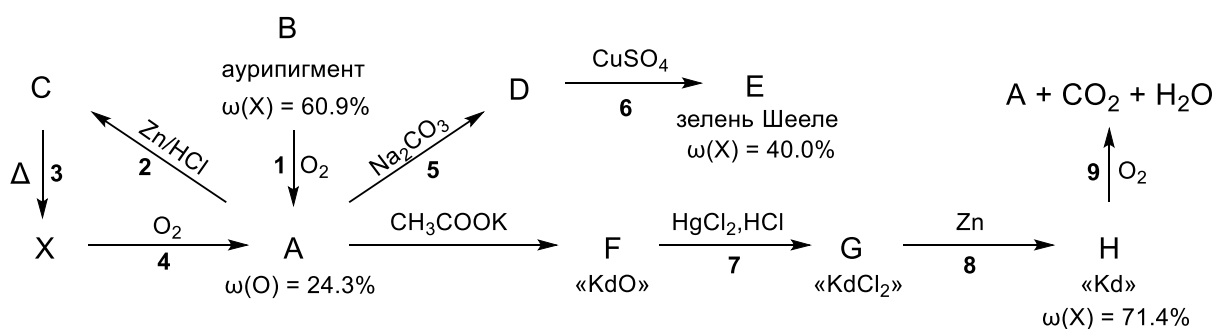


Задача 1

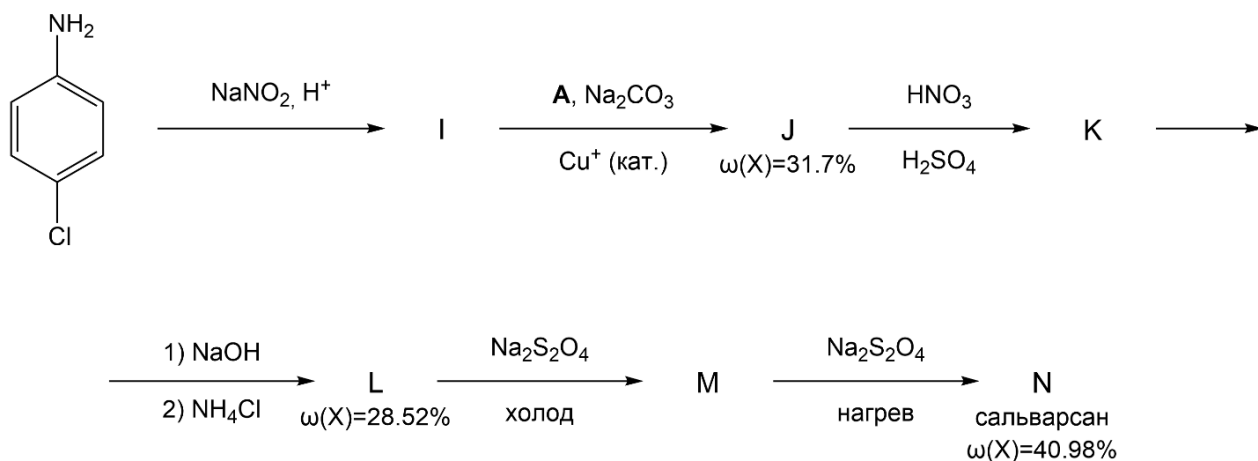
Элемент X в виде соединений находит широкое применение. Его оксид А, который может быть получен при нагревании на воздухе аурипигмента В, был излюбленным средством от вредителей в прошлом. Обнаружить данное соединение позволяет специальная проба Марша: образец, потенциально содержащий А, помещают в раствор 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, CO₂ 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:

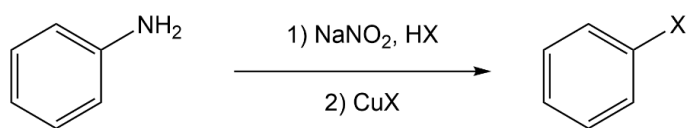


Интересна вторая стадия процесса, протекающая по реакции Зандмейера: катион I вступает в реакцию с щелочным раствором A в присутствии каталитического количества меди(I) с образованием вещества J, которое затем нитруется в согласии с ориентированием хлорного заместителя. Далее соединение K вводят в реакцию 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 R–X=X–R, по аналогии с диазосоединениями.

