

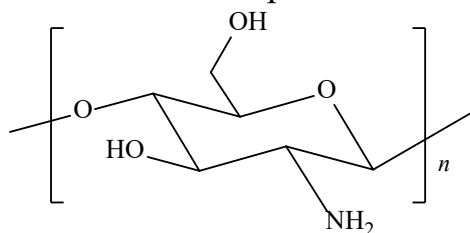
**ОЛИМПИАДА ШКОЛЬНИКОВ ПО ХИМИИ ПСПБГМУ ИМ.
И. П. ПАВЛОВА (2023/2024 УЧЕБНЫЙ ГОД)**

Заключительный этап

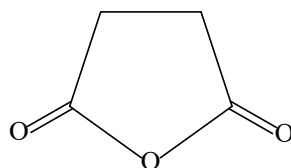
11-й класс

Задача 1 (20 баллов).

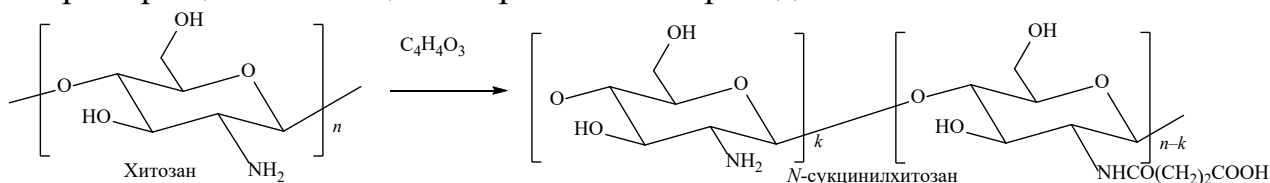
1. В соответствии со структурой Фол-МодХит, исходным субстратом служил хитозан. Формула хитозана изображена ниже:



Первая стадия синтеза Фол-МодХит — это крепление молекулы янтарной кислоты к хитозану. Однако в структуре полимера есть свободная карбоксильная группа, следовательно, необходимо использовать не янтарную кислоту, а янтарный ангидрид:

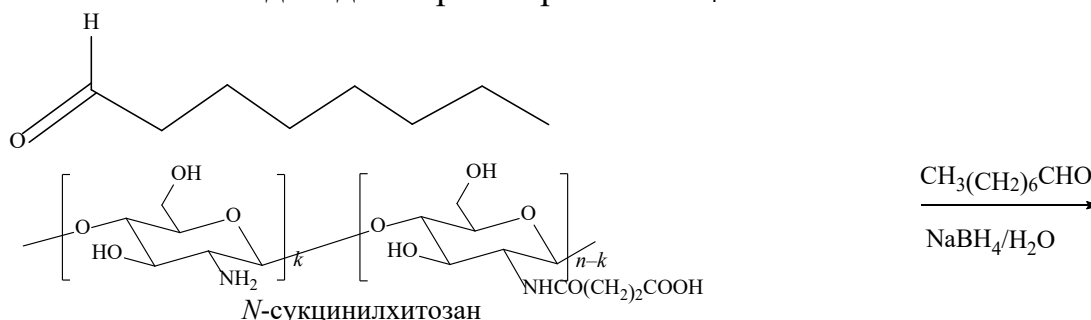


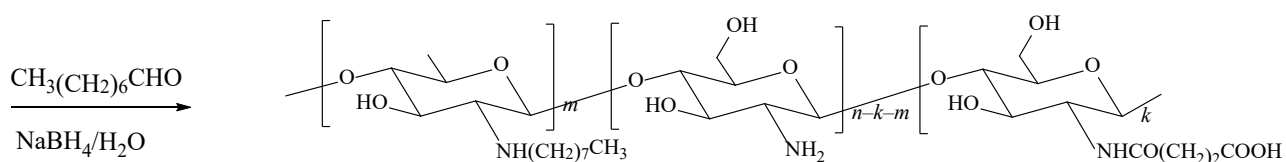
В качестве растворителя подойдёт полярный апротонный растворитель, например ацетон или ацетонитрил. Схема приведена ниже:



Затем к *N*-сукцинилхитозану добавляют фрагмент *n*-октана. Такой фрагмент можно получить по реакции Шиффа с последующим восстановлением, а именно с октальдегидом и раствором NaBH₄:

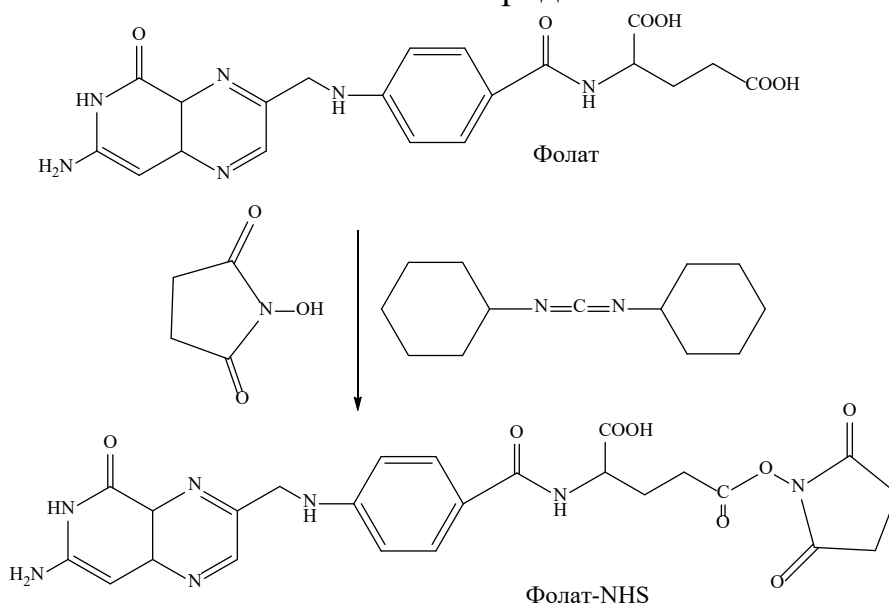
Затем к *N*-сукцинилхитозану добавляют фрагмент *n*-октана. Такой фрагмент можно получить по реакции Шиффа с последующим восстановлением, а именно с октальдегидом и раствором NaBH₄:



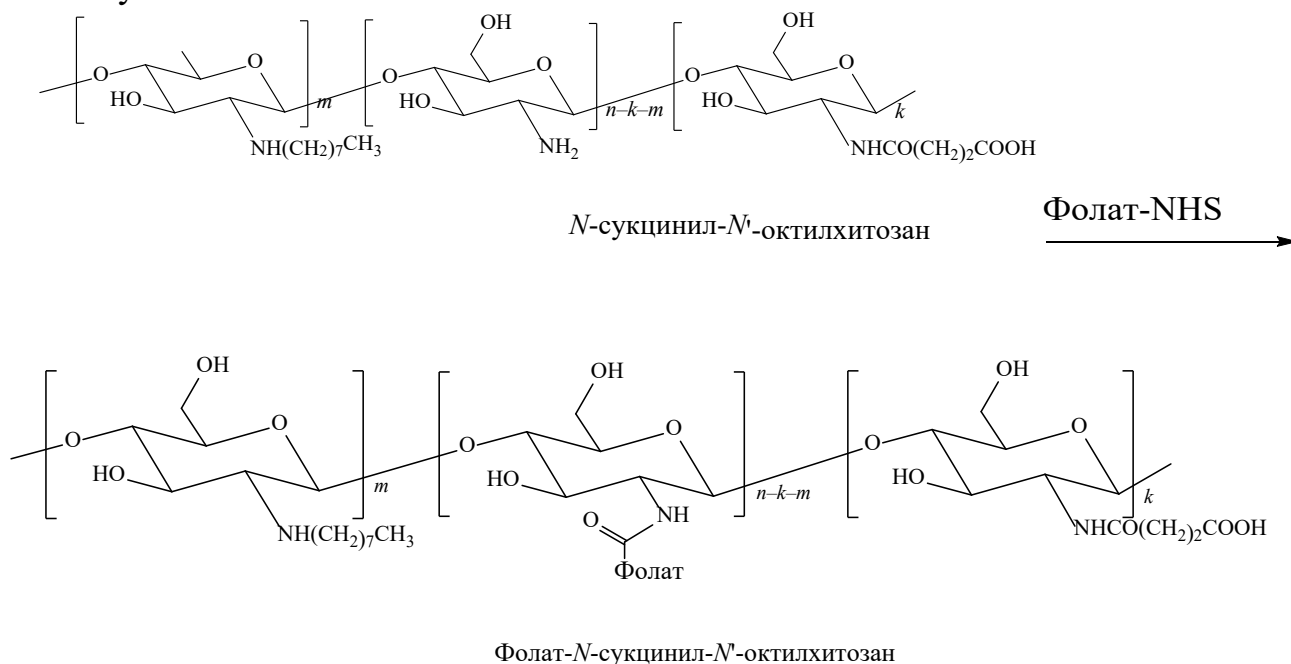


N-сукцинил-*N'*-октилхитозан

Последняя стадия — присоединение фрагмента фолиевой кислоты, однако напрямую такая реакция не идёт. Необходимо активировать γ -COOH группу. Для этого можно использовать тионилхлорид или смесь DCC/NHS:



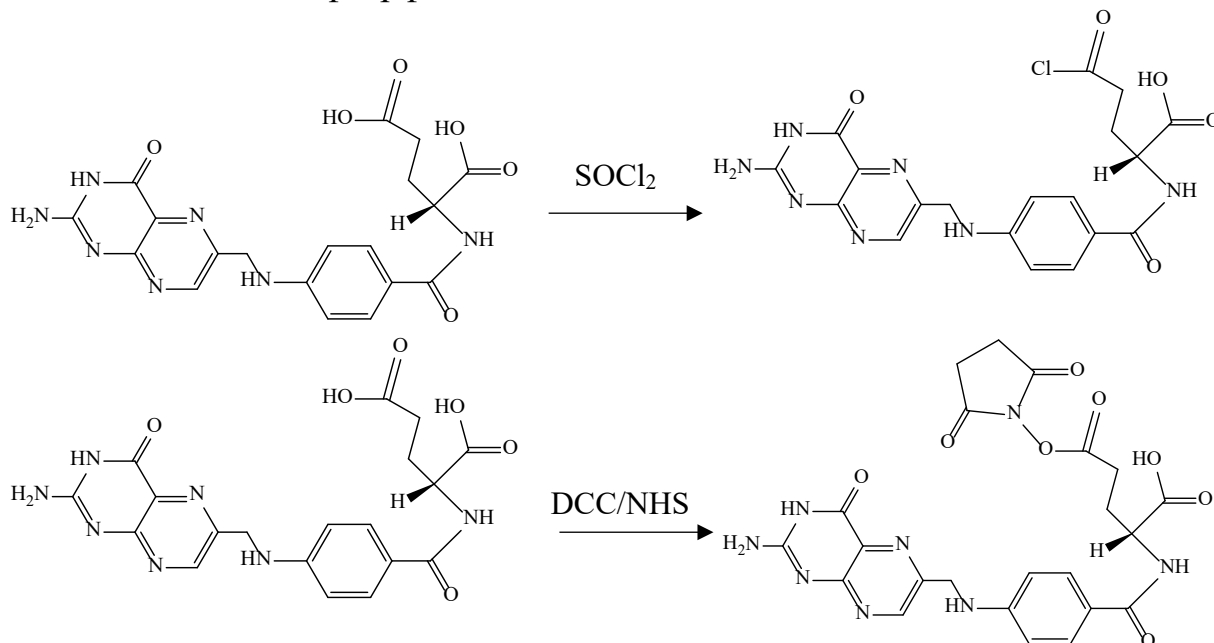
И теперь крепление фрагмента фолиевой кислоты к модифицированному хитозану в обезвоженном DMSO:



Использование водного раствора щелочи обусловлено тем, что хитозан и его производные плохо растворяются в щелочной среде за счёт нейтрализации положительного заряда на аминогруппе в цепи полимера, а низкая

концентрация щелочи предотвращает полное снятие закреплённых фрагментов (течение гидролиза амидных связей контролируется). Очистка продукта от посторонних веществ можно провести с помощью диализа.

2. Активацию фолиевой кислоты можно провести с помощью SOCl_2 , DCC/NHS или пентафторфенолом.



3. Мицеллы образуются в том случае, когда исходная молекула состоит из гидрофильной и липофильной частях при определённой концентрации, которая называется концентрация мицеллообразования. Ниже этой концентрации система представляет собой истинный раствор, а выше этой концентрации система представляет собой мицеллярные структуры. Судя по структуре Фол-МодХит, полярной частью служит остаток янтарной кислоты (карбоксильная группа) и фрагмент фолиевой кислоты. Неполярная часть — это фрагменты *n*-октана. Так как лекарственное вещество неполярное (по условию), то к нему будет обращён фрагмент *n*-октана, а к растворителю (вода) будут обращены фрагменты янтарной и фолиевой кислоты.

