

**ОЛИМПИАДА ШКОЛЬНИКОВ ПО ХИМИИ ПСПБГМУ ИМ.
И. П. ПАВЛОВА (2024/2025 УЧЕБНЫЙ ГОД)**

11 класс

Задача 1

Исторически первым таргетным противоопухолевым препаратом считается иматиниб мезилат (ЛВ), который представлен на Рис. 1.

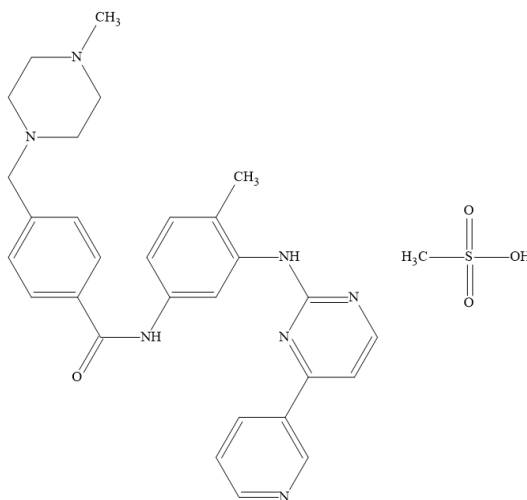


Рис. 1. Структурная формула ЛВ.

Его фармакологическое действие заключается в том, что он выполняет роль каталитического ингибитора тирозинкиназы Abl. Он оставался эффективным до тех пор, пока не мутировал остаток треонина (Thr) на изолейцин (Ile) в положении 315 (T^{315I}). Вам предстоит разобраться, как повлияла такая мутация на эффективность препарата и рассмотреть, как влияет рН на связывание ЛВ с мишенью.

Результаты молекулярного докинга (молекулярный докинг — это метод компьютерного моделирования, который предсказывает взаимное положение, ориентацию и конформации двух молекул) ЛВ к нативной тирозинкиназе Abl и мутированной представлены в Табл. 1 и Рис. 2, 3.

Табл. 1. Результаты молекулярного докинга ЛВ по отношению к тирозинкиназе до мутации и после мутации

Мишень	Энергия связывания, ккал/моль
До мутации	-10,9
После мутации	-8,4

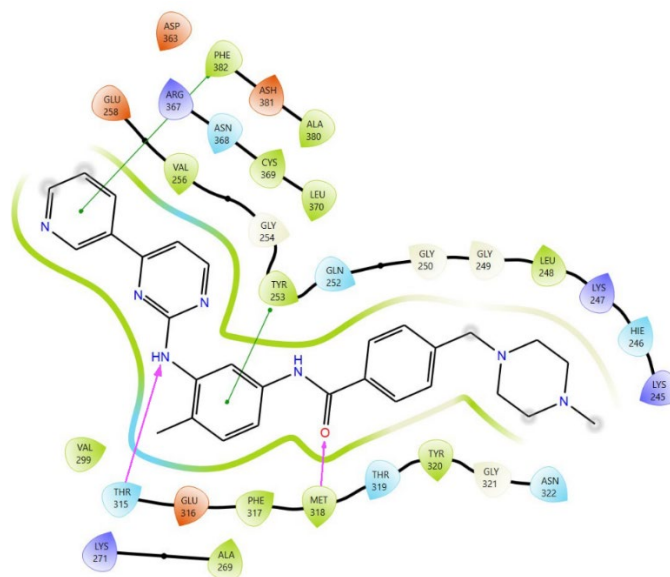


Рис. 2. 2D визуализация взаимодействий ЛВ-мишень до мутации при рН = 7,0.

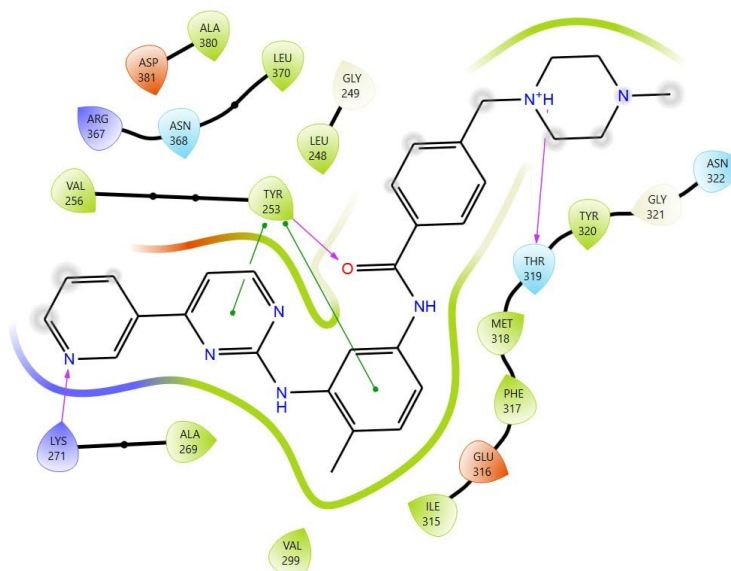


Рис. 3. 2D визуализация взаимодействий ЛВ-мишень после мутации при рН = 7,0.

Задания:

1. Определите, какая ионная форма Thr и Ile является преобладающей при рН 1,0, 4,0, 9,6 и 12,0. Поясните свой ответ, представьте структурные формулы ионных форм. Для треонина $pK_{a1}(-COOH) = 2,63$, $pK_{a2}(-NH_3^+) = 10,43$. Для изолейцина $pK_{a1}(-COOH) = 2,32$, $pK_{a2}(-NH_3^+) = 9,76$.
2. Предположите, из-за чего энергия связывания иматиниба изменяется в результате мутации (T³¹⁵). Какие межмолекулярные взаимодействия реализуются между ЛВ и аминокислотами мишени до и после мутации? Назовите эти функциональные группы.

3. Перед Вами результаты молекулярного докинга ЛВ по отношению к нативной и мутированной тирозинкиназе Abl при разном pH: 1.0, 4.0, 9.6 и 12.0 (Табл. 2). Проанализируйте и предположите, с чем связано такое различие в энергии связывания при разных pH. Одинаково ли изменяется энергия связывания в зависимости от pH для белка до и после мутации?

Табл. 2. Результаты молекулярного докинга ЛВ по отношению к тирозинкиназе до и после мутации в зависимости от pH

Мишень/pH	Энергия связывания, ккал/моль			
	1.0	4.0	9.6	12.0
До мутации	-10.5	-10.7	-11.0	-11.0
После мутации	-9.6	-8.6	-6.8	-6.8

Примечание. На рисунках 2 и 3 показаны межмолекулярные взаимодействия разной природы. Используйте свои представления о межмолекулярных взаимодействиях (водородные связи, взаимодействия ароматических систем) при ответе на вопросы задачи.

