

中国化学奥林匹克竞赛试题中的缩合反应研究

向姝婷, 杨大成*

西南大学化学化工学院, 重庆
Email: 2093766521@qq.com, *hxydc@swu.edu.cn

收稿日期: 2021年6月12日; 录用日期: 2021年7月9日; 发布日期: 2021年7月19日

摘要

中国化学奥林匹克竞赛(以下简称化学奥赛)是中国化学会为全国高中学生组织的化学竞赛活动。缩合反应是形成碳碳键、引进官能团的重要方法,在有机合成中占有十分重要的地位。本文通过收集2011~2020年化学奥赛试题,研究缩合反应在奥赛试题中的考查情况。研究发现,缩合反应是化学奥赛的高频考点;缩合反应常与其他有机反应联合考查,考查题型多种多样,综合性很强;奥赛试题越来越重视缩合反应中人名反应的考查,提升了人名反应的反应机理和立体化学的考察分量,加强了对学生能力和思维的综合考察。由此笔者归纳了化学奥赛试题中缩合反应的命题特点和变化规律,并提出了相应的教学建议,希望对奥赛教练和参赛学生有所帮助。

关键词

化学奥赛, 有机化学, 缩合反应, 试题分析

Study on the Condensation Reaction of Competition Examination Questions in Chinese Chemistry Olympiad

Shuting Xiang, Dacheng Yang*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing
Email: 2093766521@qq.com, *hxydc@swu.edu.cn

Received: Jun. 12th, 2021; accepted: Jul. 9th, 2021; published: Jul. 19th, 2021

*通讯作者。

Abstract

Chinese Chemistry Olympiad (hereinafter referred to as the Chemistry Olympiad) is a chemistry competition sponsored by the Chinese Chemical Society for national high school students. The condensation reaction is an important method for constructing carbon-carbon bonds and introducing functional groups, which takes important role in organic synthesis. This article studies the examination questions of condensation reactions in the Olympiad test questions through collecting the 2011~2020 Chemistry Olympiad test questions. It was found that the condensation reaction is a high-frequency examination point of the Chemistry Olympiad, and is commonly examined in conjunction with other organic reactions. The types of examination questions are variable, and the test questions are quite comprehensive. The Olympiad test questions attach greater focus on the organic name reaction, which enhance the investigation weight of the reaction mechanism and stereochemistry, so as to cultivate students' abilities and thought. Based on the research results, the author summarized the proposition characteristics and future trend of the condensation reaction in the Chemistry Olympiad test questions, and put forward corresponding teaching suggestions, hoping to be helpful to the Chemistry Olympiad coaches and participating students.

Keywords

Chemistry Olympiad, Organic Chemistry, Condensation Reaction, Analysis of Examination Questions

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

中国化学奥林匹克竞赛(以下简称化学奥赛)是由中国化学会举办、具有选拔功能的竞赛活动。化学奥赛可拓展学生的视野,培养学生思维能力;检验中学化学教学效果,促进中学化学教育的改革;展示学生化学水平,具有人才选拔的作用。

对 2011~2020 年化学奥赛试题的整理发现,缩合反应是化学奥赛的热点考查内容,常与其他有机反应联合考查,考查难度较大。缩合反应是构建碳骨架、引进官能团的重要反应,在天然产物、香料、药物等的合成中应用广泛,是化学奥赛的高频考点。笔者通过查阅 CNKI、维普、万方等数据库,发现对化学奥赛和缩合反应的独立研究较多,但尚未发现对化学奥赛中缩合反应的研究报道。因此,笔者以奥赛试题中的缩合反应为研究对象,对中国化学奥赛试题进行研究,帮助参赛学生和教练更深入地了解缩合反应,了解化学奥赛中缩合反应的考查形式,并针对此内容制定相应的教学和学习计划,促进化学奥赛的良性发展。

2. 2011~2020 年中国化学奥林匹克竞赛中缩合反应的试题研究

2.1. 试题中缩合反应考查情况统计

对 2011~2020 年化学奥赛初赛试题中缩合反应的考查情况进行统计,其统计结果见表 1。其中权重 1 为试题中涉及缩合反应的分值占有有机试题分值的比重(下同)。表中的“\”是资料收集不完整,笔者无法确定的信息(下同)。

Table 1. Statistical results of condensation reactions in the Preliminary examination questions of the 25th~34th Chinese Chemistry Olympiad**表 1.** 第 25~34 届奥赛初赛试题中缩合反应的统计结果

初赛届数	有机试题分值	题号	涉及缩合反应分值	涉及到的缩合反应类型	权重 1
25	28	8-4	\	Darzen 反应	\
26	30	9 11-5	14	Knoevenagel 反应, Michael 加成反应; 分子内 Aldol 缩合	0.47
27	27	7 8-2	7	Dieckmann 缩合; Michael 加成反应	0.26
28	29	11	8	Aldol 缩合	0.28
30	30	8-1	6	Mannich 反应, Michael 加成反应, Robinson 闭环反应	0.20
31	36	9 10	9	Aldol 缩合; Michael 加成反应	0.25

从表 1 可以看出, 有机化学部分在化学奥赛初赛中占有很大比重, 约为 30 分; 缩合反应在化学奥赛初赛中考查较为频繁, 且在有机试题部分占比较大; 不同缩合反应考查的频率不同, 考查较多的是 Michael 加成反应和 Aldol 缩合反应; 同年试题中, 一般涉及 2 个缩合反应, 也有 3 个缩合反应联合考查的, 只考一个缩合反应也在试题中出现。需要提及的是, 近三年初赛试题中没有缩合反应出现, 这不是缩合反应不重要, 而是缩合反应相对较难, 将其设置在了决赛试题中(见表 2)。

缩合反应在化学奥赛决赛中的考查情况与初赛有差异, 其统计结果见表 2。

Table 2. Statistical results of condensation reactions in the final examination questions of the 25th~34th Chinese Chemistry Olympiad**表 2.** 第 25~34 届奥赛决赛试题中缩合反应的统计结果

决赛届数	有机试题分值	题号	涉及缩合反应分值	涉及到的缩合反应类型	权重 1
25	30	7 8	12	Wittig 反应, Aldol 缩合; Michael 加成, Aldol 缩合	0.40
26	31	5-2, 5-3	10	Aldol 缩合, Michael 加成	0.32
27	29	10-1	4	Mannich 反应	0.14
28	25	10-2	\	Michael 加成	\
29	30	8-4, 8-5 9	14	Aldol 缩合, Michael 加成, Robinson 闭环反应; Wittig 反应	0.47
30	29	9-1	4	Michael 加成	0.14
31	30	7	16	Prins 反应, Michael 加成	0.53
32	34	8-1, 8-2	8	Dieckmann 缩合, Wittig 反应	0.24
33	35	3	10	Knoevenagel 反应, Michael 加成	0.29

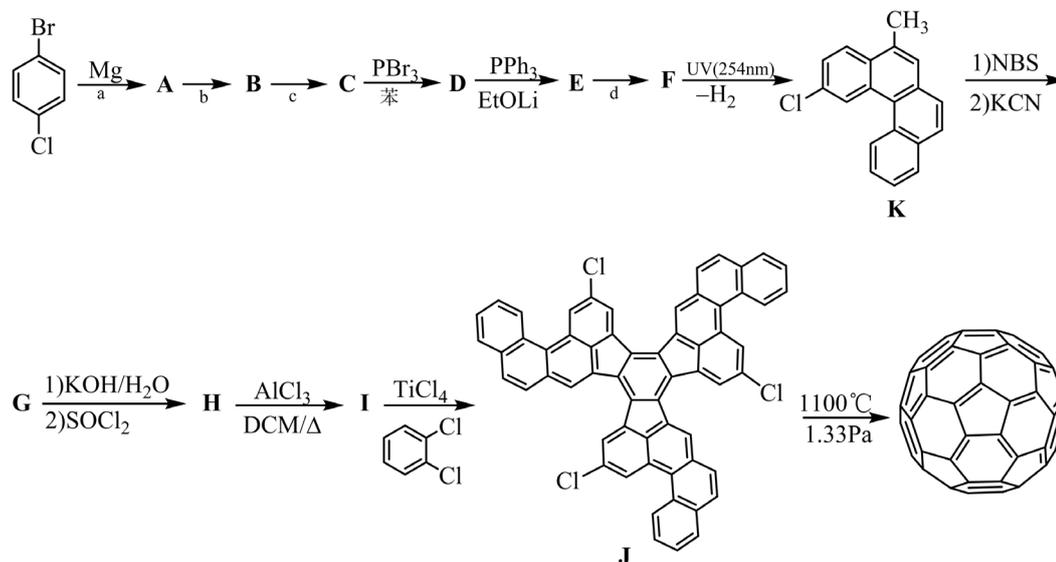
从表 2 可以看出, 在决赛中缩合反应在有机试题部分占比较大。与初赛相比, 缩合反应的考查几乎每年都有, 相较初赛更为频繁; 虽有只考查一个缩合反应的年份, 但常常是二个缩合反应融合在一道试题中, 试题考查的知识面更广, 综合型更强; 考查重点仍然是 Aldol 缩合和 Michael 加成反应。

