

Заключительный этап

11-й класс

Задача 1.

Доставка лекарственных препаратов к очагу заболевания является одной из важных проблем в современной медицинской химии. Сейчас набирает обороты использование наносистем для нацеленной доставки веществ с биологической активностью. Использование наночастиц металлов в свою очередь может быть опасным для человека и привести к дополнительным осложнениям, однако эту технологию применяют в некоторых областях. Наиболее безопасным методом доставки лекарственных препаратов является создание мицелл на основе биополимеров, которые содержат в своём «кармане» действующее вещество. Например, одна научная группа создала мицеллярную систему на основе модифицированного хитозана (Фол-МодХит), содержащего фрагменты янтарной кислоты, *n*-октановый фрагмент и фрагмент фолиевой кислоты (Рисунок 1) или витамина В₉, структура которого изображена на Рисунке 2.

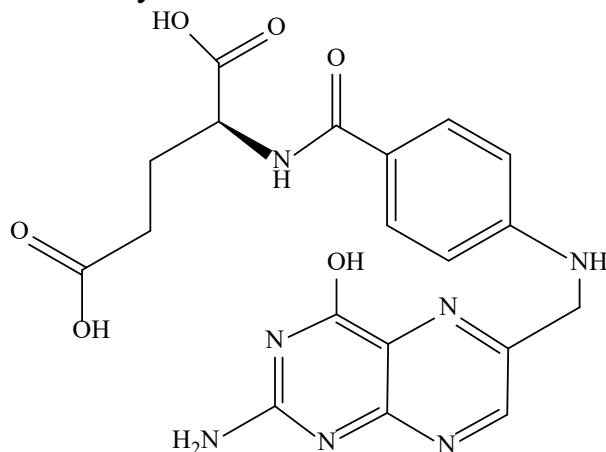


Рисунок 1. Структурная формула фолиевой кислоты.

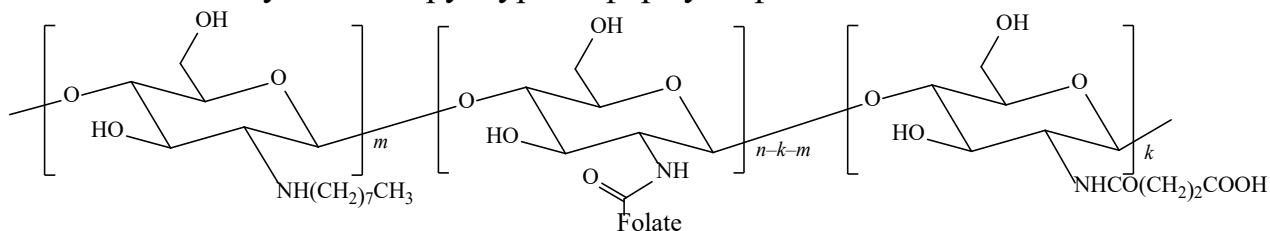


Рисунок 2. Структура Фол-МодХит.

Первой стадией синтеза было присоединение фрагмента янтарной кислоты и фрагмента *n*-октана (по отдельности) к хитозану (МодХит). Осаждение продукта на каждой стадии проводили 5% раствором NaOH. Второй стадией было присоединение фрагмента фолиевой кислоты, но использование непосредственно фолиевой кислоты не привело к нужному результату и её подвергли «активации».

Изображения мицелл и размеры частиц были получены с помощью просвечивающей электронной микроскопии (Рисунок 3).

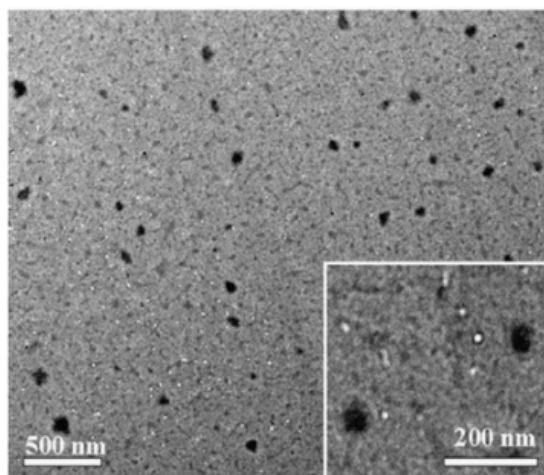


Рисунок 3. ПЭМ изображение мицелл Фол-МодХит.