Решение:

1. Диаграмма ионных форм для треонина и изолейцина представлена ниже:

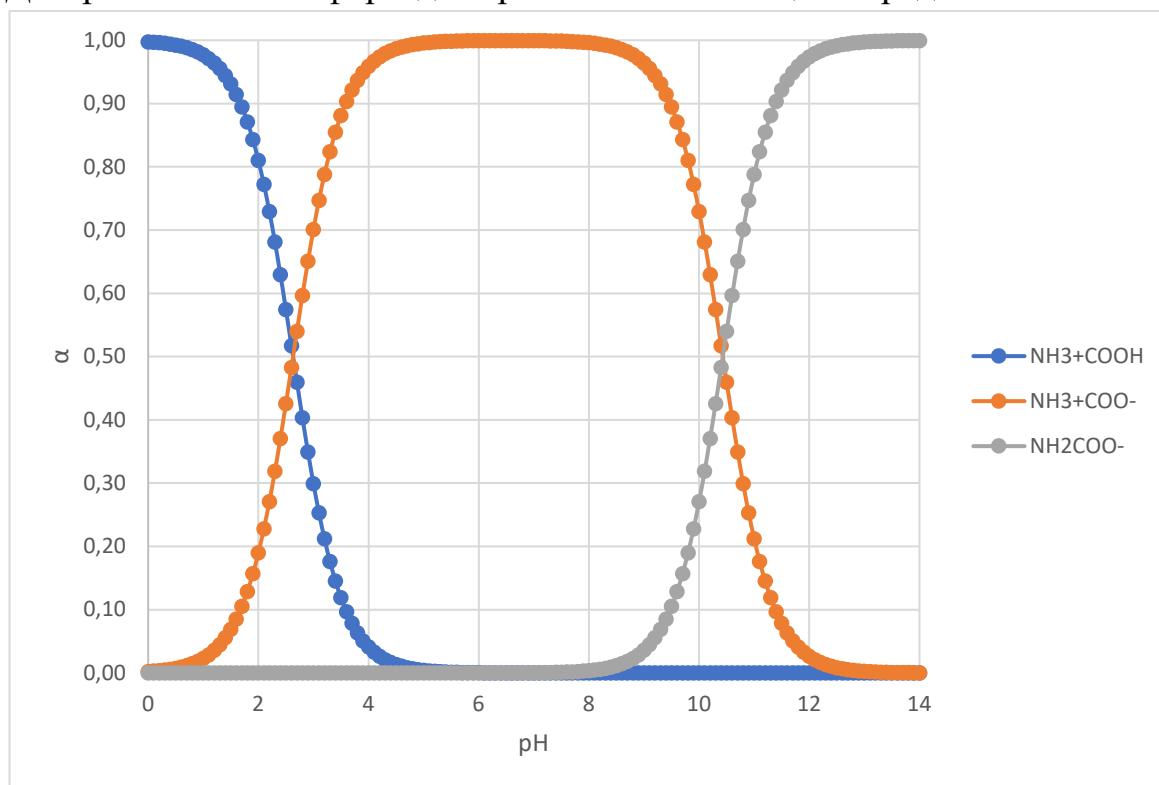


Рис. 4. Зависимость мольных долей ионных форм треонина в зависимости от pH.

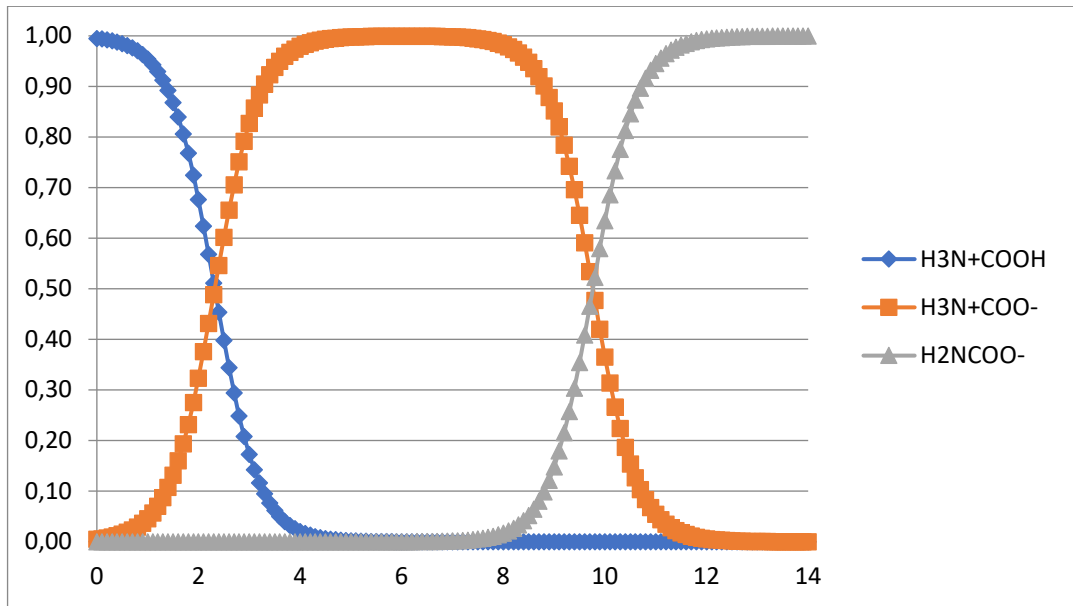
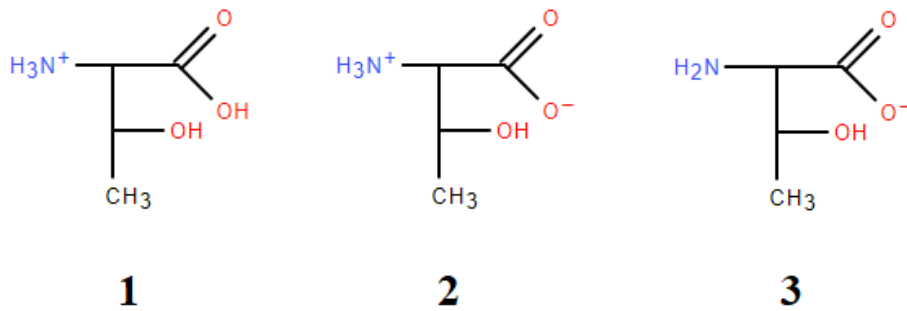
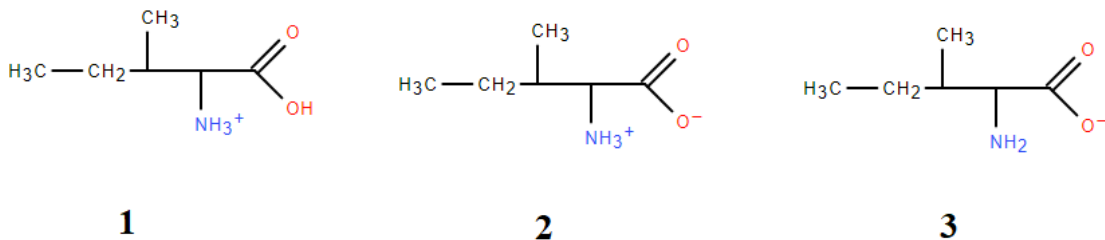


Рис. 5. Зависимость мольных долей ионных форм изолейцина в зависимости от pH.