2.2. 有关缩合反应的典型试题分析

缩合反应在化学奥赛中考查频繁, 形式多样。为了更深入地理解此类试题, 笔者以决赛中涉及到缩合反应的某些试题为例, 进行详细分析, 归纳其试题特点。

例 1、第 25 届决赛第 7 题 (18 分/6 分)

2002 年, Scott 等人首次完成了的 C_{60} 化学全合成, 该成果为今后合成更多和更丰富的 C_{60} 衍生物带来了可能。下面是其全合成的路线。



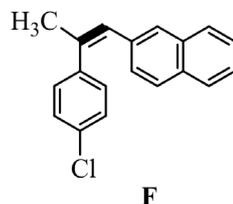
7-1 写出上述合成路线中 a、b、c 和 d 所对应的试剂或反应条件;

7-2 画出上述合成路线中间体 A~I 的结构简式;

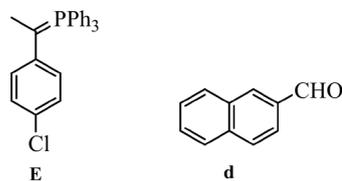
7-3 写出中间体 J 的对称元素;

7-4 给出从中间体 I 到 J 的反应机理。

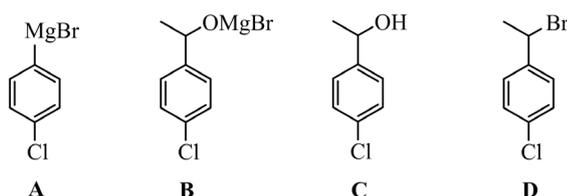
【思路】该题给出了部分反应条件和反应产物, 其余的需要我们根据已知条件, 采用顺推和逆推相结合的方法进行分析。首先, 由起始原料到 A 的过程有金属镁的参与, 很容易想到是格氏试剂的制备过程。 PBr_3 是一种常见的溴化剂, 常用来将醇转变为溴化物, 因此 C 中应该含有一个醇羟基, 与 PBr_3 反应生成溴代物 D。然后由化合物 K 逆推, 从 F→K 的过程中, 失去了一分子的 H_2 , 该过程可能是脱氢芳构化, 那么可以推出 F 的结构如下:



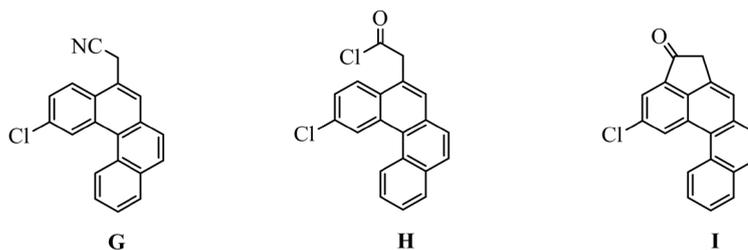
从 D→E 过程的反应条件是 PPh_3 和 EtOLi, 很容易看出是溴代物 D 与 PPh_3 反应制备 Wittig 试剂的过程, 则 E 是 Wittig 试剂。E→F 的过程是 Wittig 反应, 那么 F 中加粗的碳碳双键是通过 Wittig 反应形成的, 可以推出化合物 E 和试剂 d 的结构如下:



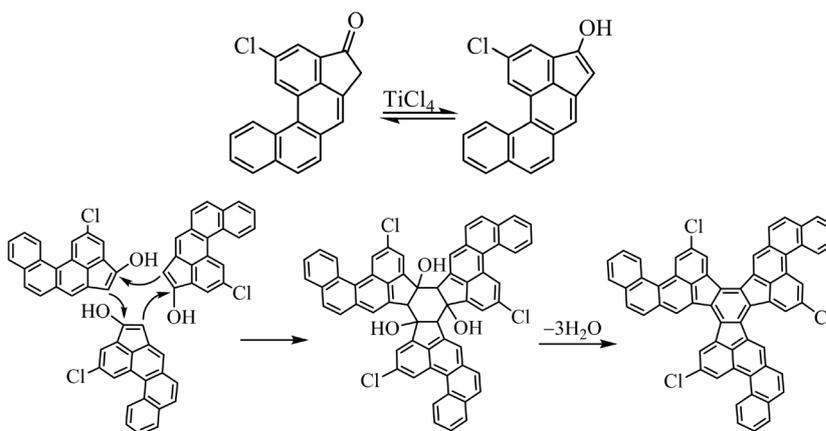
采用逆推法, 知道了 E 的结构, 很容易推出 D 的结构(见下)。D 是 C 与 PBr_3 反应生成的溴代物, 那也就知道了 C 的结构(见下)。结合起始原料, 金属镁应与对氯溴苯的溴端反应, 生成格氏试剂 A, 则反应条件 a 是无水乙醚。从 $\text{A} \rightarrow \text{B} \rightarrow \text{C}$ 是格氏试剂与羰基化合物反应生成相应的镁盐 B (见下), 再经酸转变为相应醇 C。结合 A、C 的结构, 则试剂 b 是乙醛, 反应条件 c 是 $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ 。化合物 A、B、C、D 的结构如下:



接着, 从化合物 K 开始, 根据反应条件依次顺推化合物 G、H、I 的结构。NBS (*N*-溴代丁二酰亚胺) 是一种良好的溴化剂, 能取代化合物 K 中芳甲基上-H 转变为 -Br, 再与 KCN 反应生成 G (见下)。在碱性条件下, G 中的氰基水解变成羧基, 然后与 SOCl_2 反应生成 H (见下)。H 发生分子内 Friedel-Crafts 酰基化反应生成 I, 则化合物 G、H、I 的结构如下:



知道了 I 和 J 的结构, 且从 $\text{I} \rightarrow \text{J}$ 的反应条件是 TiCl_4 和邻二氯苯, 那么猜测 I 经过 TiCl_4 催化的 Aldol 缩合、随后环化生成 J, 其机理如下:



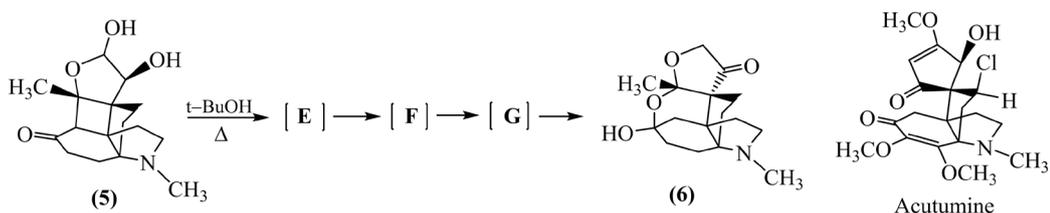
【评价】该题是以 2002 年 Scott 等人报道的 C_{60} 的全合成路线为背景[1], 考查学生对有机化学中的典型反应及反应条件的掌握, 是一道很经典的有机合成推断题。在该题中涉及了格氏试剂、Wittig 反应、亲核取代反应、Friedel-Crafts 酰基化反应和 Aldol 缩合等相关知识, 在一定程度上增加了题目的难度。解决该题的关键是根据起始原料、给出的反应条件和有机产物结构, 采用顺推 + 逆推的方法综合分析, 加之其它专业知识, 便能推出 C_{60} 的全合成路线。