Анализ изображений показал, что частицы имеют сферическую форму. Размеры мицелл приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Размеры мицелл

Структура/Метод	Размер, нм
МодХит	199
Фол-МодХит	136

Загрузку мицеллы лекарственным веществом (неполярным) проводили в буферной системе с $\text{pH} = 7.4$.

1. Предложите схему синтеза Фол-МодХит, используя в качестве исходного соединения хитозан, изобразите формулы исходных веществ, приведите условия синтеза на каждой стадии. Поясните использование водного раствора щелочи в осаждении продукта и приведите пример метода очистки продукта от побочных продуктов и исходных веществ?

2. Приведите два примера «активации» фолиевой кислоты для присоединения фолиевой кислоты к хитозану и схему реакции?

3. Объясните механизм образования мицеллярной структуры Фол-МодХит, какие функциональные группы полимера обеспечивают гидрофильные и липофильные свойства? Куда будет обращена та или иная часть молекулы, по отношению к лекарственному веществу? С чем связано такое «противоречие» в размерах мицелл до и после присоединения фрагмента фолиевой кислоты? Определите объём 1 мицеллы Фол-МодХит?

4. Какой из буферных растворов подойдёт для поддержания $\text{pH} = 7,4$:

- а) $\text{H}_3\text{PO}_4 / \text{NaH}_2\text{PO}_4$
- б) $\text{K}_2\text{HPO}_4 / \text{K}_3\text{PO}_4$
- в) $\text{CH}_3\text{COOH} / \text{CH}_3\text{COONa}$
- г) $\text{KH}_2\text{PO}_4 / \text{K}_2\text{HPO}_4$

Сколько необходимо смешать каждого из реактивов, чтобы получить 100 см³ буфера? Концентрация каждого реактива составляет 0,5 моль/л. Изменением объёма при сливании растворов пренебречь.

Константы диссоциации фосфорной кислоты:

$$K_1 = 7,1 \cdot 10^{-3}$$

$$K_2 = 6,2 \cdot 10^{-8}$$

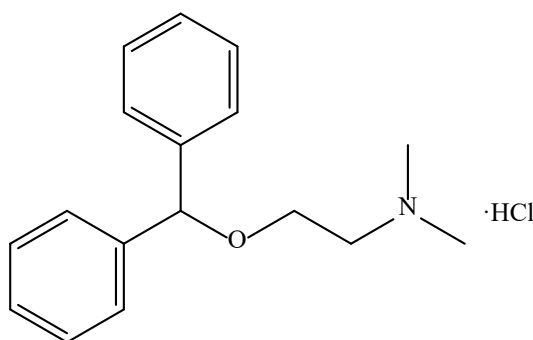
$$K_3 = 5,0 \cdot 10^{-13}$$

Константа диссоциации уксусной кислоты: $K = 1,74 \cdot 10^{-5}$.

Задача 2.

«Ох, лето красное! Любил бы я тебя, когда б не зной, да пыль, да комары, да мухи». Трудно не согласиться со словами великого поэта! Укусы кровососущих насекомых нередко приводят к сильным аллергическим реакциям вплоть до анафилактического шока.

При сильной аллергической реакции одним из препаратов первой помощи является димедрол (дифенгидрамина гидрохлорид) — антигистаминный препарат первого поколения:



Систематическое название: 2-бензгидрилокси-*N,N*-диметилэтанамина гидрохлорид.

Физические свойства: белый мелкокристаллический порошок горького вкуса, гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, легко в спирте и хлороформе, очень мало растворим в эфире. pH 1 %-го раствора 5,0–6,5.