Задания:

1. Расшифруйте элемент X и соединения A–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.

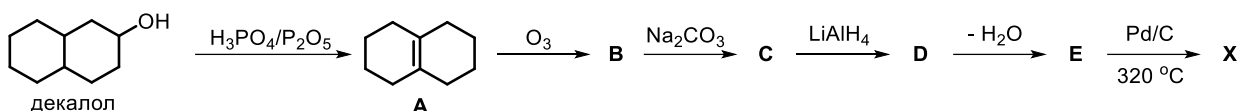
Пример реакции Зандмейера (X=Cl, CN):



Задача 2

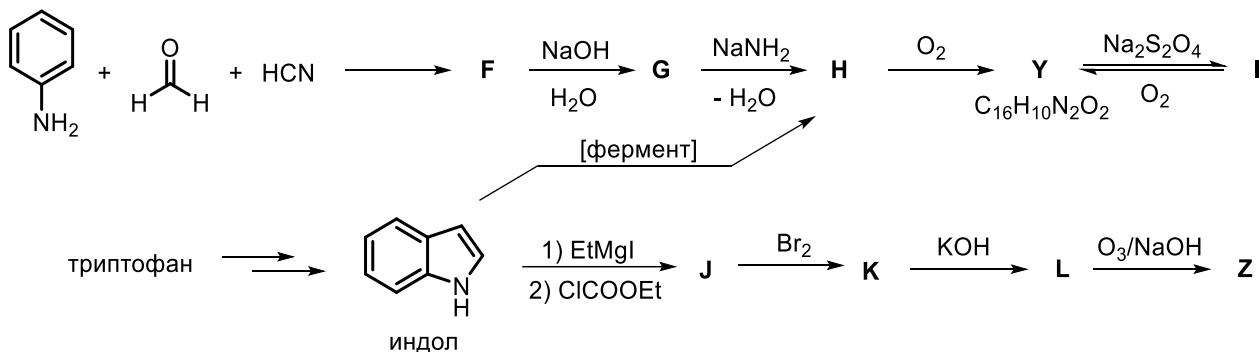
Давно замечено, что в природе синие пигменты встречаются чрезвычайно редко. Окраска большинства синих существ обусловлена микроструктурой поверхности: синий свет отражается от них благодаря особенностям отражения света, при этом синих веществ на поверхности нет. Именно поэтому редкие примеры синих пигментов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



Вопросы

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

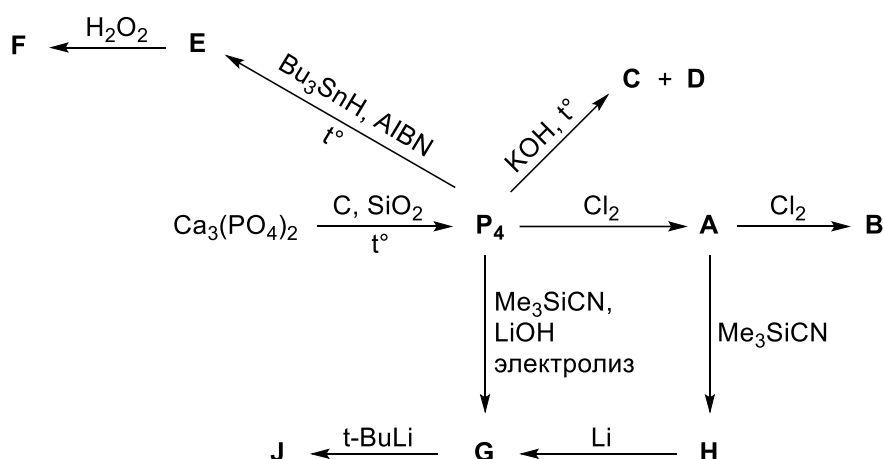
Задача 3

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 третбуллития 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.