Основные ионные формы треонина:



Основные ионные формы изолейцина:



Ответ можно дать и без диаграммы, посмотрев на константы диссоциации и вспомнив, что аминокислоты являются амфолитами.

Преобладающие ионные формы треонина и изолейцина в зависимости от pH представлены ниже.

Аминокислота/pH	1,0	4,0	9,6	12,0
Thr	1-ая	2-ая	2-ая	3-я
Ile	1-ая	2-ая	2-ая	3-я

2. В результате мутации T³¹⁵I боковой фрагмент в треонине оказывается заменённым на углеводородный радикал изолейцина и вследствие этого, этот

участок становится неполярным. Из-за этого изменяется энергия связывания ЛВ с мишенью.

В случае с белком до мутации ЛВ образует π - π -стекинг между ароматической системой фенилаланина 382 с пиридином и тирозин 253 с фрагментом бензольного кольца. А также водородные связи между треонином 315 и аминогруппой, метионином 318 и атомом кислорода карбонильной группы.

В случае с белком после мутации ЛВ образует π - π -стекинг между ароматической системой тирозина 253 и фрагментами бензола и пиримидина. А также водородные связи между атомом азота пиридина и лизина 271, карбонильной группой и тирозином 253, фрагментом пиперазина и треонином 319.

3. Рассмотрим влияние рН на энергию связывания ЛВ с мишенью до мутации. При увеличении рН энергия связывания возрастает, но не сильно. Вероятнее всего, это связано с тем, что гидроксильная группа в треонине практически не диссоциирует и водородная связь остается во всем исследуемом диапазоне рН. Теперь рассмотрим влияние рН на энергию связывания ЛВ с мишенью после мутации. При увеличении рН энергия связывания уменьшается и выходит на плато. Это связано с тем, что изолейцин является незаряженной аминокислотой, которая не образует водородную связь с ЛВ. В результате преобладают силы отталкивания между остатком изолейцина и молекулой ЛВ.

Разбалловка:

1. Указание ионных форм треонина и изолейцина — по 5 баллов (всего 10 баллов).
2. Ответ на п. 2 — 5 баллов.
3. Ответ на п. 3 — 5 баллов.

Задача 2

Диоксид кремния, в особенности пористый, является многообещающим материалом в области адресной доставки лекарственных веществ. К его преимуществам для выполнения носителя лекарственных препаратов относят низкую токсичность, высокую биосовместимость и возможность модификации поверхности. Последнее свойство заключается в ковалентном связывании веществ-модификаторов, которые расширяют спектр его свойств и сфер применения.

В недавнем исследовании авторы смогли синтезировать конъюгат (искусственно синтезированная гибридная молекула, в которой соединены две молекулы с разными свойствами) на основе пористого диоксида кремния и фолиевой кислоты (фолиевая кислота является вектором, который распознает именно опухолевые клетки) для адресной доставки такого цитостатического

препарата, как доксорубин. Для этого они синтезировали аминированный диоксид кремния ($\text{SiO}_2\text{-NH}_2$), на поверхности которого находятся аминогруппы, и затем связали фолиевую кислоту (ФА) с аминогруппой и получили целевой продукт ($\text{SiO}_2\text{-NH-FA}$).

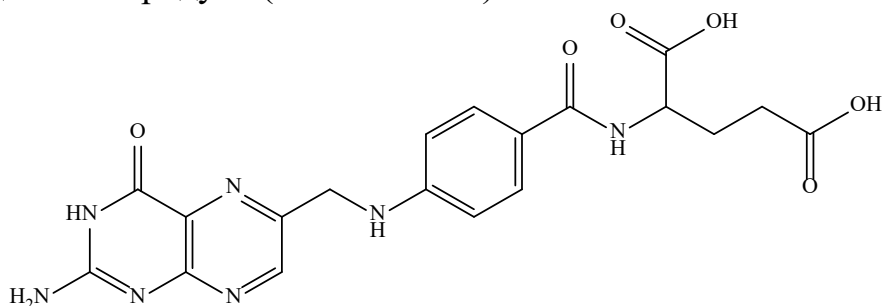


Рис. 1. Структурная формула ФА.

Исходный диоксид кремния исследовали методом термогравиметрического анализа (ТГА) и методом низкотемпературной адсорбцией азота (НТА). На графике ТГА были два пика убыли массы: 0,3975 мг при 120 °С и 0,1661 мг при 1100 °С. Исходная масса диоксида кремния перед ТГА составила 14,2000 мг. С помощью метода НТА была определена площадь поверхности диоксида кремния, которая составила 312,6 м²/г.

Для синтеза $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ авторы взяли 5,0 г исходного диоксида кремния и модифицирующий агент — 3-аминопропилтриэтоксисилан (APTES) в избытке. Для определения содержания аминогрупп на $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ взяли навеску 0,1245 г, добавили 10 мл 0,01 Н НСl, инкубировали 20 минут при комнатной температуре с перемешиванием, затем отфильтровали и промыли осадок. Фильтрат оттитровали 0,01 Н раствором гидроксида натрия объёмом 1,9 мл до появления слабо-розовой окраски фенолфталеина.

Для синтеза $\text{SiO}_2\text{-NH-FA}$ было принято решение модифицировать 0,3 % аминогрупп с помощью фолиевой кислоты. Для этого взяли навеску 1,00 г $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ и проводили ковалентное связывание с фолиевой кислотой по карбоксильной группе с образованием амида карбодиимидным методом. Для загрузки доксорубином исследовали его адсорбцию на $\text{SiO}_2\text{-NH-FA}$. Оказалось, что адсорбция цитостатика подчиняется модели полимолекулярной адсорбции и значение его максимальной адсорбции составило 0,92 ммоль/г.

Задания:

1. Каким продуктам и процессам отвечают пики на графике ТГА? Какой из них отвечает адсорбированной воде, а какой реакции конденсации силанольных групп? Определите массовую долю (в процентах) адсорбированной воды и концентрацию силанольных групп (в ммоль/г и мкмоль/м²) в исходном диоксиде кремния.

2. Почему для определения содержания аминогрупп использовали раствор соляной кислоты и гидроксида натрия? Какой это тип титрования? Приведите схему реакции титрования. Определите содержание аминогрупп в $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ в ммоль/г.

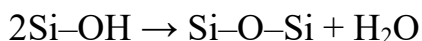
3. В каком соотношении реагирует АРТЕS с диоксидом кремния и какая схема реакции? Назовите тип механизма реакции?

4. Сколько мг фолиевой кислоты нужно взять для модификации 0,3 % аминогрупп на $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ в эксперименте? Поясните, какая карбоксильная группа молекулы фолиевой кислоты участвует в реакции? Почему карбоксильную группу подвергают модификации? Какими ещё двумя методами можно активировать карбоксильную группу?

