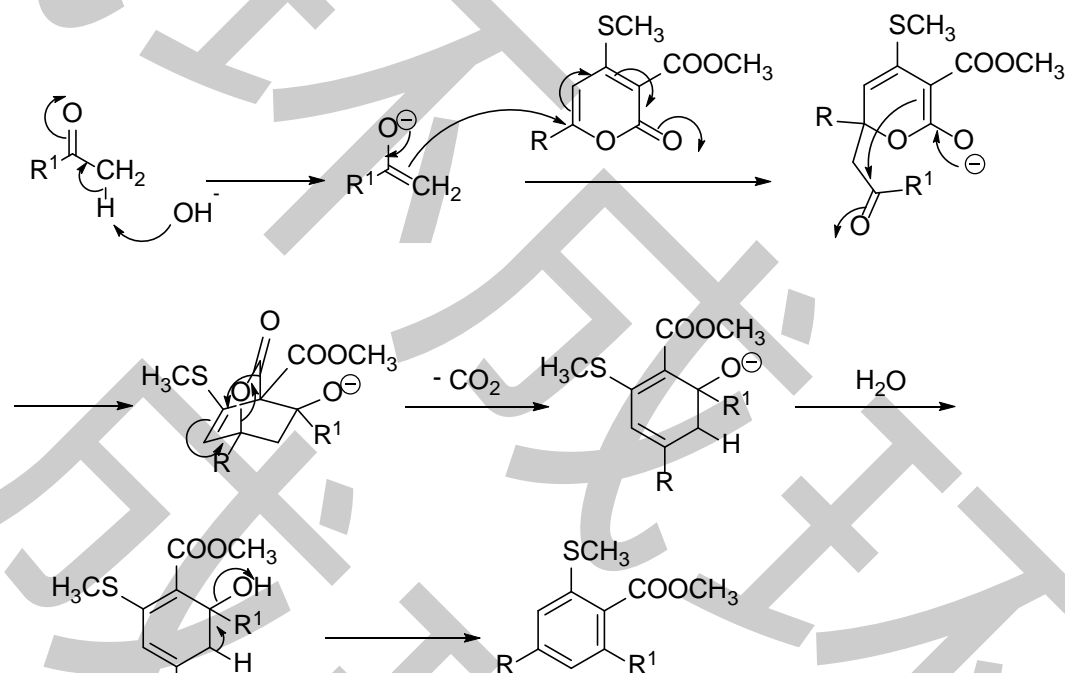
这是一个构建苯环的反应。底物内酯可以按照两种方式理解其结构：一种为不饱和酯类化合物；另一种是 1,3-共轭烯烃。因此，针对其结构特点，可以考虑两种反应方式，一是共轭加成与羟醛缩合的串联反应；二是 Diels-Alder 反应。按照这

两种反应方式中的任何一种，需要富电子的碳碳双键和亲双烯体（碳碳双键）。

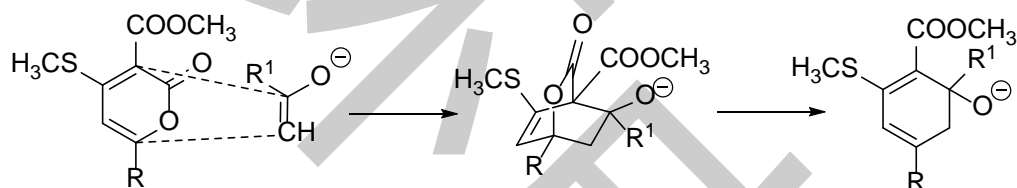
甲基酮在碱性条件下转换为烯醇负离子正符合以上要求：



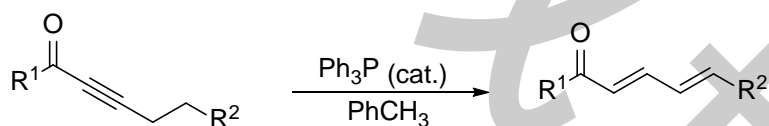
共轭加成与羟醛缩合的串联反应：



Diels-Alder 反应，形成桥环中间体，接着发生逆 Diels-Alder 反应脱去 CO_2 ：



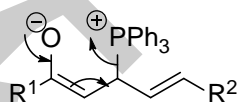
第 29 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



说明：酮无需酸催化，而酯需要少量酸催化

解答：

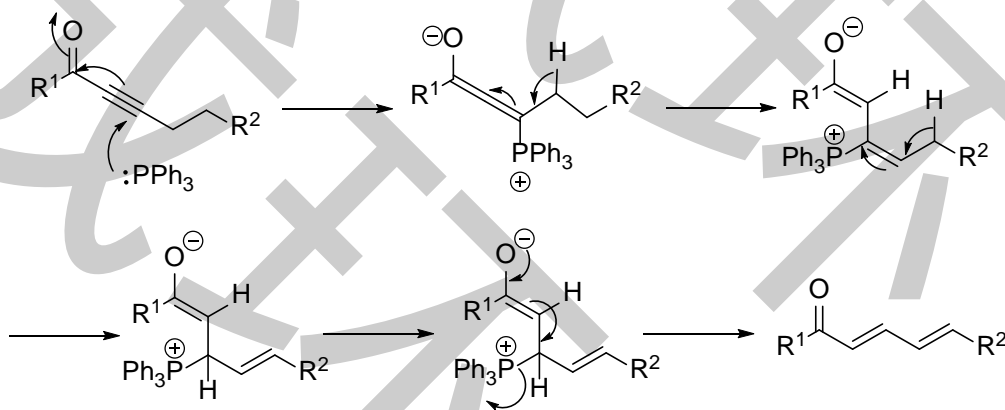
这个转换比较奇特，很少见。但可以通过以下三点考虑：首先底物为 α,β -不饱和体系，可以与亲核试剂发生共轭加成反应，而三苯基膦正是亲核试剂；其次三苯基膦的使用量为催化量，这说明在这个转换过程中，三苯基膦是一个循环使用的过程，也就是它作为亲核试剂对 α,β -不饱和体系进行共轭加成后，又可以按照E1cb的方式离去：



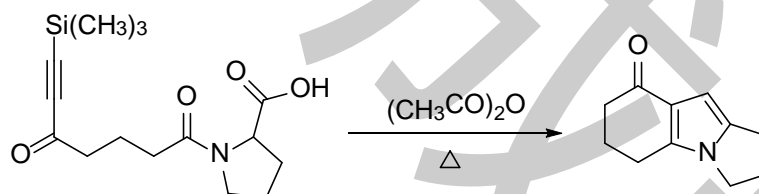
第三点，这个转换的另一个特点是在碳碳双键的移位；可以烯丙基的移位方式进行：



结合以上分析，这个转换过程可以按以下方式进行：

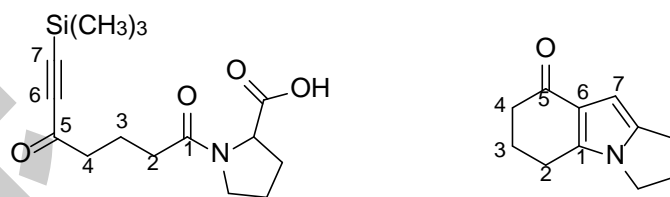


第 30 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



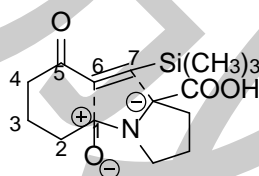
解答：

从以下的结果对比观测到，底物中的四氢吡咯环没有发生任何变化，

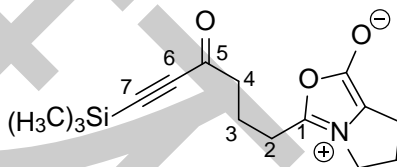


因此，这个并环体系的构建是通过炔烃与氨基的两个 α 位连接形成了五元环的。

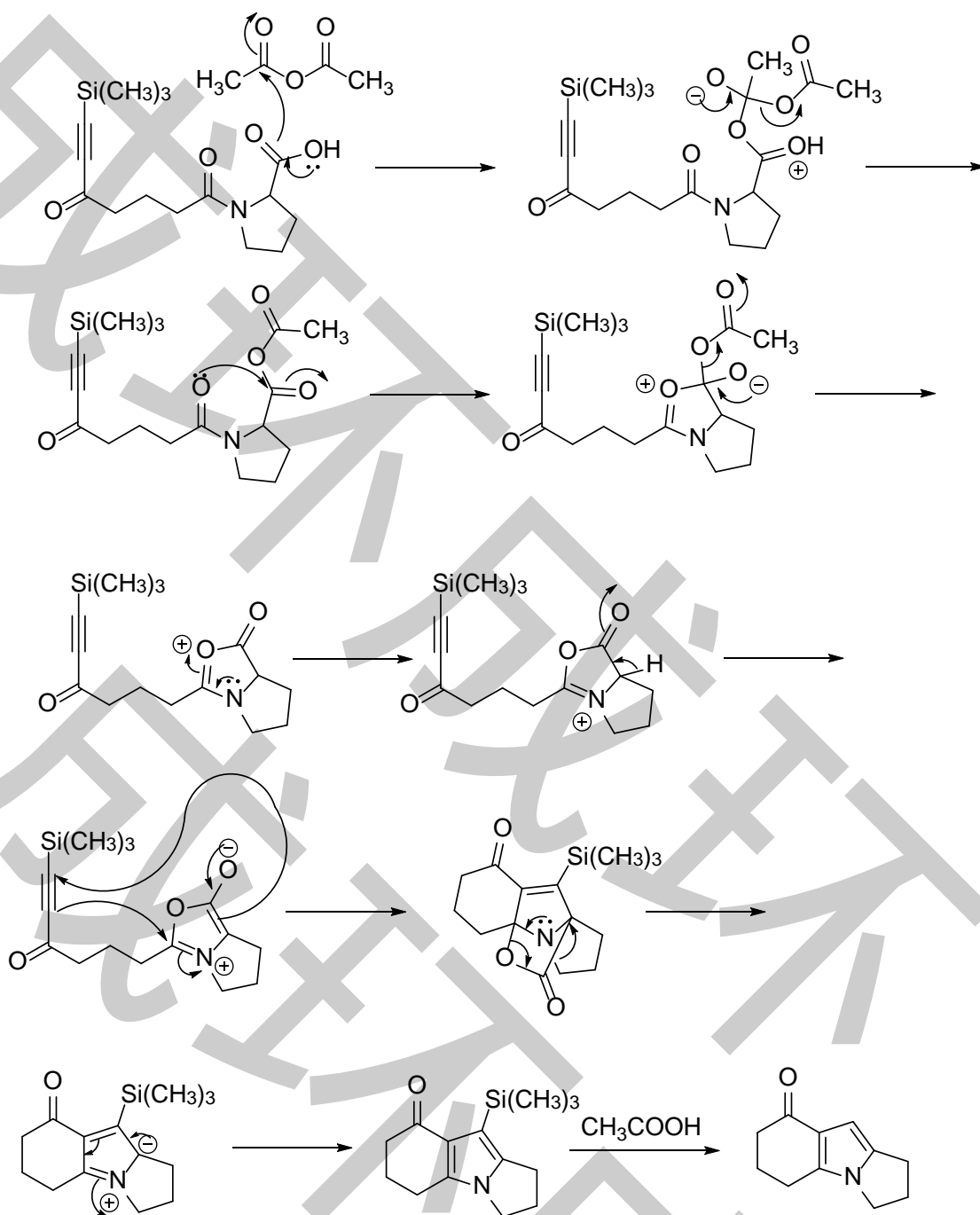
实际上，氨基的这两个位点具有不同的电性，羰基的碳原子为电正性；而羧基取代的位置则为亲核性。因此，这两个位点相当于 1,3-偶极子的两个位点，可以与炔烃发生 1,3-偶极环加成反应。为了使这个反应能顺利进行，需要加强此 1,3-偶极子的反应活性：



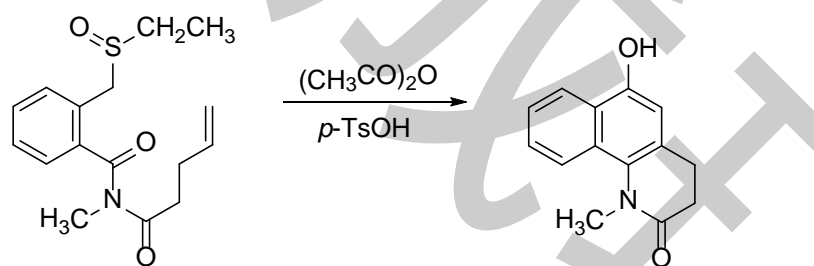
接着需要考虑在完成 1,3-偶极环加成后，还需要考虑 C-O 键的断裂。结合另一位点的羧基，这个 C-O 键的断裂以 CO_2 方式离去更为合理。



综合以上分析过程，此反应的转换过程为：

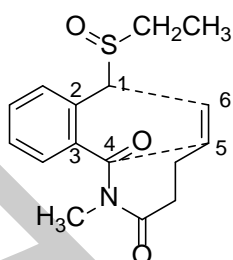


第 31 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

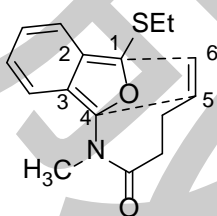


解答：

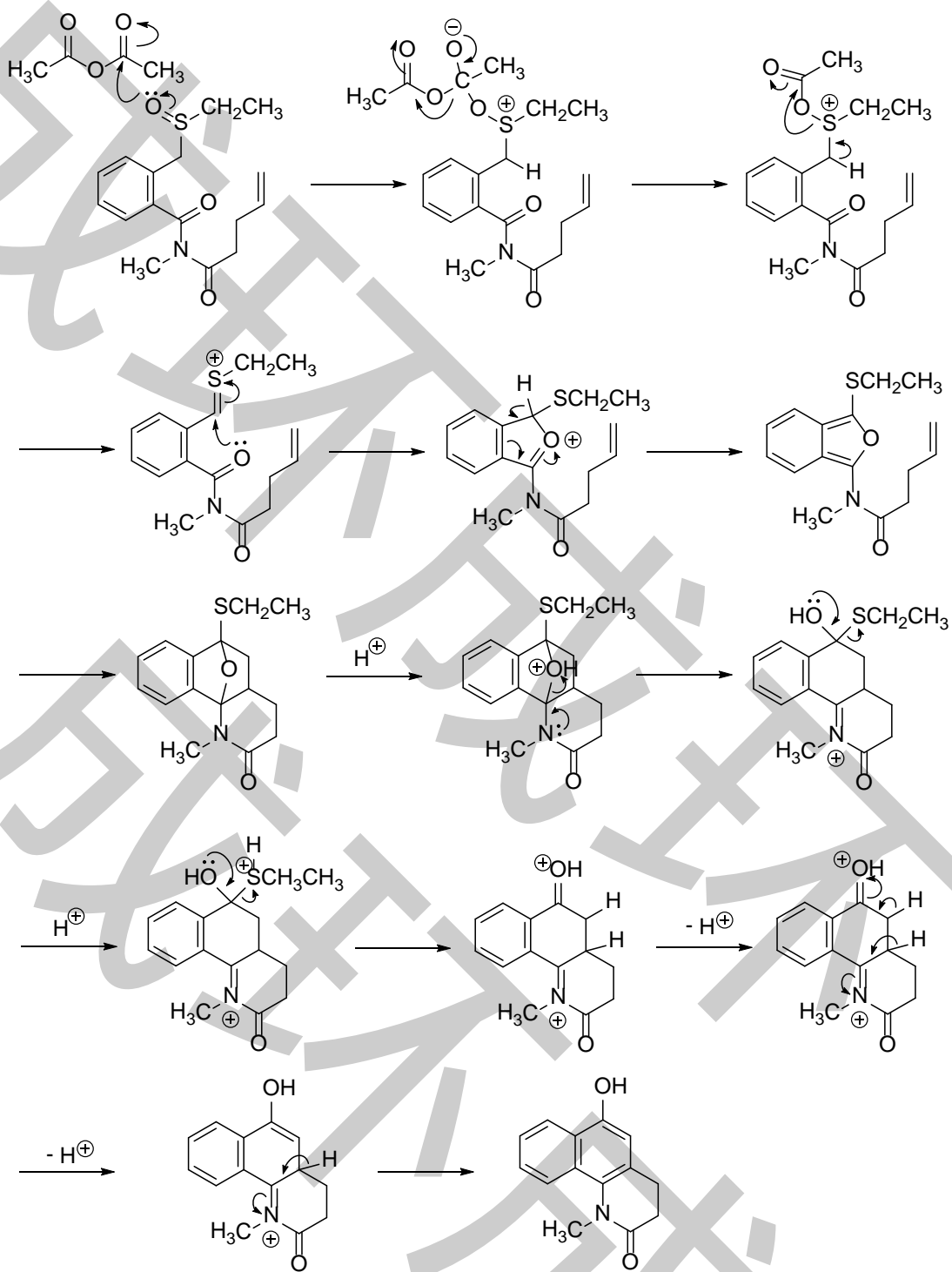
从反应的结果分析，应该是末端烯烃作为亲双烯体发生了 Diels-Alder 反应。那么，就需要在以下四个位点构建双烯体：