- 1) 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.
- 2) Запишите уравнения реакций (1) – (8).
- 3) Каково строение твердого вещества **B**? Приведите структурные формулы частиц, из которых оно состоит.

Задача 4

Исторически сложилось, что минерал **A** привозился в Европу под названием «тинкала» из Азии. Внешне он представляет собой небольшие бесцветные или желтоватые кристаллы, которые использовались в качестве флюса для пайки и очистки поверхностей металлических заготовок. При медленном прокаливании минерала **A** массой 3,82 г образуется **B** (потеря массы составляет 1,08 г) (реакция 1).

Если же обрабатывать минерал **A** соляной кислотой (реакция 2), то образуется только три продукта, один из продуктов – **B** – можно найти даже в аптеке (раньше **B** называлось

успокоительной солью Гомберга). Известно, что при реакции В с тремя эквивалентами метанола в среде серной кислоты образуется Х (реакция 3), в котором массовая доля элемента Э составляет 10,58% по массе.

После длительного прокаливания В образуется оксид Г (реакция 4). Обработка Г плавиковой кислотой приводит к Д (реакция 5), молекула которого имеет плоское строение. Д также можно получить реакцией У с фтором (реакция 6). При прокаливании Г с магнием можно получить элемент Э в виде простого вещества У (реакция 7), однако параллельно этой реакции протекает реакция с образованием Р, содержащего Э с массовой долей 47,83% масс. (реакция 8).

Последующая обработка Д веществом Е, широко используемым в качестве восстановителя в органической химии и также содержащем Э (массовая доля Э в Е 28,95% масс.), приводит к выделению газа Ж (реакция 9). Молекула Ж не является плоской. Ж можно получить из Р в реакции с соляной кислотой в присутствии магния (реакция 10); либо реакцией Д с гидридом натрия (реакция 11).

Если проводить реакцию Ж с аммиаком при нагревании, образуется соединение К (реакция 12) – неорганический аналог бензола. При реакции Д в расплаве У (2000°C) можно получить частицу О (состоит только из двух атомов), которая, в свою очередь, при реакции с ацетиленом при температуре жидкого азота образует соединение И (шестичленный цикл, содержащий эквивалентные атомы углерода и эквивалентные атомы водорода) (реакция 13).

1. Определите все неизвестные вещества и подтвердите это расчётом, если во все вещества входит элемент Э.
2. Напишите уравнения всех упомянутых реакций, а в реакции 13 приведите наиболее устойчивый продукт и возможный интермедиат.
3. Соединение З и бензол обладают общим «свойством». Предположите и объясните какие еще аналоги З, содержащие элемент Э, обладают этим «свойством».

Задача 5

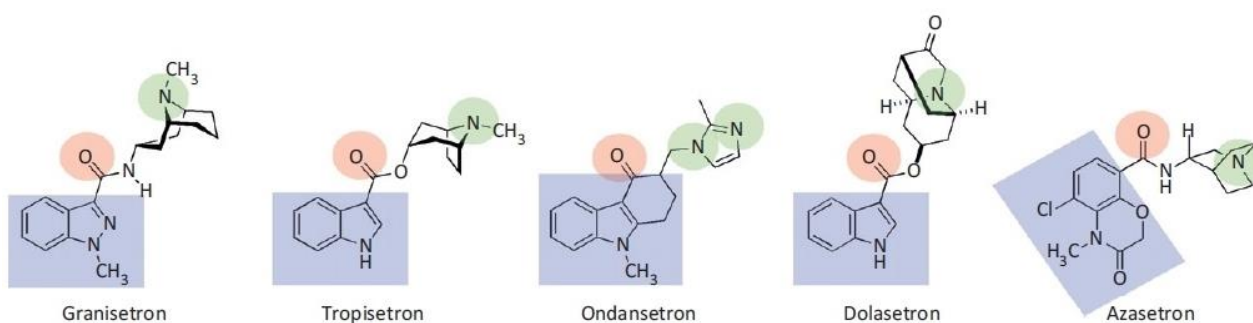
Основная задача медицинской химии – прогнозирование биологической активности на основании знаний о строении вещества, с целью последующего направленного синтеза вещества, с максимальной вероятностью обладающего заданным свойством. Основные понятия, используемые в медицинской химии — мишень и лиганд.