5. Определите степень загрузки (в процентах) доксорубина в конъюгате (отношение массы вещества к массе конъюгата). Молярная масса доксорубин гидрохлорида 543,525 г/моль.

Решение:

1. Пористый диоксид кремния обладает высокой гигроскопичностью и легко впитывает воду из воздуха, поэтому первый пик отвечает испарению адсорбированной воды. Силанольные группы при температуре выше 1000 °С способны вступать друг с другом в реакцию конденсации с образованием силоксановой группы:



Поэтому второй пик отвечает испарению воды, образованной в результате этой реакции. Массовая доля адсорбированной воды:

$$w = 0,3975 \cdot 100\% / 14,2000 = 2,8 \%$$

$$n(\text{Si-OH}) = 2 \cdot n(\text{H}_2\text{O})$$

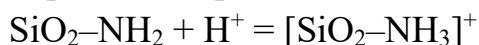
$$n(\text{H}_2\text{O}) = 0,1661 / (18 \cdot 1000) = 9,23 \text{ мкмоль}$$

$$n(\text{Si-OH}) = 18,46 \text{ мкмоль}$$

$$n(\text{Si-OH}) = 18,46 \text{ мкмоль} / 14,2 \text{ мг} = 1,3 \text{ ммоль/г}$$

$$n(\text{Si-OH}) = 1,3 / 312,6 = 4,2 \text{ мкмоль/м}^2$$

2. АРТЕS содержит фрагмент 1-аминопропана, следовательно, это производное амина, который обладает основными свойствами. Аминогруппа вступает в реакцию с соляной кислотой с образованием соли аммония. Избыток соляной кислоты оттитровывается гидроксидом натрия в присутствии фенолфталеина до появления слабо-розовой окраски. Это обратное титрование.



Тогда концентрация аминогрупп (ммоль/г) равна:

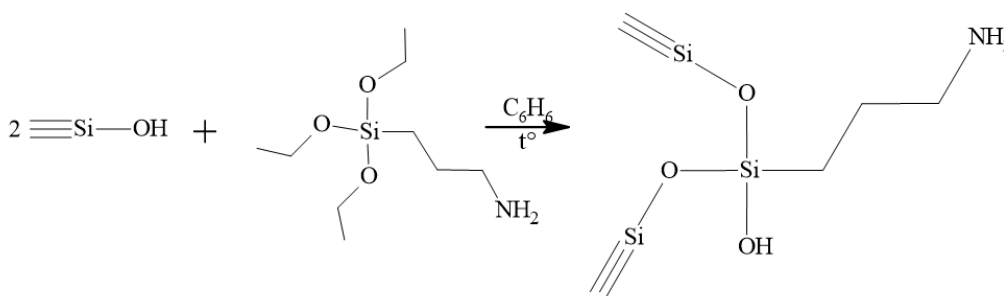
$$C(-NH_2) = \frac{V_{HCl} C_{HCl} - V_{NaOH} C_{NaOH}}{m(SiO_2 - NH_2)}$$

$$C(-NH_2) = \frac{(10 - 1,9) \cdot 0,01}{0,1245} = 0,65 \text{ ммоль/г}$$

3. Отношение количества молей силанольных групп к числу молей аминогрупп равно:

$$1,3 / 0,65 = 2,$$

следовательно, реакция между APTES (взят в избытке по условию) и силанольными группами происходит бифункционально. Схема реакции взаимодействия силанольных групп диоксида кремния с APTES выглядит следующим образом:



Это тип реакции называется электрофильное замещение с кремнийорганическими соединениями.

4. Число молей аминогрупп, чтобы модифицировать фолиевой кислотой:

$$n(-NH_2) = 0,65 \cdot 10^{-3} \cdot 1,00 \cdot 0,3 / 100 \% = 1,95 \text{ мкмоль}$$

Реакция между производным фолиевой кислоты, полученным карбодимидным методом и аминогруппой происходит в эквивалентном соотношении 1:1, тогда:

$$m(FA) = 1,95 \cdot 10^{-6} \cdot 441 = 0,86 \text{ мг}$$

В реакции участвует γ -карбоксильная группа, так как она наиболее реакционноспособная, чем α -карбоксильная группа, из-за эффектов сопряжения.

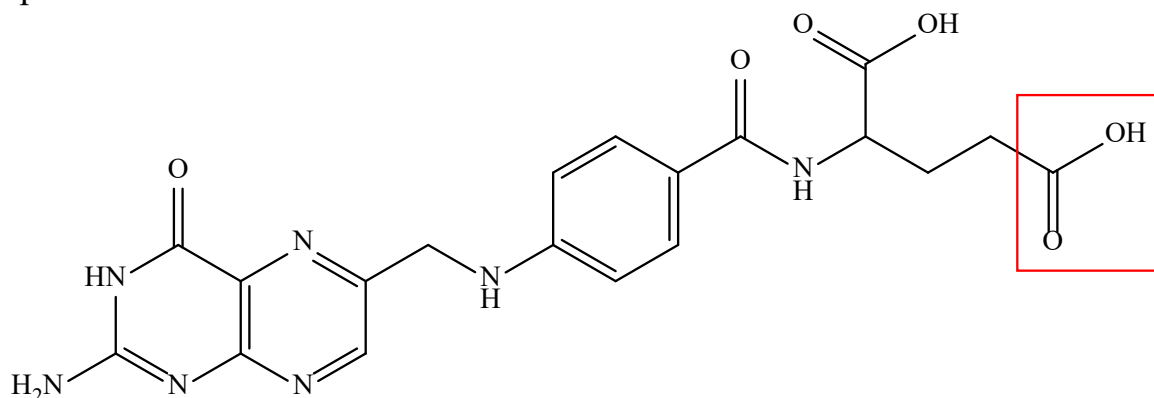
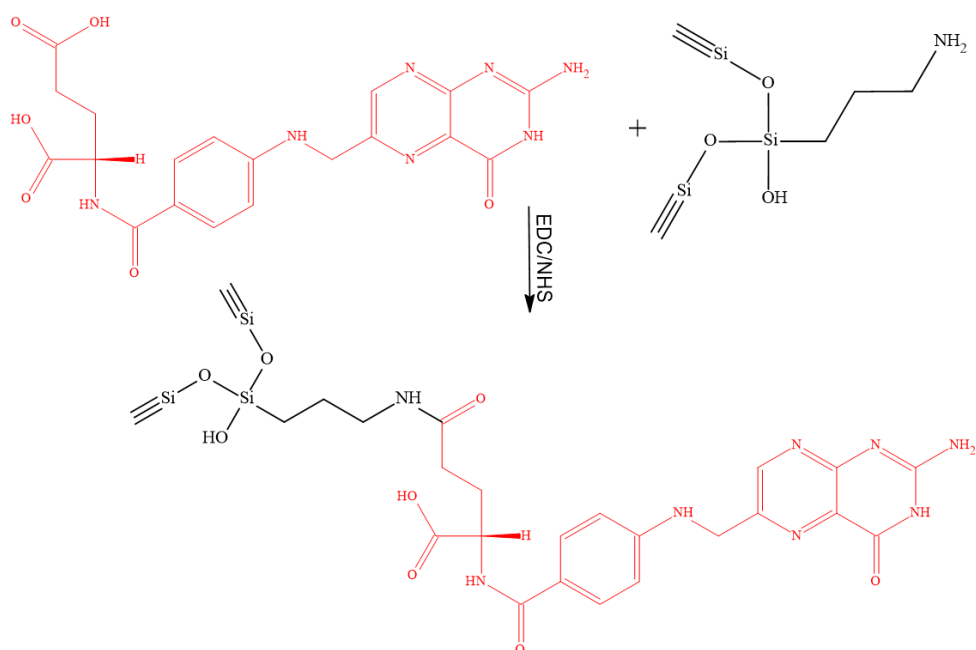