Диаметры наночастиц на основе хитозана определялись по нескольким параметрам: содержанию гидрофобных групп (октильных), гидратации наночастиц и плотности заряда основной цепи. После гидрофобного замещения была создана сферическая структура ядро-оболочка наночастицы на основе хитозана благодаря гидрофобной ассоциации октильных групп. Такая структура «ядро-оболочка» была дополнительно усилена и уплотнена после гидрофильного замещения фрагментом янтарной кислоты. Таким образом, мицелла МодХит образуется в результате самосборки. Без гидрофобной/гидрофильной замены макромолекулы хитозана образовывали бы длинную цепь из-за положительного заряда, создаваемого аминогруппами, что делало бы раствор очень «липким». Одна молекула янтарного ангидрида

могла бы поглотить один “–NH₂” и создать “–COO–”, а новорождённый “COO–” мог бы дополнительно нейтрализовать положительный заряд другого “–NH₂”. Уменьшение положительных зарядов на полимерной основе могло бы уменьшить растягивающее усилие в структуре хитозана и уменьшить диаметр мицелл. Из-за сходного потребления аминогрупп фолиевой кислотой мицеллы Фол-МодХит имели меньший диаметр (136 нм) по сравнению с мицеллами МодХит (199 нм). Таким образом, было высказано предположение, что поверхностный заряд действительно влияет на размер частиц. По условию задачи, мицелла представляет собой сферу, поэтому объём сферы вычисляется по формуле:

$$V = \frac{4}{3} \pi R^3$$

Радиус сферы: $136/2 = 68$ нм

$$V = \frac{4}{3} \pi (6,8 \cdot 10^{-8})^3 = 1,3 \cdot 10^{-21} \text{ м}^3$$

4. Найдём отрицательный логарифм (pK_a) от константы диссоциации для каждой постоянной:

Фосфорная кислота:

$$pK_1 = 2.15$$

$$pK_2 = 7.21$$

$$pK_3 = 12.30$$

Уксусная кислота:

$$pK_a = 4.76$$

Для буферной системы с $pH = 7.4$ ближайшее значение имеет pK_2 фосфорной кислоты. Для II константы диссоциации фосфорной кислоты реализуется следующее ионное равновесие:



Поэтому, подходит буфер KH_2PO_4 / K_2HPO_4

Для pH буферных растворов кислот действует следующий закон:

$$pH = pK_a - \lg \frac{C_{\text{кислоты}}}{C_{\text{соли}}}$$

Кислотой в данной системе служит KH_2PO_4 , а солью K_2HPO_4 . Так как нужно приготовить 100 см^3 буфера, то составим систему уравнений, где x и y — это объёмы электролитов KH_2PO_4 и K_2HPO_4 соответственно, см^3 .

$$\begin{cases} x + y = 100 \\ 7,4 = 7,21 - \lg \frac{0,5x}{0,5y} \end{cases}$$

Решением системы уравнений является:

$$x = 39.2 \text{ см}^3$$

$$y = 60.8 \text{ см}^3$$

Критерии:

Написание уравнений реакций из п. 1 (по 2 балла)	4·2 = 8
Написание уравнений реакций из п. 2 (по 2 балла)	2·2 = 4
Объяснение п. 3	3
Указание верного буферного раствора	2
Расчёт соотношения компонентов раствора	3
Итого	20 баллов

Задача 2 (20 баллов).

1. Энергию активации можно определить расчётным или графическим путём.

Расчётный способ:

$$k = k_0 e^{-\frac{E_a}{RT}}$$

$$\left. \begin{array}{l} \ln k_1 = \ln k_0 - \frac{E_a}{RT_1} \\ \ln k_2 = \ln k_0 - \frac{E_a}{RT_2} \end{array} \right\} \ln k_2 - \ln k_1 = \frac{E_a}{R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)$$

$$E_a = \frac{RT_1 T_2 \ln \frac{k_2}{k_1}}{T_2 - T_1} = \frac{8,314 \cdot 293 \cdot 343 \cdot \ln \frac{5,49 \cdot 10^{-5}}{1,55 \cdot 10^{-6}}}{343 - 293} = 59,612 \frac{\text{кДж}}{\text{моль}} = 14,248 \frac{\text{ккал}}{\text{моль}}$$

Графический способ:

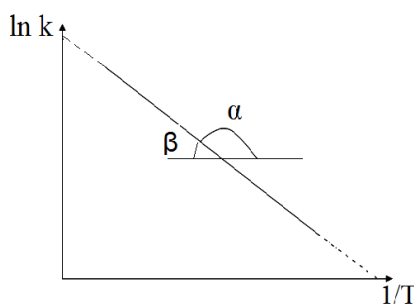
$$\ln k = f\left(\frac{1}{T}\right)$$

$$\ln k = \ln k_0 - \frac{E_a}{RT}$$

$$\operatorname{tg} \alpha = -\frac{E_a}{R}$$

$$E_a = -R \operatorname{tg} \alpha$$

$$\operatorname{tg} \alpha = -\operatorname{tg} \beta$$



$$E_a = R \operatorname{tg} \beta = 59,612 \frac{\text{кДж}}{\text{моль}} = 14,248 \frac{\text{ккал}}{\text{моль}}$$

2. Об относительной устойчивости лекарственного вещества в различных формах можно судить по энергии активации реакции превращения вещества. Относительная устойчивость 1% раствора дифенгидрамина гидрохлорида ($E_a=14,24$ ккал/моль) снижена по сравнению с субстанцией ($E_a=16,21$ ккал/моль).