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.

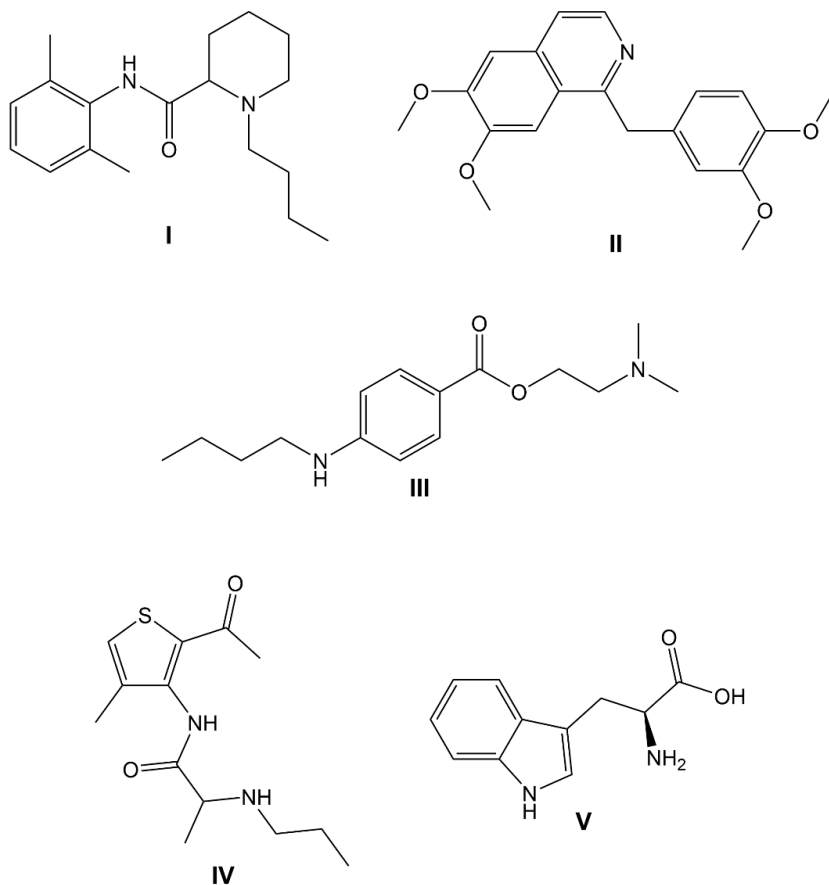


На рисунке выше в качестве примера связи структура – биологическая активность представлен ряд молекул, являющихся лигандами серотонинового рецептора. Можно заметить, что в их структурах присутствуют схожие фрагменты. Видно, что молекулы содержат ароматическую систему, акцептор водородной связи (в виде 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.