Схема реакции образования амида:



Свободная карбоксильная группа плохо вступает в реакцию с аминогруппой с образованием амидной связи, поэтому карбоксильную группу активируют разными методами. Например, карбодииимидным методом, через образование хлорангидрида, сложного эфира и другими методами.

5. Чтобы определить степень загрузки конъюгата доксорубицином нужно определить сколько грамм доксорубицина адсорбировалось на грамм конъюгата. Для этого нужно умножить молярную массу доксорубицина (не гидрохлорида) на максимальную адсорбцию цитостатика:

$$w(\text{Dox}) = 0,92 \cdot 10^{-3} \cdot (543,525 - 36,5) = 46,6\%$$

Разбалловка:

1. Решение п. 1 — 4 балла.
2. Решение п. 2 — 4 балла.
3. Решение п. 3 — 4 балла.
4. Решение п. 4 — 4 балла.
5. Решение п. 5 — 4 балла.

Задача 3

Ядерные реакции лежат в основе мироздания. Они происходят повсюду. Внутри солнца происходит протон-протонный цикл («горение водорода»), который заключается в образовании гелия из водорода. Первая стадия цикла – слияние двух протонов с образованием дейтерия, позитрона и электронного нейтрино. Затем дейтрон сливается с протоном с образованием нуклида **X** и гамма-излучения. Два нуклида **X** приводят к образованию гелия-4 и двух протонов, которые вступают в новые ядерные превращения.

Также, продукты радиоактивного распада используют в датировании очень старых археологических раскопок. Для этого они определяют содержание

изотопа **Y**, который претерпевает β -распад с образованием изотопа азота ^{14}N . Например, в объекте **A** содержание изотопа **Y** от исходного количества составило 17,5 %, а в объекте **B** — 25%.

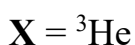
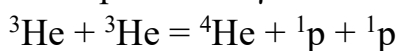
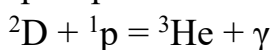
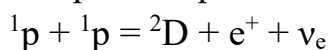
Помимо радиоактивного распада, описываемого одной реакцией, радиоактивные изотопы способны распадаться параллельно по нескольким направлениям. Например, изотоп калия ^{40}K претерпевает превращения с захватом электрона с образованием изотопа **C** и β -распад с образованием изотопа **D**. Период полураспада ^{40}K по первому направлению $1,300 \cdot 10^9$ лет, а по второму направлению $1,444 \cdot 10^8$ лет. Массовое отношение изотопов $^{40}\text{K}:\text{C}:\text{D}$ равно 8:3:30, если известно, что весь изотоп **D** в минерале образовался не в результате радиоактивного распада.

Задания:

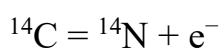
1. Напишите все уравнения ядерных превращений в протон-протонном цикле, определите изотоп **X**.
2. Определите возраст объектов **A** и **B** по распаду изотопа **Y**, напишите уравнение распада изотопа **Y** и определите этот изотоп. Период полураспада изотопа **Y** равняется 5700 лет.
3. Определите изотопы **C** и **D**, напишите уравнения распада **C** и **D**. Определите возраст объекта с учётом, что константа скорости распада ^{40}K по обоим направлениям равна сумме констант скоростей.

Решение:

1. Протон-протонный цикл:



2. **Y** = ^{14}C



$$N = N_0 \cdot 2^{-t/T}$$

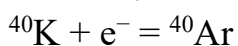
$$\ln(N_0 / N) = t \cdot \ln 2 / T_{1/2}$$

$$t = \ln(N_0 / N) \cdot T_{1/2} / \ln 2$$

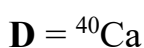
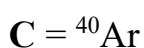
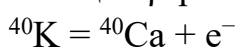
$$\text{Возраст объекта A: } t = \ln(100 / 17,5) \cdot 5700 / \ln(2) = 14333 \text{ лет}$$

$$\text{Возраст объекта B: } t = \ln(100 / 25) \cdot 5700 / \ln(2) = 11400 \text{ лет}$$

3. Реакция захвата электрона ^{40}K :



Реакция β -распада ^{40}K :



Посмотрим на соотношение периодов полураспада каждой реакции:

$$1,300 \cdot 10^9 / 1,444 \cdot 10^8 \approx 9$$

Также известно, что

$$k = \ln 2 / T_{1/2}$$

Рассмотрим общую схему реакции:

	К	Ar	Ca
$t = 0$	a_0	0	0
t	$a_0 - x - y$	x	y

Тогда отношение констант скоростей распада:

$$y / x = 9$$

$$y = 9x$$

То есть, на 10 молей ^{40}K приходится 9 молей ^{40}Ca и 1 моль ^{40}Ar

Тогда:

$$x = 3/40$$

$$y = 9 \cdot 3/40$$

$$a_0 = 8/40 + 3/40 + 9 \cdot 3/40 = 38/40$$

$$k = k_1 + k_2$$

$$k = \ln 2 / 1,300 \cdot 10^9 + \ln 2 / 1,444 \cdot 10^8 = 5,3 \cdot 10^{-9}$$

$$kt = \ln(a_0 / a_0 - x - y)$$

$$t = \ln(38 / 8) / 5,3 \cdot 10^{-9} = 2,9 \cdot 10^8 \text{ лет}$$

Разбалловка:

1. Решение п. 1 — 6 баллов.
2. Решение п. 2 — 7 баллов
3. Решение п. 3. — 7 баллов.

