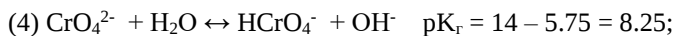


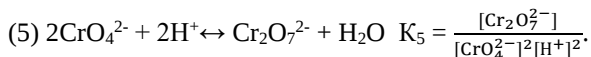
Одиннадцатый класс

Решение задачи 11-1

1.



$$K_r = \frac{[\text{HCrO}_4^-] \cdot [\text{OH}^-]}{[\text{CrO}_4^{2-}]} = 10^{-8.25} = 5.62 \cdot 10^{-9}$$



$$pK_5 = pK_3 - 2 \cdot pK_2 = -2.2 - 2 \cdot 5.75 = -13.7. \quad K_5 = 10^{13.7} = 5.01 \cdot 10^{13}.$$

2. Пересчитаем массовую долю хромата натрия в молярную концентрацию.

Примем объём раствора за 1 л. Его масса составит 1480 г.

Масса хромата натрия $1480 \cdot 0.44 = 651.2$ г., а количество $651.2/162 = 4.020$ моль, следовательно, $C^0(\text{Na}_2\text{CrO}_4) = 4.020$ моль/л.

По первой ступени хромовая кислота достаточно сильная поэтому вкладом формы H_2CrO_4 в равновесия, протекающие в слабокислых, нейтральных и щелочных растворах, можно пренебречь. Также известно, что в щелочных растворах дихромат-ионы практически не существуют. Поэтому расчёт pH раствора Na_2CrO_4 можно проводить, используя только реакцию гидролиза CrO_4^{2-} .

Ввиду высокой концентрации соли пренебрежём также вкладом автопротолиза.

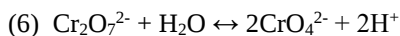
Пусть $[\text{HCrO}_4^-] = X$ моль/л, тогда $[\text{OH}^-] = X$ моль/л, а $[\text{CrO}_4^{2-}] = 4.045 - X$ моль/л.

$$\frac{X \cdot X}{4.020 - X} \approx \frac{X^2}{4.020} = 10^{-8.25}$$

Откуда $X = 1.504 \cdot 10^{-4}$. $p\text{OH} = 3.82$. $p\text{H} = 14 - 3.82 = 10.18$.

(точное решение даёт величину pH 10,19)

В 2.0 М растворе дихромата натрия равновесием, определяющим величину pH, будет следующая реакция:



константа равновесия которой равна $K_6 = 1/K_5 = 2.0 \cdot 10^{-14}$

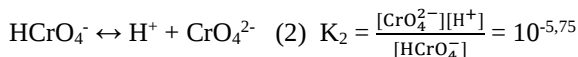
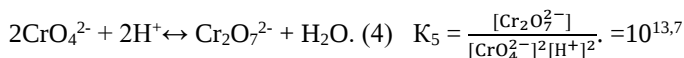
Поскольку вкладом автопротолиза вновь можно пренебречь, обозначим $[\text{CrO}_4^{2-}] = 2X$ моль/л, а $[\text{H}^+] = 2X$ моль/л. Тогда $[\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}] = 2 - X$ моль/л.

$$\frac{(2X)^2 \cdot (2X)^2}{2.0 - X} \approx \frac{16X^4}{2.0} = 2.0 \cdot 10^{-14}$$

Откуда $X = 2.235 \cdot 10^{-4}$, $[\text{H}^+] = 2 \cdot 2.235 \cdot 10^{-4} = 4.5 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $\text{pH} = 3.35$.

(более точное решение даёт аналогичный результат)

3. В указанном диапазоне pH можно пренебречь содержанием формы H_2CrO_4 в растворе. Используем две химические реакции и уравнение материального баланса по хрому.



$$[\text{CrO}_4^{2-}] + [\text{HCrO}_4^-] + 2 \cdot [\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}] = C^0.$$

$$[\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}] = 10^{13.7} \cdot [\text{CrO}_4^{2-}]^2 \cdot [\text{H}^+]^2$$

$$[\text{HCrO}_4^-] = 10^{5.75} \cdot [\text{CrO}_4^{2-}] \cdot [\text{H}^+]$$

$$[\text{CrO}_4^{2-}] + 10^{5.75} \cdot [\text{CrO}_4^{2-}] \cdot [\text{H}^+] + 2 \cdot 10^{13.7} \cdot [\text{CrO}_4^{2-}]^2 \cdot [\text{H}^+]^2 = C^0$$

Обозначим в полученном квадратном уравнении $10^{5.75} \cdot [\text{H}^+]$ как А. Тогда

$$[\text{CrO}_4^{2-}] + A \cdot [\text{CrO}_4^{2-}] + 2 \cdot 10^{13.7} \cdot A^2 [\text{CrO}_4^{2-}]^2 - C^0 = 0 \text{ или}$$

$$2 \cdot 10^{13.7} \cdot A^2 [\text{CrO}_4^{2-}]^2 + (1+A) \cdot [\text{CrO}_4^{2-}] - C^0 = 0$$

$$[\text{CrO}_4^{2-}] = \frac{-(1+A) \pm \sqrt{(1+A)^2 + 4 \cdot 2 \cdot 158.49 \cdot A^2 C^0}}{2 \cdot 2 \cdot 158.49 \cdot A^2}$$

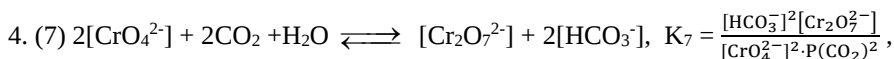
(смысл имеет только положительный корень)

$$\alpha(\text{CrO}_4^{2-}) = \frac{-(1+A) + \sqrt{(1+A)^2 + 4 \cdot 2 \cdot 158.49 \cdot A^2 C^0}}{2 \cdot 2 \cdot 158.49 \cdot A^2 C^0} =$$

$$\frac{-(1+5.62 \cdot 10^5 \cdot [\text{H}^+]) + \sqrt{(1+5.62 \cdot 10^5 \cdot [\text{H}^+])^2 + 4 \cdot 10^{14} \cdot [\text{H}^+]^2 C^0}}{2 \cdot 10^{14} \cdot [\text{H}^+]^2 C^0}$$

Для $\text{pH} = 7.0$ $A = 10^{5.75} \cdot 10^{-7} = 0.0562$, $A^2 = 3.162 \cdot 10^{-3}$, $C^0 = 4.020$ моль/л

$[\text{CrO}_4^{2-}] = 1.544$ моль/л, $\alpha(\text{CrO}_4^{2-}) = 1.544 / 4.020 = 0.384$.



$$K_7 = K_5 \cdot (K_a \cdot K_6 \cdot K_b)^2 = 10^{13.7} \cdot (3.6 \cdot 10^{-2} \cdot 3 \cdot 10^{-2} \cdot 2.5 \cdot 10^{-4})^2 = 3.654.$$

5. При травке насыщенного раствора хромата натрия с $C^0 = 4.020$ моль/л углекислым газом получается насыщенный раствор гидрокарбоната натрия, в котором $[\text{HCO}_3^-] = 1.15$ моль/л. Если 90 % хромата переходит в дихромат, значит, в конечном равновесном растворе $[\text{CrO}_4^{2-}] = 4.020 \cdot 0.1 = 0.4020$ моль/л. Превращается в дихромат $\Delta C(\text{CrO}_4^{2-}) = 4.020 \cdot 0.9 = 3.618$ моль/л, в результате $[\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}] = 0.5 \cdot \Delta C(\text{CrO}_4^{2-}) = 3.618 \cdot 0.5 = 1.809$ моль/л.

Подставим все известные величины в K_7 :

$$K_7 = \frac{[1.15]^2 [1.82]}{[0.405]^2 \cdot P(\text{CO}_2)^2} = 3.654,$$

откуда $P(\text{CO}_2) = 2.01$ бар (допустимо указать атм в качестве единицы измерения) pH этого раствора можно рассчитать по любому из рассмотренных ранее равновесий. Воспользуемся величиной K_5 :

$$K_5 = \frac{[\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}]}{[\text{CrO}_4^{2-}]^2 [\text{H}^+]^2} = 10^{-13.7}$$

Подставив известные величины в $K_5 = \frac{[0.405]^2 \cdot [\text{H}^+]^2}{[1.82]} = 10^{-13.7}$,

получим $[\text{H}^+] = 4.705 \cdot 10^{-7}$ моль/л, pH = 6.33

6. Масса выпавшего осадка может быть рассчитана из материального баланса катионов натрия. Учитывая, что объём раствора $V = 1$ л, а весь натрий содержится в растворе в форме хромата, дихромата и гидрокарбоната, получим:

$$2 \cdot C^0(\text{Na}_2\text{CrO}_4) \cdot V = 2 \cdot [\text{CrO}_4^{2-}] \cdot V + 2 \cdot [\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}] \cdot V + [\text{HCO}_3^-] \cdot V + v(\text{NaHCO}_3)_{\text{осадка}},$$

$$v(\text{NaHCO}_3)_{\text{осадка}} = 2 \cdot 4.020 \cdot 1 - (2 \cdot 0.4020 + 2 \cdot 1.809 + 1.15) \cdot 1 = 2.468 \text{ моль.}$$

$$m(\text{NaHCO}_3)_{\text{осадка}} = 2.468 \cdot 84 = 207.3 \text{ г.}$$

Система оценивания

1	Уравнения двух реакций – по 1 баллу Расчёт двух констант равновесия – по 1 баллу <i>за запись реакции без значка обратимости – 0.5 балла</i>	4 балла
2	Расчёт pH двух растворов – по 2 балла	4 балла
3	Явное верное выражение для мольной доли CrO_4^{2-} – 2 балла <i>если в выводе выражения используется только одно равновесие, то за вывод 0 б, но правильный расчёт по выведенному уравнению, оценивается полностью, см. следующий пункт.</i> Расчёт мольной доли хромат-иона для pH = 7.0 – 2 балла	4 балла
4	Сокращенное ионное уравнение реакции – 1 балл Расчёт константы равновесия – 1 балл <i>уравнение реакции и расчеты с участием CO_3^{2-} – 0 баллов</i>	2 балла
5	Расчёт давления углекислого газа – 2 балла Расчёт величины pH раствора – 2 балла	4 балла
6	Расчёт массы осадка гидрокарбоната натрия	2 балла
ИТОГО 20 БАЛЛОВ		

Решение задачи 11-2

Запишем реакцию разложения в общем виде:



Составим серию уравнений для веществ **A**, **B**, **C**, **E** и найдем соотношение Li/P как $x : y$ для каждого из соединений:

$$(1 - \Delta m) \cdot (6.941 \cdot x + 30.974 \cdot y) = (6.941 \cdot 3 + 30.974) \cdot \frac{x}{3}$$

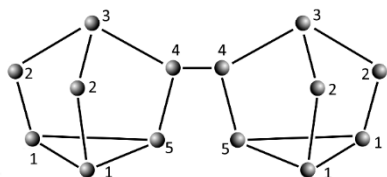
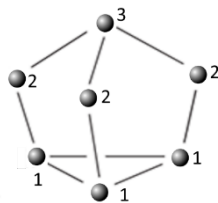
$$(1 - \Delta m) 30.974 \cdot y = x \left(\Delta m 6.941 + 30.974 \frac{1}{3} \right)$$

$$\frac{y}{x} = \frac{\Delta m \frac{6.941}{30.974} + \frac{1}{3}}{1 - \Delta m}$$

Вещество	A	B	C	D	E
y / x	8	7	2.33	3.5	3.67
Простейший состав	LiP_8	LiP_7	Li_3P_7	Li_2P_7	Li_3P_{11}

При решении задачи стоит учесть маленькую энергию кратной связи $E(\text{P}=\text{P})$, и, как следствие, большее предпочтение фосфора к одинарным связям: P образует множество аллотропных модификаций, и ни в одной из них нет кратных связей (кроме молекулы P_2).

В состав **С** входят всего 3 типа атомов Р. Рассмотрим возможное строение аниона P_7^{3-} . Каждый нейтральный атом фосфора может иметь три связи, отрицательно заряженный только две (правило октета). В анионе P_7^{3-} должно быть три отрицательно заряженных атома, каждый из которых образует по две связи, на роль этих атомов подходит атом 2 типа. Атомы **1** и **3** типов может быть по два (но в этом случае невозможно реализовать валентность три для всех атомов) либо один и три. В этом случае три атома образуют связанный треугольник, в котором каждый атом реализует валентность

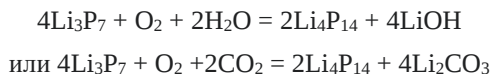


два и каждый имеет одну связь с атомом **2** типа. А оставшийся атом фосфора связан с тремя атомами второго типа. Вещество **С** – Li_3P_7 . **С** на воздухе может превратиться в **Д** в ходе взаимодействия с водой и/или

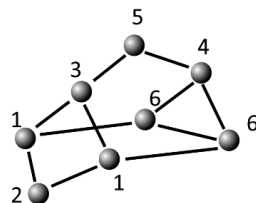
кислородом. Так как согласно условию разрыва связей Р–Р при этом не происходит, может происходить окисление аниона кислородом воздуха до радикала с последующей рекомбинацией радикалов и сшивкой фрагментов $\{P_7\}$. Тогда возможны следующие варианты: Li_4P_{14} , Li_5P_{21} , Li_6P_{28} . Рассмотрим возможные варианты. Самый простой – это Li_4P_{14} , т.е. сшивка двух фрагментов $\{P_7\}$, т.к. рвать имеющиеся связи нельзя, новые связи могут образовывать только атомы 2 типа (в ранее рассмотренной структуре P_7^{3-}). Согласно таблице, все типы атомов эквивалентны и их выбор может быть произвольным.

Если слева пристыковать ещё один фрагмент $\{P_7\}$, то атомы центрального фрагмента 1, 2 и 5 типов будут отличаться от крайних фрагментов, т.е. число типов атомов вырастет и не будет соответствовать условию задачи.

Вещество **Д** – Li_4P_{14} , которое образуется в ходе окисления **С**:

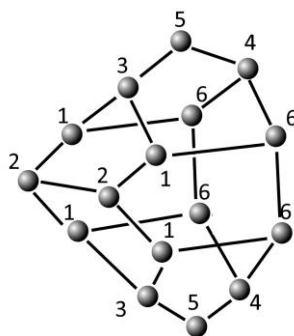
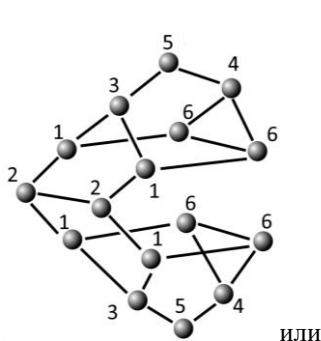


В **A** есть σ_v , а значит вариант LiP_8 не подойдет, т.к. в анионе P_8^- только один отрицательно заряженный атом и он должен был бы лежать на плоскости зеркального отражения, он связан с атомами 2-х типов (3 и 4), а значит и они должны лежать в той же плоскости,



двигаясь от атома к атому по таблице получим структуру, изображенную на рисунке, в которой заряженными должны быть атомы 5 и 2 типов, т.к. имеют только 2 связи. Кроме того, структура противоречит условию, т.к. содержит 4-х членный цикл.

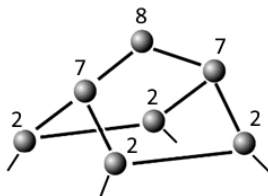
При удвоении этого фрагмента можно получить анион P_{16}^{2-} сходного строения и без 4-х членного цикла:



или

Вещество **A** – Li_2P_{16} .

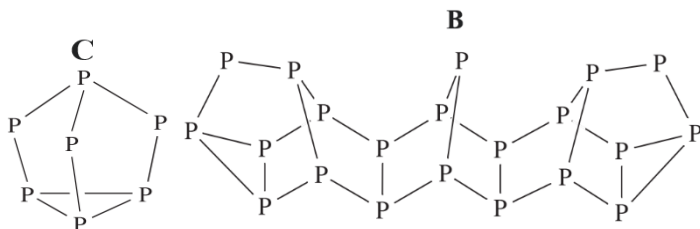
Т.к в **B** лишь на 2 типа атомов больше, значит между **B** и **A** разница всего лишь в несколько атомов фосфора. Тогда **B** – Li_3P_{21} . Согласно условию «**B** можно представить как структуру **A** с внедренными в центральный фрагмент дополнительными атомами фосфора». Вероятно, центральный фрагмент – это атомы 2 типа. Фрагменты из 1, 3, 4, 5, 6 типов (P_7) должны сохраниться. Заряд аниона 3^- , а значит, среди добавленных атомов должен быть атом с 2-мя связями. Рассмотрим центральный фрагмент P_7 между двумя крайними фрагментами P_7 , каждый из которых должен быть связан двумя связями с центральным фрагментом P_7 :