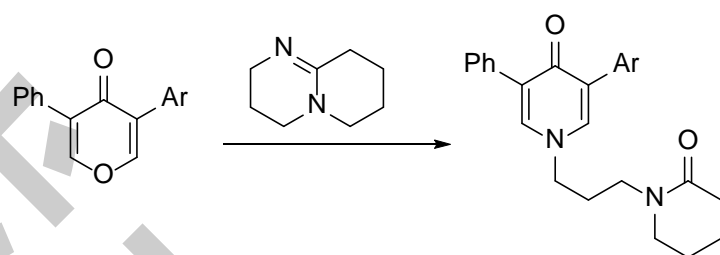
如何在这四个位点构建 1,3-共轭二烯，而且需要将氧原子转移到 C1 位，实现产物的酚羟基。这个中间体应该为：



由于亚砷与乙酸酐的反应方式类似于二甲亚砷作为氧化剂在乙酸酐作用下将醇氧化的前期过程：

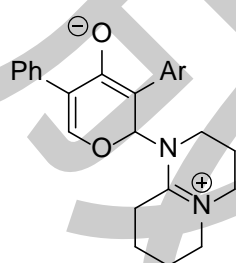


第 32 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

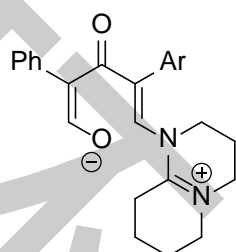


解答:

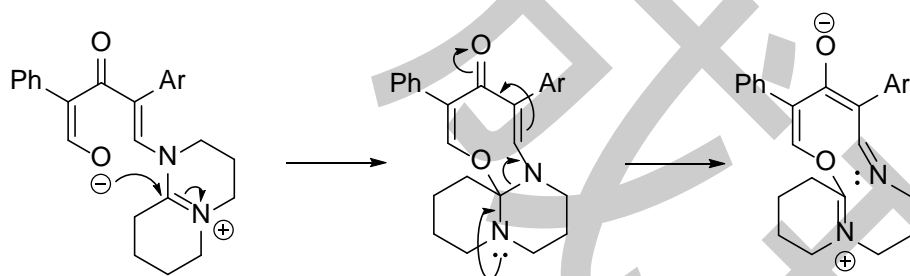
吡喃-4-酮是一个典型的 α,β -不饱和酮体系，反应的结果是吡喃骨架中的氧原子转换成了氮，因此这个反应的启动点在于氮原子对吡喃-4-酮的 1,4-加成（注意区分这两个氮原子的亲核能力差别）：



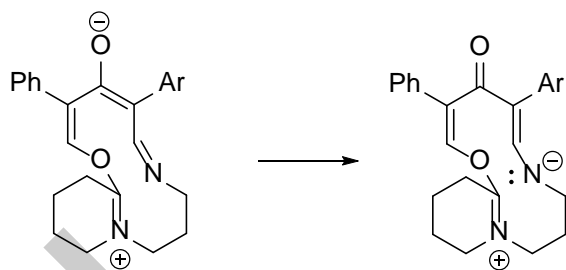
接着发生逆的 1,4-加成：



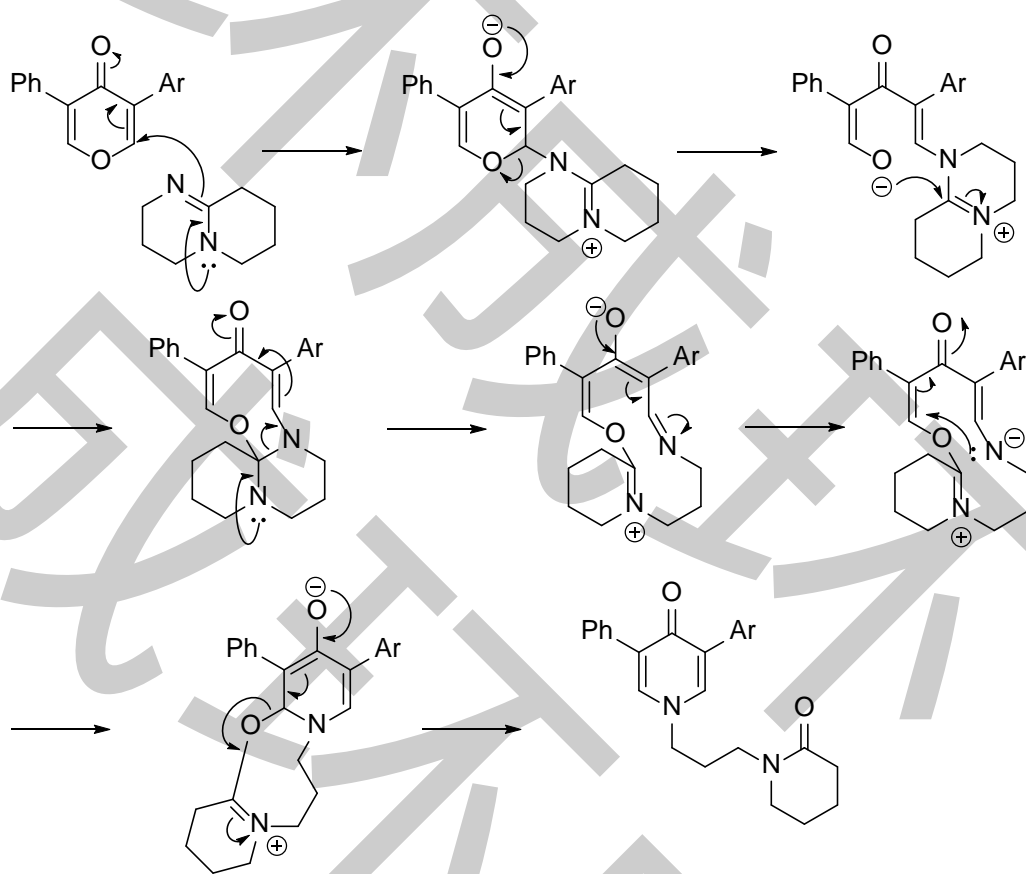
接着氧负离子对亚胺正离子的加成消除：



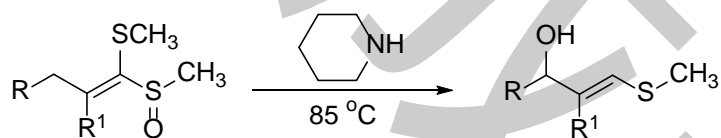
这个中间体互变异构后，重新构建了 α,β -不饱和酮体系：



再次的共轭加成随后的逆反应，将是最后产物的关键步骤。因此，这个转换的过程为：

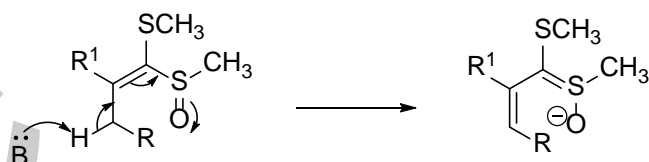


第 33 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

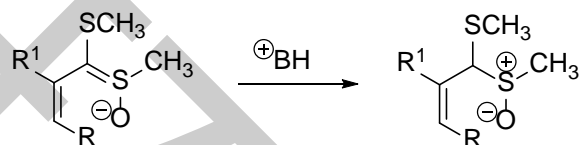


解答：

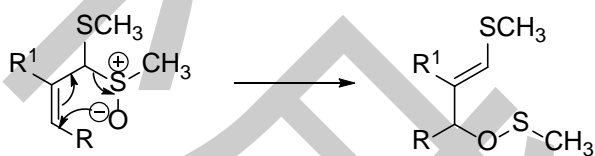
这是一个碱性条件下进行的反应。因此，优先考虑攫取具有酸性的氢：



本质上，这个转换相当于烯丙基的氢转移过程。

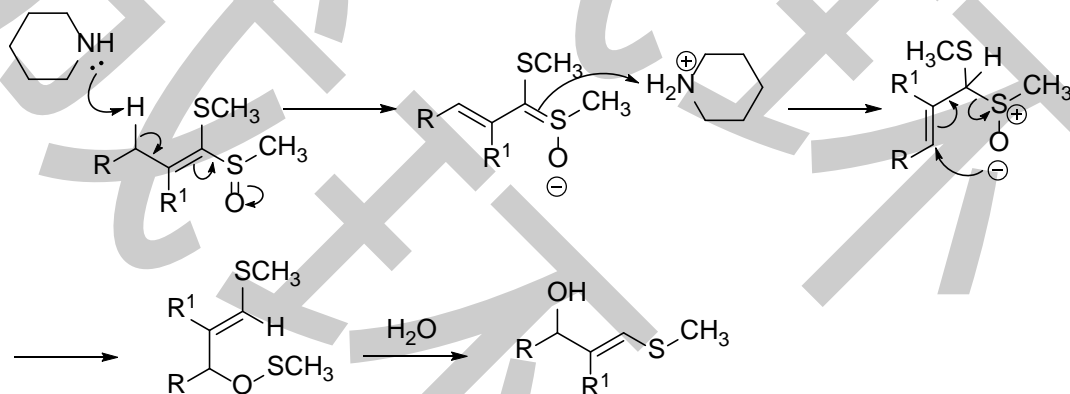


随后，发生分子内的 S_N2' 反应：

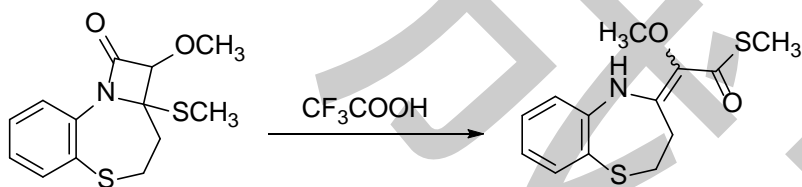


水解后即产物。

因此，综上所述，这个转换过程为：



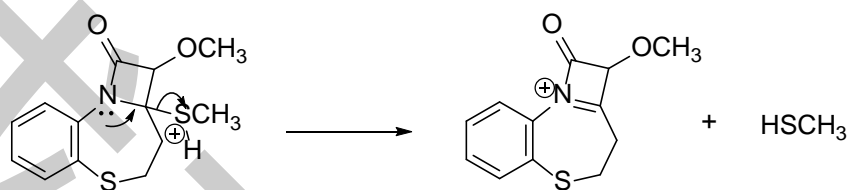
第 34 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