Понижение относительной устойчивости 1% раствора дифенгидрамина гидрохлорида по сравнению с устойчивостью твёрдой субстанции можно

объяснить усилением процесса разложения действующего вещества в результате гидролиза.

3. Для повышения относительной устойчивости раствора дифенгидрамина гидрохлорида в раствор добавляют кислоту, т.к. она способствует подавлению процесса гидролиза действующего вещества, образованного слабым основанием и сильной кислотой.

4. Используя закон действующих масс для реакции первого порядка и определение скорости химической реакции, выведем уравнение для расчёта срока хранения 1% раствора димедрола при 20 °С (τ_1):

$$v_2 = k_2 \cdot C_0 = \frac{m}{\tau_2} v_1 = k_1 \cdot C_0 = \frac{m}{\tau_1}$$

$$\frac{v_2}{v_1} = \frac{k_2}{k_1} = \frac{\tau_1}{\tau_2}$$

$$\tau_1 = \tau_2 \cdot \frac{k_2}{k_1}$$

(Возможно написание формулы без вывода, исходя из факта, что скорость химической реакции (константа скорости) обратно пропорциональна времени протекания реакции).

Найдём отношение констант скоростей реакции при двух температурах, используя уравнение Аррениуса:

$$\ln \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_a}{R} \left(\frac{T_2 - T_1}{T_1 T_2} \right) = \frac{59612 \cdot (343 - 293)}{8,31 \cdot 343 \cdot 293} = 3,569$$

$$\frac{k_2}{k_1} = e^{3,569} = 35,479$$

Тогда срок хранения 1% раствора (τ_1) димедрола при 20°С:

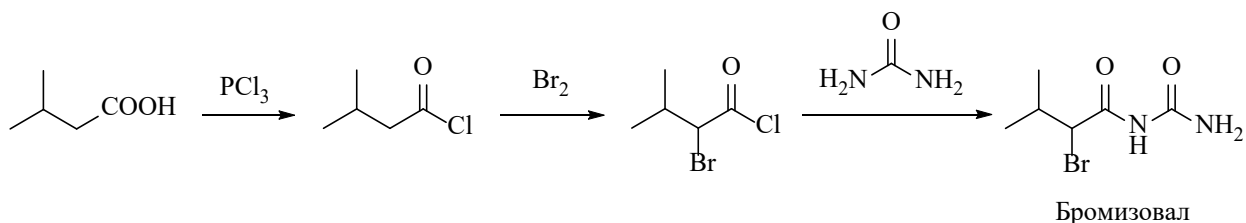
$$\tau_1 = \tau_2 \cdot \frac{k_2}{k_1} = 35,479 \cdot 60 = 2129 \text{ дней} \approx 6 \text{ лет}$$

Критерии:

Расчёт энергии активации	8
Оценка устойчивости соединения с объяснением причин	2
Объяснение п. 3	2
Расчёт срока годности	8
Итого	20 баллов

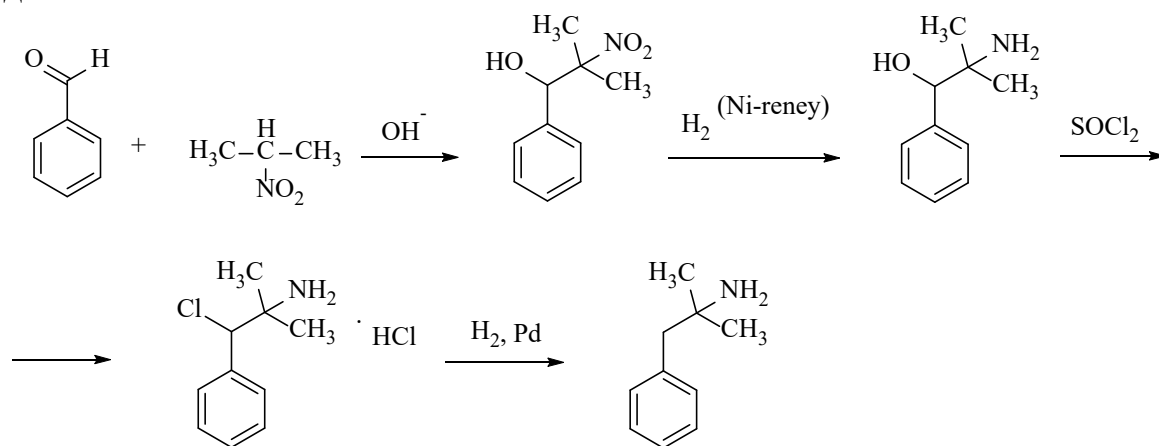
Задача 3 (20 баллов).

