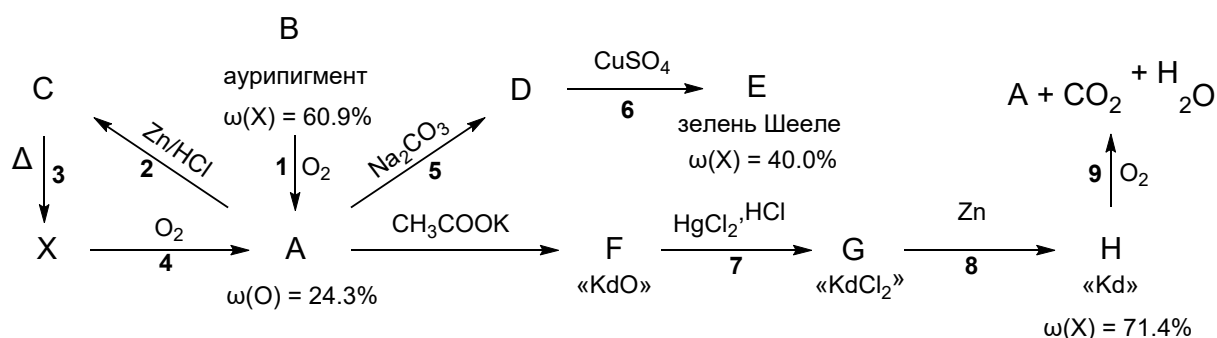


Время выполнения заданий – 240 минут

Максимальное количество баллов – 100.

Напоминание: вычисления в расчетных задачах необходимо вести с точностью приведенных в условии значений

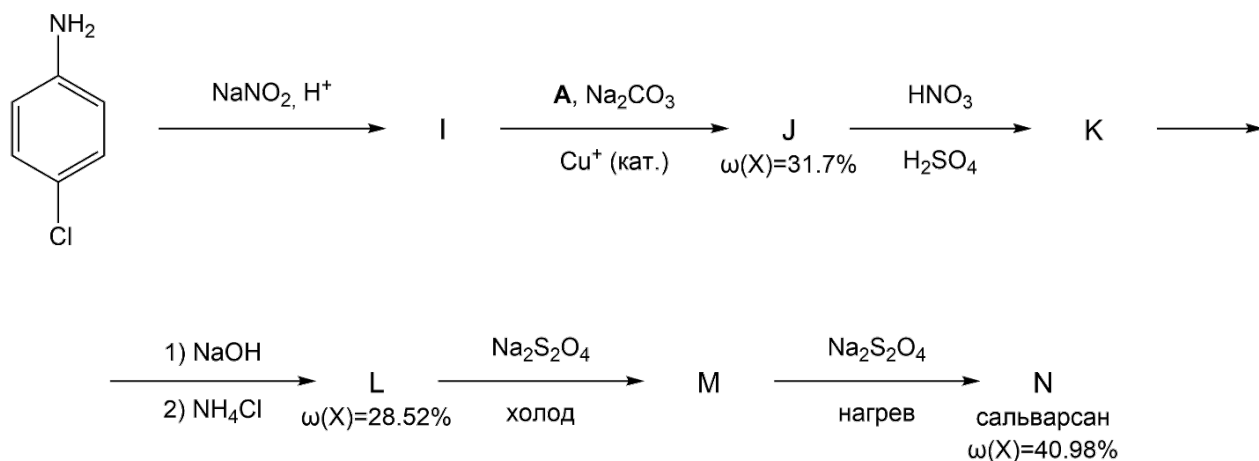
Задача 1. Элемент X в виде соединений находит широкое применение. Его оксид А, который может быть получен при нагревании на воздухе аурипигмента В, был излюбленным средством от вредителей в прошлом. Обнаружить данное соединение позволяет специальная проба Марша: образец, потенциально содержащий А, помещают в раствор соляной кислоты и добавляют цинк. Выделяющийся при реакции газ С пропускают над разогретым стеклом, в результате чего тот разлагается с образованием блестящего слоя Х. Простое вещество Х также переходит в оксид А при окислении кислородом. Из А при сплавлении с эквивалентным количеством карбоната натрия может быть получена соль D, которая при реакции с водным раствором медного купороса даёт ярко-зелёный осадок E, названный зеленью Шееле. Яркая и стойкая зелень Шееле поначалу произвела фурор и получила широкое распространение как краситель; но позже люди отказались от ее использования.