История дифенгидрамина началась в 1940 году на кафедре химического инжиниринга Университета Цинциннати (Огайо, США) в результате нескольких лет работы команды студентов под руководством Ривеши. Дифенгидрамин под торговым наименованием Benadryl («Бенадрил») был одобрен к применению уже в 1946 году. Будущий димедрол сделал Ривеши богачом — производившая Benadryl фармацевтическая компания The Parke, Davis & Company отчисляла доктору 5 % с продаж препарата на протяжении 18 лет — до 1964 года.

В настоящее время известно множество препаратов, действующим веществом которых является дифенгидрамина гидрохлорид, и многие из них

характеризуются различной относительной устойчивостью, а значит и сроком годности.

С целью определения срока годности 1 % раствора димедрола «методом ускоренного старения» был проведён эксперимент. Результаты эксперимента представлены в таблице:

Препарат	Температура, t_1 , °C	Температура, t_2 , °C	Время разложения препарата при t_2 , τ_2 , сут	Константа скорости разложения препарата на 10 % при t_1 , k_1 , ч ⁻¹	Константа скорости разложения препарата на 10 % при t_2 , k_2 , ч ⁻¹
Дифенгидрамин на гидрохлорида 1 % раствор	20	70	60	$1,55 \cdot 10^{-6}$	$5,49 \cdot 10^{-5}$

1. Определите энергию активации реакции разложения 1 % раствора димедрола.
2. Оцените устойчивость 1 % раствора димедрола относительно субстанции (чистого) дифенгидрамин гидрохлорида ($E_a = 16,21$ ккал/моль)? Какими вероятными причинами можно объяснить разницу в устойчивости?
3. Каким химическим образом можно повысить устойчивость 1 % раствора димедрола?
4. Рассчитать срок годности 1 % раствора димедрола при $t = 20^\circ\text{C}$.

Приложение

1. Реакция разложения дифенгидрамина имеет первый порядок.
2. Уравнение Аррениуса:

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

3. 1 ккал = 4,184 кДж
4. Срок годности — время, за которое препарат теряет 10 % своей активности.

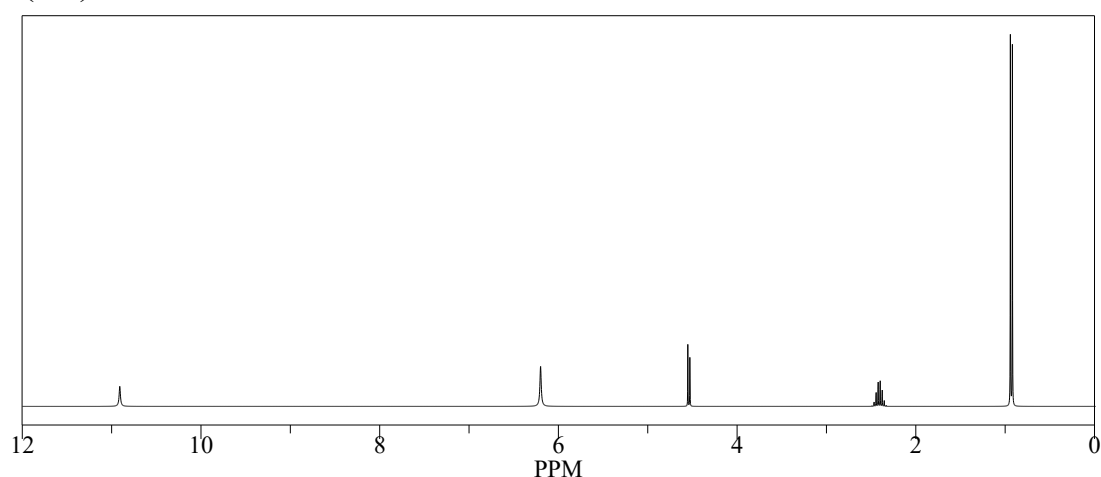
Задача 3.