例 2、第 26 届决赛第 5 题 (14 分/10 分)

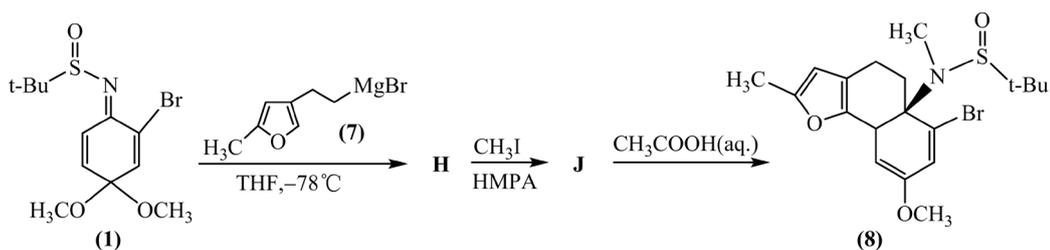
5-2 化合物(5)在叔丁醇中加热处理, 依次经 3 个中间体 E、F、G, 生成产物(6), E 和 G 各含 3 个羰基, F 含 2 个羰基。

5-2-1 请写出 E、F、G 的结构。

5-2-2 用电子箭头标明 G 到(6)的机理。

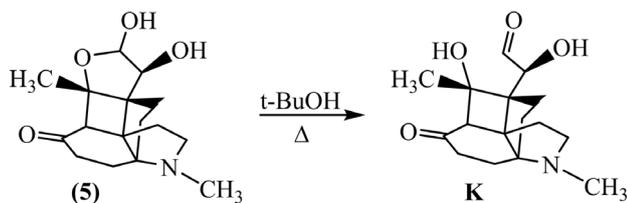


5-3 用格氏试剂(7)和化合物(1)反应, 然后依次用 CH_3I 、 CH_3COOH 处理, 得到化合物(8), 如下式所示:

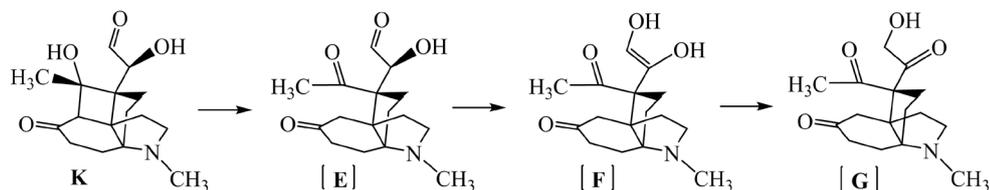


请写出从 J 到(8)的反应历程, 用弯箭头标明电子转移的方向, 并说明(1)与(2)和(1)与(7)反应, 为何采用相同的反应条件, 却得到不同类型的反应产物(3)和(8)。

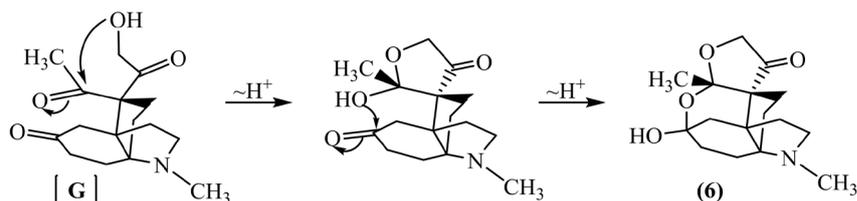
【思路】5-2 先分析反应物和生成物的结构, 根据其结构的变化推测可能发生的反应, 并依据题目给出的信息确定中间体的结构。化合物(5)的五元含氧杂环有一个半缩醛结构, 六元环上有一个羰基, 该羰基的 β -位连接半缩醛氧; 在叔丁醇中加热, 依次经历中间体 E、F、G 转变成化合物(6)。对比化合物(5)和(6)的结构, 我们可以发现上方的半缩醛结构没有了, 四元环左边的碳碳键断裂, 四元环上的碳形成了缩酮结构, 六元环上的羰基变成了半缩酮结构, 且中间体 E 中含有 3 个羰基。由此可以推断, 化合物(5)首先发生的是半缩醛破裂:



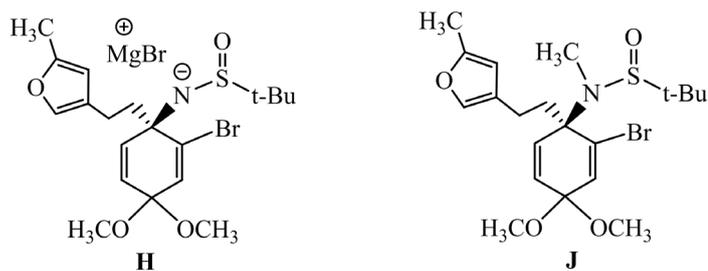
破裂后的产物 **K** 中含有 2 个羰基, 题目中说 **E** 中含有 3 个羰基, 因此 **K** 还需进一步反应才能得到 **E**。观察 **K** 的结构, 发现该化合物中含有一个 β -羟基酮结构, 该结构可以通过羟醛缩合反应得到。由此推断, **K** 发生羟醛缩合的逆反应得到含 3 个羰基的 **E** (见下)。 **F** 中含有 2 个羰基, **G** 中含有 3 个羰基, 观察化合物(6)的结构, 发现上方五元环右边的羟基变成了羰基, 那么该羰基应该是 **E** 中的 α -羟基酮经历烯醇式的互变形成的(此性质在葡萄糖果糖互变中体现得淋漓尽致), 由此很容易推出 **F** 和 **G** 的结构(见下)。



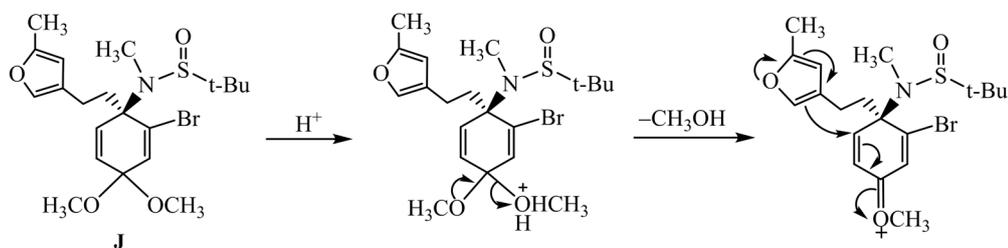
知道化合物 **G** 和(6)的结构, 那么从 **G** 到(6)的机理就能推测出。 **G** 中上方的羟基进攻乙酰基中的羰基, 形成一个五元环。然后该步生成的羟基再进攻下方六元环上的羰基, 进一步生成化合物(6)。

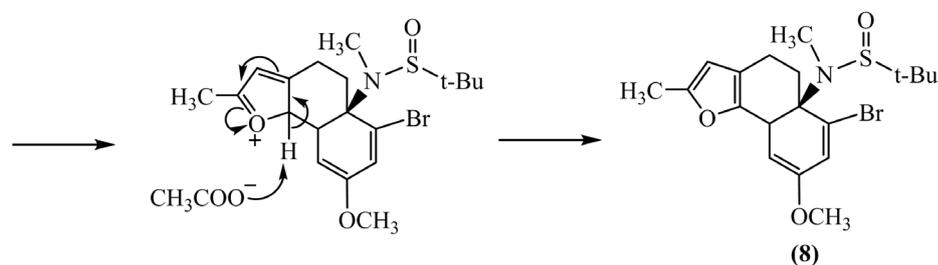


5-3 先根据(1)和(8)的结构, 推出(7)和碘甲烷反应的位置, 然后根据反应条件推出 **H** 和 **J** 的结构, 最后依据条件再来推测 **J**→(8)的反应机理。按此, 很容易看出格氏试剂(7)是和化合物(1)中的亚胺发生亲核加成反应, 生成镁盐 **H** (见下), 产生的氮负离子与碘甲烷反应生成 **J** (见下) [2]。



在酸性条件下, 化合物 **J** 中的甲氧基质子化, 失去一分子甲醇后, 形成一个带正电荷的羰基; 呋喃环与六元环中的双键发生分子内的 Michael 加成, 随后, 醋酸根作为碱夺去呋喃环 α -H, 重新形成芳香性的呋喃环。