В 1760 году французский химик Луи Клод Каде впервые нагрел А с ацетатом калия, что привело к образованию красной, дымящей на воздухе, токсичной и отвратительно пахнущей жидкости, названной в честь учёного «дымящей жидкостью Каде». Век спустя Роберт Бунзен установил, что основной составляющей жидкости является вещество F, названное им «окисью какодила» KdO. При взаимодействии этого вещества с хлоридом ртути(II) в соляной кислоте он получил вещество G, названное «хлоридом какодила» KdCl₂, которое при нагревании с цинком давало вещество H – чистый «какодил» Kd. На воздухе «какодил» самовоспламенялся с образованием А, СО₂ и воды. При том, что Бунзен верно определил состав веществ, он ошибся с валентностью какодила: сейчас мы знаем, что одному «какодилу» соответствуют два одинаковых радикала, каждый из которых содержит по атому X.

К началу XX века исследования свойств этих веществ привели к пониманию, что они могут иметь не только токсические, но и лекарственные свойства, что привело к созданию сальварсана – лекарства против сифилиса, и успешному развитию химиотерапии инфекционных болезней.

Синтез этого вещества приведён ниже:

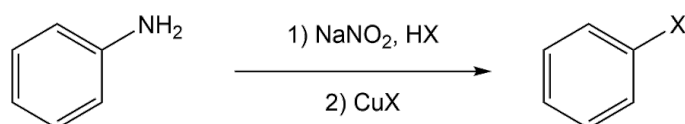


Интересна вторая стадия процесса, протекающая по реакции Зандмейера: катион I вступает в реакцию с щелочным раствором А в присутствии каталитического количества меди(I) с образованием вещества J, которое затем нитруется в согласии с ориентированием хлорного заместителя. Далее соединение K вводят в реакцию замещения со щелочью с образованием вещества L, которое при выделении промывают раствором хлорида аммония для удаления ионов натрия. Полученный нитроарен может быть восстановлен дитионитом натрия до соответствующего анилина. Последняя стадия процесса очень необычна: при дальнейшем восстановлении горячим раствором дитионита натрия заместитель, содержащий X, начинает восстанавливаться, в результате чего молекула димеризуется с образованием вещества, содержащего связь $\text{R}-\text{X}=\text{X}-\text{R}$, по аналогии с диазосоединениями.

Задания:

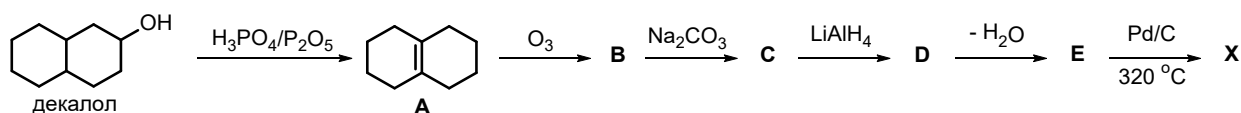
1. Расшифруйте элемент X и соединения А–N.
2. В ходе недавних масс-спектрометрических исследований сальварсана было выяснено, что в растворе он существует в виде форм с тем же элементным составом, но с молекулярными массами 549 и 915 а.е.м. Предположите, какой структурой они могут обладать.