1) Синтез бромизовала

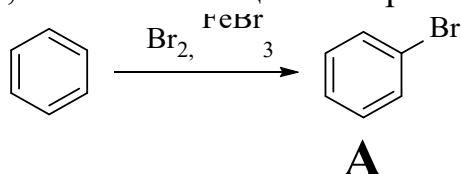


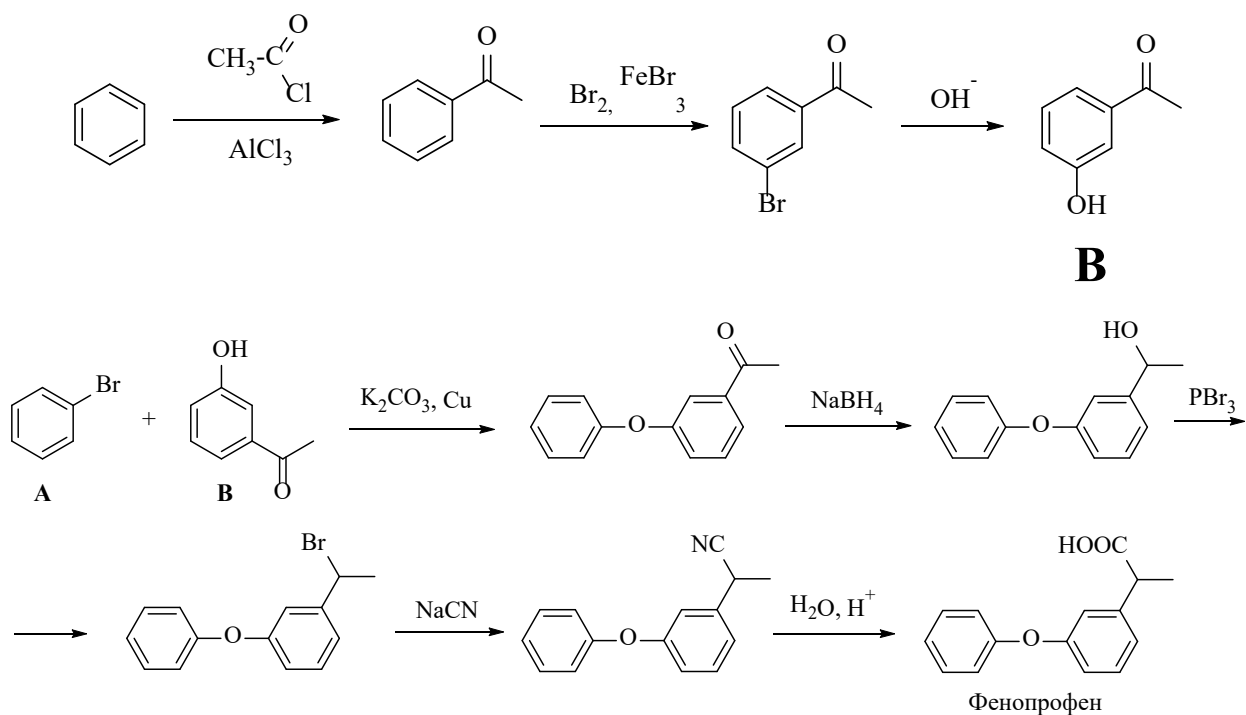
1. Получение хлорангида изовалериановой кислоты;
2. Бромирование;
3. Получение бромизовала взаимодействием хлорангида α -бромизовалериановой кислоты с мочевиной.

2) Синтез **Фентермина** — белый кристаллический порошок, психостимулятор и симпатомиметик, главным образом применяется для подавления аппетита.