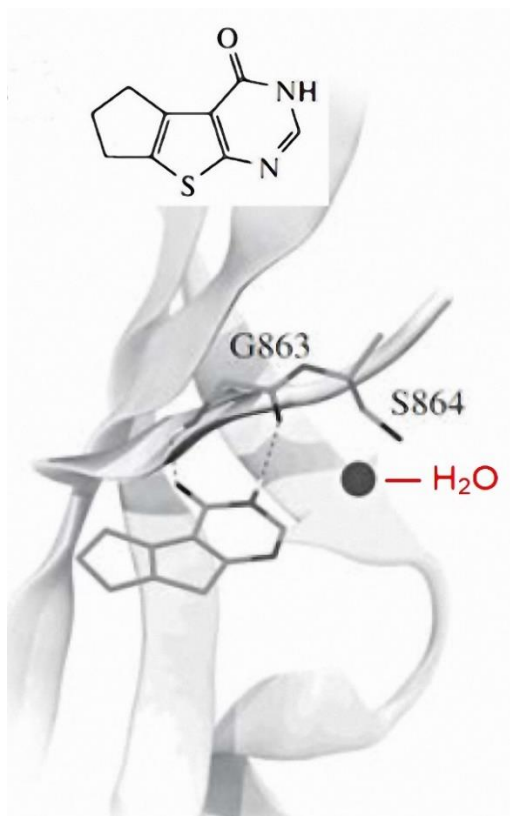
В медицине существуют такие препараты, как анестетики - например, лидокаин, новокаин и другие. Они бывают двух видов: с амидной и/или со сложноэфирной группой.



- 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.



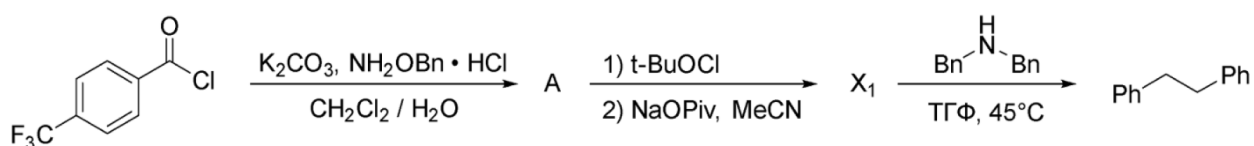
- 3) При прогнозировании биологической активности применяют метод модификации структуры уже показавших данную активность веществ. Например, необходимо получить перспективную структуру для ингибирования поли(АДФ-рибозо)полимеразы человека (ПАРП1, мишень сердечной недостаточности и различных видов рака). 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, как изменится энергия связывания. Учитывайте, что длина одинарной связи C-C около 0,15 нм.