Пример реакции Зандмейера ($\text{X}=\text{Cl}, \text{CN}$):



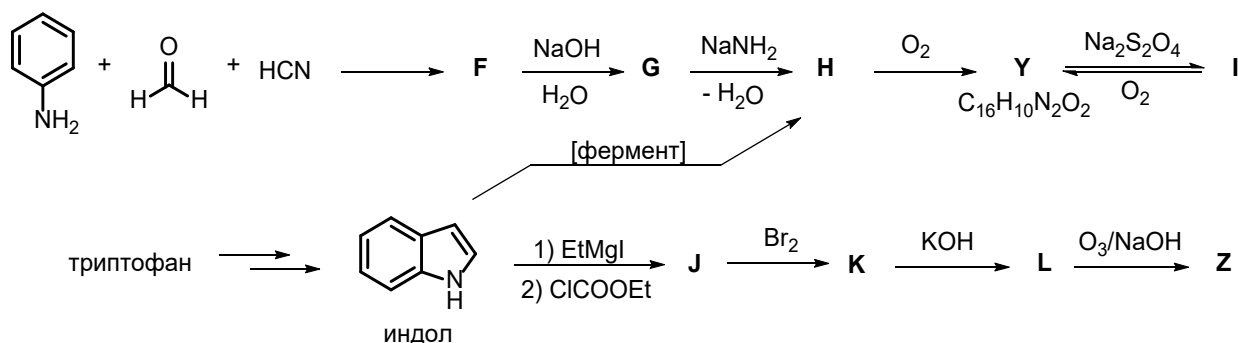
Задача 2. Давно замечено, что в природе синие пигменты встречаются чрезвычайно редко. Окраска большинства синих существ обусловлена микроструктурой поверхности: синий свет отражается от них благодаря особенностям отражения света, при этом синих веществ на поверхности нет. Именно поэтому редкие примеры синих пигментов живых организмов вызывают повышенный интерес исследователей.

Углеводород X во многом очень необычен. Имея ароматическую структуру и являясь изомером нафталина, он имеет ярко-синий цвет и обладает выраженным дипольным моментом. Его производные придают синий цвет кораллам, грибам и эфирному маслу аптечной ромашки. Синтезировать его можно из декалола путём шестистадийного синтеза:



Вещества **Y** и **Z** известны человеку с древнейших времён в качестве ценных красителей. С развитием торговли Европы с Индией импортный краситель получил своё название в честь Индии. Удачный промышленный синтез **Y** из анилина через промежуточные соединения **F-H** был предложен в конце XIX века, после чего производство **Y** из растительного сырья сошло на нет. Интересно, что вещество **H** в растениях образуется при гидроксिलировании индола и является природным прекурсором красителя **Y**. Соединение **H** при действии кислорода подвергается окислительной димеризации с образованием **Y**, причём отдельный интерес представляет процесс окрашивания. **Y** нерастворим в воде, поэтому для окрашивания **Y** восстанавливают дитионитом натрия с формальным присоединением одной молекулы водорода. Полученное бесцветное вещество **I** хорошо растворимо в воде, что позволяет пропитать ткань раствором, после чего при высыхании на воздухе **I** окисляется в прежний ярко-синий **Y**, закрепляющийся на ткани.

Пурпурный краситель **Z** был известен ещё за 1600 лет до нашей эры; его получали из раковин моллюсков, причём для того, чтобы произвести всего лишь один отрез ткани, нужно было переработать десятки тысяч раковин, что делало его баснословно дорогим. Физико-химическими методами анализа было обнаружено, что **Z** является полным структурным аналогом красителя **Y** и отличается от него лишь двумя атомами. **Z** может быть синтезирован из индола через соединения **J-L**. Обратите внимание, что в этой схеме реактив Гриньяра выступает в качестве основания, а бромирование происходит по шестому положению:



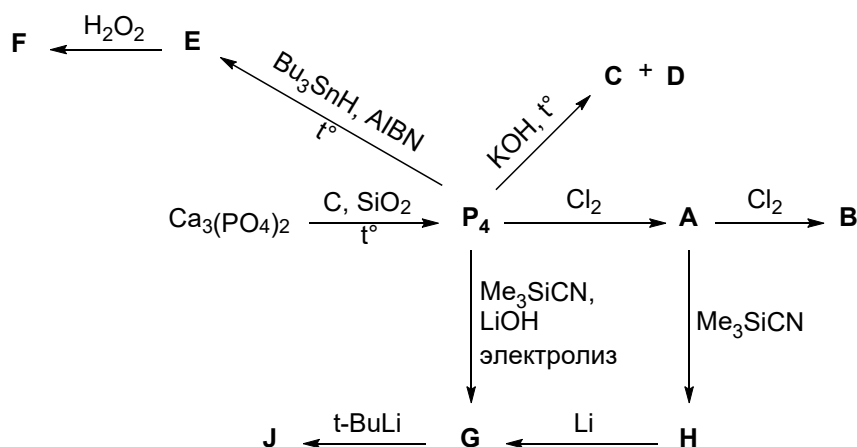
Задания:

- Предложите объяснение тому, что при дегидратации декалола получается продукт **A**.
- Расшифруйте структуры **X**, **Y**, **Z** и **B-L**.
- Предположите, как называется пигмент **X**?
- Объясните, почему **X** обладает дипольным моментом.
- Приведите механизм образования **F**.

Задача 3. В промышленности белый фосфор получают из фосфорита – горной породы, в основном состоящей из фосфата кальция (*реакция 1*). И чтобы превратить белый фосфор в ценные фосфорсодержащие соединения, его хлорируют с образованием жидкого вещества **A** (*2*). При этом, если продолжать хлорирование, **A** превращается в твердое вещество **B** (*3*). Из **A** и **B** затем получают органические фосфины и фосфаты.

Использовать токсичный хлор в крупнотоннажных процессах неудобно, поэтому химики ищут другие способы получения фосфорсодержащих веществ. Например, один из старых способов перевести белый фосфор в растворимую форму – ввести его в реакцию с горячим раствором гидроксида калия – при этом образуются соль **C** и едкий газ **D** (4). Но существуют и более современные способы. Например, белый фосфор реагирует с трибутилостанногидридом в присутствии радикальных инициаторов – при этом образуется смесь трех веществ **E**. Из нее с помощью концентрированной перекиси водорода можно получить одноосновную кислоту **F**, проявляющую свойства восстановителя.

Еще один способ перевода белого фосфора в растворимое состояние – его электролиз в присутствии триметилсилилцианида и гидроксида лития. В этой реакции образуется соль **G** (5), которую можно получить действием лития на раствор твердого вещества **H** (6). А **H**, в свою очередь, образуется при реакции **A** с триметилсилилцианидом (7). Соль **G** можно использовать для получения фосфорорганических соединений. Например, реакция **G** с раствором третбутиллития дает вещество **J** (8). В его ^{31}P спектре только один сигнал, при этом его молярная масса больше молярной массы кислоты **F** в 5,34 раза.



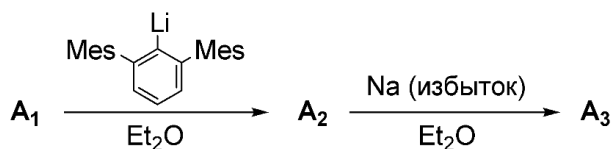
Задания:

- Расшифруйте формулы всех веществ на схеме выше, а также компонентов смеси **E**. Дополнительно известно, что массовая доля фосфора в **G** составляет 34,43%, а все зашифрованные вещества содержат фосфор.
- Запишите уравнения реакций (1) – (8).
- Каково строение твердого вещества **B**? Приведите структурные формулы частиц, из которых оно состоит.

Задача 4. Ароматические соединения выделяют в отдельный класс органических соединений, потому что они имеют набор характерных свойств – высокую стабильность, характерные ЯМР-спектры, склонность к реакциям электрофильного замещения. Эти свойства возникают из-за того, что молекулы органических ароматических соединений содержат циклическую сопряженную систему кратных связей углерод-углерод с $(4n+2)$ (где n – число атомов в цикле) электронами в сопряженной системе (правило Хюккеля).

- Приведите три структурные формулы ароматических соединений (можно привести катион или анион) с разным числом атомов углерода в ароматической системе (заместители при углеродах ароматической системы можно не указывать). Для каждой структуры посчитайте количество пи-электронов в ароматической системе.