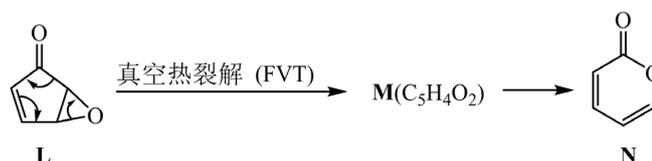




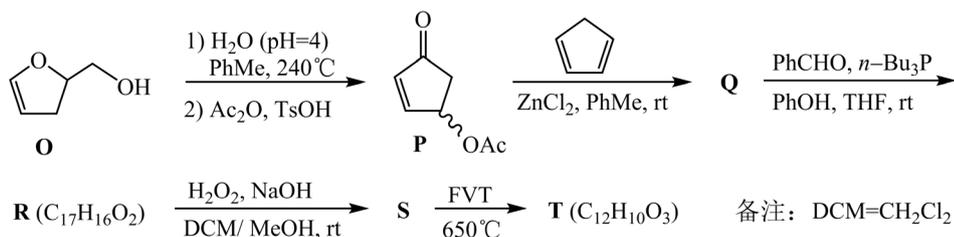
【评价】该题是以 Sarah 小组发表的尖防己碱(Acutumine)全合成的工作为背景设计的[3]。5-2 小题主要考查了半缩醛的破裂开环、羟醛缩合的逆反应、羰基和烯醇式的互变, 解决该小题的关键是对比化合物(5)和(6)结构的差异, 根据题目信息, 推测中间体结构。该题整体创新度好。5-3 小题涉及了亲核加成、亲核取代、亲电取代以及 Michael 加成反应, 在分析机理时, 我们要知道呋喃环可作为亲核试剂进攻六元环的双键, 形成六元环与呋喃环相连的结构[2]。由此, 我们就可以推出化合物 J 到(8)的反应历程。

例 3、第 30 届决赛第 9 题 (12 分/4 分)

2-吡喃酮(N)的衍生物广泛存在于自然界, 有强心、抑菌等作用。化合物 L 真空热裂解, 经中间体 M 转化为 N。M 是具有一定稳定性和反应活性的非环状分子。

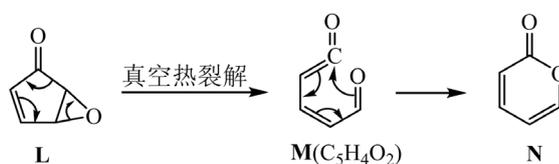


利用该反应原理, 起始原料 O 通过系列反应, 成功合成 2-吡喃酮衍生物 T。Q→R 的反应具有很好的立体选择性。

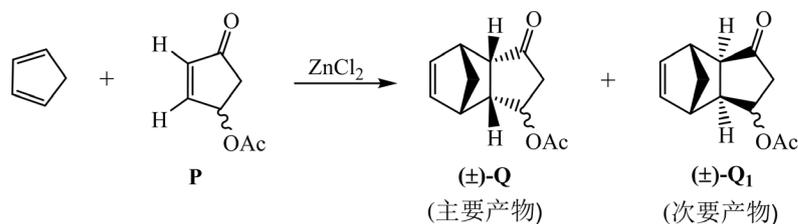


9-1 请写出 M 及 Q、R、S、T 的结构简式(如为立体选择性反应产物, 需标明立体化学结构)。

【思路】观察化合物 L 的结构, 发现 L 中有一个三元环, 在真空热裂解条件下, 三元环不稳定极易开环。中间体 M 是非环状分子, N 中含有共轭二烯结构, 那么从 L 到 N 发生的可能是有三元环参与的周环反应[4]。

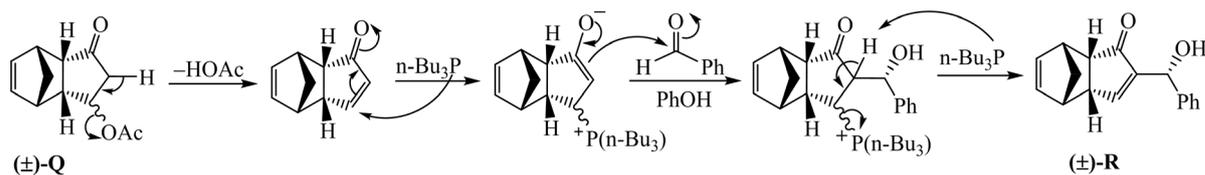


在 Lewis 酸 ZnCl₂ 催化下, 化合物 P 和环戊二烯发生 Diels-Alder 反应, 生成中间体 Q。

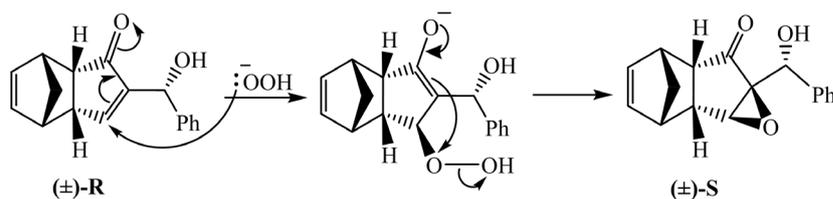


Diels-Alder 反应具有 *endo/exo* 的立体选择性, 因此, P 和环戊二烯反应还可以生成 *exo* 产物 Q₁, 但主要是 *endo* 产物 Q。

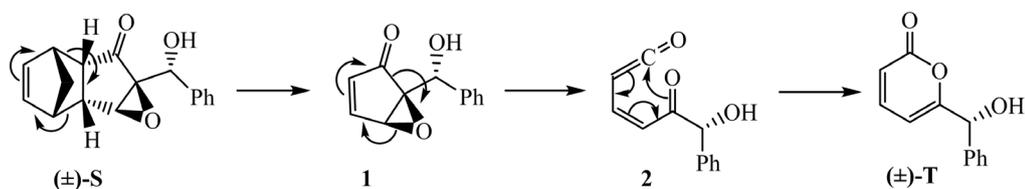
从 Q→R, Q 中含有一个羰基, 能和苯甲醛反应, 生成的产物的化学式与产物 R 相差 C₂H₄O₂, 说明还需脱去一分子乙酸。Q 先和苯甲醛发生羟醛缩合再脱去乙酸, 还是 Q 先脱去乙酸再和苯甲醛反应, 取决于反应条件。因为 *n*-Bu₃P 是常用的 Baylis-Hillman 反应^[5]的催化剂, 所以 Q 先脱去乙酸, 接着在 *n*-Bu₃P 作用下发生 Baylis-Hillman 反应, 得到产物 R。在该过程中发生了 Michael 加成反应。



从 R→S 过程, 在碱性条件下, 化合物 R 中的双键被 H₂O₂ 氧化成环氧。观察 R 的结构, 发现六元环下方的空间位阻比上方的大, 因此过氧根会从位阻小的上方进攻 R。



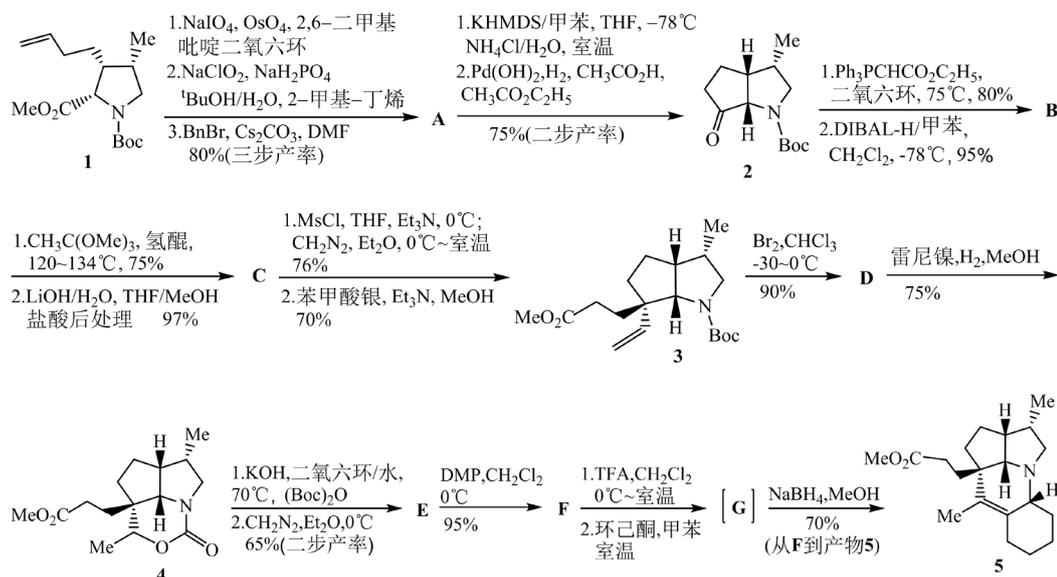
从 S→T 过程的反应条件是真空热裂解, 类比从 L→N 的反应。在真空热裂解条件下, S 先发生 Diels-Alder 反应的逆反应, 生成含 α,β -不饱和羰基结构的物质 1, 再经过中间体 2, 生成产物 T。