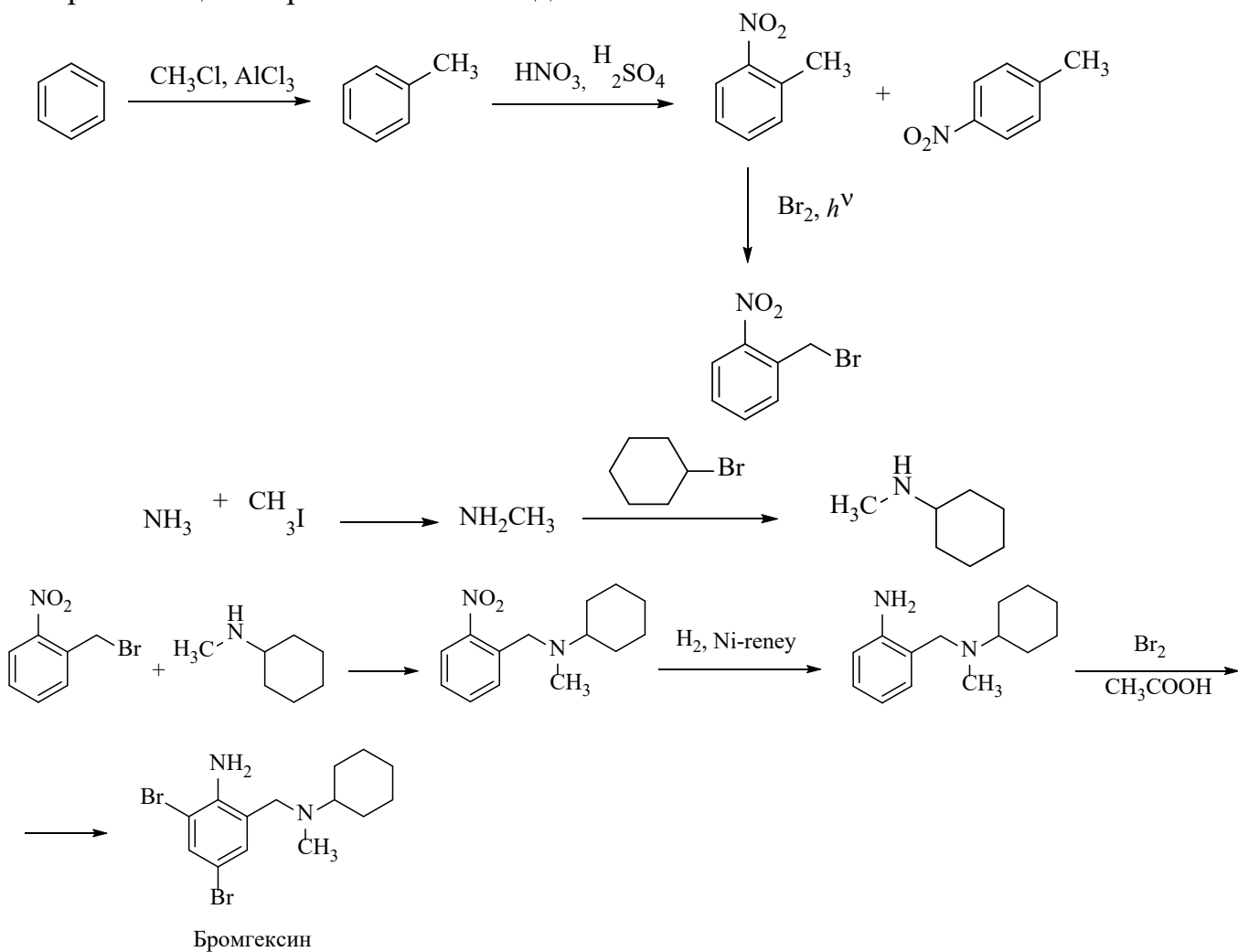


1. Взаимодействие бензальдегида с 2-нитропропаном в присутствии основания — реакция Анри (реакция нитро-альдольной конденсации карбонильных соединений и нитроалканов в присутствии основания. Побочные продукты — нитроалкены).
 2. Восстановление нитрогруппы до аминогруппы.
 3. Замещение гидроксильной группы атомом хлора.
 4. Восстановительное дегалогенирование.
- 3) Синтез **Фенопрофена** - нестероидный противовоспалительный препарат из группы производных пропионовой кислоты, обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием.





4) Пример синтеза **Бромгексина** — лекарственный препарат, оказывающий непрямо муколитическое (секретолитическое), отхаркивающее и противокашлевое действие.