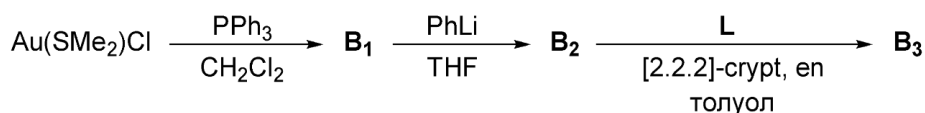
Ароматичность наиболее характерна для производных углерода. Тем не менее, известно много соединений, в которых атомы углерода не участвуют в ароматической системе. Например, ионные вещества **A₃** и **B₃** содержат ароматические анионы, в которых за ароматичность отвечают другие элементы. Чтобы получить вещество **A₃**, нужно смешать безводный хлорид **A₁** с одним эквивалентом литийорганического производного, приведенного на схеме. Литийорганические соединения являются популярными в органическом синтезе и крайне сильными основаниями. Полученное соединение **A₂** ввести в реакцию с избытком натрия.



2. Приведите формулу хлорида **A₁** и структурные формулы **A₂** и **A₃**. Дополнительно известно, что **A₁** – хлорид очень легкоплавкого металла, гидроксид которого проявляет амфотерные свойства и содержит 39,75% кислорода по массе. **A₃** содержит трехчленный цикл, а массовая доля натрия в **A₃** составляет 3,85%. Сколько π-электронов содержит ароматическая система аниона **A₃**? Подчиняется ли она правилам Хюккеля? Считайте, что атомы ароматической системы аниона **A₃** находятся в состоянии sp^2 -гибридизации.

Другое соединение **B₃** содержит ароматический трехзарядный анион. Он состоит из атомов двух элементов, которые образуют три трехчленных цикла (в один цикл входят атомы только одного элемента), расположенных в кристаллической структуре друг над другом.

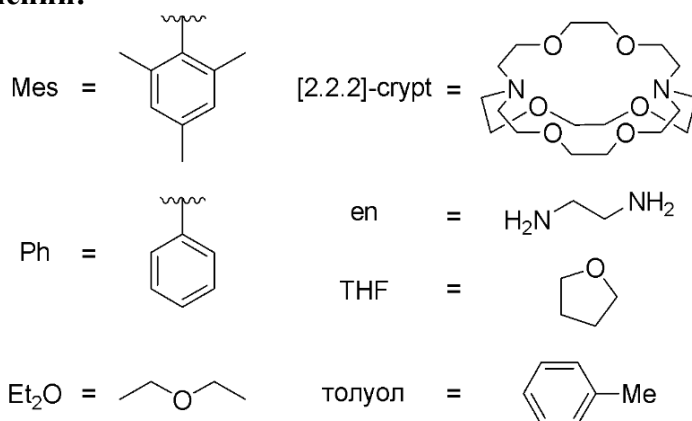
Синтез **B₃** начинается с реакции диметилсульфидного комплекса золота с одним эквивалентом трифенилфосфина – при этом образуется вещество **B₁**. Затем **B₁** реагирует с фениллитием в тетрагидрофуране, в результате получается **B₂**. А при смешивании **B₂** с избытком раствора вещества **L** и этилендиамином, образуются кристаллы **B₃**.



3. Приведите структурные формулы **B₁** и **B₂**.
4. Вещество **L** можно получить, нагрев смесь 5 эквивалентов щелочного металла **X** и 4 эквивалентов неметалла **B**. Приведите формулу **L**, если известно, что оно содержит 28,64% **X** по массе. Также известно, что **X** входит в состав природных минералов сильвина и карналлита. Назовите фамилию ученого, в честь которого получил свое название класс соединений типа **L**.
5. Приведите структурную формулу катиона **B₃**. Дополнительно известно, что массовая доля **X** в нем составляет 9,41%.
6. Вычислите брутто-формулу **B₃**, если в реакции с 50,0 мг вещества **B₂** образуется 9,43 мг **B₃** (выход реакции по золоту составляет 11%). Также известно, что **B₃** содержит атомы 8 элементов, его анион соединения имеет формальный заряд «3-».

и в молекуле присутствует трифенилфосфин, в качестве лиганда, с дробным коэффициентом.

Список обозначений:



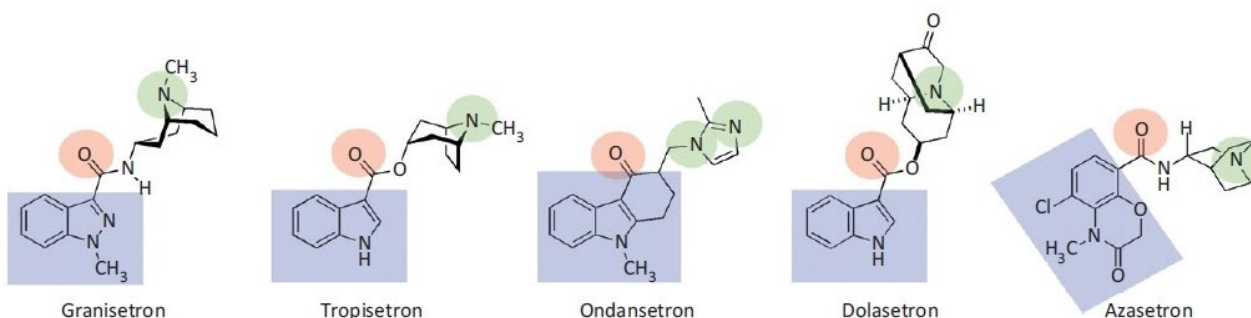
Задача 5

Основная задача медицинской химии – прогнозирование биологической активности на основании знаний о строении вещества, с целью последующего направленного синтеза вещества, с максимальной вероятностью обладающего заданным свойством. Основные понятия, используемые в медицинской химии — мишень и лиганд.

Мишень — это биологическая структура, предположительно связанная с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию и на которую необходимо совершить определенное воздействие. Наиболее часто встречающиеся мишени — это рецепторы и ферменты.

Лиганд — это химическое соединение (как правило, малая молекула), специфически взаимодействующее с мишенью и тем или иным образом преобразуют клеточный ответ, создаваемый мишенью. Связывание лиганда с рецептором обычно происходит при помощи сил межмолекулярного взаимодействия, таких, как ионные связи, водородные связи, Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия.

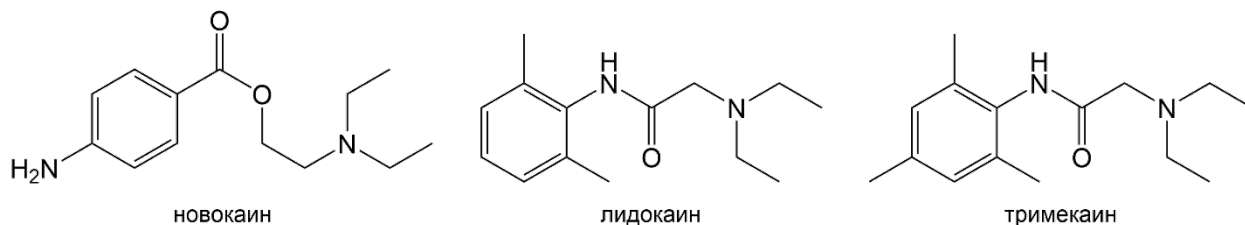
Фармакофор, это набор структурных признаков в молекуле, которые распознаются биологическими рецепторами или ферментами и являются ответственными за биологическую активность молекулы. Т.е. разные молекулы, но обладающие похожими фармакофорными гипотезами, могут проявлять схожие свойства. Типичными фармакофорными центрами являются: гидрофобные области, ароматические кольца, доноры и акцепторы водородной связи, основные центры.



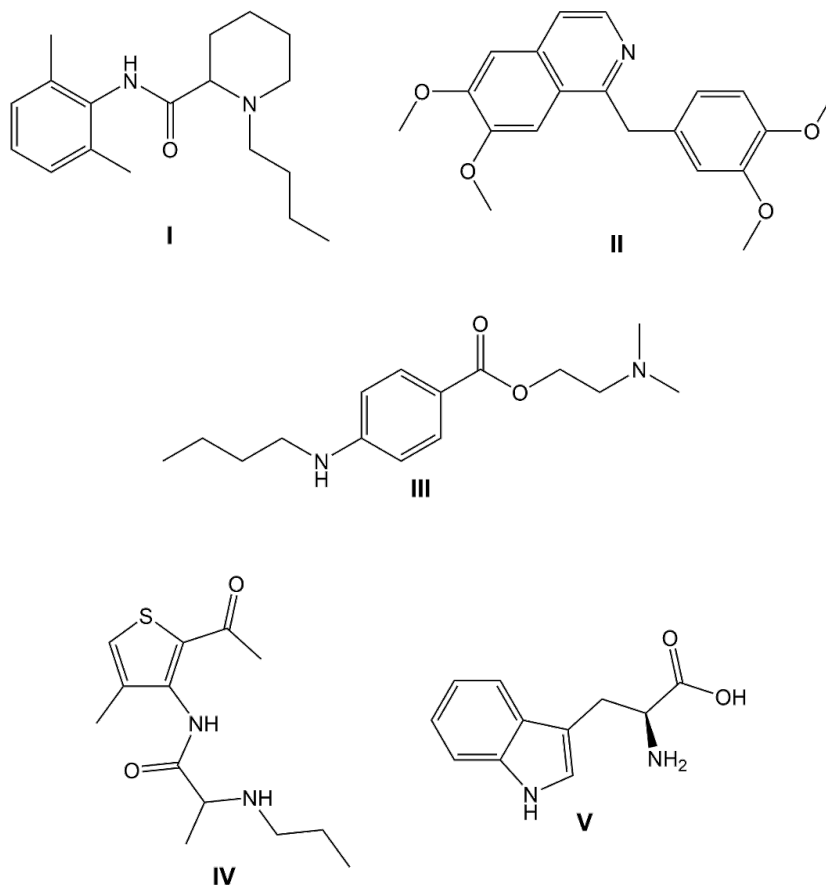
На рисунке выше в качестве примера связи структура – биологическая активность представлен ряд молекул, являющихся лигандами серотонинового рецептора. Можно заметить, что в их структурах присутствуют схожие фрагменты. Видно, что молекулы содержат ароматическую систему, акцептор водородной связи (в виде гетероатома, имеющего неподеленные пары электронов) и отдельно стоящий атом азота. Такая

структурная схожесть позволяет выдвинуть предположение о том, что именно эти фрагменты отвечают за активность молекул по отношению к серотониновому рецептору. Построив модель, учитывающую эти факторы, можно применить ее к новому веществу и понять, обладает ли оно данной активностью.

В медицине существуют такие препараты, как анестетики - например, лидокаин, новокаин и другие. Они бывают двух видов: с амидной и/или со сложноэфирной группой.



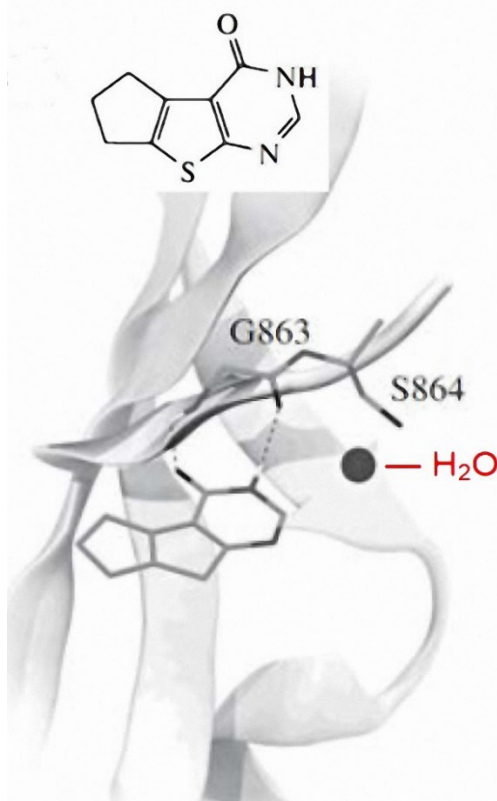
1. Спрогнозируйте важные фармакофорные точки в молекулах лидокаина и новокаина. Какими атомами и какими типами связей эти молекулы могли бы связаться с рецептором?
2. Выберите из предложенных ниже соединений те, которые могли бы обладать свойствами анестетиков, и обоснуйте свой выбор.