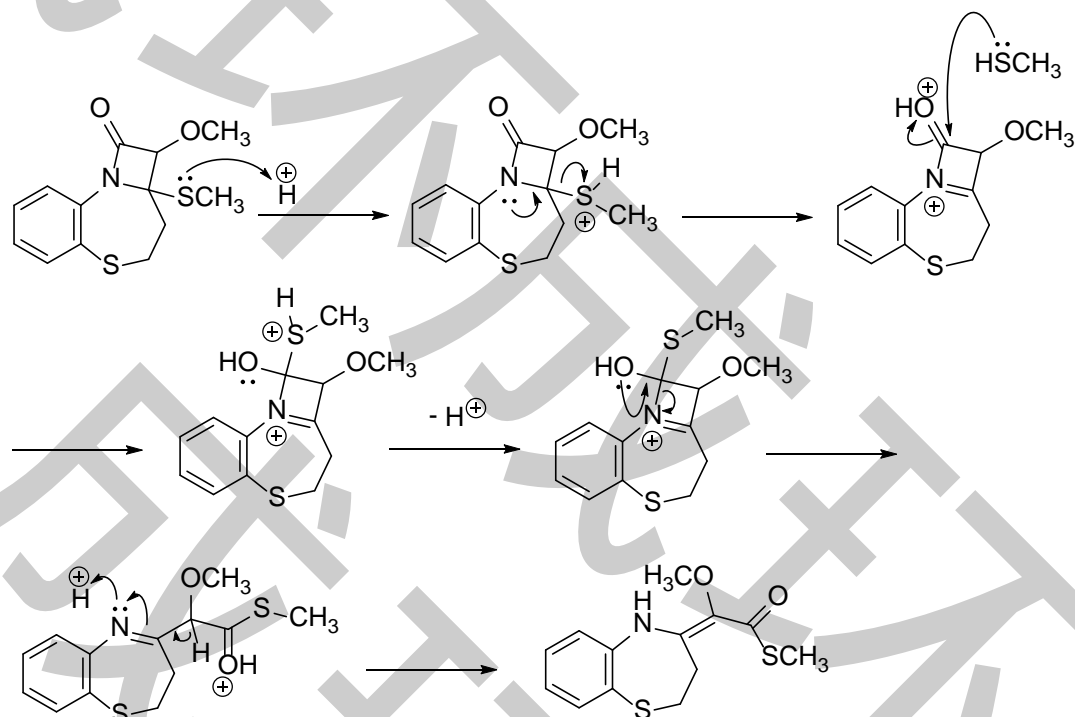
解答：

这是一个 β -内酰胺被亲核基团进攻后开环的过程，这个过程类似于青霉素中的 β -内酰胺骨架在生物体系中的开环过程。这个亲核基团为甲硫基负离子或甲硫醇

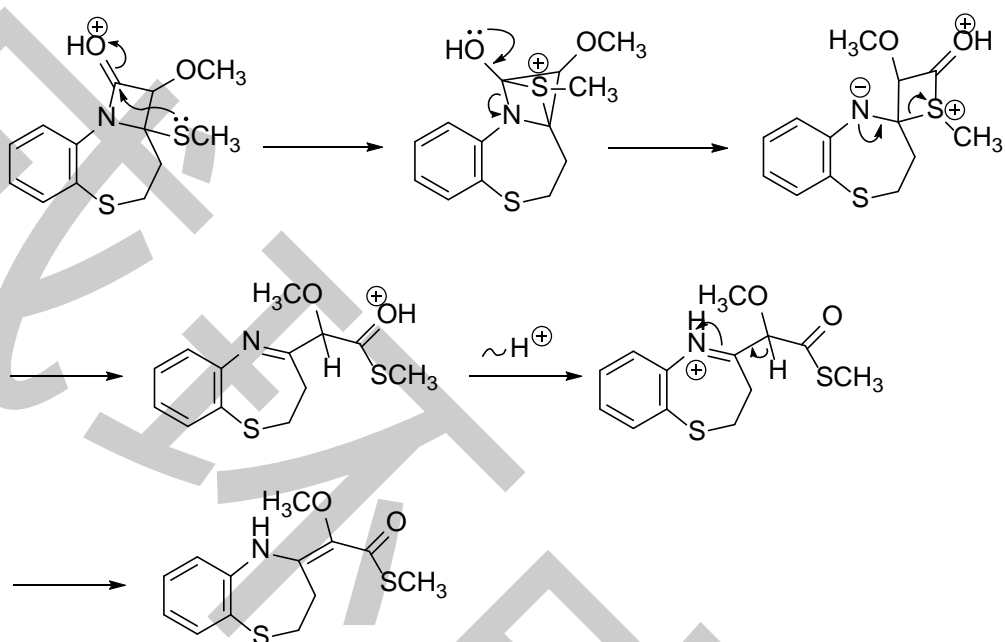
(考虑到反应在酸性的环境，因此此亲核试剂为甲硫醇)：



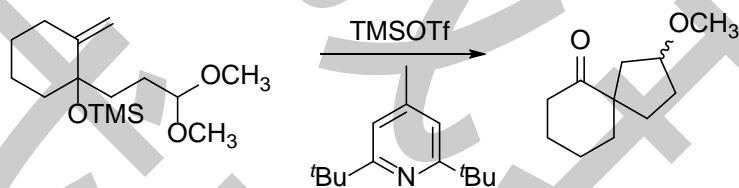
接下来甲硫醇对羰基亲核加成消除，打开四元环，互变异构后就转换为产物：



还有一种可能：

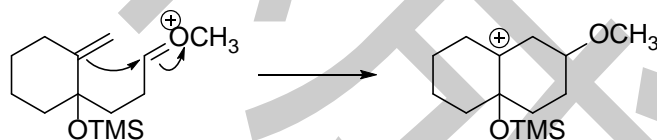


第 35 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

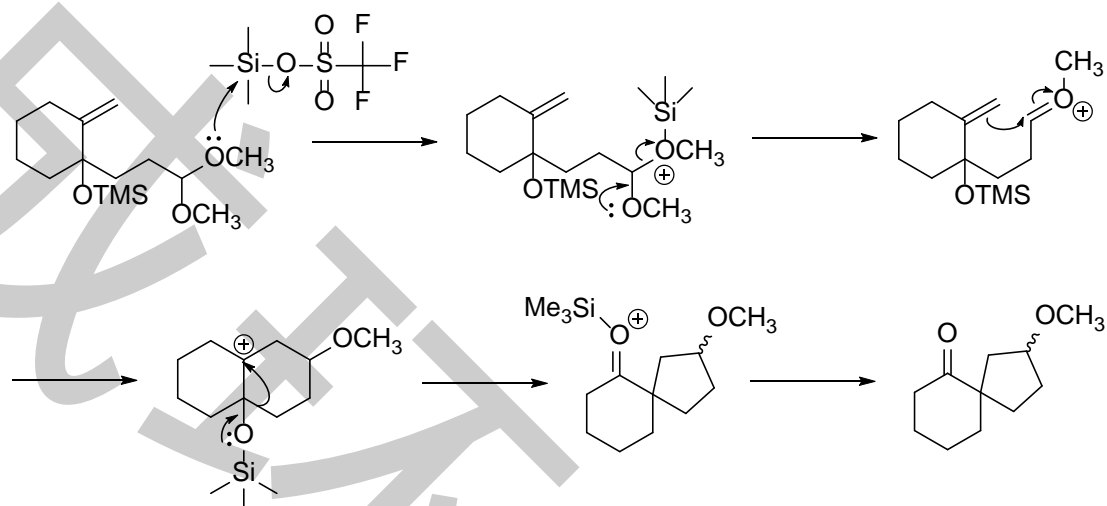


解答：

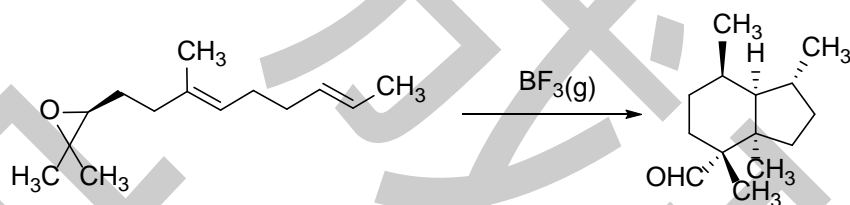
分析此反应的官能团转换可以发现三级醇的硅醚转化为酮羰基，并涉及了烷基的迁移，这是常见的 pinacol 重排的结果，为了实现这个结果，需要在三甲基硅醚的 β 位引入一个碳正离子的位点，也就是碳碳双键对一个亲电基团进攻的结果：



依据以上分析，这个转换过程为：

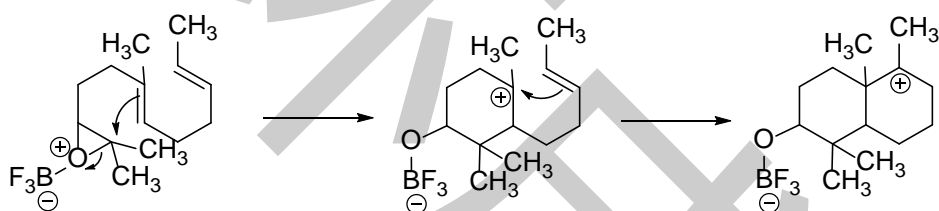


第 36 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

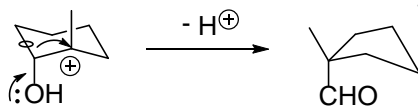


解答：

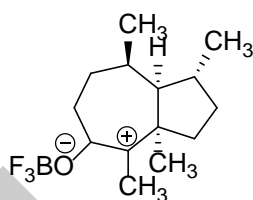
这是一个碳正离子引发的连续构建环系的过程。在通常的这类反应中，环氧在 Lewis 酸作用下，产生亲电性的碳，碳碳双键对此亲电性的碳原子进行亲电加成从而引发连续的环系构建：



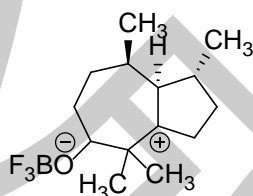
这个结果在构建环系的同时形成了一个醇羟基。这明显与题中的产物结构完全不同。现在题中的转换最终形成了甲酰基。在碳正离子引发的反应过程中，环转 pinacol 重排是可以形成甲酰基的，如：



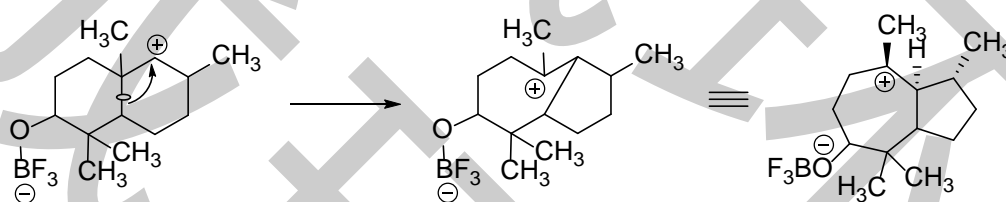
这是一个缩环的过程，那么，对比题中产物的结果，可以推出它重排的前体碳正离子为：



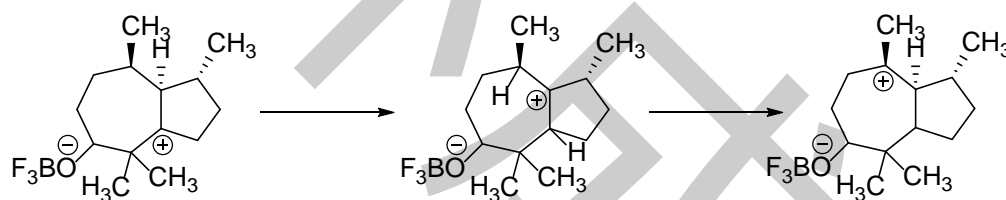
这个碳正离子前提在重排过程，七元环缩成六元环，并形成甲酰基。考虑得原料中的二个甲基取代的四级碳，可以进一步反推到：



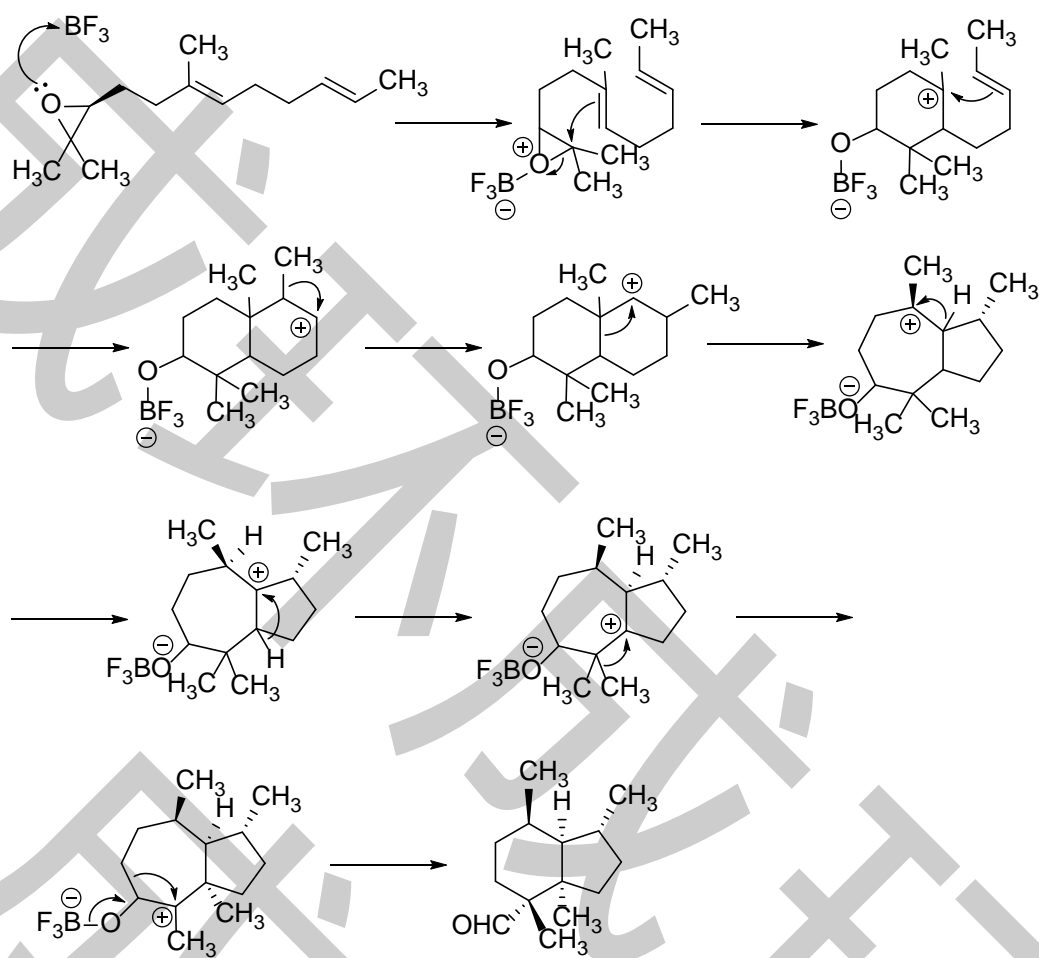
与前面常规的碳正离子引发的所构建的环系为六元环并六元环，那么这个七元环并五元环的骨架应该是六元环并六元环的重排结果：



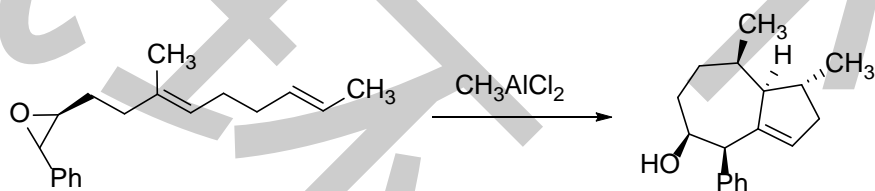
这个七元环并五元环的三级碳正离子与前面那个碳正离子相比，应该是两次氢迁移的结果：



因此，这一系列的反应过程为：

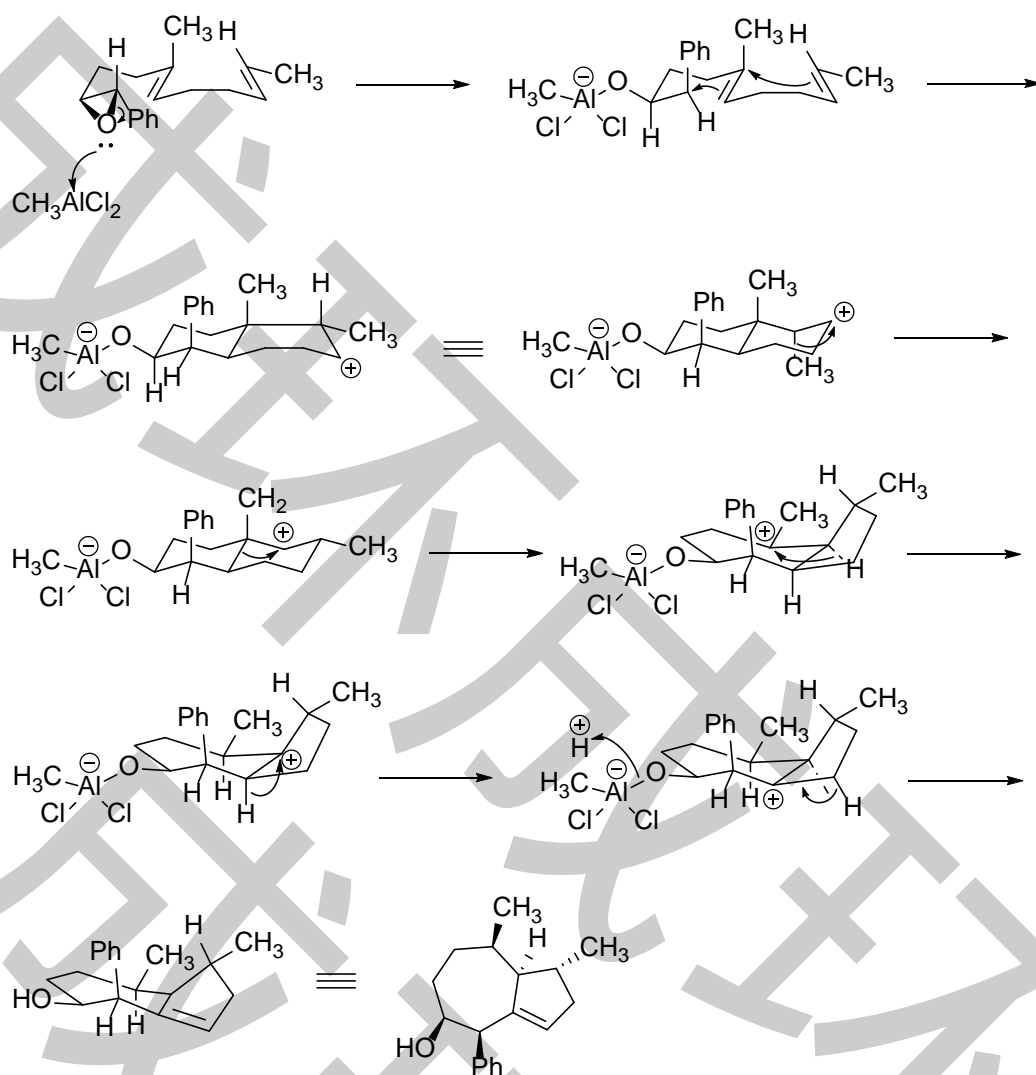


第 37 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

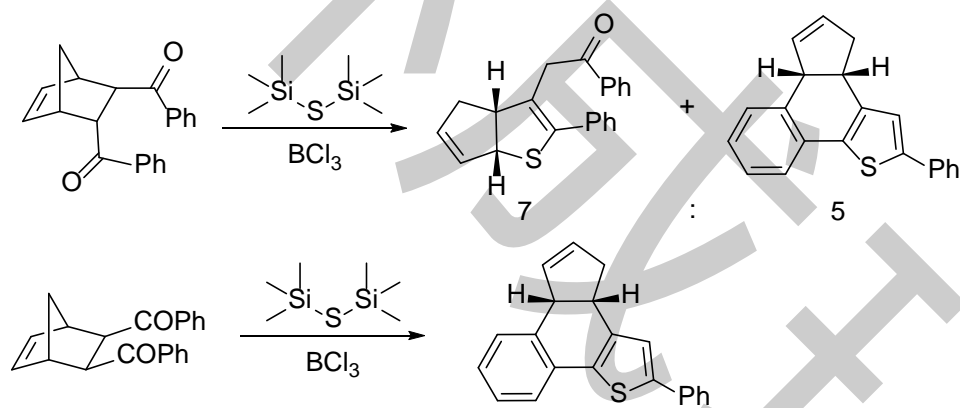


解答：

经过上题的分析，这个转换过程为：



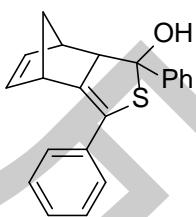
第 38 题 对比以下两个反应，请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头，并说明其不同点：