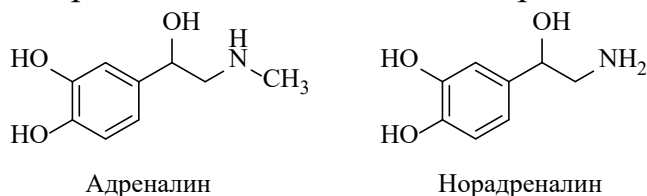
Задача 4

Гормоны являются физиологически активными веществами, которые вырабатываются в специализированных клетках желёз внутренней секреции и оказывают регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции. В медицине используют в качестве лекарственных препаратов природные или полученные синтетическим путём гормональные вещества или их аналоги. Например, адренергические препараты — соединения, которые частично или полностью повторяют эффекты адреналина (эпинефрина), норадреналина (нефрина) и дофамина и вызывают физиологический ответ, сходный с активацией симпатической нервной системы (симпатомиметики). Адренергические препараты имеют широкий спектр активности и применяются в терапевтической практике из-за способности оказывать

воздействие на сердечно-сосудистую систему, вызывать бронхолитический эффект, стимулировать центральную нервную систему и др.

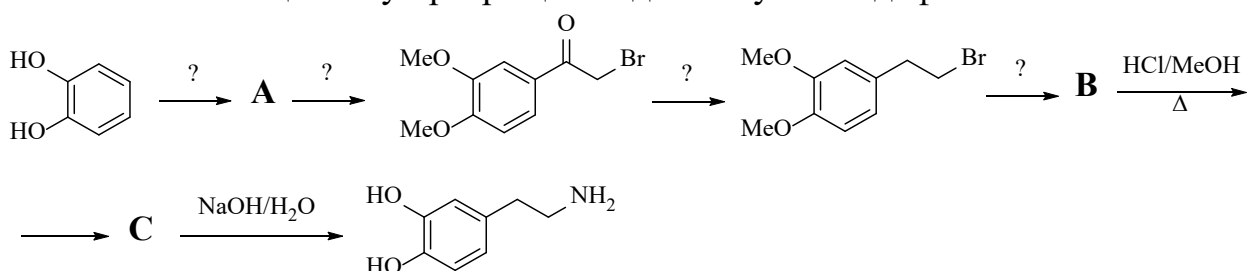
Задания:

1. Используя в качестве прекурсоров пирокатехин, уксусную кислоту и другие доступные реактивы, предложите метод синтеза адреналина и норадреналина:

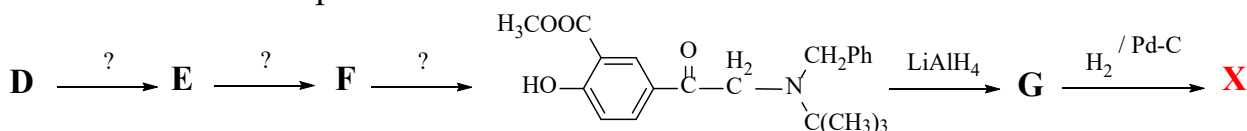


2. Предложите метод синтеза норадреналина, используя в качестве исходного реагента 3,4-дигидроксибензальдегид

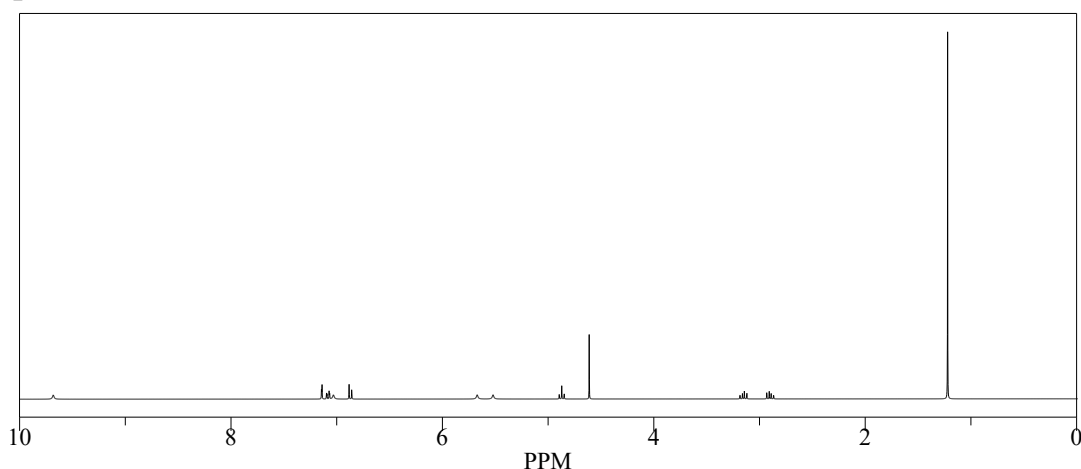
3. Восстановите цепочку превращений для получения дофамина.



4. Восстановите схему синтеза из салициловой кислоты вещества **X**, которое является агонистом β_2 -адренорецепторов и широко используется при острой и хронической бронхиальной астме и других заболеваниях дыхательных путей. Расшифруйте структуру целевого соединения, используя в том числе данные 1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии.

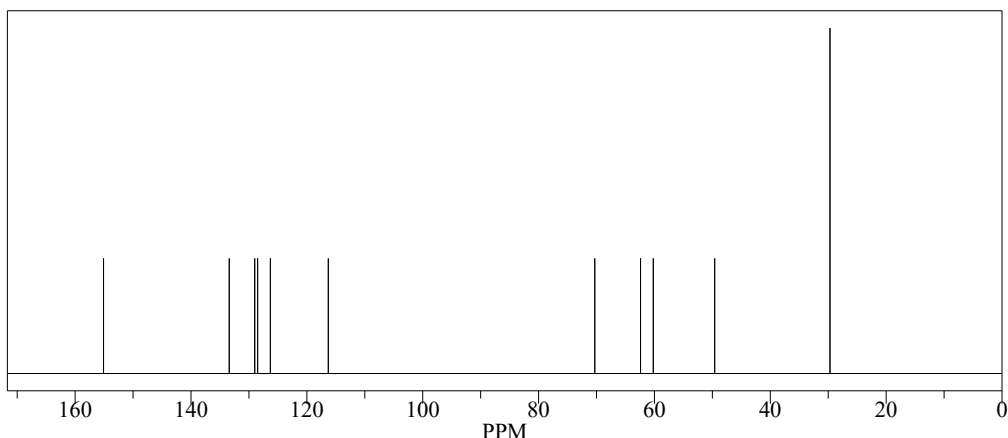


Спектр 1H ЯМР:



9H – 1.2 м.д.; 2H – 2.9, 3.15 м.д.; 2H – 4.6 м.д.; 1H – 4.9 м.д.; 1H – 5.5 м.д.; 1H – 5.7 м.д.; 1H – 6.9 м.д.; 1H – 7.0 м.д.; 1H – 7.1 м.д.; 1H – 7.2 м.д.; 1H – 9.7 м.д.