Задумал как-то царь жениться на дочке заморского правителя красавице царевне из восточного царства-государства. Днями и ночами не спал, все думал, с какими дарами и речами ехать в заморское царство-государство свататься. Совсем извёлся правитель, стал очень нервным и раздражительным. Вызвал царь к себе в палаты своего лекаря и алхимика и задал ему непростую

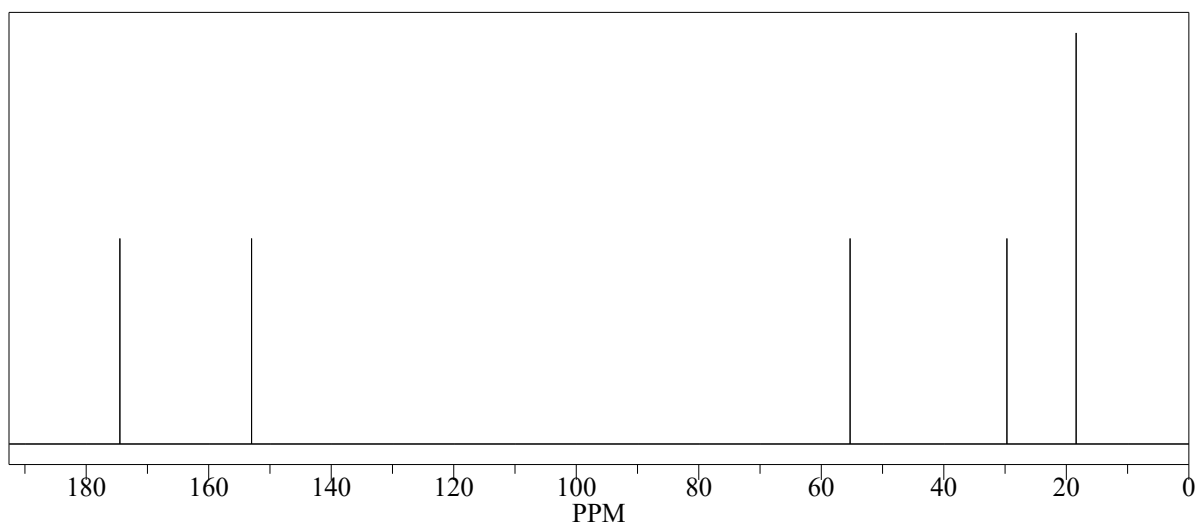
задачу изготовить успокоительное снадобье для него. Дал сроку три дня. А если не сможет он царю помочь, то объявят лекаря тогда шарлатаном. Не сносить ему после этого головы. Вернулся лекарь к себе домой и крепко задумался о том, как выполнить поручение царя. Через некоторое время лекарь отправился в сад, где выращивал разные травы лечебные и выкопал корень валерианы, измельчил его в своей лаборатории, провёл экстракцию и выделил кислоту органическую разветвлённого строения. Знал лекарь, что с данной кислотой снадобье эффективнее получится, чем если взять изомерную ей кислоту неразветвленного строения. Полученную кислоту ввёл в реакцию с PCl_3 , а затем выделенный продукт обработал тяжёлой едкой жидкостью красно-бурого цвета с крайне неприятным запахом. Полученное после данных химических превращений вещество ввёл в реакцию с мочевиной. После очистки полученного продукта, выделил белый кристаллический порошок, который растворил в спирте и преподнёс данное снадобье царю. Лекарь предписал царю принимать несколько капель снадобья перед сном. После лечения сон к царю вернулся, повеселел правитель и наградил лекаря.

Воспроизведите синтез, который провёл царский лекарь в своей лаборатории и установите структуру целевого соединения, обладающего седативным действием. Для определения структурной формулы конечного продукта используйте данные ЯМР-спектроскопии ^1H и ^{13}C и данные масс-спектрометрии.

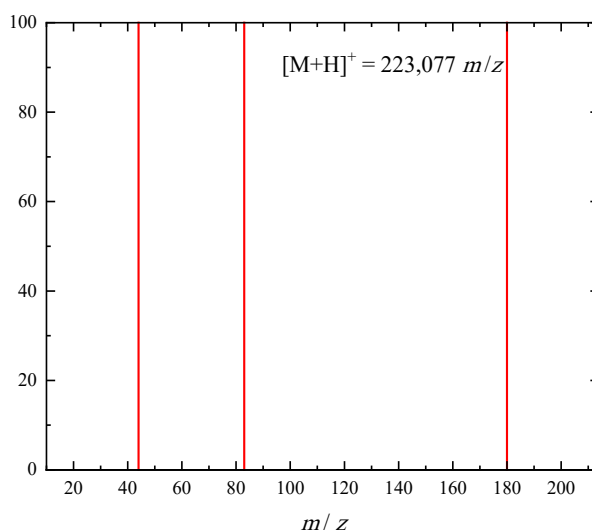
Спектр ЯМР ^1H , δ : 0.93 м. д. (6H), 2.41 м. д. (1H), 4.54 м. д. (1H), 6.20 м. д. (2H), 10.91 (1H):



Спектр ЯМР ^{13}C :

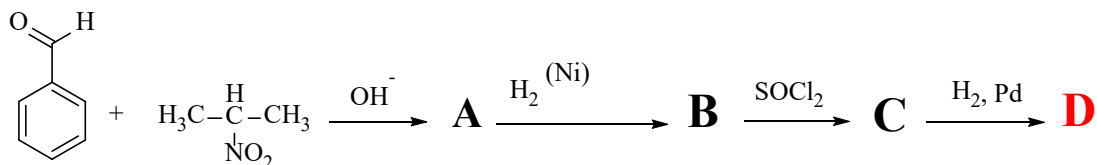


Масс-спектр (тип ионизации — электроспрей):

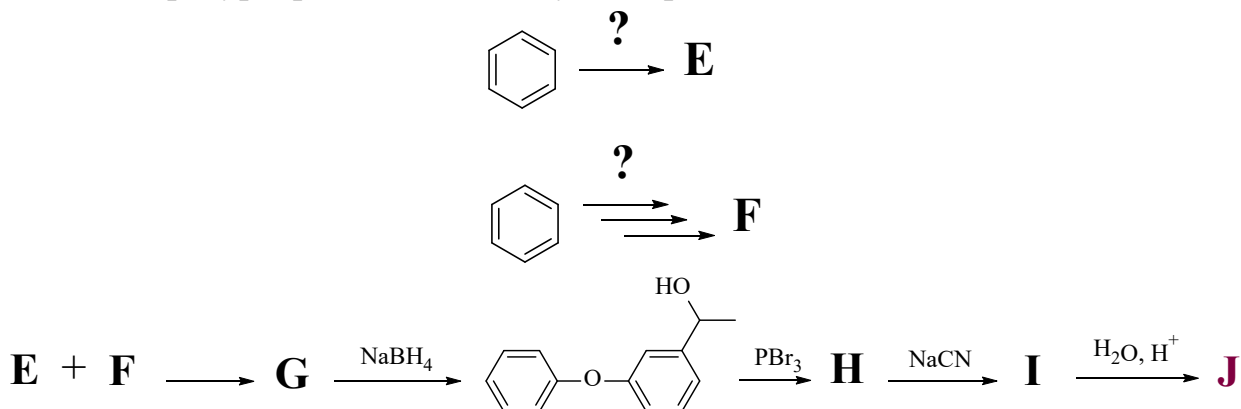


Снова царь засобирался в путь-дорогу. Выбрал дары, которые преподнесёт заморскому правителю, речи заготовил. Однако решил повременить немного со сватовством и прежде поправить своё здоровье и физическую форму. Задумал царь чаще совершать прогулки на свежем воздухе и зарядку делать регулярно. Только что же делать с лишним весом, аппетит-то у правителя тоже царский был? Тем более, что повара царские прекрасно своё дело знали. Снова царь вызывает своего лекаря и приказывает ему изготовить такое снадобье, чтобы кушать поменьше хотелось. Вернулся лекарь домой и снова крепко задумался, как выполнить данное ему поручение. День думал лекарь, ночь думал, а на следующее утро пришёл к себе в лабораторию и начал снадобье готовить для царя. Алхимик провёл несколько реакций и в результате получил белый кристаллический порошок (вещество **D**), который эффективно аппетит подавляет.

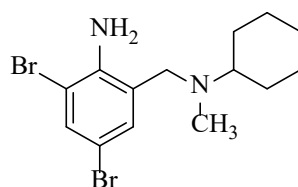
Восстановите всю цепочку химических превращений, приводящих к получению конечного продукта **D**. Известно, что вещество **D** состоит из: C — 80,5 %; H — 10,1 %; N — 9,4 %.



Съездил-таки царь за моря-океаны в гости к заморскому правителю. Понравилась правителю дары царские, и дал он согласие своё на то, чтобы отдать дочку свою в жёны. Да и молодожёны друг другу по сердцу пришлись. Свадьбу решили играть на родине жениха, а потому собрались и отправились с многочисленной свитой в Московское княжество. По прибытии царь дал указание подданным готовиться к свадьбе и устроить пир на весь мир. Однако дело было зимой, морозы стояли крепкие, да ветра дули лютые. Заболел правитель заморский, жар у него сделался сильный и кашель глубокий, ревматоидный артрит обострился. Какая уж тут свадьба. И снова призывает царь лекаря своего и приказывает приготовить снадобья для лечения правителя заморского. Дело срочное, правителю заморскому все хуже и хуже становится. И снова царский лекарь не подвёл. Приготовил снадобье, имеющее противовоспалительный и жаропонижающий эффект, используя в качестве прекурсора бензол и доступные реагенты:



Также лекарь помог заморскому правителю справиться с кашлем. Предложите и Вы способ получения лекарственного препарата **бромгексин** из доступных реагентов: бензола, аммиака, алкилирующих агентов. Имейте ввиду, что лаборатория царского лекаря была довольно хорошо оснащена химическими реактивами. Вы также можете использовать нужные вам катализаторы, кислоты и прочие реагенты.



Бромгексин

Задача 4.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России было синтезировано вещество [5-[[4,6-бис(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-амино]-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил]-метанол (Рисунок 1) с противоопухолевой активностью. Соединение принадлежит к группе алкилирующих агентов класса этилениминов.

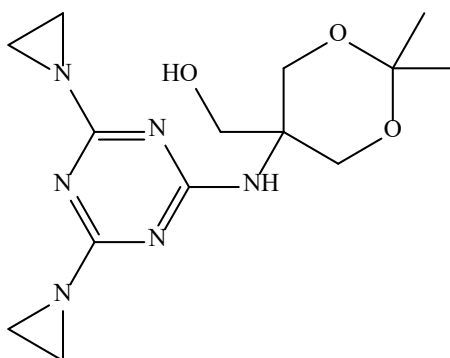


Рисунок 1.

Изучая биологическую активность, исследователи столкнулись с рядом сложностей, заметив, что в кислой среде данное соединение подвергалось гидролизу. Для исследования 1,3,5-триазина было проведено исследование методом ЯМР спектроскопии. ЯМР-спектр, был получен в растворе DCl (дейтерированный HCl) в D₂O. В кислой среде наблюдались значительные изменения в спектрах ¹H ЯМР. Так, было зафиксировано уменьшение интегральной интенсивности сигналов, соответствующих протонам CH₃-групп (1,40-1,42 м. д.), вплоть до полного их исчезновения в спектре. Также наблюдалось незначительное смещение сигнала протонов метиленовой группы. Предположите, какая связь подвергается гидролизу, нарисуйте структуру конечного продукта. Какова массовая доля кислорода в полученном органическом соединении?

^1H ЯМР спектр исходного соединения.

Предположите, какой реагент **X** использовался в синтезе при замещении атома хлора в 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазине (Схема 1) (Он же использовался как растворитель в данной реакции).

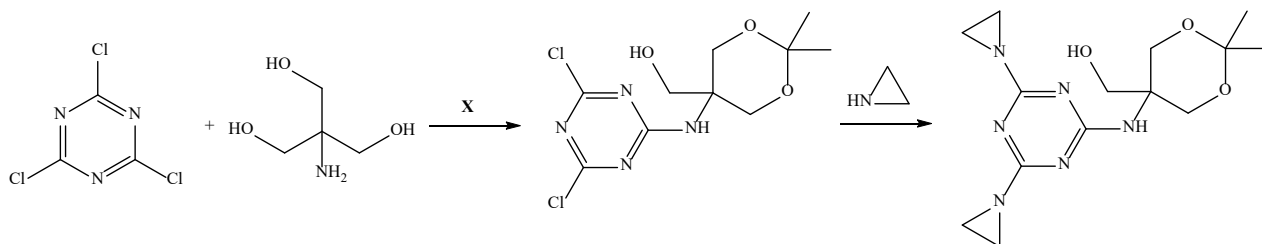


Схема 1.

Задача 5.

Немецкий химик Реппе любил синтезировать бензол из ацетилена. Когда он проводил реакцию, используя как катализатор цианид никеля $\text{Ni}(\text{CN})_2$, основным продуктом реакции оказалось соединение **X**, а бензол был минорным продуктом. Когда же он использовал как катализатор бистрифенилфосфиндикарбонил никель $\text{Ni}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$, он получил бензол как основной продукт, а также минорное соединение **Y**.

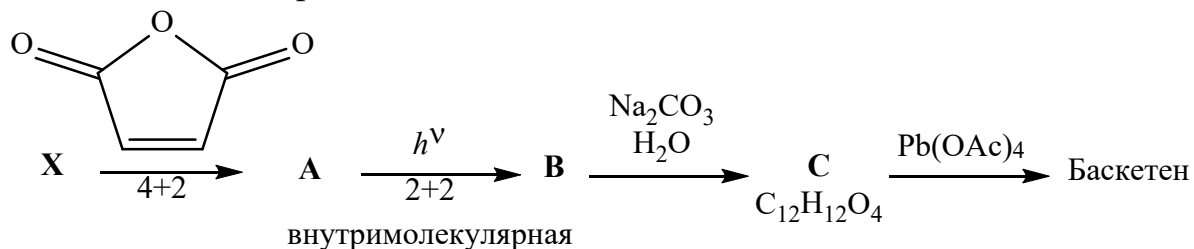
Соединения **X** и **Y** изомерны друг другу. Процентное содержание углерода и водорода в них такое же, как и в бензоле, но другая молекулярная масса.

Соединение **X** образует устойчивые калийные соли, выступая в качестве дианиона. Поясните, почему образуется именно дианион.

Соединение **Y** легко полимеризуется и является тоннажным продуктом химической промышленности. Какой полимер образуется в реакции полимеризации соединения **Y**?

Если соединение **X** ввести в реакцию Дильса — Альдера с малеиновым ангидридом (соотношение реагентов 1:1, реакция протекает, как 2+4 циклоприсоединение), то будет образовываться продукт **A**, содержащий

четырёхчленный цикл. Последующее внутримолекулярное [2+2] циклоприсоединение в фотохимических условиях приводит к продукту **В**, содержащему уже четыре четырёхчленных цикла. После обработки **В** раствором карбоната натрия получается **С**. Наконец, в результате окислительного декарбоксилирования **С** ацетатом свинца(IV) образуется конечный продукт — баскетен — углеводород, изомерный дивинилбензолу, но не являющийся ароматическим соединением.



Решив цепочку превращений, предложите структурную формулу баскетена.