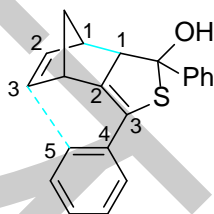
解答：

对比这两个反应，两个反应的其中一个产物完全一致。在第一个反应中，两个酮

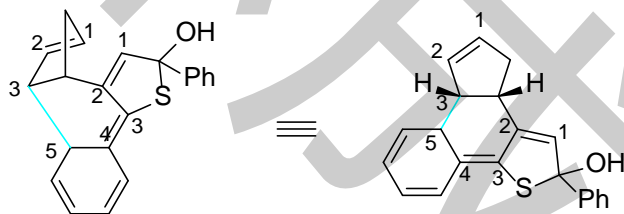
羰基处在反式，反应的结果有两个产物；而在第二个反应中，两个酮羰基处在顺式，结果只有一个产物。先分析第二个反应，二-三甲基硅基硫醚中的硫原子作为亲核位点，分别与两个酮羰基进行反应形成硫杂五元环。关键在于如何判断桥环体系如何被打开。从产物的结构分析，两个苯环中一个没有参与反应，另一个苯环的邻位参与了反应，并形成并环体系。由于这个分子是对称的，因此，可以反推出并环前的中间体结构：



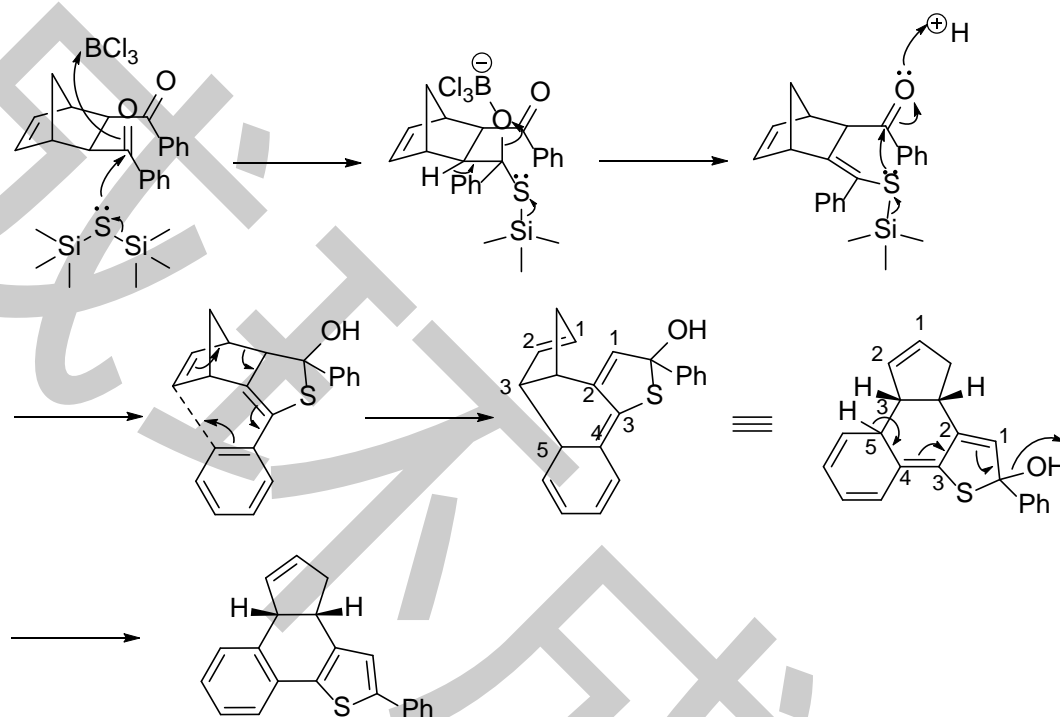
结合产物的结构，如何从这个中间体结构判断下一步反应进行的方式。桥环需要被打开，保留了五元环，硫杂五元环的 C3 和 C4 中与五元桥环连接的一根 C-C 键断裂：



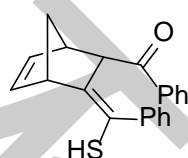
现在很清楚这个反应应该是[3,5]- σ 重排，产物为：



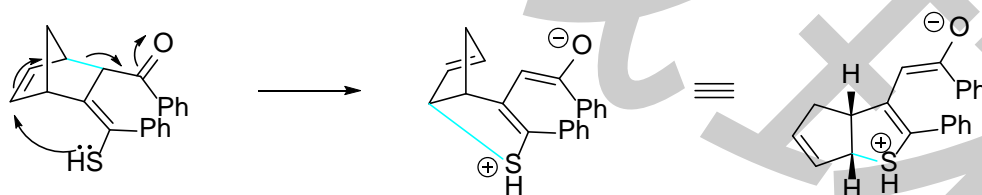
因此，第二个反应的转换过程为：



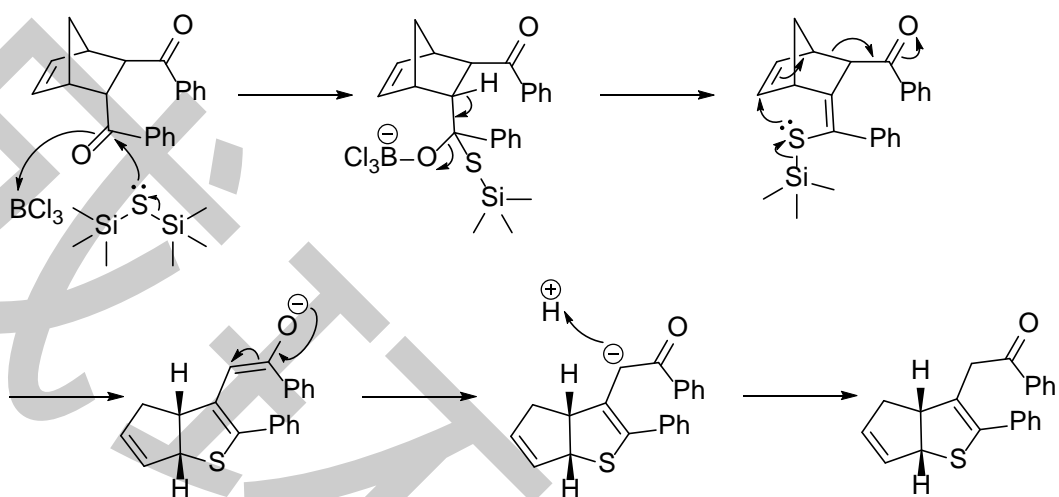
反过来，接着考虑第一个反应。第一个反应中的其中一个产物应该按以上方式转换，另一个产物保留了另一个酮羰基，这说明当硫与第一个酮羰基亲核加成后，没有接着与另一个酮羰基接着反应，这说明在这个中间体中硫没有处在与酮羰基合适的位置上。这个中间体结构应该是：



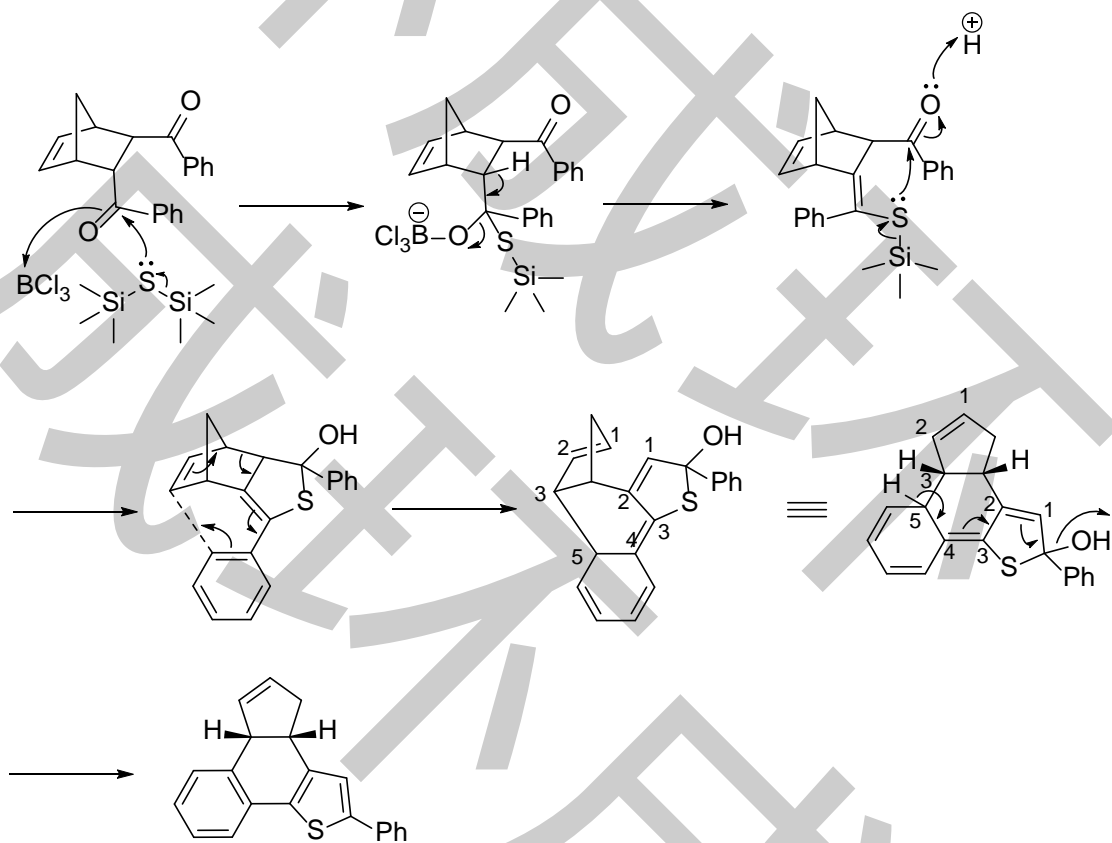
很显然，由于双键结构的限制，此时硫无法对酮羰基进行亲核加成。对比产物的结构可以观测到，与酮羰基的 α 位碳原子从 CH 转化为 CH_2 ，这说明与这个碳原子连接的 $\text{C}-\text{C}$ 键断裂。因此，这个转换过程为硫对双键进行进攻，进行了 $\text{SN}2'$ 类消除反应：



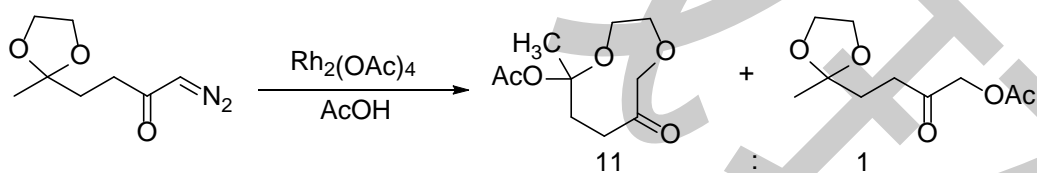
因此，对于这个产物的转换过程为：



第二个产物的转换过程为：

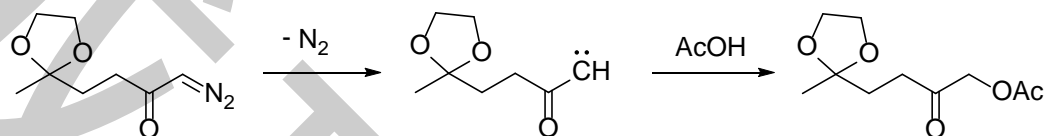


第 39 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



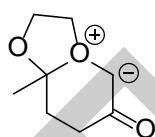
解答：

这是一个过渡金属催化的卡宾反应。对于第二个产物比较简单，羰基 α 位脱去氮气，形成酰基卡宾，然后直接与乙酸反应形成乙酸酯。

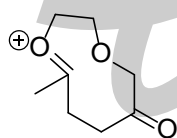


接下来考虑第一个产物，这是缩酮五元环开环，其中一个氧与酰基卡宾形成了醚。

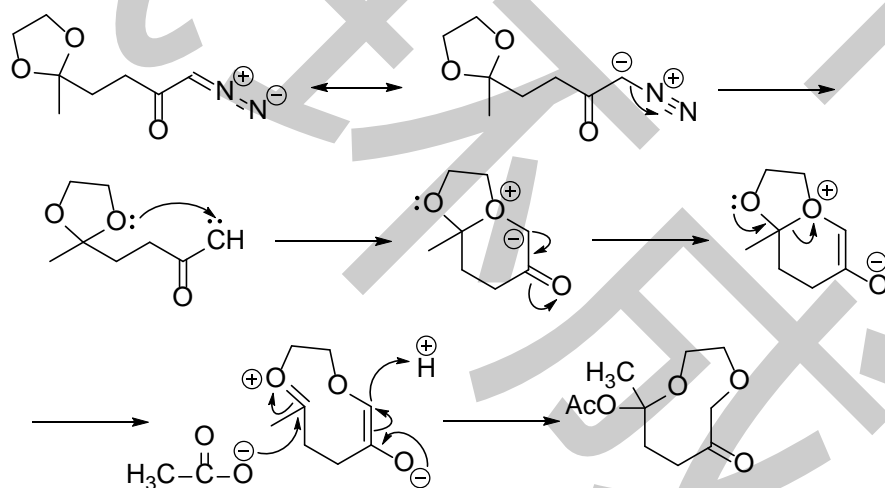
因此，首先氧转为亲核位点与酰基卡宾反应形成如下中间体：



这个碳负离子或形成负离子可以从体系中乙酸得到质子。然后，通过另一个氧的亲核取代反应形成羰基正离子，并使 $\text{C}-\text{O}$ 断裂：

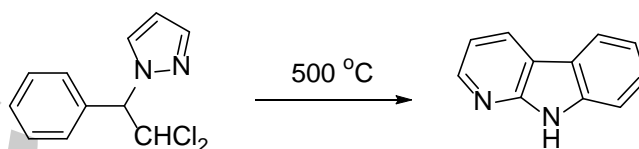


这个产物的形成过程为：



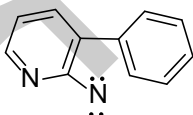
说明，此处省略了过渡金属催化下形成金属卡宾的过程。

第 40 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

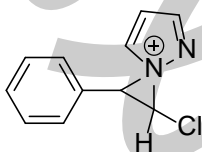


解答:

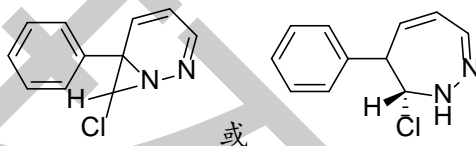
这个反应应该是吡唑环在高温下开环的过程。类似的反应前面已经讨论过，这个氮杂呋唑体系的形成已经也是通过氮卡宾的关环反应形成的：



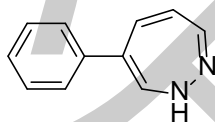
从这个角度考虑，吡咯环中的 N-N 键需要断裂，并扩成六元环。那么现在二氯亚甲基要转移到吡啶环中，并且两个氯原子均需要离去。按照这个思考方式，首先可以氮作为亲核位点进行分子内亲核取代：



接下来这个五元环螺三元环体系需要扩环，转化为：



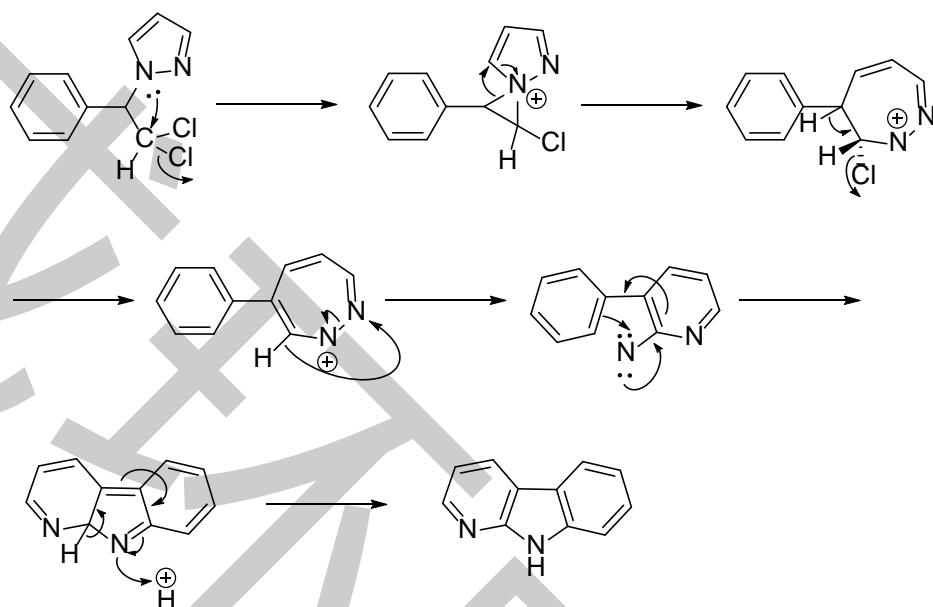
这个七元环脱去 HCl 的产物为：



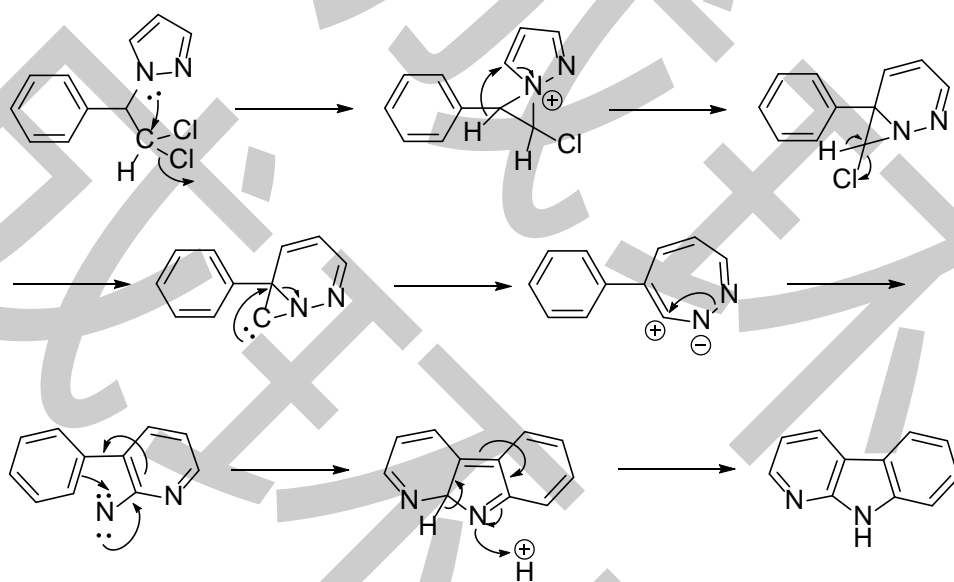
这个七元环是常见的芳基取代的卡宾扩环的产物，这个与前面提出的是一致的。

因此，这个转换过程可能为：

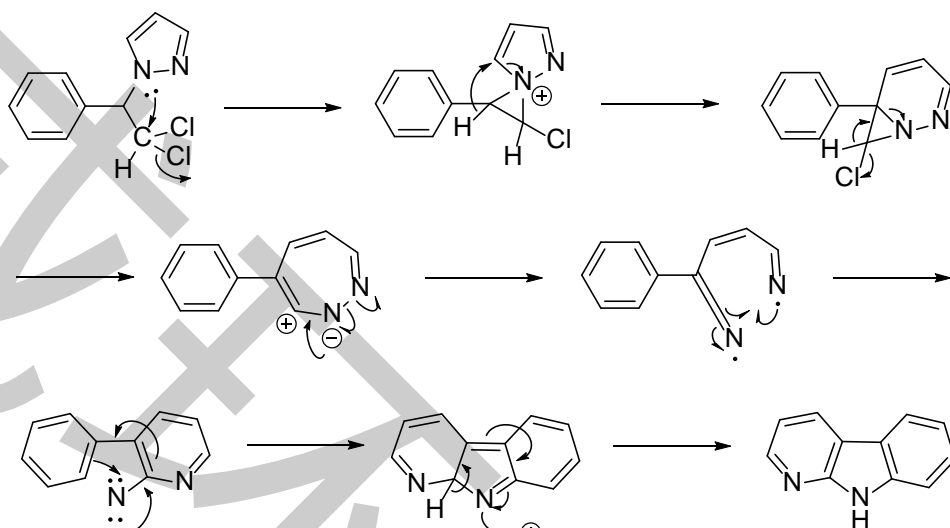
第一种：



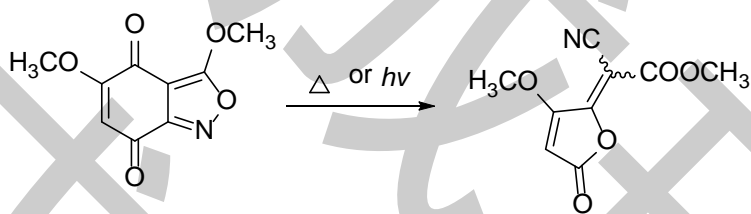
第二种:



第三种:

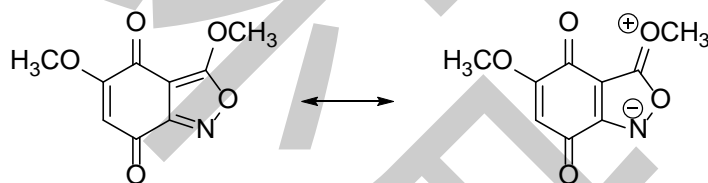


第 41 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

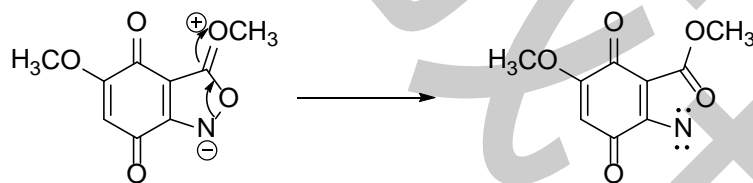


解答：

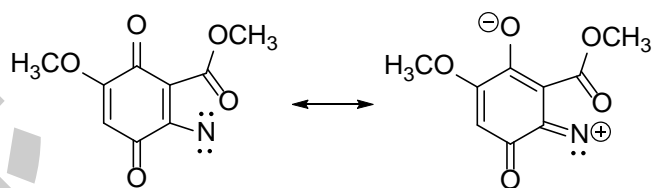
从产物的结构分析，可以看到 N-O 键的断裂以及上方酮羰基的氧与下方的酮羰基形成内酯。通过底物的另一个共振式：



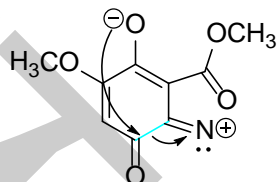
可以观测到 N-O 键的断裂相当于 α -消除，形成氮卡宾：



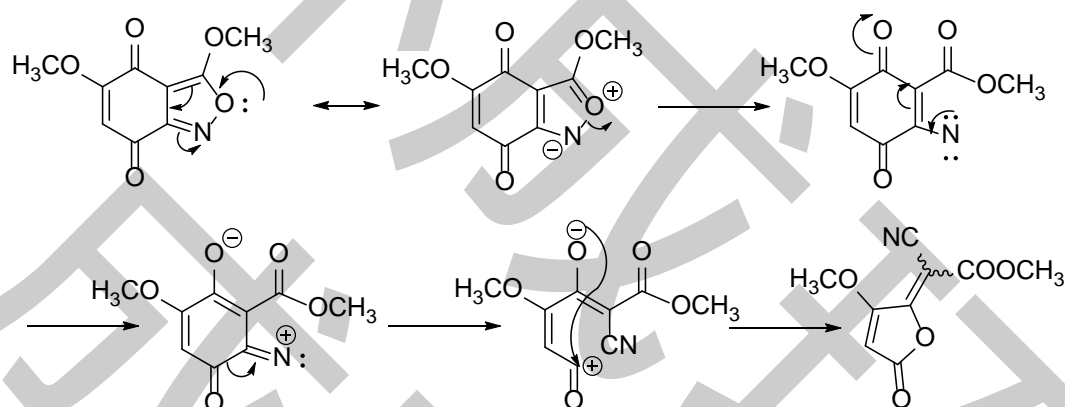
此时，再画出此氮卡宾的共振式：



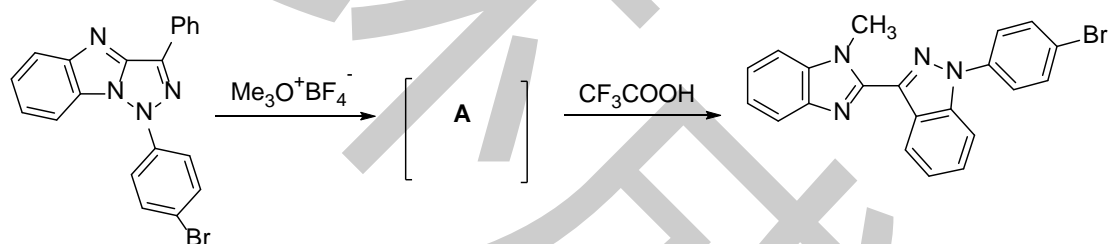
然后为了形成 $C\equiv N$ ，需要将其与酮羰基相连的 $C-C$ 键切断，然后形成内酯：



因此，依据以上分析，这个反应的转换过程为：

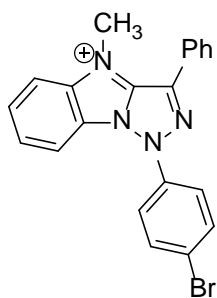


第42题 请画出中间体 **A** 的结构简式,并为以下转换提供合理的电子转移过程,须标出准确的电子转移箭头:

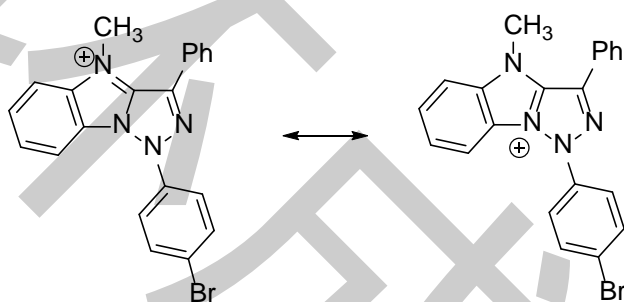


解答：

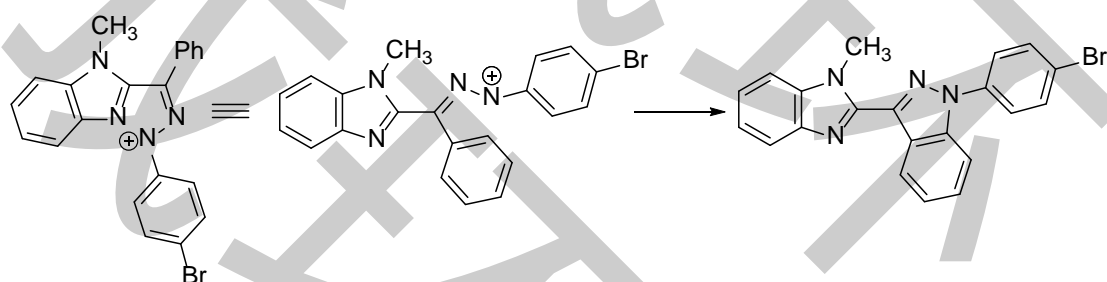
三甲基氧基四氟化硼盐是一个很好的甲基化试剂。因此，这个反应的起点是体系中碱性最强的氮被甲基化：



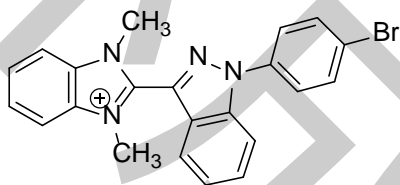
此中间体的共振式为：



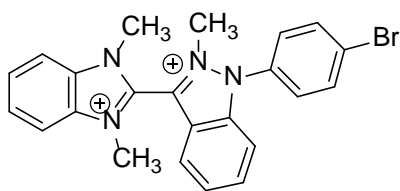
此时，连接此氮正离子的 N-N 键断裂，将会产生一个具有强亲电性的氮正离子，正好与苯环发生芳香亲电取代反应，产物为：



此中间体苯并咪唑中的氮原子还可以被甲基化，因此化合物 **A** 的结构式为：

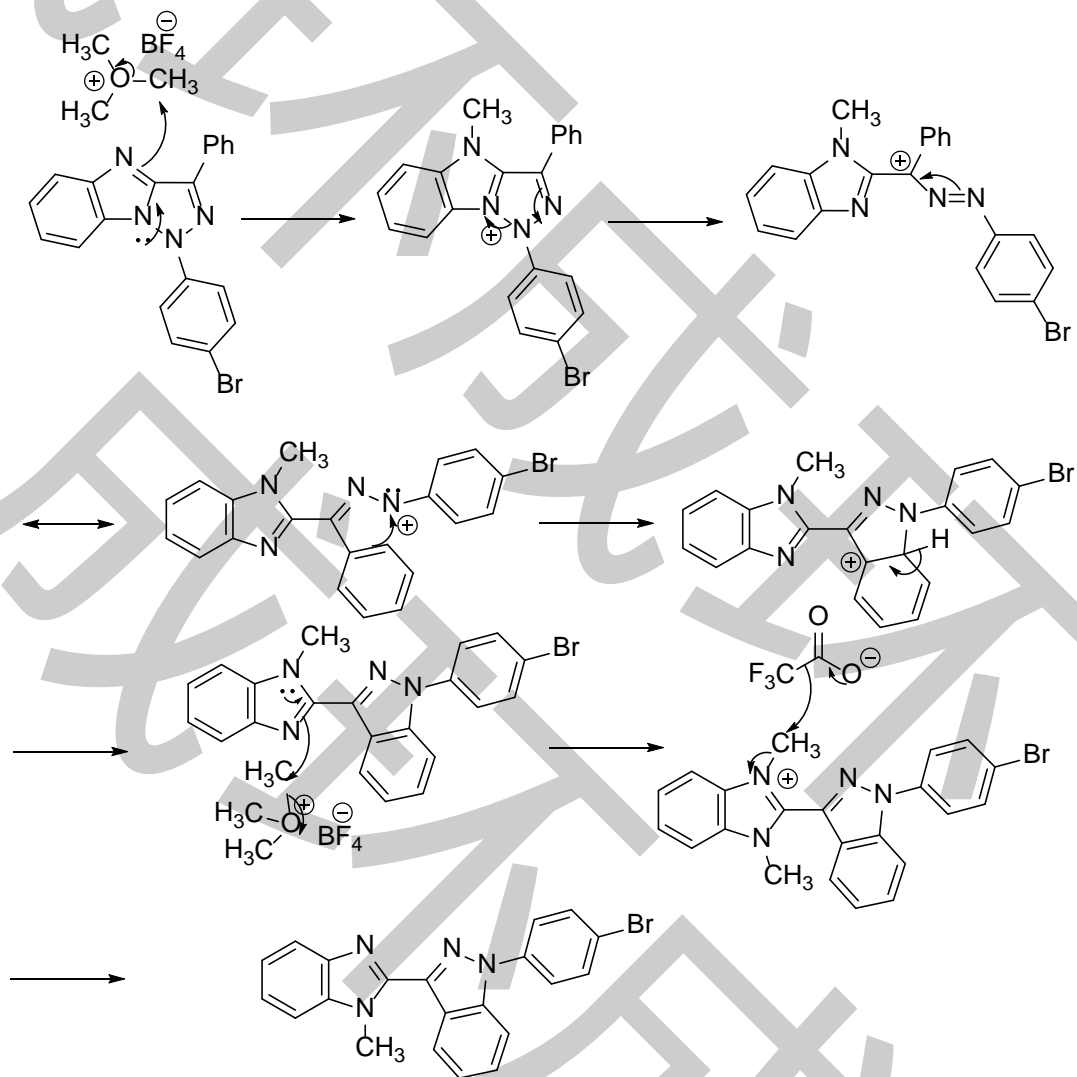


如有读者问，苯并吡唑中的氮原子也可以被质子化，中间体 **A** 的结构式是否可以为：

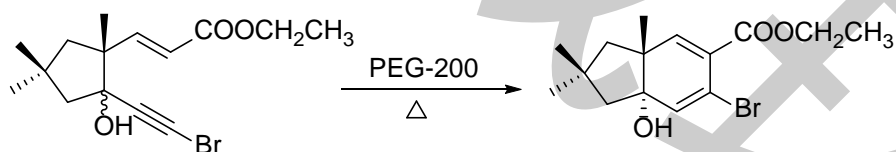


还能说什么呐？行吧！

因此，依据以上分析，这个转换过程为：



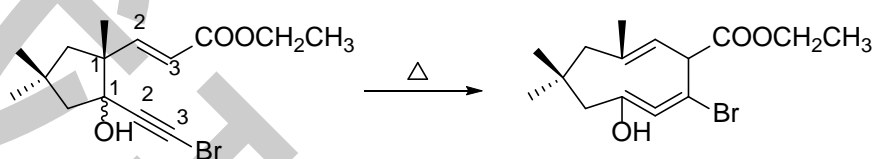
第 43 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



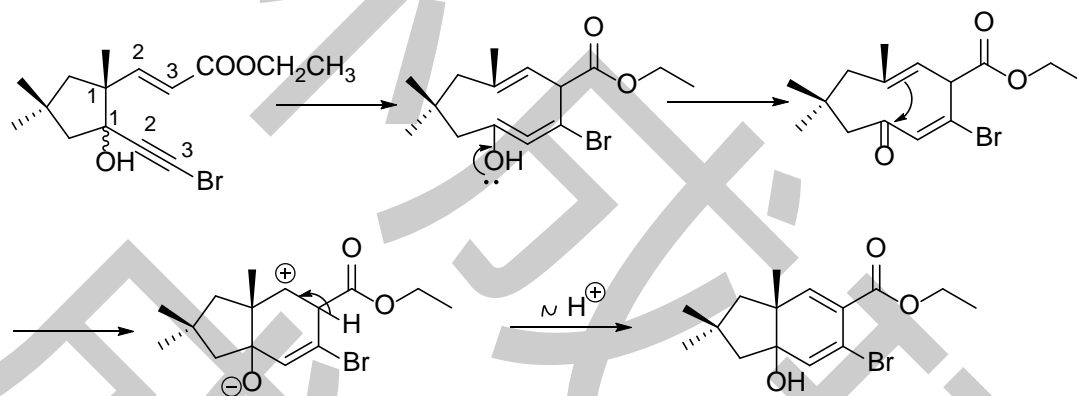
说明：PEG-200 为分子量在 200 左右的聚乙二醇。

解答:

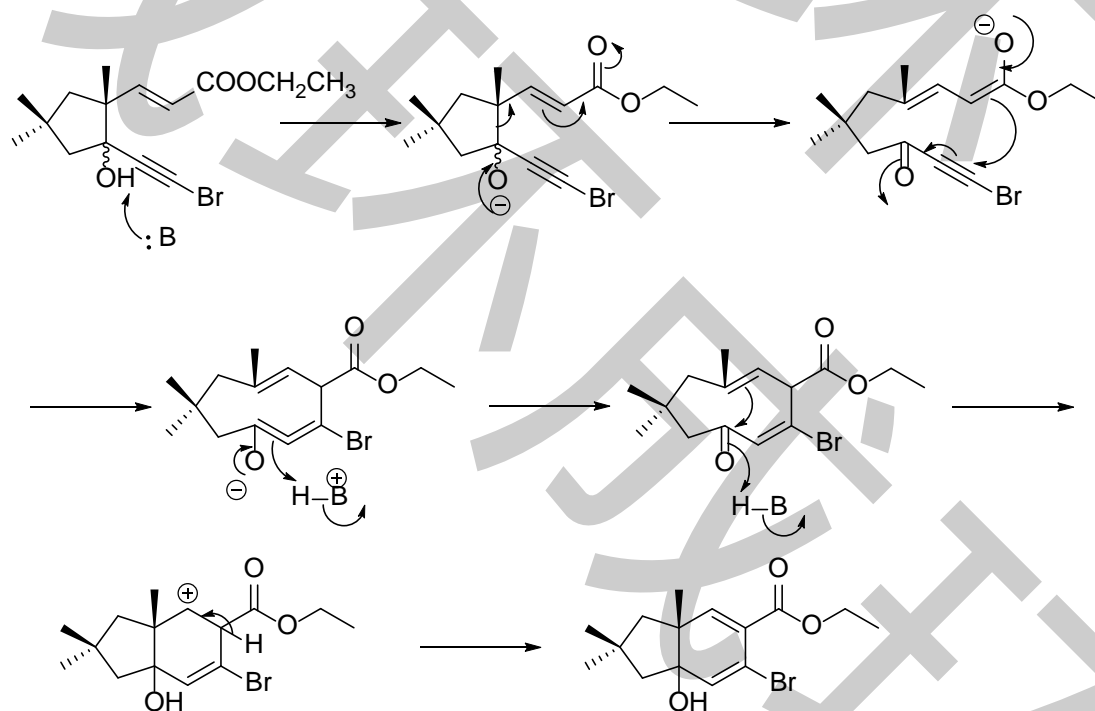
底物是一个典型的[3,3]- σ 重排的骨架体系:



羟基取代的丙二烯转化为 α,β -不饱和酮,接着进行 ene 反应。因此,这个转换过程为:

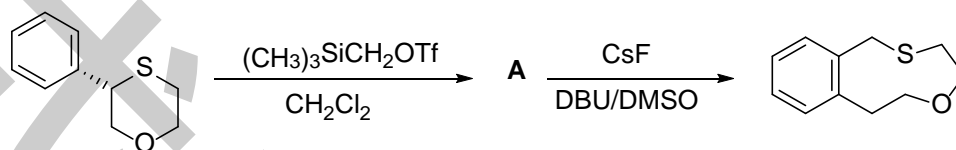


也可以通过酮酯缩合反应的逆反应,随后进行 1,4-共轭加成进行:



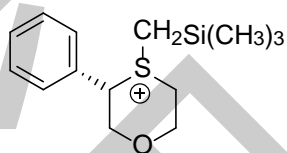
第 44 题 请画出中间体 **A** 的结构简式,为以下转换提供合理的电子转移过程,

须标出准确的电子转移箭头：

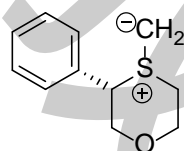


解答：

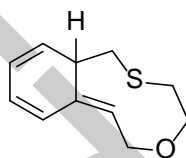
在这个底物中，硫的亲核能力强于氧，因此与三甲基硅基取代的三氟甲磺酸甲酯发生亲核取代，中间体 **A** 的结构为：



化合物 **A** 在氟离子作用下，脱去三甲基硅基形成 ylide：

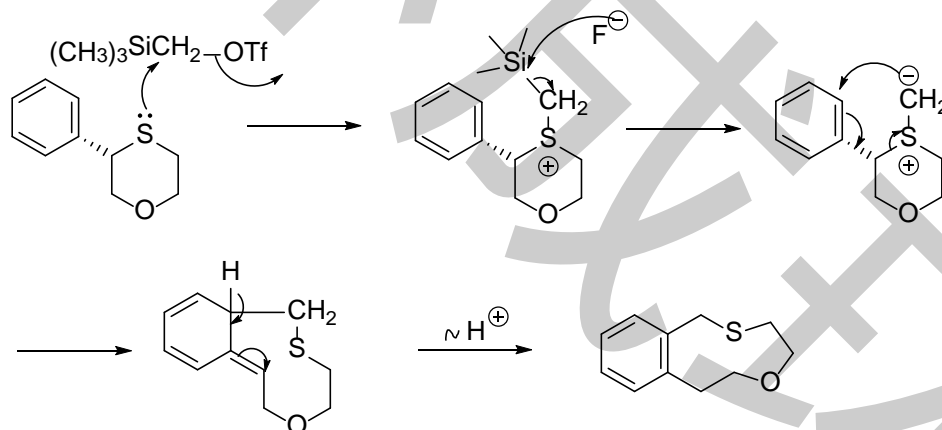


此 ylide 可以与苯环进行 [2,3]- σ 重排或 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反应，产物为：

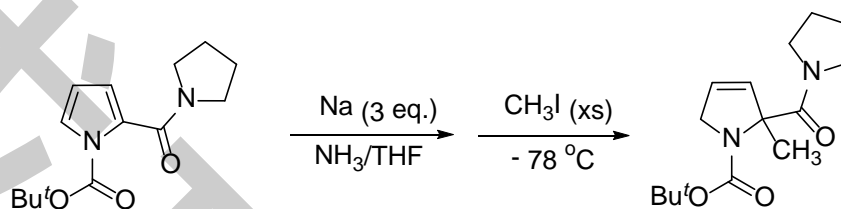


此化合物芳构化后即为产物。

依据以上分析，这个转换过程为：



第 45 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

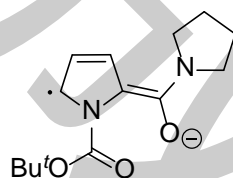


xs: 过量; 'Bu: 叔丁基; THF: 四氢呋喃

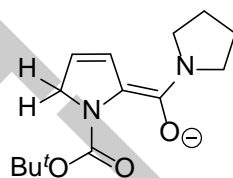
解答:

这是一个 Birch 还原的条件。Birch 还原是单电子对一个共轭体系的加成反应。

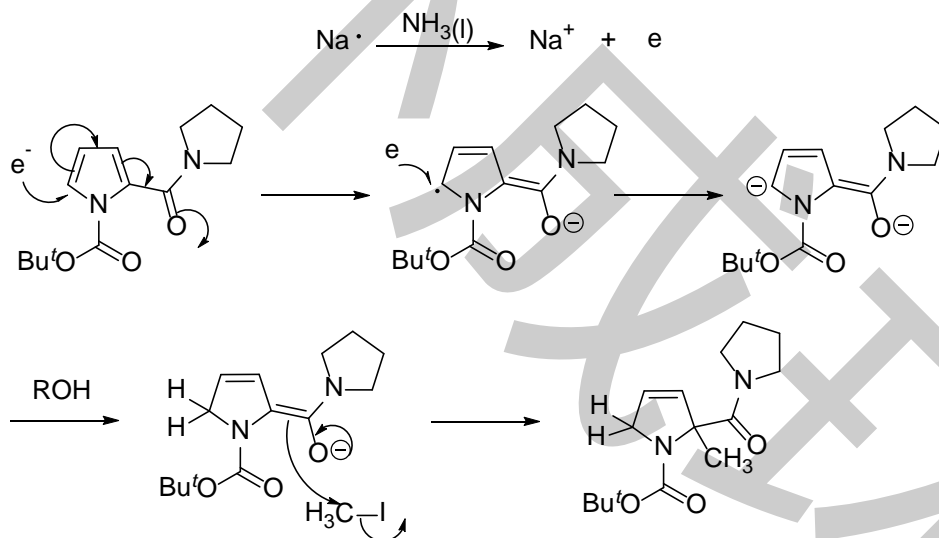
吡咯环连接两个吸电子基团后，更容易被单电子进行 1,6-加成：



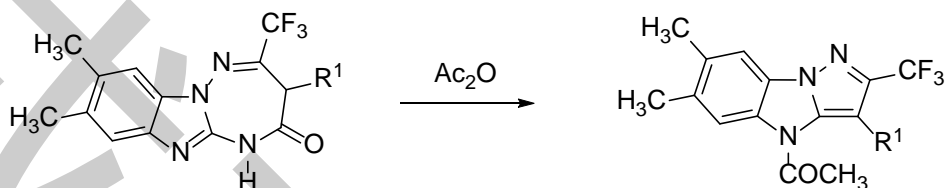
后续是自由基再与单电子结合形成碳负离子，并从体系中得到质子：



最后烯醇负离子与碘甲烷发生烷基化反应即转化为产物。因此，这个转换过程为：

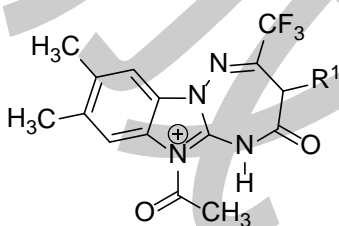


第 46 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：

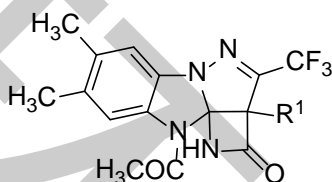


解答：

从反应的结果看，三氮杂七元环缩环成五元环，同时 R^1 连接的碳原子与苯环咪唑的 C2 位形成了碳碳键， R^1 连接的碳原子为羰基的 α 位，是个亲核位点；而苯并咪唑的位点为亚胺，是个亲电位点。如果能增加这个位点的亲电能力，可以使这个反应更顺利进行，这就是苯并咪唑中具有亲核能力的氮优先被乙酰化：

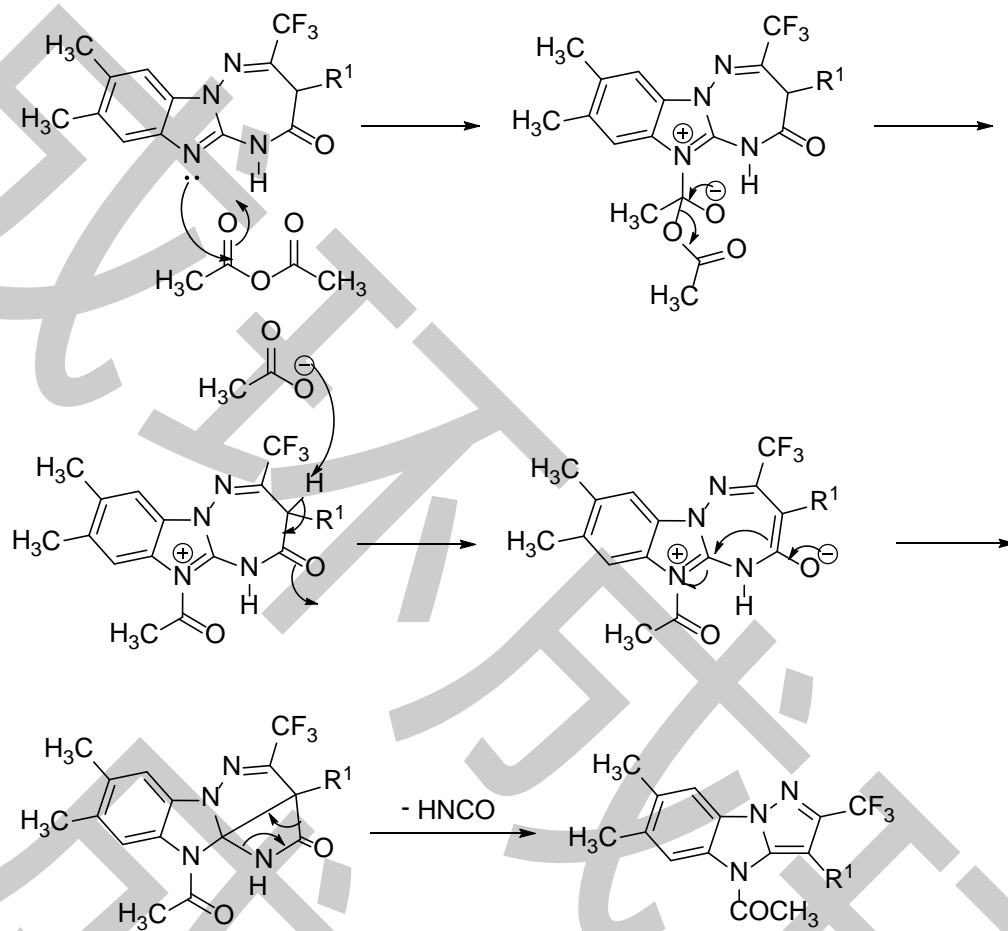


这两个位点的反应结果为：

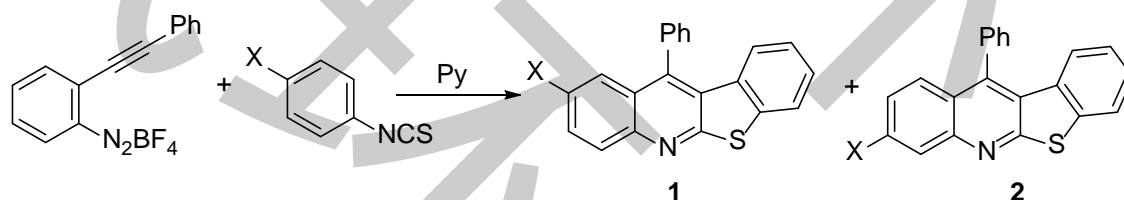


这个并环的四元环经[2+2]的逆反应就可以转化为产物。

依据以上反应，这个转换过程为：



第 47 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



Ph: 苯基; Py: 吡啶。

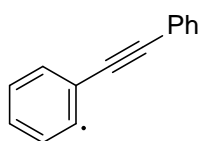
研究表明，当 X = OCH₃ 时，产物 **2** 的产率很低；而当 X = Cl，产物 **2** 的产率明显得到提升；此外，如果重氮盐所取代的苯环上有取代基，不管是吸电子基团还是给电子基团均对产物没有明显影响，请解释其原因。

提示：请考虑这是一个自由基反应。

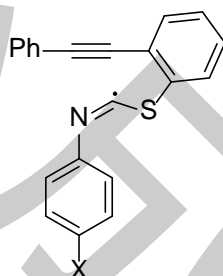
解答：

已经提示这是一个自由基反应,那么自由基启动位点在于重氮键的断裂形成苯基

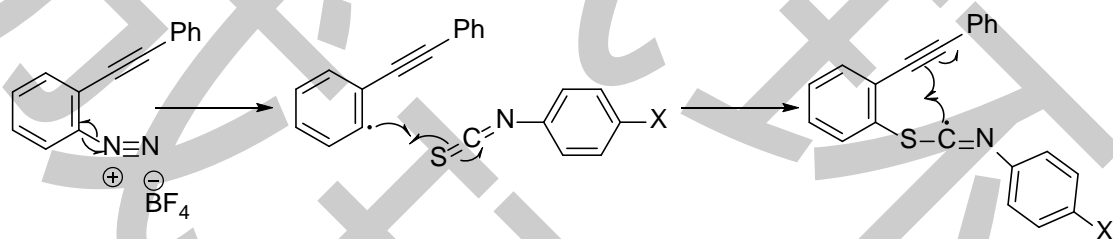
自由基:



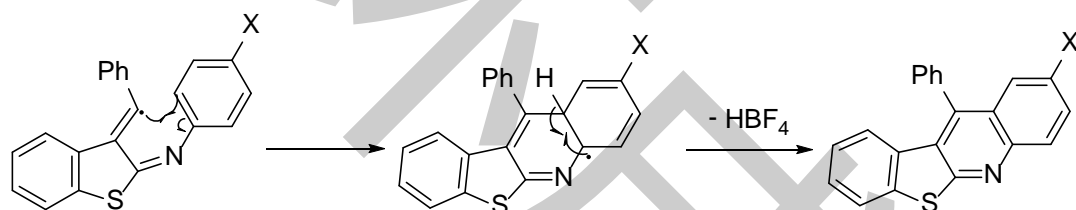
取代基 X 的目的在于让读者便于区分两个芳环。因此,与此自由基连接的原子应该是硫:



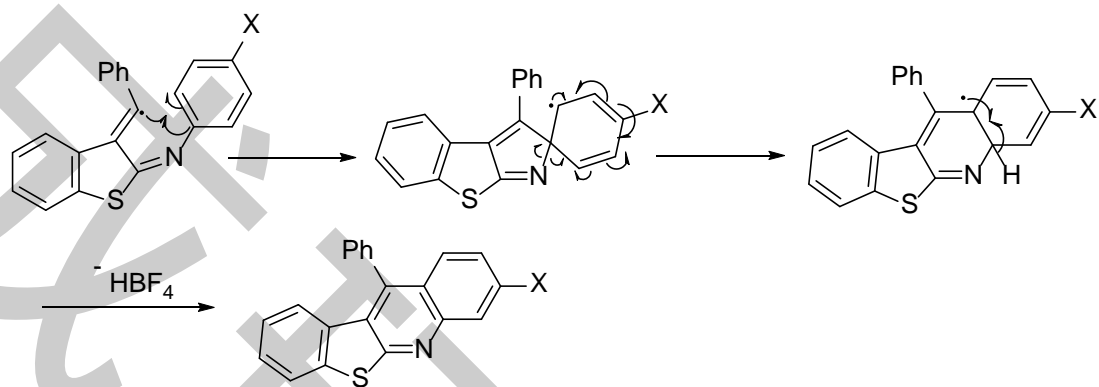
因此,这个反应的转换过程为:



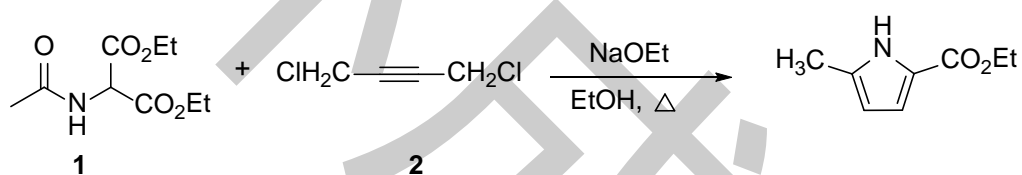
对于第一个产物:



对于第二个产物:



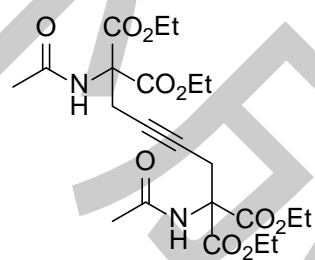
第 48 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



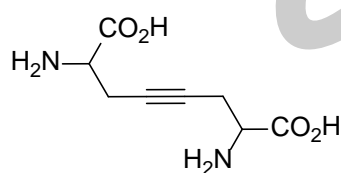
研究表明，当体系中加入 2 倍量的化合物 **1** 和 2 倍量的乙醇钠在乙醇溶液中回流，得到一个简单的取代产物 **3**；而在 10 倍量的乙醇钠作用，则得到目标产物吡咯衍生物。请画出取代产物 **3** 的结构简式。

解答：

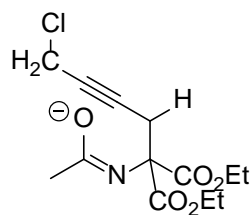
化合物 **2** 有两个亲电位点，而化合物 **1** 中亲核能力最强的位点为两个酯基取代的 α 位。因此，化合物 **3** 的结构为：



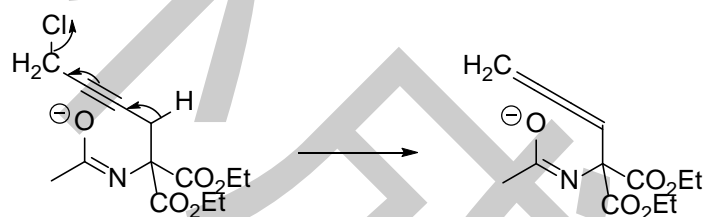
这个化合物可以进一步水解，脱羧转化为：



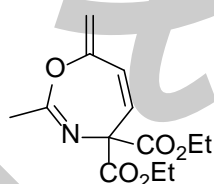
反过来，考虑前面那个反应的转换方式，首先进行一个位点的反应：



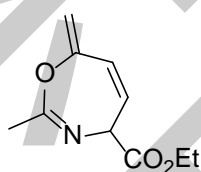
此时，在过量的碱作用下，攫取炔基 α 位的氢，发生分子内消除反应形成丁三烯骨架：



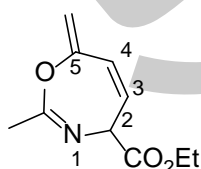
氧负离子对丁三烯骨架进行加成形成七元环：



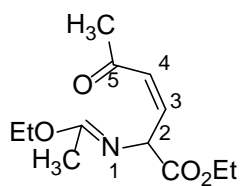
考虑到最终产物中只含有一个酯基，那么在过量乙醇钠作用下发生酯缩合反应的逆反应，脱除一个酯基：



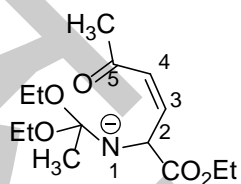
考虑到最后形成吡咯五元环，需要了解清楚哪些原子最终构建这五元环体系：



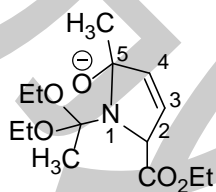
但是在这个七元环中不可能直接形成五元环。那么，还是需要乙醇钠作用下打开七元环。乙氧基负离子对亚胺进行加成消除：



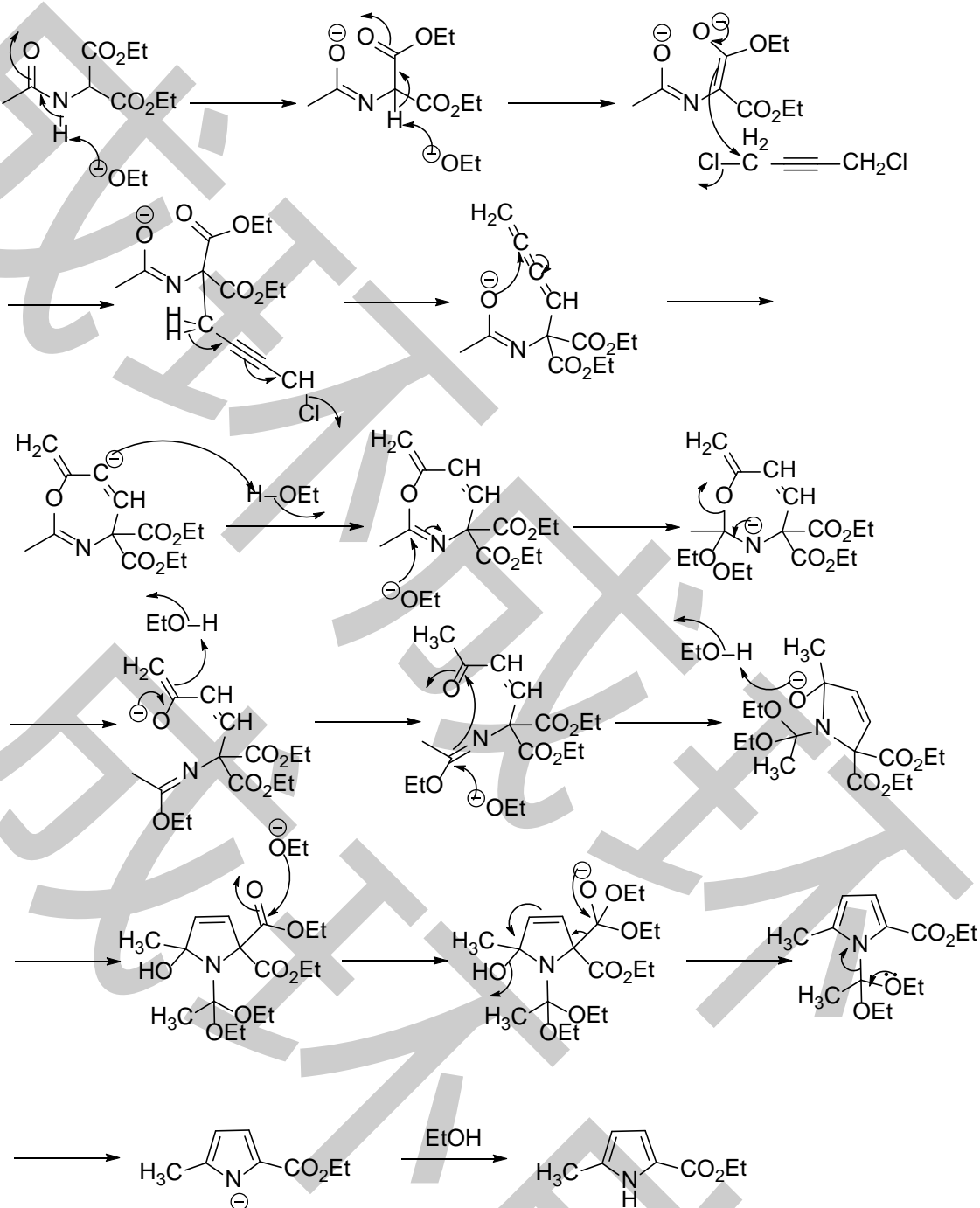
此时，氮原子的亲核能力不够强，需要再进行一次乙氧基负离子对亚胺的亲核加成：



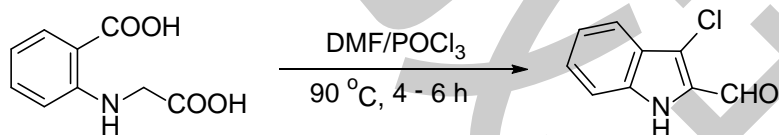
氮负离子对 C5 的酮羰基进行亲核加成，构建吡咯五元环：



后续的转换就比较简单了。因此，整个的转换过程为；

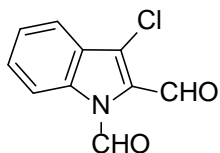


第 49 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头：



DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺

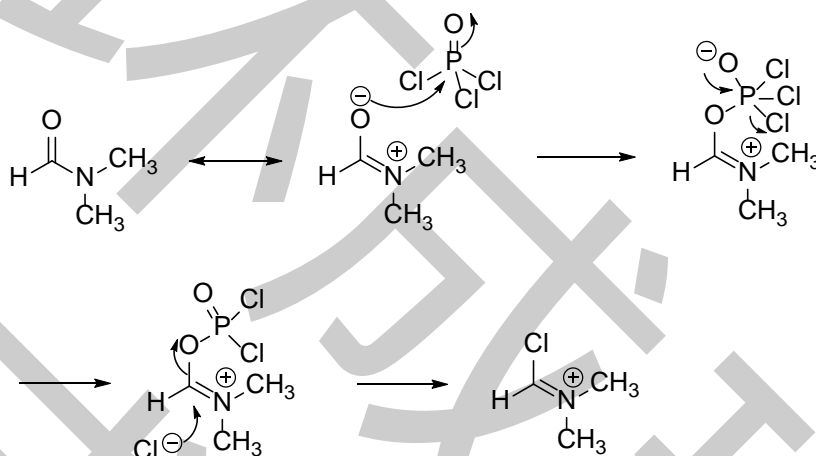
提示：反应过程中，会有一个非常重要的副产物为



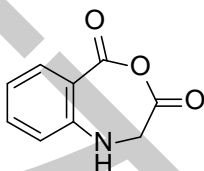
此化合物在 90 °C 下加热 6 h 就可以转化为目标产物。

解答：

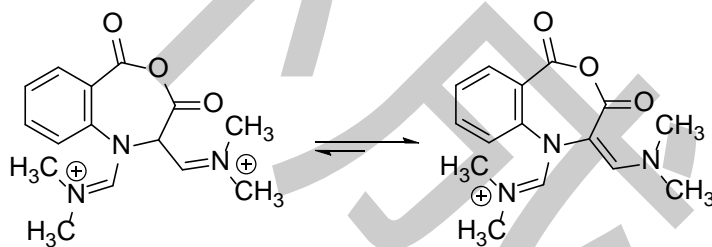
DMF/ POCl_3 是制备维斯迈尔试剂的标准配备：



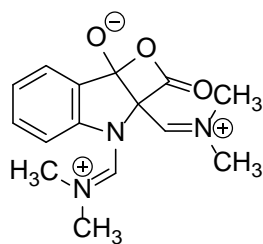
在维斯迈尔试剂的作用下，二酸形成酸酐：



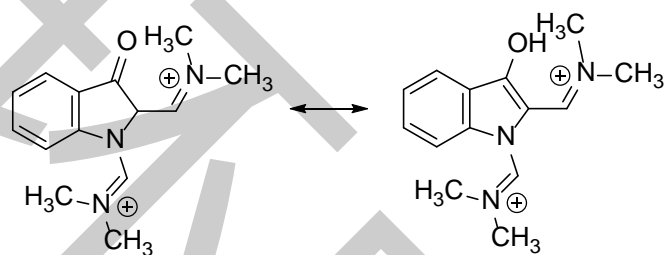
维斯迈尔试剂为亲电基团，与酸酐中具有亲核能力的位点进行反应：



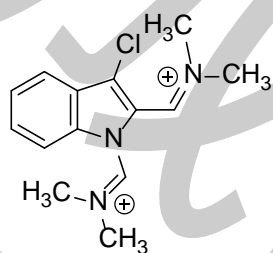
氮原子也是一个强的亲核位点，也可与维斯迈尔试剂反应，水解后，氮原子连接甲酰基，这与题中发现的副产物一致。羰基的 α 位与维斯迈尔试剂反应，形成亚胺正离子，互变异构后，形成烯胺。烯胺作为富电子基团进攻羰基，形成五元环并四元环：



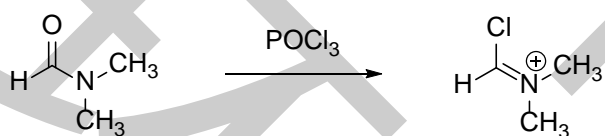
脱羧后形成中间体酮，并互变异构为芳香体系吡啶环：

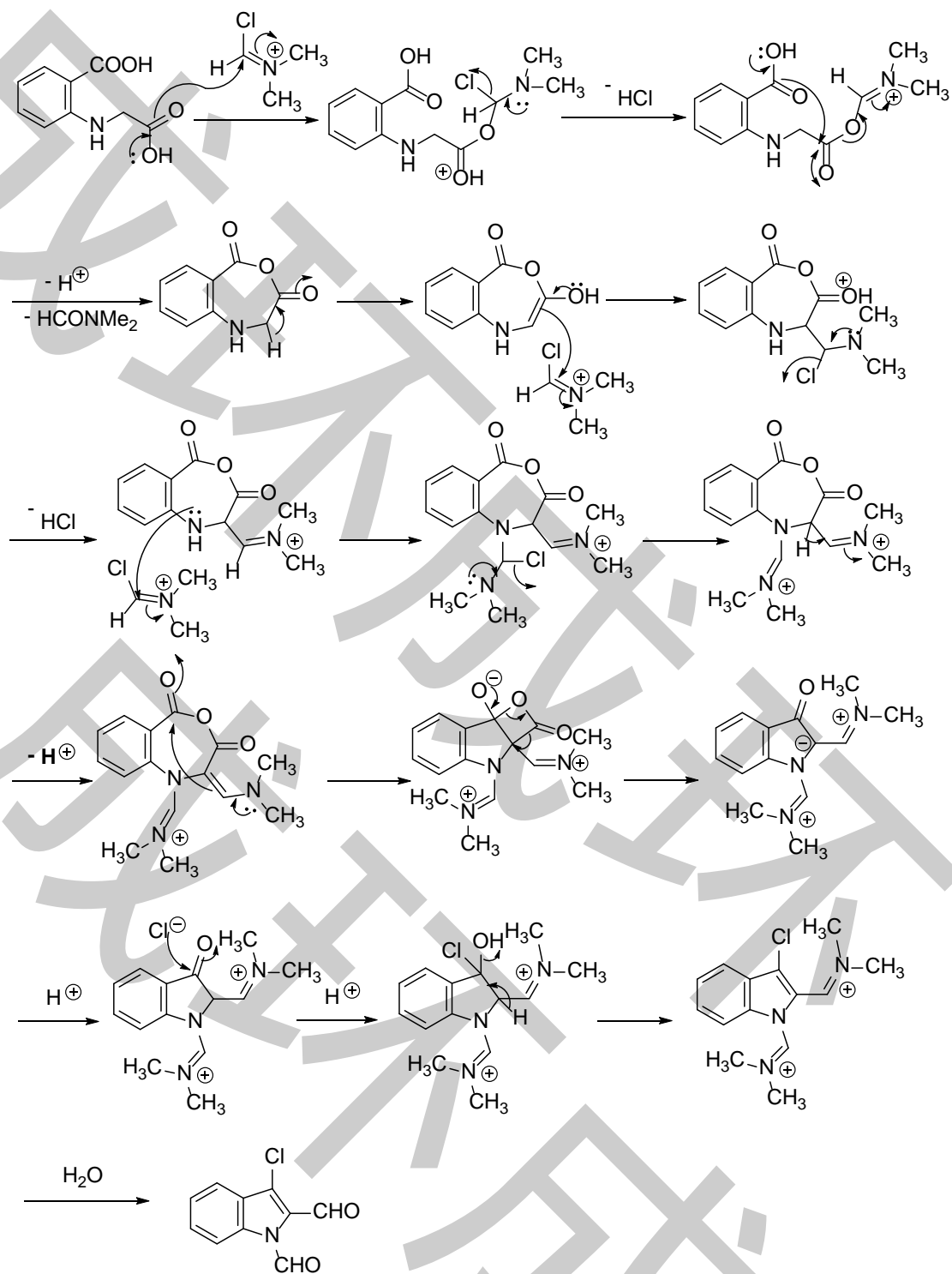


这个体系可以与氯负离子进行芳香亲核取代反应，转化为：

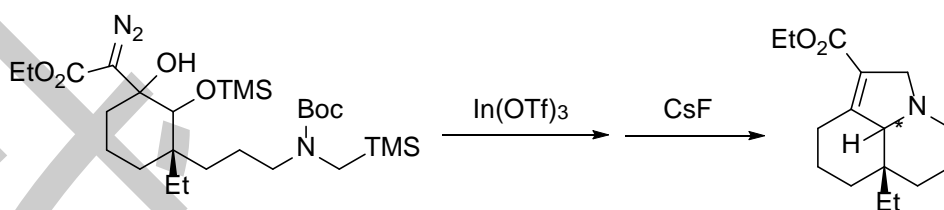


经水后处理后，即为产物。如果不完全水解，也是氮原子连接甲酰基的副产物。



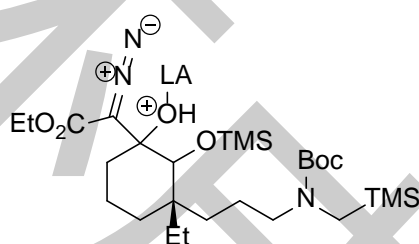


第 50 题 请为以下转换提供合理的电子转移过程，须标出准确的电子转移箭头，并标出标着*的碳原子的立体构型：

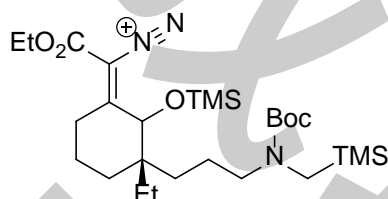


解答:

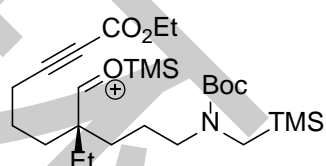
这是一个 Lewis 酸催化的反应。底物中可与 Lewis 酸配位的为羟基:



在羟基盐离去后, 形成双键:



此中间体脱去氮气后, 形成炔键:



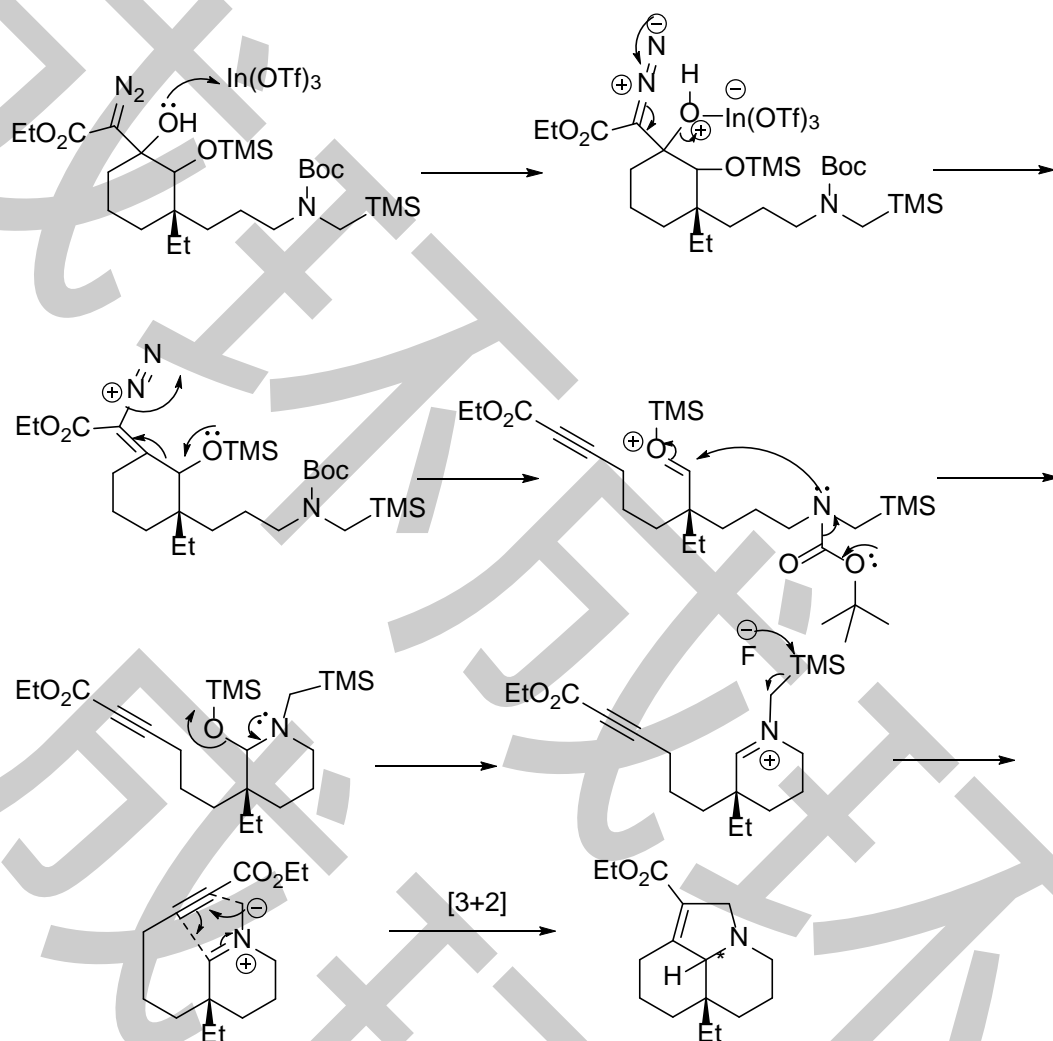
回过头去看产物的结构, 应该是炔键与一个含氮三原子体系形成五元环, 这应该

通过一个分子内的 1,3-偶极环加成反应, 那么这个 1,3-偶极子的结构为:



这个 1,3-偶极子可以经过两个反应得以实现, 一个是氨基与酮羰基形成亚胺正离子, 另一个是在氟离子作用下脱去三甲基硅基, 形成亚甲基负离子。

经过以上分析，那么这个转换过程为：



结合以上转换，由于处于六元环上方的乙基作用，这个环加成的过渡态处于六元环的下方，因此与用*标记的碳原子连接的氢处于环系的上方，这个碳原子的手性构型为：*R*构型。

说明：题目并不是按照难度排序，请同学们自由选择完成。此外，所有题目中显示的结构简式均为已经检测证明确实生成的化合物，因此这些化合物均是水处理后确定结构的。