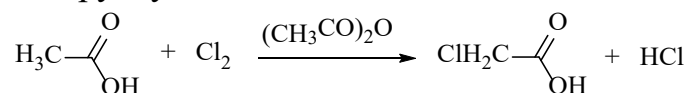
Спектр ^{13}C ЯМР:



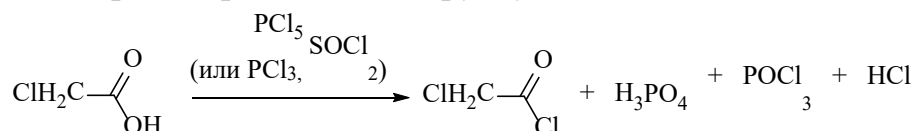
Решение:

1. Синтез адреналина:

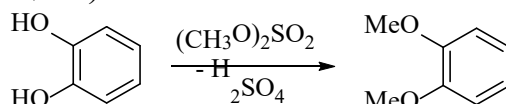
а) получение монохлоруксусной кислоты:



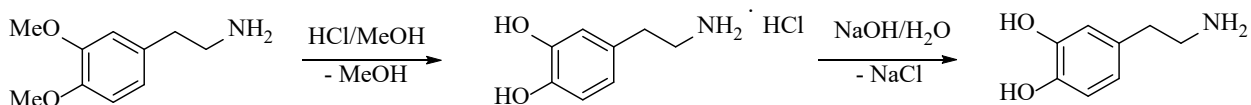
б) получение хлорангирида монохлоруксусной кислоты:



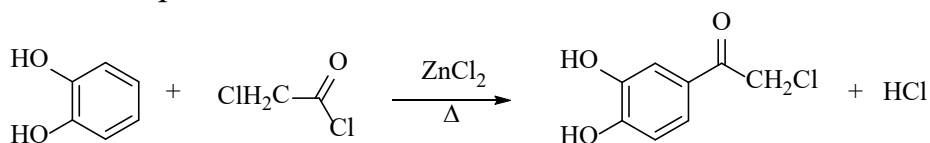
в) метилирование пирокатехина (так как возможно провести прямое ацилирование многоатомных фенолов в присутствии кислот Льюиса, данная стадия может быть опущена):



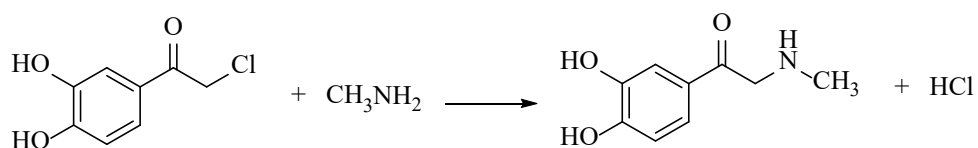
г) в данном случае на последней стадии проводят удаление защитных метокси-групп:



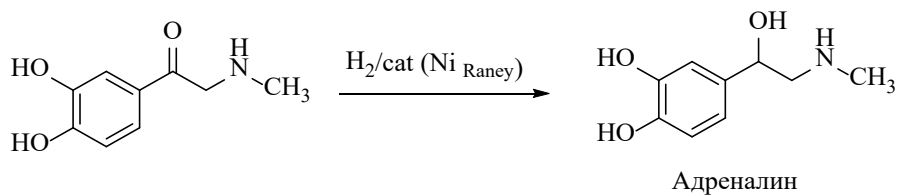
д) ацилирование пирокатехина:



е) реакция с метиламином:

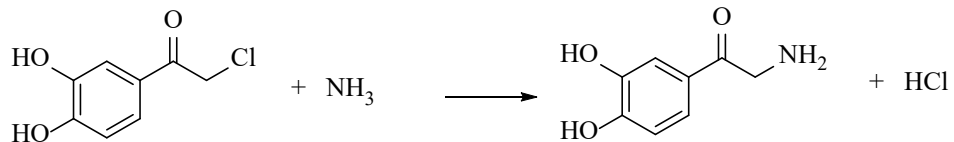


ж) восстановление кетогруппы:

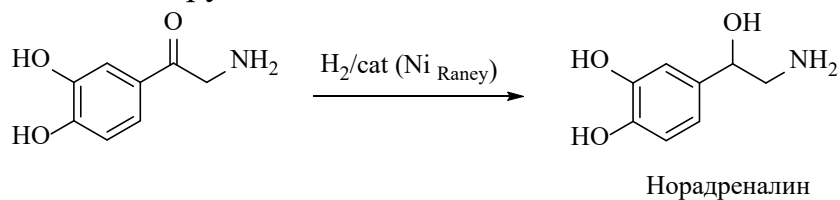


Синтез норадреналина:

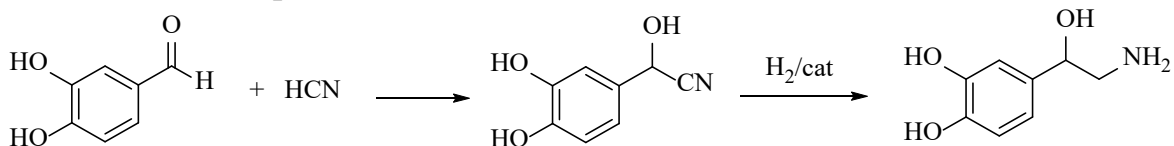
а) реакция с аммиаком:



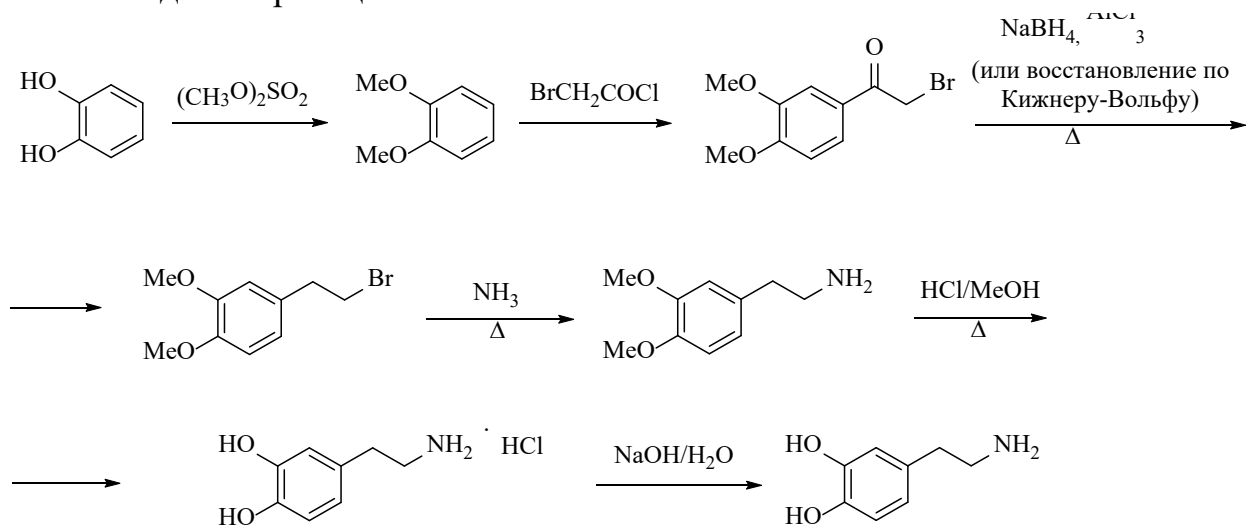
б) восстановление кетогруппы:



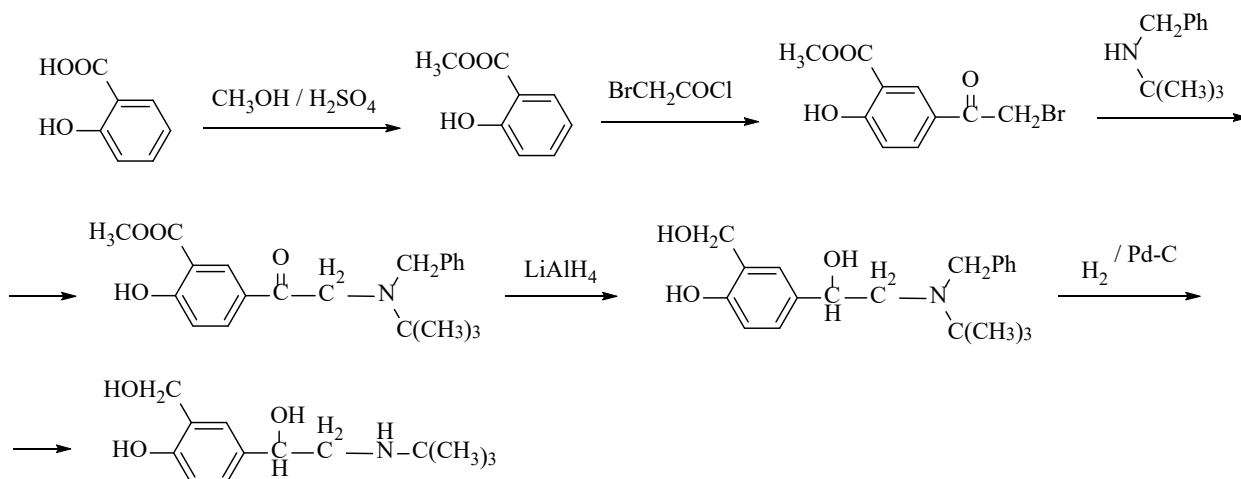
2. Необходимые реакции:



3. Необходимые реакции:



4. Необходимые реакции:



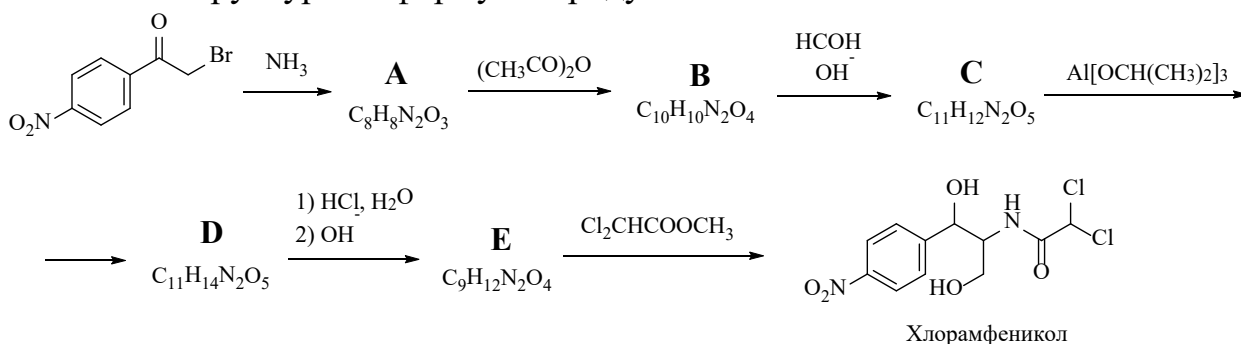
Альбутерол

Разбалловка:

1. Решение п. 1 — 5 баллов.
2. Решение п. 2 — 5 баллов.
3. Решение п. 3 — 5 баллов.
4. Решение п. 4 — 5 баллов.

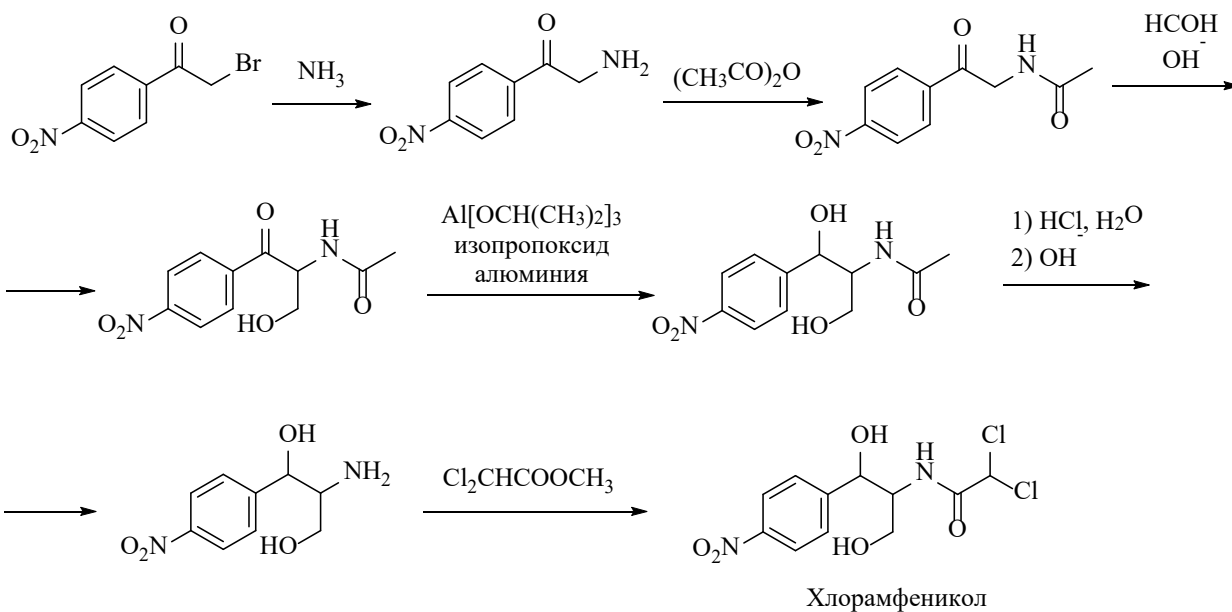
Задача 5

Хлорамфеникол — это антибиотик широкого спектра действия. Механизм противомикробного действия связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке на стадии переноса аминокислот тРНК на рибосомы. Восстановите схему синтеза хлорамфеникола из 2-бром-1-(4-нитрофенил)этан-1-она. Напишите структурные формулы продуктов А–Е.



Хлорамфеникол

Решение:



Разбалловка:

1. Написание структурных формул А–Е — по 4 балла (всего 20 баллов).