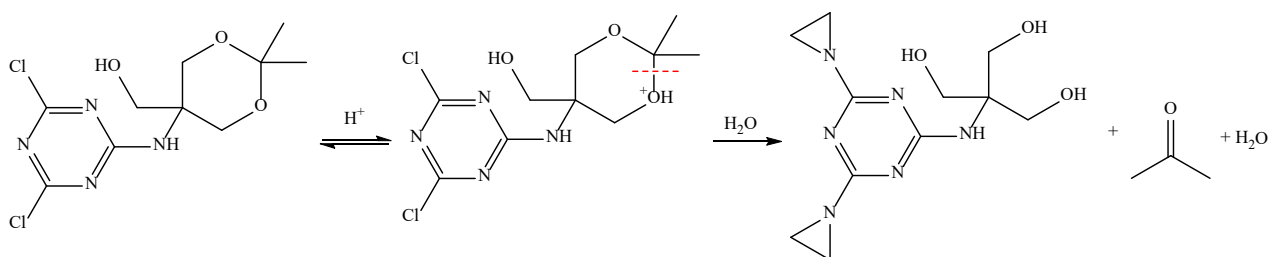
Критерии:

Написание 20 реакций (по 1 баллу)	20·1 = 20
Итого	20 баллов

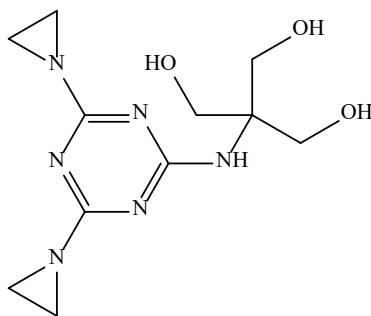
Задача 4 (20 баллов).

1. Судя по строению диоксанового цикла очевидно, что в качестве растворителя был выбран кетон с двумя метильными группами (СН₃) такой кетон может быть один и это ацетон.

2. Гидролизу будет подвергаться связь в цикле, так как исчезли сигналы метильных групп. Очевидно, что раскрылся цикл, до исходного 2-((4,6-ди(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола.



3. Соединение, до которого гидролизу подвергается [5-[[4,6-бис(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-амино]-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил]-метанол это: 2-((4,6-ди(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол



Молярная масса 282,30 г/моль (С₁₁Н₁₈Н₆О₃)

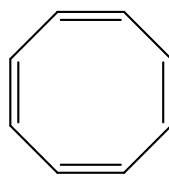
Содержание в процентах каждого элемента: С, 46,80; Н, 6,43; N, 29,77; О, 17,00.

Критерии:

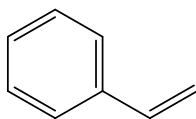
Указание структуры конечного продукта	5
Указание вещества X	5
Указание связи	5
Расчёт массовой доли кислорода	5
Итого	20 баллов

Задача 5 (20 баллов).

Соединение **X** — это циклооктатетраен

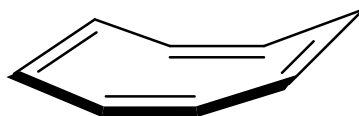


Соединение **Y** — это стирол

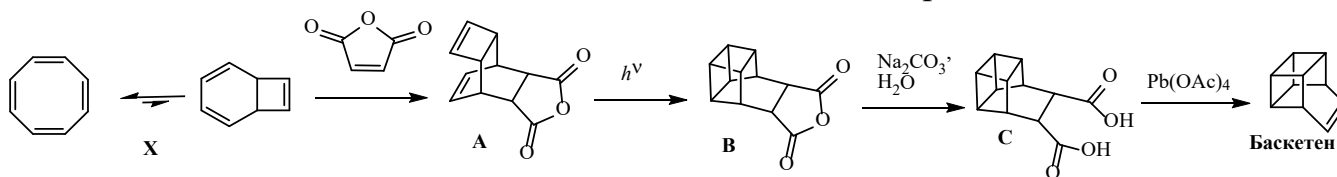


Продукт его полимеризации — полистирол.

Молекула циклооктатетраена неплоская, имеет конформацию ванны:



Такая необычная конформация нужна циклооктатетраену, чтобы нарушить сопряжение. Если бы молекула была плоской, то циклооктатетраен представлял бы из себя антиароматическую систему. Дианион циклооктатетраена содержит 10 π -электронов, плоский, ароматический. Существование его именно, как дианиона выгодно за счёт большой энергии делокализации. Схема синтеза баскетена из циклооктатетраена:



Критерии:

Указание соединений X, Y (по 2,5 балла)	2·2,5 = 5
Написание схемы синтеза (3 балла за каждое превращение)	5·3 = 15
Итого	20 баллов