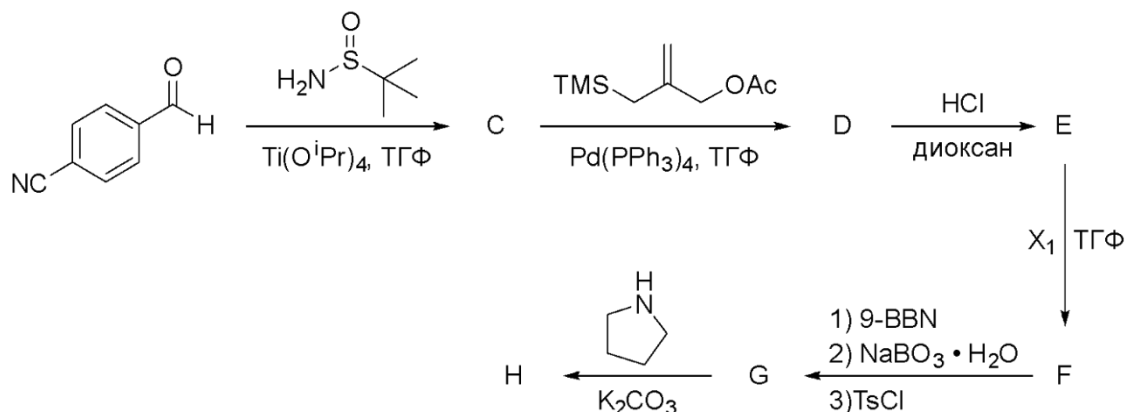
Задача 6

Одной из проблем современного органического синтеза является ограниченность методов селективной модификации углеродного скелета молекулы. Усилия многих ученых направлены на разработку новых реакций функционализации связей C—H, т.е. образование новых C—C-связей добавлением функциональных групп к углеродному скелету. Вопреки общему тренду, в мае 2021 года был разработан удобный метод модификации углеродного скелета не наращиванием его функциональными группами, а путем удаления атома азота из молекулы с образованием связи C—C вместо связей C—N—C. В модельном синтезе, представленном ниже, осуществлена реакция удаления азота из дибензиламина. Ключевой для проведения такой реакции (последняя стадия схемы) реагент X1 может быть получен в две стадии:



1. X1 содержит 60,76% углерода по массе. Предложите структурные формулы соединений A и X1.

Разработанный метод был успешно использован в синтезе антагониста H3-гистаминового рецептора – потенциального лекарственного препарата Н. Интерес к H3-гистаминному рецептору связан с его ролью в связывании G-белка коры головного мозга и, соответственно, с участием в нейронном механизме нарушений центральной нервной системы:

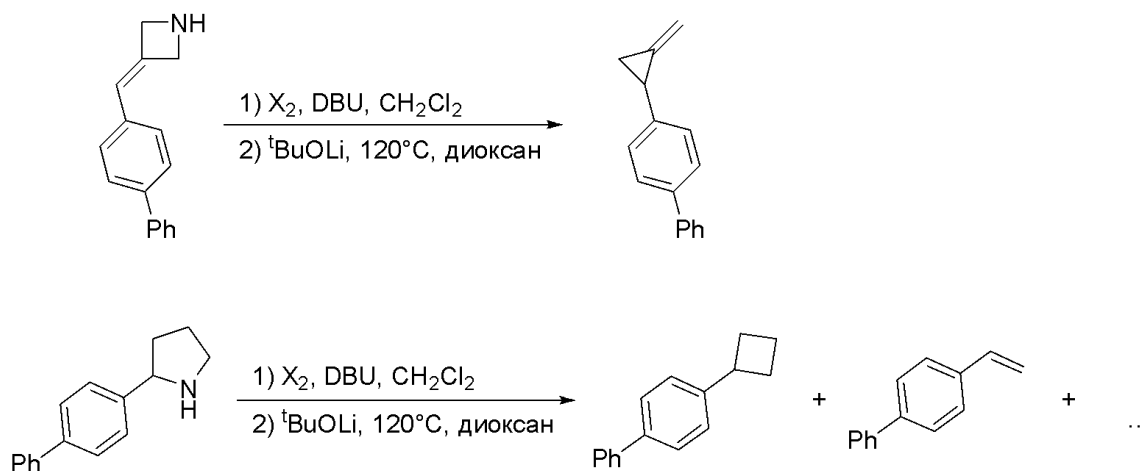


2. Спектральными исследованиями показано, что соединения F, G и H содержат четырехчленный цикл, а соединение D — экзоциклическую двойную связь (связь, в которой один атом углерода находится в цикле, а другой - вне его). Изобразите структурные формулы соединений C–H.

В том же 2021 году группа исследователей предложила еще один реагент X2 для аналогичной трансформации (удаление азота из скелета молекулы и образование связи C—C). Он может быть получен в одну стадию из сульфурилхлорида SO₂Cl₂ и содержит 56,75% азота по массе.

3. Определите структурную формулу реагента X2 и предложите метод его получения из сульфурилхлорида.

Для изучения механизма удаления азота с помощью X2 ученые провели ряд реакций, две из которых приводят к неожиданным продуктам:



4. Какие промежуточные неустойчивые частицы могут образовываться в этих реакциях? Предложите механизм их превращения в продукты реакции (полный механизм не

требуется).

5. Для второй реакции предложите структуру третьего (зашифрованного точками) продукта, содержащего 85,63% углерода по массе.

Список сокращений:

