

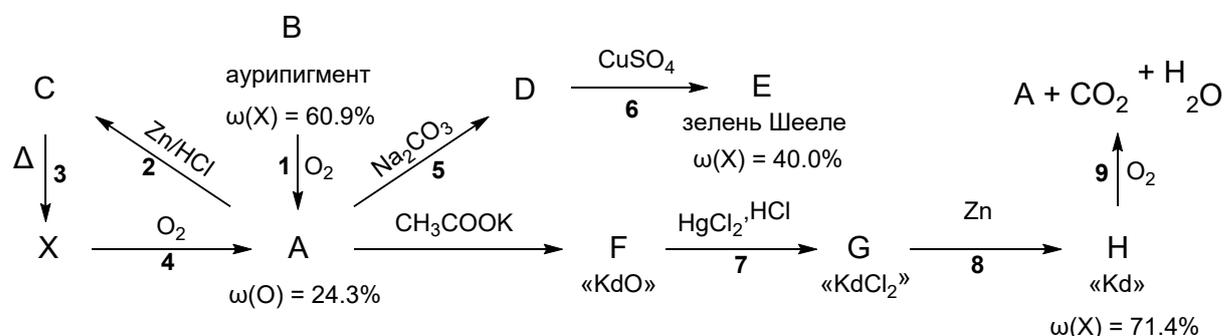
Время выполнения заданий – 240 минут

Максимальное количество баллов – 100.

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

Задача 1

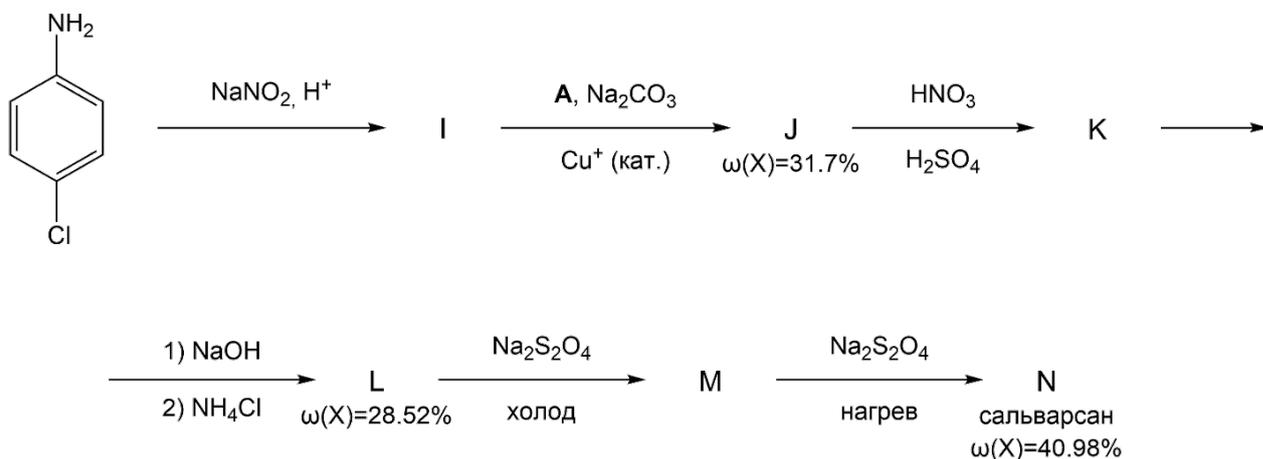
Элемент X в виде соединений находит широкое применение. Его оксид А, который может быть получен при нагревании на воздухе аурипигмента В, был излюбленным средством от вредителей в прошлом. Обнаружить данное соединение позволяет специальная проба Марша: образец, потенциально содержащий А, помещают в раствор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

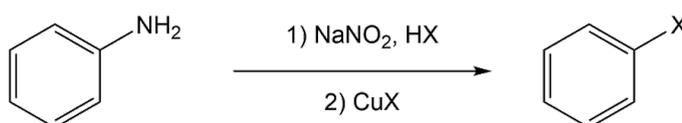


Интересна вторая стадия процесса, протекающая по реакции Зандмейера: катион I вступает в реакцию с щелочным раствором А в присутствии каталитического количества меди(I) с образованием вещества J, которое затем нитруется в согласии с ориентированием хлорного заместителя. Далее соединение K вводят в реакцию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

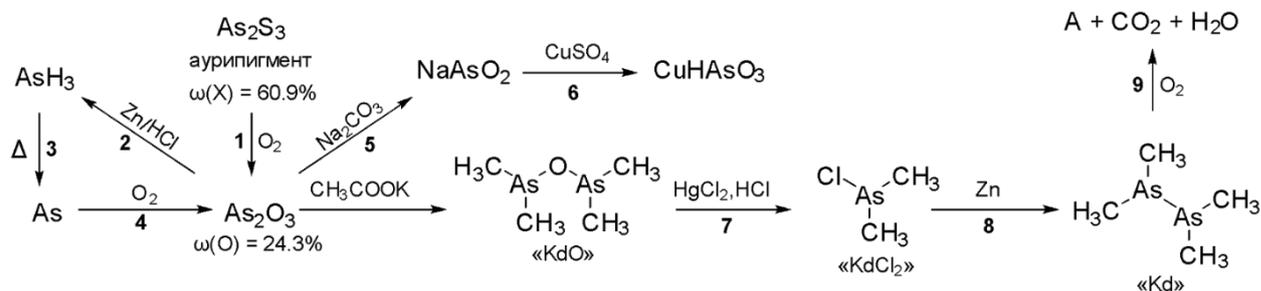
Задания:

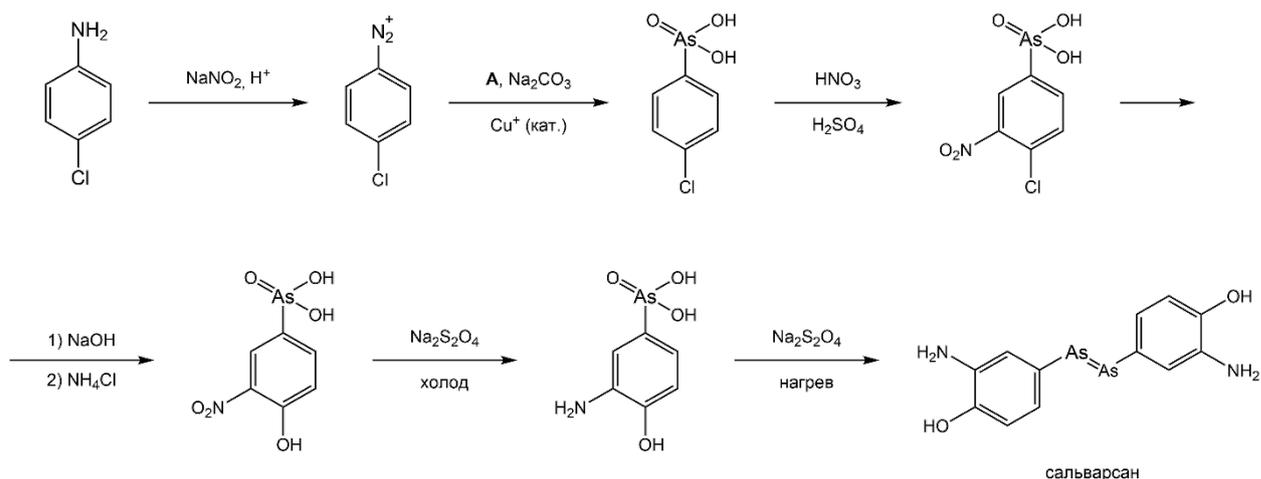
1. Расшифруйте элемент X и соединения А–N.
2. В ходе недавних масс-спектрометрических исследований сальварсана было выяснено, что в растворе он существует в виде форм с тем же элементным составом, но с молекулярными массами 549 и 915 а.е.м. Предположите, какой структурой они могут обладать.

Пример реакции Зандмейера (X=Cl, CN):

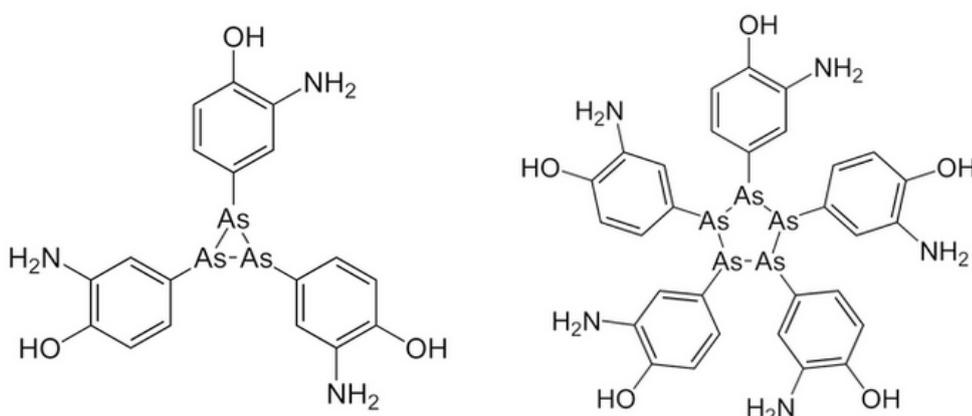


Решение:





Предложенные массы соответствуют тримеру и пентамеру сальварсана. Изобразить их можно следующим образом:



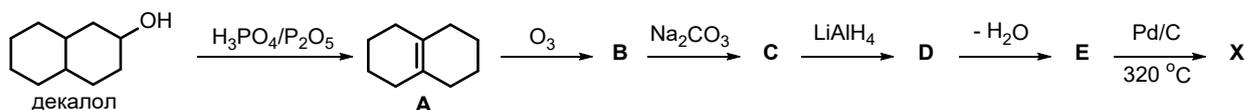
Критерии оценивания:

Пункт	Объяснение	Балл
1	По 1 баллу за каждое соединение А-N и X	15 баллов
2	По 0.5 балла за верное предположение о структуре каждого из соединений с обоснованием	1 балл
Итог		16 баллов

Задача 2

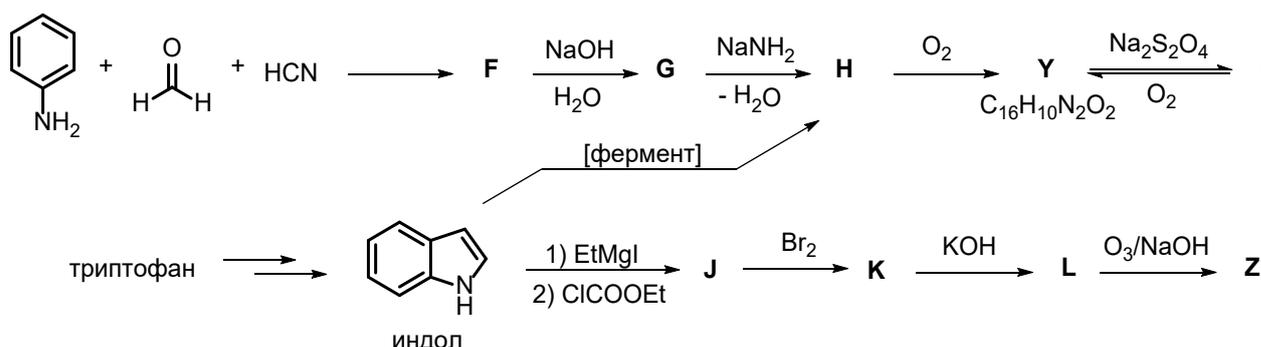
Давно замечено, что в природе синие пигменты встречаются чрезвычайно редко. Окраска большинства синих существ обусловлена микроструктурой поверхности: синий свет отражается от них благодаря особенностям отражения света, при этом синих веществ на поверхности нет. Именно поэтому редкие примеры синих пигментов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



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 **Z**?
4. Объясните, почему **X** обладает дипольным моментом.
5. Приведите механизм образования **F**.

Решение:

Критерии оценивания:

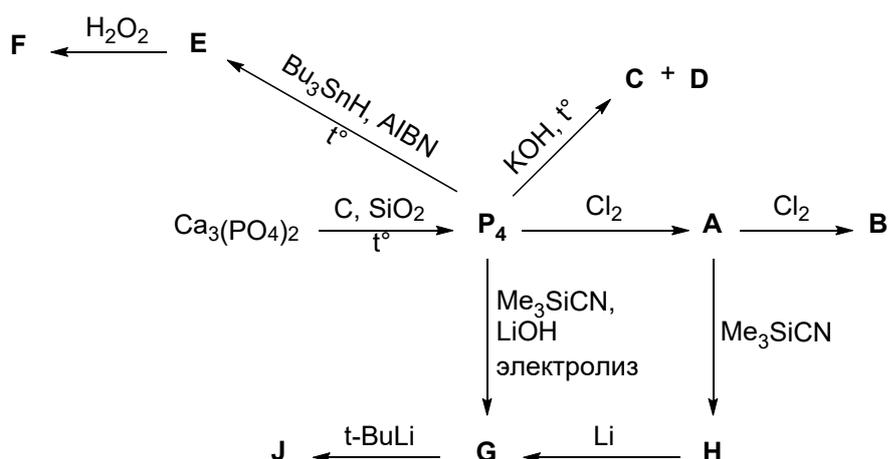
Пункт	Объяснение	Балл
1	2 балла за аргументированное объяснение, позволяющее определить конкретный продукт	2 балла
2	По 0.5 балла за каждое соединение X, Y, Z и В-L	7 баллов
3	1 балл за верное название	1 балл
4	2 балла за объяснение	2 балла
5	2 балла за указание правильного механизма реакции	2 балла
Итого		14 баллов

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 А (2). При этом, если продолжать хлорирование, А превращается в твердое вещество В (3). Из А и В 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 С и едкий газ D (4). Но существуют и более современные способы. Например, белый фосфор реагирует с трибутилловогидридом в присутствии радикальных инициаторов – при этом образуется смесь трех веществ Е. 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 А 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 Е. Дополнительно известно, что массовая доля фосфора в G составляет 34,43%, а все зашифрованные вещества содержат фосфор.
- 2) Запишите уравнения реакций (1) – (8).

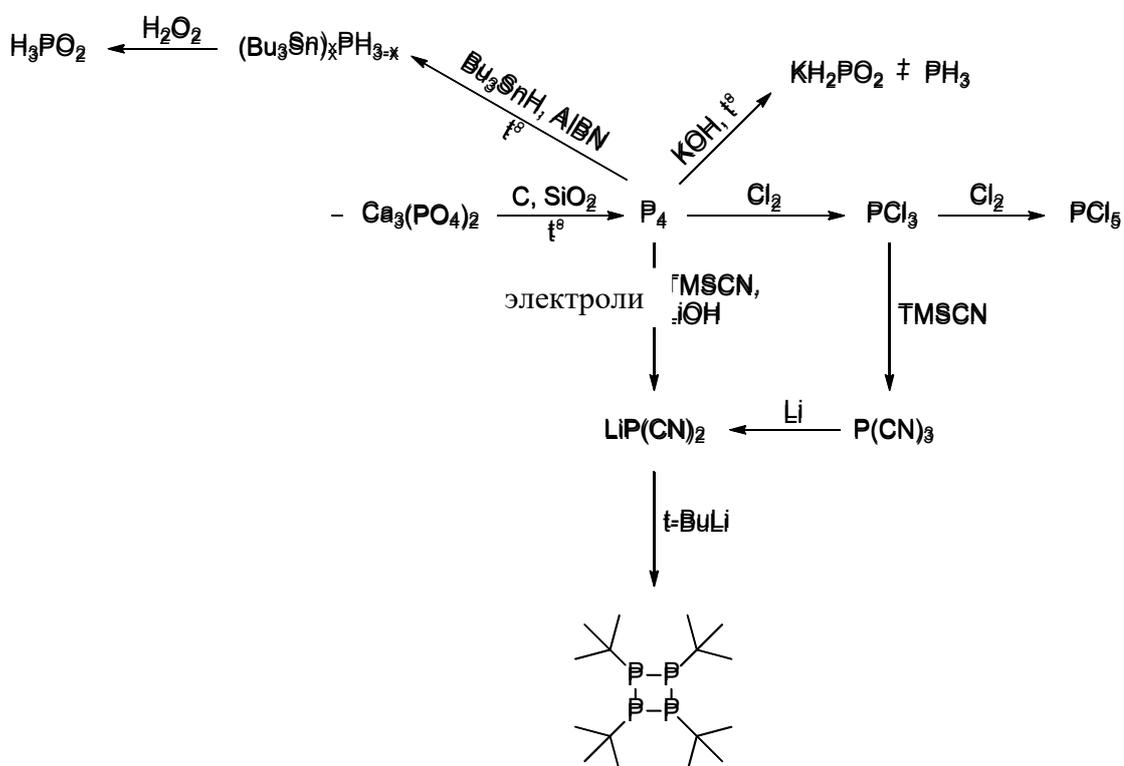
3) Каково строение твердого вещества **B**? Приведите структурные формулы частиц, из которых оно состоит.

Решение:

Решение можно начать с расшифровки веществ **A** и **B**. Известно, что фосфор образует устойчивые соединения в степенях окисления +3 и +6. Соответственно, хлорид **A** – PCl_3 , а хлорид **B** – продукт дальнейшего окисления PCl_3 . Едкий газ **D**, содержащий фосфор – это фосфин PH_3 . А соль, которая образуется при диспропорционировании белого фосфора в горячем щелочном растворе – гипофосфит калия KH_2PO_2 .

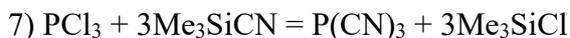
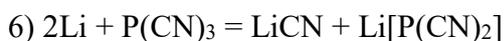
Комбинация из AIBN и Bu_3SnH – известный набор реагентов для генерации трибутилстаннильных радикалов. В результате их взаимодействия с белым фосфором образуется смесь из трех веществ состава $(\text{Bu}_3\text{Sn})_x\text{PH}_{3-x}$, где x принимает значения от 1 до 3. Одноосновная кислота-восстановитель **F** – это фосфорноватистая кислота H_3PO_2 .

Взаимодействие **A** с Me_3SiCN приводит к образованию $\text{P}(\text{CN})_3$ в результате реакции обмена. Это вещество восстанавливается металлическим литием с образованием двух солей: LiCN и $\text{Li}[\text{P}(\text{CN})_2]$. Молярную массу вещества **J** можно рассчитать простым умножением молярной массы H_3PO_2 на данное число. Полученная масса в 352 грамма на моль соответствует молекуле из четырех атомов фосфора и четырех трет-бутильных групп. Информация об одном сигнале в ЯМР-спектре позволяет предположить, что молекула симметрична и представляет собой квадрат из атомов фосфора, в котором к каждому фосфору присоединен трет-бутил. Общая схема превращений приведена ниже.



Уравнения реакций:





В твердом виде хлорид PCl_5 имеет ионное строение. Он состоит из тетраэдрических катионов $[\text{PCl}_4]^+$ и октаэдрических анионов $[\text{PCl}_6]^-$.

Подробнее прочитать про каждый из описанных в задаче метод можно в следующих статьях:

1) <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.1c11087>

2) <https://www.nature.com/articles/s41557-021-00657-7>

Критерии оценивания:

Пункт	Объяснение	Балл
1	За формулу каждого вещества по 1 баллу и за состав смеси E – 1 балл.	9 баллов
2	За каждое уравнение реакции с коэффициентами – по 1 баллу.	8 баллов
3	За идею о ионном строении – 1 балл. За формулы конкретных частиц – 1 балл.	2 балла
Итог		19 баллов

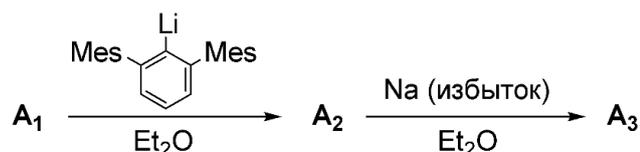
Задача 4

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).

1) 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

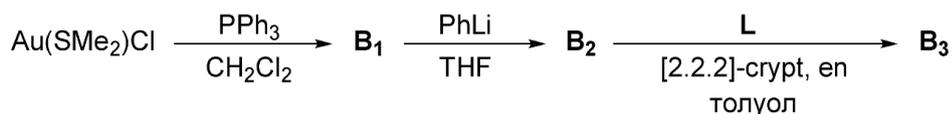
органическом синтезе и крайне сильными основаниями. Полученное соединение **A**₂ ввести в реакцию с избытком натрия.



2) Приведите формулу хлорида **A**₁ и структурные формулы **A**₂ и **A**₃. Дополнительно известно, что **A**₁ – хлорид очень легкоплавкого металла, гидроксид которого проявляет амфотерные свойства и содержит 39,75% кислорода по массе. **A**₃ содержит трехчленный цикл, а массовая доля натрия в **A**₃ составляет 3.85%. Сколько π-электронов содержит ароматическая система аниона **A**₃? Подчиняется ли она правилам Хюккеля? Считайте, что атомы ароматической системы аниона **A**₃ находятся в состоянии sp²-гибридизации.

Другое соединение **B**₃ 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 **B**₃ начинается с реакции диметилсульфидного комплекса золота с одним эквивалентом трифенилфосфина – при этом образуется вещество **B**₁. Затем **B**₁ реагирует с фениллитием в тетрагидрофуране, в результате получается **B**₂. А при смешивании **B**₂ с избытком раствора вещества **L** и этилендиамином, образуются кристаллы **B**₃.



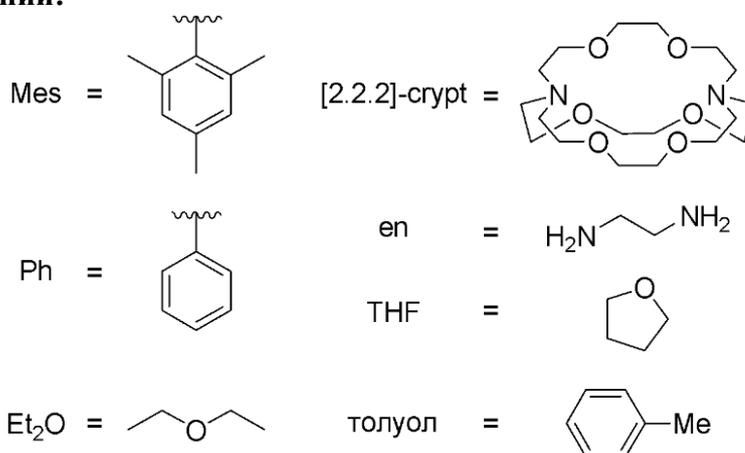
3) Приведите структурные формулы **B**₁ и **B**₂.

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 **B**₃. Дополнительно известно, что массовая доля **X** в нем составляет 9.41%.

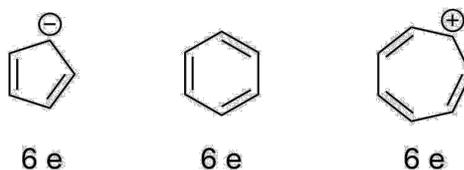
6) Вычислите брутто-формулу **B**₃, если в реакции с 50.0 мг вещества **B**₂ образуется 9.43 мг **B**₃ (выход реакции по золоту составляет 11%). Также известно, что **B**₃ содержит атомы 8 элементов, его анион соединения имеет формальный заряд «3-» и в молекуле присутствует трифенилфосфин, в качестве лиганда, с дробным коэффициентом.

Список обозначений:

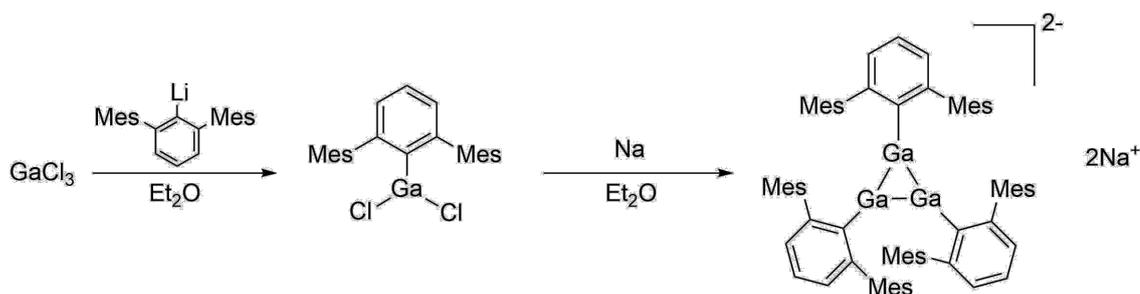


Решение:

1) Ароматических структур с разным числом атомов углерода существует очень много. Одно из возможных решений приведено на схеме ниже. Каждая из изображенных структур содержит ароматическую систему с шестью электронами.



2) Самый легкоплавкий металл, образующий амфотерный гидроксид – это галлий. Это предположение можно подтвердить расчетом массовой доли кислорода в $\text{Ga}(\text{OH})_3$. Соответственно, вещество **A1** – это хлорид галлия GaCl_3 . При взаимодействии одного эквивалента литийорганического соединения с хлоридом галлия происходит замещение одного из хлоров на органический фрагмент, а получившееся вещество реагирует с металлическим натрием и превращается в ионное соединение с циклическим ароматическим анионом, содержащим 3 атома галлия. Его структуру можно подтвердить расчетом по данной массовой доле.



В полученном соединении у каждого атома галлия есть три валентных электрона, и все они уходят на образование σ -связей. А на ароматическую систему, образованную негибридованными p -орбиталями, остается два электрона, обеспечивающих заряд иона. $2 = 4 \cdot n + 2$, где $n=0$, следовательно, система подчиняется правилу Хюккеля и является ароматической.

3) В реакциях замещения лигандов чаще всего анионные лиганды меняются на анионные, а нейтральные – на нейтральные. Так, в первой реакции второй цепочки нейтральный трифенилфосфин замещает нейтральный диметилсульфидный лиганд с образованием $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ (соединение **B1**). Далее, анионный фениллитий замещает хлор, и образуется $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Ph}$ (соединение **B2**).

4) В состав сильвина и карналлита входит калий, а исходя из стехиометрии реакции соединение **L** имеет формулу K_3B_4 . Простой расчет по массовой доле позволяет выяснить, что элемент **B** – это сурьма, а вещество **L** – K_3Sb_4 . Соединения, содержащие кластерные анионы из p -элементов носят имя Эдуарда Цинтля.

5) Криптанты – вещества, сольватирующие ионы щелочных металлов, следовательно, катион соединения **B3** содержит калий и криптанд в некотором соотношении. Простой расчет по массовой доле дает соотношение один к одному. Катион имеет состав $(\text{K}[\text{2.2.2-crypt}])^+$.

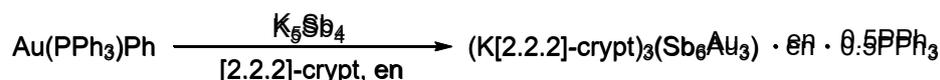
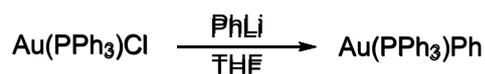
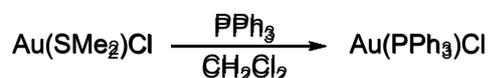
б) Выяснить структуру аниона **B3** гораздо сложнее. **B3** содержит атомы 8 элементов. Следовательно, в его структуре есть углерод, водород, фосфор, сурьма, золото, азот, кислород и калий. В катионе фосфора, сурьмы и золота нет. Тогда ясно, что анион **B3** содержит фрагменты PPh_3 и трехчленные циклы из золота и сурьмы. Если предположить, что сурьма образует два трехчленных цикла, а золото – один, можно провести расчет молярной массы аниона **B3**:

$$1) \quad n(\mathbf{B2}) = \frac{m(\mathbf{B2})}{M(\mathbf{B2})} = \frac{50.0 \text{ мг}}{536.6 \frac{\text{г}}{\text{моль}}} = 0.09318 \text{ ммоль}$$

$$2) \quad M(\mathbf{B3}) = \frac{m(\mathbf{B3})/\text{выход}}{n(\mathbf{B2})/N(\text{Au})} = \frac{9.43 \text{ мг}}{0.11 \cdot 0.09318 \text{ ммоль}/3} = 2760.08$$

$$3) \quad M(\text{аниона } \mathbf{B3}) = M(\mathbf{B3}) - 3 * M(\text{катиона } \mathbf{B3}) = 2760.08 - 3 * 415.5 = 1513.6 \frac{\text{г}}{\text{моль}}$$

Из полученной массы можно вычесть массу фрагмента Au_3Sb_6 и получить оставшуюся на трифенилфосфин и этилендиамин массу в 192.14 г/моль. Эта масса соответствует одной молекуле этилендиамина и 0.5 молекулы трифенилфосфина. Полная цепочка превращений приведена ниже.



Подробнее ознакомиться с исследованиями ароматических веществ, описанных в задаче, можно по следующим ссылкам:

1) <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.5b07730>

2) <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja00133a045>

Критерии оценивания:

Пункт	Объяснение	Балл
1	За каждую верную структуру с подсчитанным количеством электронов – 1 балл.	3 балла
2	За формулы A1–A3 по 1 баллу. За расчет количества электронов – 1 балл. За правильный ответ на вопрос – 1 балл.	5 балла
3	По 1 баллу за формулы B1 и B2 .	2 балла
4	1 балл за формулу L и 1 балл за верную фамилию ученого.	2 балла
5	3 балла за структурную формулу катиона.	3 балла
6	3 балла за брутто-формулу B3 .	3 балла
Итого		18 баллов

Задача 5

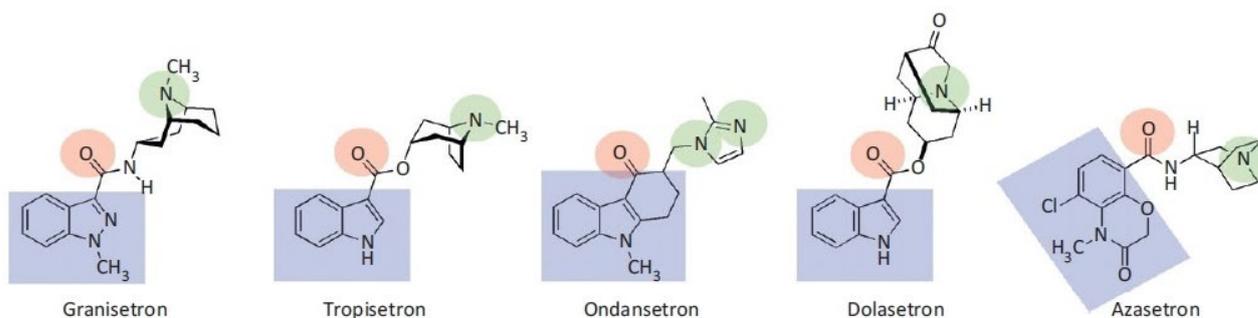
Основная задача медицинской химии – прогнозирование биологической активности на основании знаний о строении вещества, с целью последующего направленного синтеза

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.

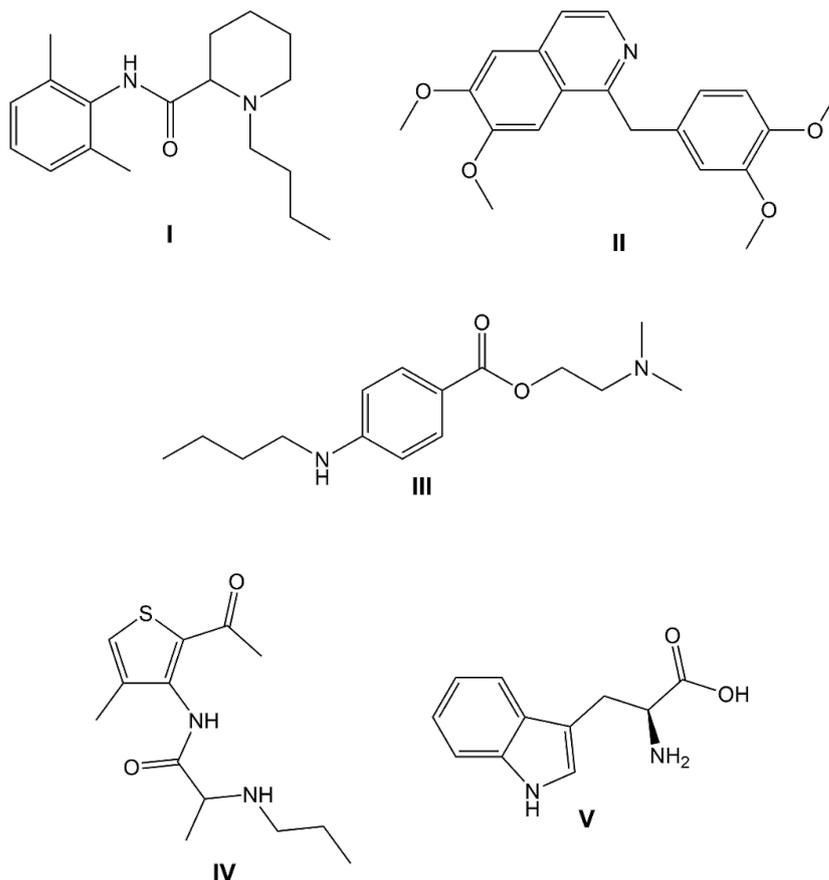


На рисунке выше в качестве примера связи структура – биологическая активность представлен ряд молекул, являющихся лигандами серотонинового рецептора. Можно заметить, что в их структурах присутствуют схожие фрагменты. Видно, что молекулы содержат ароматическую систему, акцептор водородной связи (в виде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

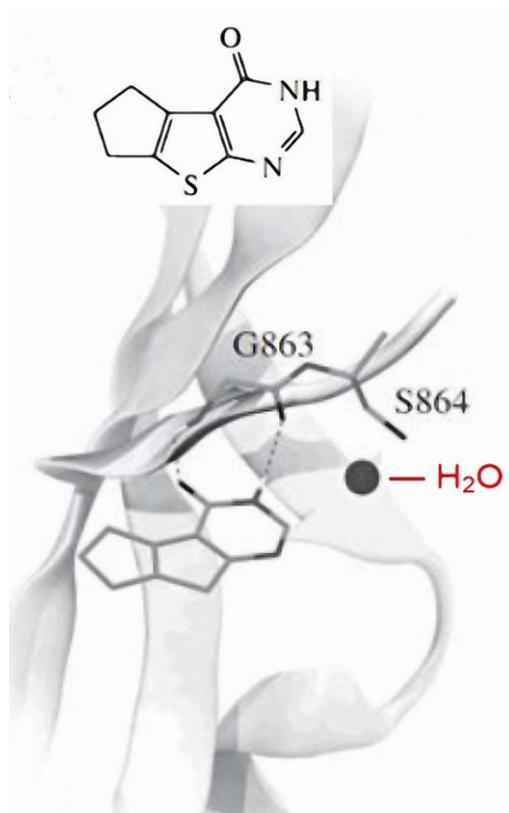


- 1) Спрогнозируйте важные фармакофорные точки в молекулах лидокаина и новокаина. Какими атомами и какими типами связей эти молекулы могли бы связаться с рецептором?
- 2) Выберите из предложенных ниже соединений те, которые могли бы обладать свойствами анестетиков, и обоснуйте свой выбор.



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.

Решение:

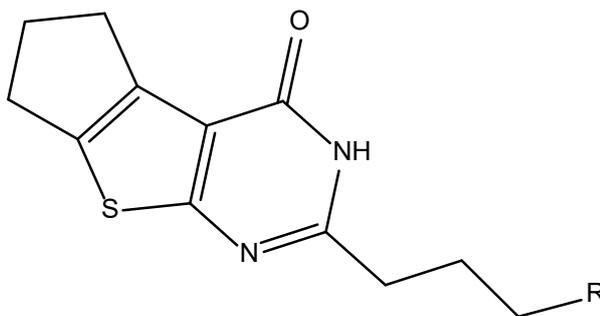
1. Ключевые фармакофорные точки это: ароматическая система (может связываться с мишенью с помощью π -стекинга); акцептор водородной связи (может связываться с мишенью с помощью водородных связей); основной центр (может связываться с мишенью с помощью ионных и водородных связей)

2. Молекула I это ропивакаин, местный анестетик, он используется для эпидуральной анестезии. Есть все фармакофорные точки: ароматическая система, акцептор водородной связи и основной центр, которые располагаются друг относительно друга также, как и в молекулах из условия.

Молекула III это тетракаин, один из самых сильных местных анестетиков, используется в офтальмологии. Есть все фармакофорные точки: ароматическая система, акцептор водородной связи и основной центр, которые располагаются друг относительно друга также, как и в молекулах из условия.

Молекула IV это артикаин, основной местный анестетик в стоматологии. Есть все фармакофорные точки: ароматическая система, акцептор водородной связи и основной центр, которые располагаются друг относительно друга также, как и в молекулах из условия.

3. Структура модифицированного лиганда нарисована ниже, поскольку длина С-С связи 0,15 нм, то $0,6 / 0,15 = 4$ – это три связи С-С, и еще одна связь – это связь С с R, R = любой заместитель, который является акцептором водородной связи – карбонильная группа, аминогруппа, гидрокигруппа и др. При этом энергия связывания лиганда с мишенью увеличится. В качестве ответа принимался любой обоснованный, отвечающий данной структуре:

**Критерии оценивания:**

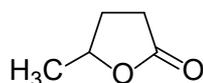
Пункт	Объяснение	Балл
1	По 1 баллу за каждую фармакофорную точку, по 1 баллу за каждое взаимодействие с мишенью, 2 балла за обозначение фармакофорных точек на рисунках	8 баллов
2	По 1 баллу за каждую правильно выбранную структуру с объяснением (при указании структуры без аргументации выставляется 1 балл)	6 баллов
3	1 балл за структуру верно модифицированного лиганда, 1 балл за оценку изменения энергии связывания	2 балла
Итог		16 баллов

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 C4-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 C4 и C5 в соотношении 3:1, а в случае гептановой – снова исключительно C4-лактон.

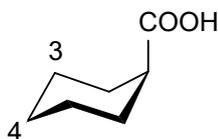
В результате уже совсем недавних исследований с применением молекулярного моделирования и современных физико-химических методов ученые выяснили, что результаты всех упомянутых экспериментов вполне объяснимы с точки зрения теории строения молекул и молекулярной механики.

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 – C4-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?

Решение:

1. Начнем с неравномерного распределения хлора при хлорировании циклогексанкарбоновой кислоты



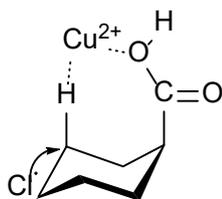
Единственный вывод, который можно сделать из изложенного в условии, это что преимущество C3 определяется транс-влиянием («через пространство») карбоксильной группы. Почему не индукцией через цепь углеродов? Продукта у C2 нет.

Наверное, в механизме реакции имеется переходный комплекс с неким циклом, включающим пару C–O карбоксила и C(3)–H циклогексанового кольца. Понять, включена ли медь в этот цикл, легко – какой из циклов ниже более напряженный и, следовательно, не образуется в переходном комплексе?



Очевидно, второй, т.е. медь участвует в переходном комплексе.

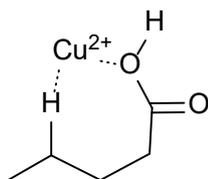
Дальнейшая логическая цепочка приводит к рассуждениям о том, с какой стороны радикал хлора атакует этот переходный комплекс? Так же очевидно: цис-позиция занята, значит, с обратной стороны переходного цикла, и транс-замещенный продукт должен преобладать.



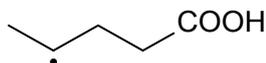
Водород замещается, «лишний» электрон передается меди, которая немедленно отдает его дальше окислителю.

Замещение по C4 в таком механизме происходит статистически: активации, как с C3, нет, а радикал хлора подходит с любой стороны цикла, т.е. продукта хлорирования получается и меньше, и без какой-либо избирательности в стереохимии.

2. Переходим к ациклическим кислотам. Как мы уже выяснили, карбоксильная группа участвует в образовании замещенных продуктов. Медь тоже не остается в стороне. Т.е. четвертый по счету атом углерода (считая карбоксил), как и в случае циклогексанкарбоновой кислоты, активируется «через пространство». Забудем пока, какой продукт образуется в результате реакции, попробуем рассмотреть механизм. В результате атаки радикалом хлора промежуточного комплекса с карбоксилем

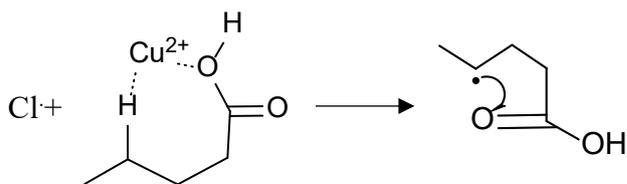


пентановая кислота образует радикал на C4 (не путать с C4 циклогексанкарбоновой, где нумерация идет по циклу, а C1 соединен с карбоксилем):

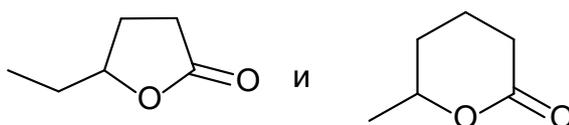


В данном случае сложились сразу два фактора (для особо начитанных – три): транс-влияние карбоксильной группы, плюс радикал (как и катион) на вторичном атоме углерода стабильнее, чем на первичном, плюс третий (не оценивается в решении) – гиперконъюгация, или сверхсопряжение радикала на C4 с псевдо-тройной связью соседней СН₃-группы (изображается в работах по гиперконъюгации как С≡Н₃). Все три фактора стабилизируют радикал на C4 и способствуют замещению именно в это положение (а не в C3 или C5). И тут вступают в игру термодинамические параметры: что будет с 4-хлорпентановой кислотой, если циклический продукт (минус HCl) выгоднее? Зациклится в изображенный в условии лактон.

На самом деле, конечно, никаких промежуточных хлоркислот там образовываться не будет, а лактон образуется непосредственно из радикала прямой циклизацией (а может, даже не из радикала, а из переходного комплекса): радикал с хлора переходит на C4 с распадом комплекса, и одновременно карбоксил образует цикл:

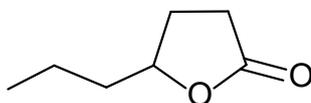


3. Что же происходит в случае гексановой кислоты? Действуют оба перечисленных фактора, и бóльшая стабильность радикала у метильной группы, и через-пространственный цикл с участием карбоксила. Но цикл активирует, как и в предыдущем случае, положение C4, а радикал у метила – теперь на C5. Вот и получаются два продукта вместо одного:



При этом на C5 также получается лактон, но для циклизации по C5 молекула должна пройти 7-членное (без меди) или 8-членное (с медью) переходное состояние, что ведет к энергетически менее выгодному механизму и, даже с добавкой энергии радикала при метильной группе, низкому выходу продукта циклизации по C5. Для него складывается невыгодный энергетически механизм.

При удлинении углеродной цепи до семи атомов очевидно, что, когда на C5 вообще нет стабилизации радикала (гептановая кислота), так он и не должен образовываться, что и происходит, получается только 5-членный лактон.



Остается решить вопрос – почему же в случае гептановой кислоты не образуется 6-хлоргептановая кислота? Ведь фактор стабилизации радикала при метильной группе никуда не делся? Тут можно пофантазировать на тему: а собственно, как влияет растворитель на все что происходит при окислении? Из предыдущего жизненного опыта (школьной программы) понятно, что радикальное хлорирование обычно идет в органической фазе. А у нас какое-то совсем странное сочетание окислителя в воде, а вещества – в собственной органической фазе. Т.е. реакция, похоже, идет на границе раздела фаз, и сильно зависит от степени смешения этих фаз. Идем дальше: а какая кислота хуже всех растворима в воде из перечисленных в условии? Понятно, гептановая. Вот и продукт реакции, в котором участвует медь и/или карбоксил, получается хорошо, а где просто органическая реакция гомолитического замещения – плохо.

Не к решению, а просто для сведения любопытствующих: в первых опытах, с неоптимизированными условиями, гептановая кислота все-таки образовывала ряд продуктов с небольшим выходом: и по C5 (лактон), и по C6 (хлоркислота) – именно потому, что плохо смешивалась с водным раствором окислителя. Но оптимизация условий (перемешивание ультразвуком) в реакции с гептановой кислотой привела к практически единственному продукту – пропилбутиролактону.

Критерии оценивания:

Обоснование цикла в переходном комплексе для любого из объектов, с четким объяснением структуры либо рисунком	4 балла
Обоснование стабильности радикала в переходном комплексе для любого из объектов, с четким объяснением структуры либо рисунком	3 балла
Объяснение на основе структурных моделей любого вида (с четким объяснением структуры либо рисунком), связанное с продуктами циклогексанкарбоновой кислоты	3 балла
Объяснение на основе структурных моделей любого вида, связанное с продуктами пентановой кислоты	3 балла
Объяснение разницы в продуктах ациклических кислот (с четким текстовым объяснением структуры либо рисунком)	4 балла
Сумма	17 баллов