3. При прогнозировании биологической активности применяют метод модификации структуры уже показавших данную активность веществ. Например, необходимо получить перспективную структуру для ингибирования поли(АДФ-рибозо)полимеразы человека (ПАРП1, мишень сердечной недостаточности и различных видов рака).

В медицинских испытаниях соединение на рисунке ниже показало слабую активность из-за высокого гидратирования (молекула воды входит в структуру

комплекса лиганд-мишень). Активный центр мишени S864 (серин), включающий гидроксильную группу, закрыт молекулой воды:

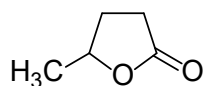


Расстояние от этого активного центра до молекулы ингибитора в комплексе – около 0,6 нм. Предложите структуру модифицированного ингибитора, который, по вашему мнению, гарантированно вытеснит воду из комплекса и усилит энергию связывания координацией с центром S864. Оцените изменение энергии связывания. Учитывайте, что длина одинарной связи С-С около 0,15 нм.

Задача 6. Смесь пероксидисульфата натрия $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ и хлорида меди(II) является эффективным окислителем и хлорирующим агентом для «удаленной» гомолитической (радикальной) функционализации карбоновых кислот и их производных. Удаленной – т.е. отстоящей от карбоксильной группы больше чем на 1 атом углерода цепи. Функционализация – внедрение функциональной группы вместо водорода. Реакция идет на границе раздела фаз, неорганические компоненты растворены в воде, органические – в виде суспензии.

В 1983 году в лаборатории гомолитических реакций Института органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук впервые провели хлорирование циклогексанкарбоновой кислоты упомянутой смесью и получили 3-хлорциклогексанкарбоновую кислоту, при этом хлор и карбоксильная группа продукта были исключительно в транс-положении. 4-хлорциклогексанкарбоновая кислота тоже образовалась, но в значительно меньшем количестве, а цис-транс-изомеры продукта образовались в соотношении 1:1.

Несколько лет спустя при помощи той же смеси, тем же способом попытались получить продукты «удаленного» хлорирования неразветвленной пентановой кислоты. И снова удивительный результат – вместо хлорзамещенных кислот с выходом, близким к количественному, образовался гамма-метилбутиролактон



Естественно, такая дивная региоселективность функционализации (в данном случае по С4-атому углерода пентановой кислоты) ученых заинтересовала, и следующим объектом исследований стали гексановая и гептановая кислоты. И снова нетривиальный результат: в случае гексановой кислоты получены лактоны, циклизованные по С4 и С5 в соотношении 3:1, а в случае гептановой – снова исключительно С4-лактон.

В результате уже совсем недавних исследований с применением молекулярного моделирования и современных физико-химических методов ученые выяснили, что результаты всех упомянутых экспериментов вполне объяснимы с точки зрения теории строения молекул и молекулярной механики.

Попробуйте и вы ответить на вопросы (с необходимыми пояснениями, уравнениями реакций и рисунками):

1. Почему в случае циклогексанкарбоновой кислоты преобладает 3-хлорзамещенный продукт (вроде бы все атомы цикла равноценны для радикального хлорирования?), и объяснить разницу в цис-транс-изомерии полученных 3- и 4-замещенных кислот.
2. Почему образовался единственный продукт – С4-лактон в реакции с пентановой кислотой?
3. Почему в реакции с гексановой кислотой получаются два лактона (и откуда разница 3:1), а с гептановой – только один?