【评论】该题以吡喃酮衍生物的合成路线为背景, 考查了真空热裂过程中的周环反应、Diels-Alder 反应及其逆反应、Baylis-Hillman 反应、Michael 加成、Aldol 缩合、选择性环氧化等反应及其机理, 很多步骤涉及反应的立体选择性。此题很有难度, 表现在高温热裂反应选手不熟悉、Diels-Alder 反应之后的脱醋酸过程、环氧化双键位置的选择等。

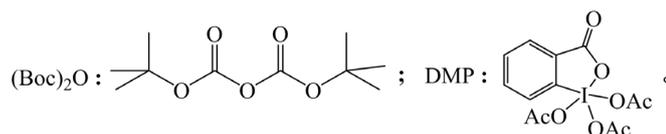
例 4、第 32 届决赛第 8 题 (11 分/8 分)

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



注释: 合成路线中的反应条件是指主要条件。

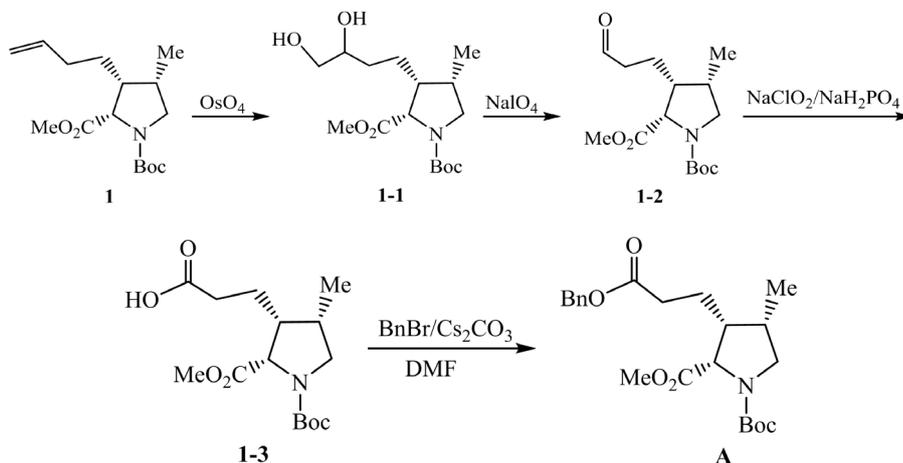
$^t\text{BuOH}$: 叔丁醇; BnBr : 溴化苄; DMF : N,N -二甲基甲酰胺; THF : 四氢呋喃; DIBAL-H : 二异丁基铝; MsCl : 甲基磺酰氯; Et_3N : 三乙胺; TFA : 三氟乙酸; KHMDS : $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NK}$; AcO^- : 乙酸根离子;



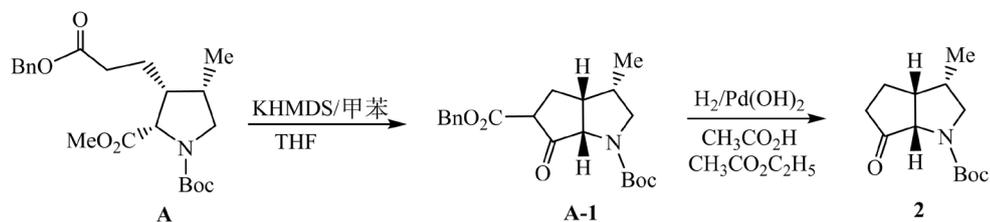
8-1 写出 A、B、C、D、E、F、G 的结构简式。

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

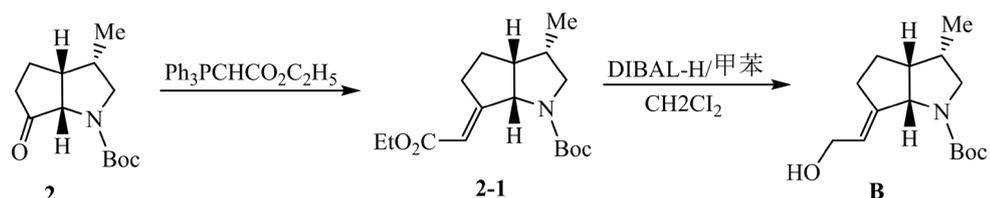
【思路】8-1 根据每一步的反应条件和物质结构, 推测物质发生的反应。从 $1 \rightarrow \text{A}$ 过程, 化合物 1 中的碳碳双键被 OsO_4 氧化为邻二醇 1-1; 邻二醇被 NaIO_4 氧化为醛 1-2; 醛 1-2 在 $\text{NaClO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 条件下发生 Pinnick 氧化反应^[5], 生成羧酸 1-3; 羧酸 1-3 与 BnBr 发生取代反应, 得到化合物 A。



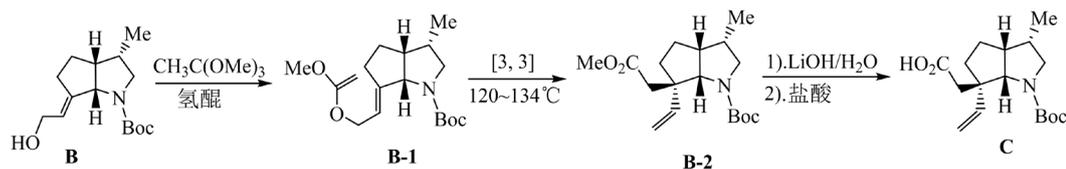
从 A→2 过程, 对比化合物 A 和 2 的结构, 发现 2 为含有一个酮羰基的桥环体系, A 含有两个酯基, 可以推测 A 在强碱 KHMDS 条件下发生了 Dieckmann 缩合, 生成了含桥环体系的中间体 A-1; A-1 发生催化氢解脱去苄基, 随后 β -酮酸的 α 位发生脱羧反应, 得到化合物 2。



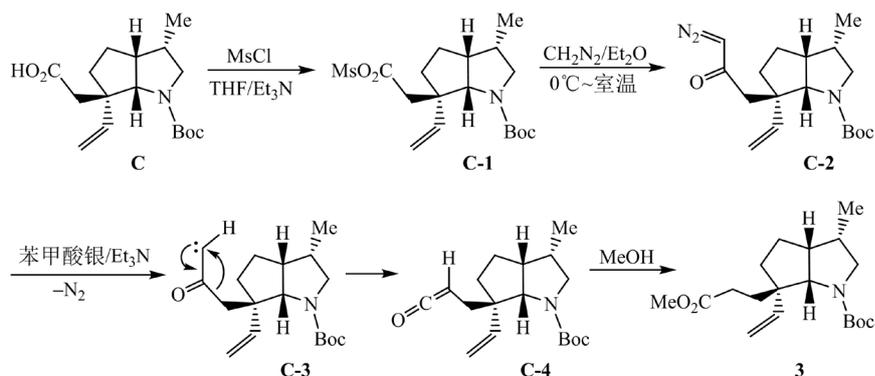
从 2→B 过程, 化合物 2 中的羰基首先与 $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 发生 Wittig 反应生成物质 2-1, 接着 2-1 中的酯基被 DIBAL-H 还原为羟基, 生成化合物 B。



从 B→C 过程, 在弱酸催化下, 化合物 B 与原乙酸三甲酯反应, 形成中间体 B-1; 接着 B-1 发生 Claisen 重排[6], 生成物质 B-2; B-2 中的酯基在碱性条件下水解, 然后酸化, 得到化合物 C。

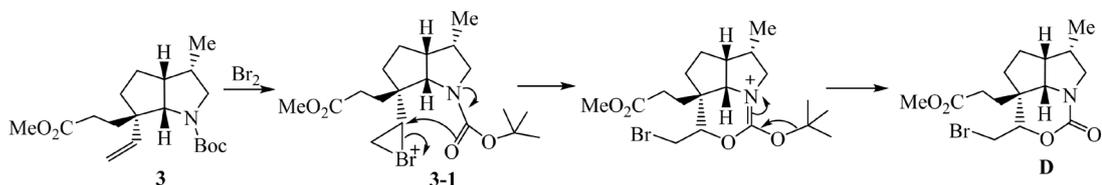


从 C→3 过程, 化合物 C 发生了增加一个碳的 Arndt-Eistert 反应[5]。在 Et_3N 催化下, 化合物 C 与 MsCl 反应, 生成酸酐 C-1; C-1 与 CH_2N_2 反应, 得到重氮酮 C-2; C-2 在苯甲酸银和三乙胺作用下脱去氮气, 经 Wolff 重排生成烯酮 C-4, 然后在甲醇作用下得到化合物 3。

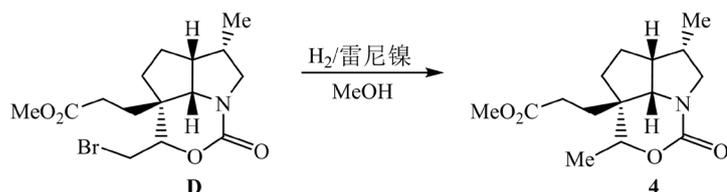


从 3→D 过程, 结合反应条件和化合物 4 的结构, 可以推测化合物 3 先与 Br_2 反应生成溴鎓离子中间

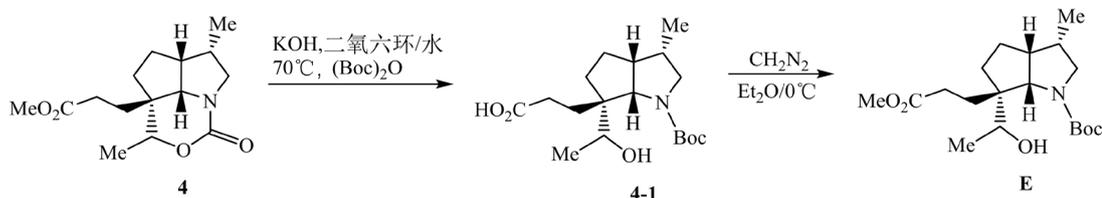
体 3-1, 然后羰基进攻溴鎓环正离子, 形成一个带正电荷的六元杂环, 进一步脱去叔丁基正离子, 生成化合物 D。



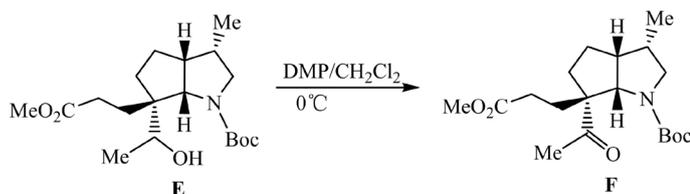
从 D→4 过程, 化合物 D 在雷尼镍催化下发生氢化脱卤反应。



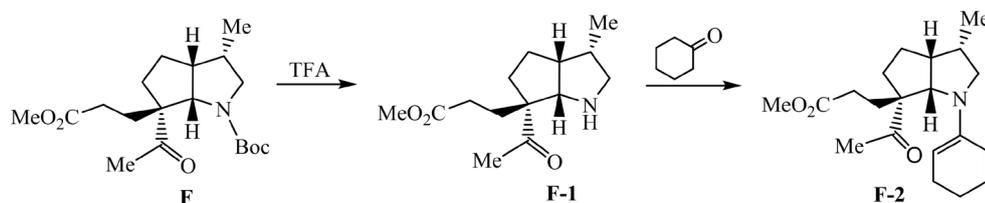
从 4→E 过程, 结合反应条件和化合物 5 的结构, 推测 4 中的内酰胺酯和支链上的酯基在碱性条件下都水解了, 然后(Boc)₂O 保护氨基, 生成中间产物 4-1; CH₂N₂ 与 4-1 中的羧基反应生成酯基, 得到化合物 E。

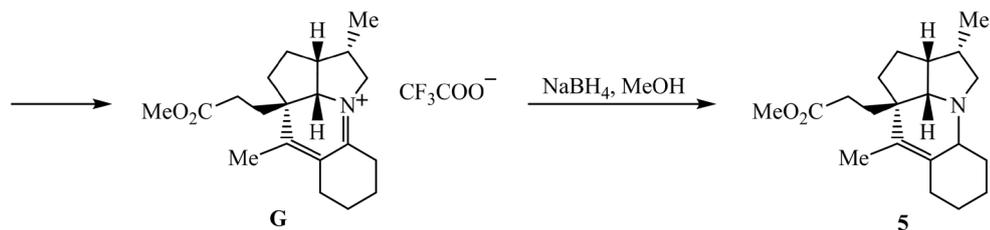


从 E→F 过程, 化合物 E 中的羟基被氧化剂 DMP 氧化为酮基, 生成化合物 F, 该反应属于 Dess-Martin 氧化反应[7]。



从 F→G 过程, 化合物 F 被 Boc 脱除试剂 TFA 脱去 Boc, 生成胺 F-1。结合化合物 5 的结构, 环己酮与 F-1 反应生成烯胺 F-2。然后烯胺和羰基发生分子内反应, 生成化合物 G。





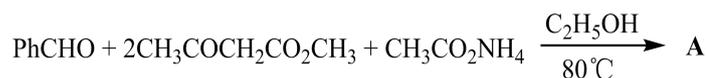
然后, 化合物 G 被 NaBH_4 还原[4], 得到最终产物 5 (见上)。

【评论】该题是以 Stephen Hanessian 课题组发表在有机化学主流杂志 *The Journal of Organic Chemistry* 上的文章为基础素材, 以天然产物的合成路线为背景, 进而编制的一道难度较大的竞赛题[8]。该题考查了较多的人名反应, 如 Pinnick 氧化反应、Dieckmann 缩合、Wittig 反应、Claisen 重排、Arndt-Eistert 反应、Dess-Martin 氧化反应、重氮甲烷涉及的多个反应以及其它的重要单元反应, 如羧基、氨基的保护脱保护反应、混合酸酐的生成与应用、溴鎓离子的形成等, 况且许多反应条件不是常见的, 许多步骤涉及立体化学, 更增加了解题的难度。这要求学生要熟练掌握许多常见的有机反应, 能根据给出的条件合理推断反应过程。

例 5、第 33 决赛第 3 题 (13 分/10 分)

高血压是常见的心血管病, 治疗高血压多选用钙离子拮抗剂。

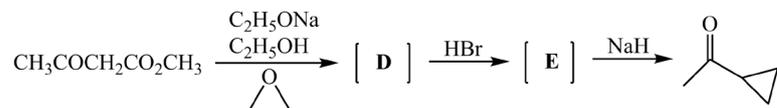
3-1 由苯甲醛、乙酰乙酸甲酯、醋酸铵反应生成的化合物 A ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$) 是一种钙离子拮抗剂, 反应式如下。画出 A 的结构简式。



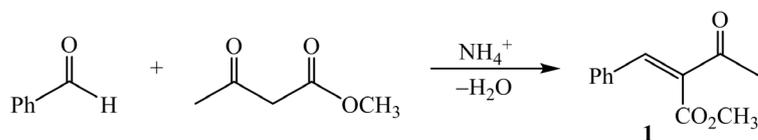
3-2 上面的反应中, 如果将醋酸铵换成盐酸羟胺($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$), 三种物质反应先生成中间体 B ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$), 进一步反应生成 C ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$)。画出 B 和 C 的结构简式。



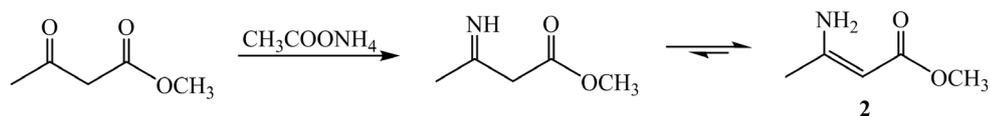
3-3 乙酰乙酸甲酯在甲醇钠的存在下与环氧乙烷反应生成 D, 经溴化氢处理, 加热生成 E, E 在氢化钠的作用下生成甲基环丙基甲酮。画出此转化过程中中间产物 D 和 E 的结构简式。



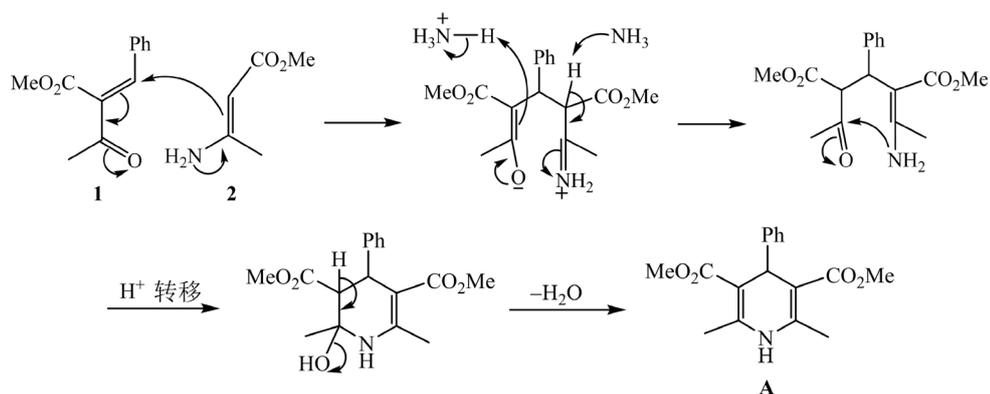
【思路】3-1 起始原料为一分子醛, 两分子 β -二羰基化合物, 一分子醋酸铵。化合物 A 中含有氮原子, 说明反应原料中的铵根离子参与了反应。可以推测该过程发生的是 Hantzsch 吡啶合成反应[9]。首先, 苯甲醛与乙酰乙酸甲酯发生 Knoevenagel 反应, 生成 α,β -不饱和羰基化合物 1。



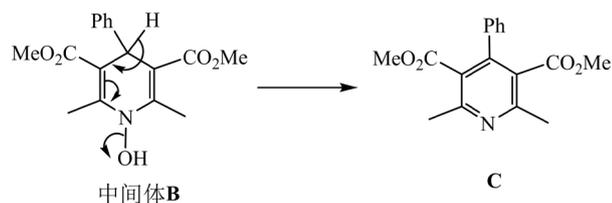
接着铵根离子和乙酰乙酸甲酯反应生成 β -烯胺酯 2。



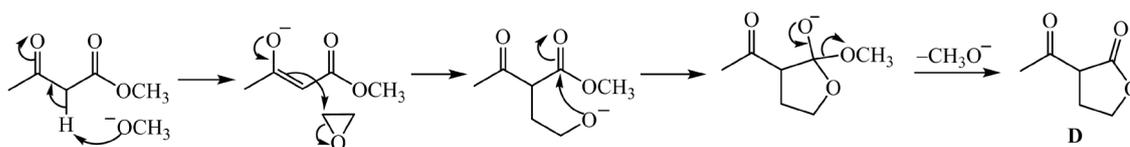
物质 1 和 2 发生 Michael 加成, 然后失水关环生成 1,4-二氢吡啶衍生物 A。



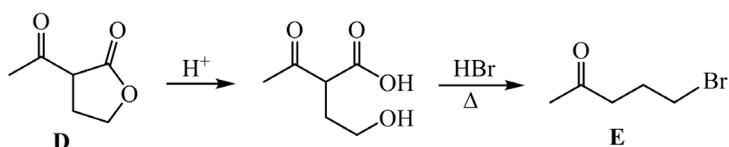
3-2 与 3-1 相比, 不同之处是将醋酸铵换成了盐酸羟胺, 会发生与上面类似的反应, 只是将氮原子上的氢原子用羟基代替, 即为中间体 B 的结构。对比化合物 C 和 B 的化学式, 相差一分子 H_2O , 可以推测 B 发生脱氢芳构化生成吡啶衍生物 C。



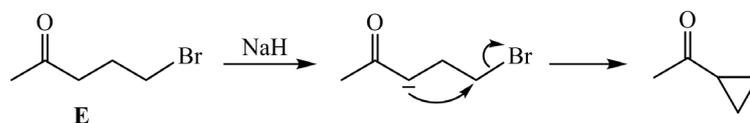
3-3 首先, 乙酰乙酸甲酯在碱性条件下与环氧乙烷发生缩合反应, 得到五元环内酯。



化合物 D 在酸性条件下发生水解, 生成物质 3。3 中的羟基与 HBr 发生取代反应, 在加热条件下 3 能发生脱羧反应。



结合最终产物的结构, 化合物 E 在 NaH 条件下发生分子内的亲核取代反应。



【评价】该题的背景是钙离子拮抗剂，钙离子拮抗剂是一类非常重要的降血压药物。该题以此为背景考查了合成杂环的重要方法：Hantzsch 吡啶合成法，该题难度不大，若能理解 Hantzsch 吡啶合成反应的反应机理，就能很快解决题目中的问题。通过该题，我们能够知道人名反应在有机合成中占有十分重要的地位，是化学奥赛考查的热点。因此，学生要熟练掌握常见的人名反应，理解反应机理，并学会举一反三，大胆推测。

2.3. 试题特点

2011~2020 年缩合反应初赛试题的背景知识和考查类型[10]，见表 3。表中“/”代表该题无试题背景(下同)。

Table 3. Background and form in the Preliminary examination questions of the 25th~34th Chinese Chemistry Olympiad
表 3. 第 25~34 届奥赛初赛试题的背景和考查类型

初赛届数	题号	有机试题分值	考查类型
25	8-4	β -紫罗兰酮制备维生素 A	判断反应类型
26	9 11-5	/ /	逆合成分析，中间体和有机产物结构推断
27	7 8-2	/ /	有机产物及中间体结构推断，反应机理
28	11	异靛蓝衍生物的合成	中间体及有机产物结构推断，判断有机反应类型，反应机理
30	8-1	/	有机产物结构推断
31	9 10	/ /	有机产物结构推断

从表 3 中可以看出，化学奥赛初赛试题一般无试题背景，干扰信息少，题目要求清晰明了；其考查形式主要是中间体或产物的结构推导、反应机理，对反应类型的判断、逆合成分析的考查比较少。与决赛试题相比，初赛试题的出题方式较为单一，涉及到的多为有机化学的基础知识，对学生的能力要求相对较低。

2011~2020 年缩合反应决赛试题的背景和考查类型[10]的统计结果见表 4。

Table 4. Background and form in the final examination questions of the 25th~34th Chinese Chemistry Olympiad
表 4. 第 25~34 届奥赛决赛试题的背景和考查类型

决赛届数	题号	试题背景	考查类型
25	7-1, 7-2 8	C_{60} 的化学全合成； 新型离子液体(GIL)对 Michael 加成的催化	有机产物及中间体结构推断，反应机理，反应条件
26	5-2, 5-3	尖防己碱(Acutumine)	中间体及有机产物结构推断，反应机理
27	10-1	/	反应机理
28	10-2	喹啉衍生物的合成	有机产物结构推断
29	8-4, 8-5 9	天然产物 eudesmane 的合成片段； 关于改进和拓展 Wittig 反应的研究	逆合成分析，反应机理，有机产物及中间体结构推断

Continued

30	9-1	2-吡喃酮的衍生物	有机产物结构推断
31	7	从 Prins 反应的基本原理展开	反应机理, 有机产物及中间体结构推断, 逆合成分析
32	8-1, 8-2	天然产物全合成的部分路线	有机产物及中间体结构推断, 判断反应类型
33	3	钙离子拮抗剂	有机产物及中间体结构推断

从表 4 可以看出, 化学奥赛决赛试题多以药物、香料或天然产物等的合成路线为背景, 加强了与科学发展、化工合成的联系; 考查形式与初赛试题相似, 以产物或中间体结构推断、反应机理为主, 但决赛更加重视学生对反应机理的理解; 试题的综合性更强, 考查的内容也更高, 对学生的能力要求更高。

初赛试题更注重对有机化学基础知识的考查, 学生若能熟练的掌握基础知识, 有一定的解题能力, 就能轻松应对; 决赛试题更重视学生的逻辑思维和知识迁移能力, 考查学生是否能从题目中获得关键信息, 是否能举一反三, 和熟悉的知识建立联系, 试题的综合性更强, 考查的内容也更高, 对学生的能力要求更高。

3. 命题趋势

1) 考查重点不变, 命题方式多样化。化学奥赛试题从单一题型逐渐向综合题型转变, 不仅考查物质结构推断, 还会考查反应机理、反应条件、反应类型、逆合成分析等。无论试题的出题方式如何变化, Aldol 缩合和 Michael 加成反应仍是化学奥赛试题考查的重点。在近十年化学奥赛中, 有 4 届初赛试题和 7 届决赛试题涉及了 Aldol 缩合或 Michael 加成反应的内容。

2) 更加注重对有机反应机理的考查。化学奥赛试题不再只是考查学生对物质结构的推断, 更加重视学生对反应机理的理解, 考查学生知识的运用和迁移能力、综合分析问题的能力[10]。反应机理是有机反应的核心, 理解了反应机理, 就能明白反应是如何进行的, 即使改变了反应条件、底物、试剂等, 也能够根据已知信息解决问题。如 31 届决赛第 7 题从 Prins 反应的基本原理展开, 考查了改变底物或试剂对反应历程的影响。

3) 更加注重对反应的立体化学的考查。立体化学揭示了分子的结构和性能, 在天然产物、药物、生物大分子等的合成中占有重要地位。化学奥赛试题越来越重视对不对称合成和反应立体选择性的考查, 增加了试题难度, 对学生知识的运用和迁移能力以及综合分析问题的能力有了更高的要求。如 29 届决赛第 8 题考查了不对称四氢吡咯衍生物催化下的不对称合成反应。

4) 考查缩合反应时, 人名反应的考查力度加大。化学奥赛试题多以药物、香料、材料和天然产物等的合成路线为背景, 并将缩合反应和人名反应融合在整个合成路线中, 考查学生对反应细节的掌握和反应机理的理解, 有时还会改变其原料、试剂或条件[10]。如 33 届决赛第 3 题以钙离子拮抗剂为背景, 考查了合成杂环化合物的重要反应 Hantzsch 吡啶合成法。

4. 教学建议

1) 重视基础知识, 勤加练习[11]。化学奥赛试题形式多样, 但“万变不离其宗”, 十分重视对有机化学基础知识的考查。有扎实的知识基础, 才可能盖出高楼大厦。奥赛教练在知识讲解过程中要帮助学生构建知识框架, 让学生从本质上学习有机反应, 理解其反应机理, 明白反应条件、底物、试剂等对反应历程的影响以及反应的立体选择性。在教学过程中, 老师要让学生明白基础知识的重要性, 要注意不同概念间的差别和不同反应间的联系。教练可以讲解初赛试题, 让学生练习决赛试题, 加深学生对概念和反应机理的理解, 培养学生灵活运用知识的能力。

2) 培养学生自学能力, 养成良好的学习习惯。化学奥赛越来越重视对反应机理、逆合成分析和立体化学的考查, 对学生知识运用和迁移能力、思维方式要求更高了, 奥赛教练也需要改变“填鸭式”的教学模式。授人以鱼, 不如授人以渔。在教学过程中, 教练要重视对学生能力的培养, 引导学生思考, 充分发挥学生主观能动性, 让学生养成良好的学习习惯, 培养学生自学能力[12]。

3) 关注科学发展前沿[13], 提高学习化学的兴趣。化学奥赛试题多以科学发展的前沿知识为背景, 考查学生知识的掌握程度和运用能力。在教学过程中, 教练应将有机反应与药物、香料、天然产物等的合成工艺联系起来, 向学生展示化学在医药、化工、食品等领域的广泛应用, 让学生了解化学对于社会发展、人民生活水平提高的重要作用, 提高学生学习化学的兴趣。此外, 学生也要积极阅读文献期刊, 了解化学发展的前沿, 学习科学家的思维方式, 培养自己的创造性思维, 开拓视野, 提高自己的综合素质。

4) 正视奥赛, 有良好的心理素质。正确理解化学奥赛的宗旨和目的, 奥赛培训不能过于功利化。学生不要有太大的压力, 根据自己的能力, 设置合适的目标, 拿奖不是奥赛的最终目标[14]。学生参加化学奥赛更重要的是提高自己的逻辑思维能力和解决问题能力, 开拓视野, 了解科学发展前沿, 培养自己的创新精神。其次, 心理素质对参赛学生很重要。老师要帮助学生自我认识、调整情绪, 提高学生的心理素质。学生具有良好的心理素质, 考试时才能思路清晰、逻辑严谨。

参考文献

- [1] Scott, L.T., Boorum, M.M., McMahon, B.J., Hagen, S., Mack, J., Blank, J., Wagner, H. and de Meijere, A. (2002) A Rational Chemical Synthesis of C₆₀. *Science*, **295**, 1500-1503.
- [2] 唐欧苹, 杜钦芝, 杨大成. 中国化学奥林匹克竞赛试题中的 Michael 加成反应[EB/OL]. https://www.sohu.com/a/417375336_281937, 2020-09-09.
- [3] Reisman, S.E. and Navarro, R. (2012) Rapid Construction of the Aza-Propellane Core of Acutumine via a Photochemical [2+2] Cycloaddition Reaction. *Organic Letters*, **14**, 4354-4357. <https://doi.org/10.1021/ol3017963>
- [4] 裴坚, 卞江, 柳晗宇. 中国化学奥林匹克竞赛试题解析[M]. 第 5 版. 北京: 北京大学出版社, 2020: 290-292, 390-396.
- [5] 汪秋安, 汪钢强, 廖头根. 有机化学反应机理手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2017: 38-39, 219, 487-488.
- [6] (美)李杰(Jie jack Li), 著. 有机人名反应: 机理及合成应用[M]. 荣国斌, 译. 北京: 科学出版社, 2020: 140-151.
- [7] 孙昌俊, 王秀菊, 陈檀. 有机氧化反应原理与应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013: 234-236.
- [8] Hanessian, S., Chattopadhyay, A.K., Menz, H., Ly, V.L. and Dorich, S. (2016) Synthesis of a Model Tetracyclic Core Structure of Calyciphylline B-Type Alkaloids. *The Journal of Organic Chemistry*, **81**, 2182-2188. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02875>
- [9] 孙昌俊, 刘少杰, 李文保. 有机环合反应原理与应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2015: 203-205.
- [10] 罗洁, 杜钦芝, 杨大成. 中国化学奥林匹克竞赛试题中的亲核加成反应研究[J]. 教育进展, 2020, 10(4): 585-595.
- [11] 柯晓岚, 杜钦芝, 杨大成. 羧酸及其酯在中国化学奥林匹克竞赛中的应用研究[J]. 教育进展, 2020, 10(5): 677-690.
- [12] 鄢斌. 高中生化学竞赛自学能力培养的有效途径[J]. 科学咨询(教育科研), 2016(5): 64-65.
- [13] 胡傲然, 郝强, 玉占君, 姜笑楠. 高中化学竞赛与化学前沿研究的密切联系——以第 32 届全国化学奥林匹克竞赛(决赛)有机试题为例[J]. 化学教育, 2020, 41(9): 107-111.
- [14] 景一丹, 肖小明, 肖荣. 化学竞赛选手失利体验的心理学分析与启示——基于教育现象学的个案研究[J]. 化学教育, 2018, 39(7): 78-81.