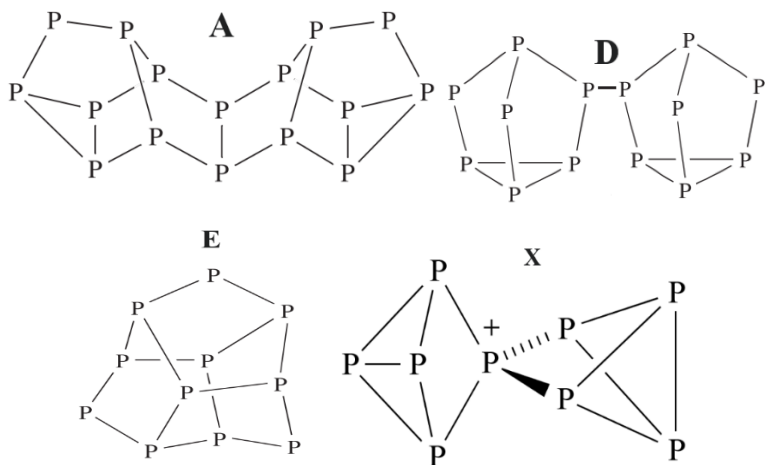


Для **Е**, ввиду малого количества типов атомов, единственный правильный вариант – Li_3P_{11} . Из 11 атомов 3 атома 4-го типа имеют отрицательный заряд и связаны только двумя связями с атомами 2 типа. В структуре 3 атома одного типа, а значит должна быть ось поворотная 3-го порядка (при повороте вокруг этой оси на 120° атомы переходят друг в друга). Атомы 3-го типа связаны с шестью атомами 2-го типа, тогда атомов 1 типа только 2 и они должны располагаться на оси 3-го порядка. Атомы 2-го типа лежат в вершинах тригональной призмы или антипризмы, атомы 1-го типа находятся над треугольными гранями, а атомы 3-го типа лежат в плоскости, делящей призму пополам. Осталось соединить атомы так, чтобы не было черырехчленных циклов. Дальнейшее отгадывание структуры заключается в переборе возможных вариантов. Единственная подходящая структура получается только в случае 6 атомов 2 типа и 2 атомов 3 типа, каждый из которых связан с 3 атомами 2 типа.

Первое, и самое логичное предположение – наличие в **Х** аниона $[\text{Al}\{\text{OC}(\text{CF}_3)_3\}_4]^-$. $M(\text{X}) = 31n/0.224 = 138.393n$. При $n = 9$ получаем $[\text{P}_9][\text{Al}\{\text{OC}(\text{CF}_3)_3\}_4]^-$. Положительный заряд - наличие атома Р с валентностью IV. Т.к. в состав катиона входят всего 9 атомов Р, то σ_v проходит через нечетное число атомов Р. Пусть σ_v проходит через 3 или 5 атомов Р, но тогда не получится придумать структуру с 3 типами атомов Р. Значит σ_v проходит только через 1 атом Р, который внедряется по ребру 2 фрагментов $\{\text{P}_4\}$.

Структурные формулы анионов (**А-Е**, без зарядов) и катиона **Х**:





1. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201800482>
2. Housecroft C.E., Sharpe A.G. Inorganic Chemistry.
3. DOI: [10.1002/anie.201201262](https://doi.org/10.1002/anie.201201262)

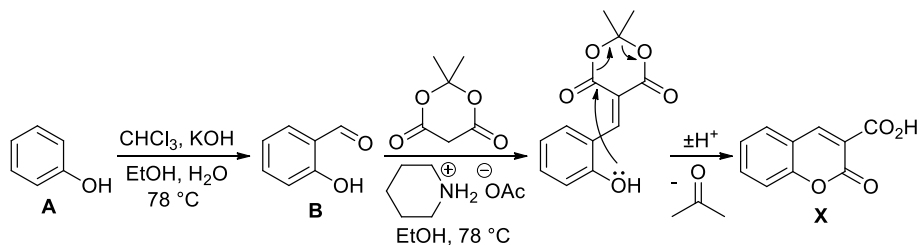
Система оценивания:

1.	Вещества А-Е – по 0.5 балла Уравнение <i>p-ции</i> 1 – 0.5 балла (0 баллов, если в продуктах Li_2O) Ответы без расчетов - 0 баллов	3 балла
2.	Структуры веществ А-Е – по 3 балла Ответы без рассуждений – 0 баллов Наличие кратных связей в структурах – 0 баллов	15 баллов
3.	Состав X – 0.5 балла Строение X – 1.5 балла Ответы без расчетов - 0 баллов Наличие кратных связи в структуре – 0 баллов	2 балла
ИТОГО: 20 баллов		

Решение задачи 11-3

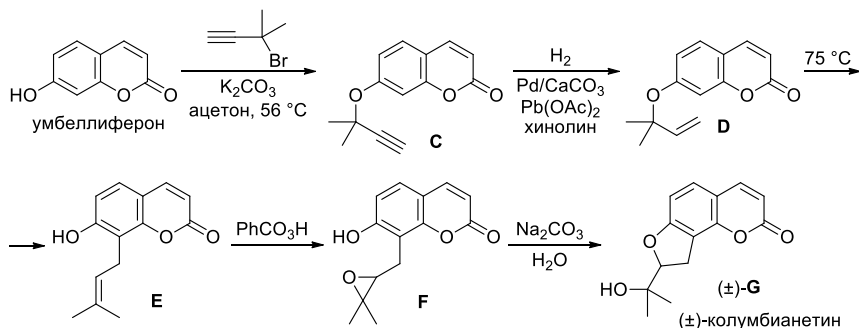
1. Условие о взаимодействии вещества А с бромной водой с образованием осадка белого цвета, фиолетовая окраска раствора при добавлении FeCl_3 , слабые кислотные свойства позволяют предполагать, что вещество А – фенол. Взаимодействие фенола с бромной водой с образованием 2,4,6-трибромфенола – хорошо известная качественная реакция на фенолы. Отношение молярных масс 2,4,6-трибромфенола и фенола, равное 3.52, подтверждает это предположение

(и позволяет исключить замещённые фенолы, которые могут проявлять такие же характерные свойства). Получение вещества **В** из фенола представляет собой реакцию Раймера-Тимана – *орто*-формилирование фенола. К тому, что вещество **В** является *орто*-гидроксibenзальдегидом (салициловым альдегидом), можно прийти и иным путём, используя тот факт, что соединение **Х** – производное кумарина (а его структуру, в свою очередь, можно установить из данных в условии названий «5,6-бензо- α -пирон» и «лактон *цис-орто*-гидроксикоричной кислоты»), либо сравнив со структурами умбеллиферона и веделолактона в последующих схемах). Используемый в последующей стадии 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион является сильной СН-кислотой, отсюда и его тривиальное название – кислота Мельдрума. С участием данного производного малоновой кислоты и салицилового альдегида **В** протекает конденсация Кнёвенагеля с последующей циклизацией и образованием 2-оксо-2*H*-хромен-3-карбоновой кислоты **Х**. Циклизация сопровождается отщеплением ацетона, что указано на схеме в условии.



2. На первой стадии синтеза рацемического колумбианетина **Г** происходит алкилирование фенольной группы умбеллиферона третичным алкилбромидом с получением вещества **С** (карбонат калия депротонирует атом кислорода, повышая его нуклеофильность). Далее гидрированием соединения **С** на катализаторе Линдлара восстанавливают тройную связь $C\equiv C$ в двойную. Полученное вещество **Д** фактически представляет собой аллиловый эфир фенола. При его нагревании происходит перегруппировка Кляйзена, протекающая по синхронному механизму через шестичленное переходное состояние. В результате аллильный заместитель формально мигрирует в *орто*-положение к фенольной группе, при этом в нём изменяется положение двойной связи.

В исходном соединении **D** *орто*-положения неэквивалентны, поэтому возможно образование двух изомерных продуктов перегруппировки (в действительности так и происходит, выход **E** (тривиальное название – остенол) составляет 65 %, а его изомера – 12 %). Однако описание спектра ЯМР ^1H вещества **E** однозначно свидетельствует о том, что перегруппировка идёт в положение 8 кумариновой системы, поскольку в спектре присутствует две пары слабополюных дублетов с константами $J = 9.5$ и 8.5 Гц, соответствующих протонам в положениях 3, 4, 5 и 6 (в случае изомерного продукта будет два дублета и два синглета). Данные по другим сигналам ЯМР ^1H дополнительно подтверждают предложенную структуру. Затем под действием пероксибензойной кислоты происходит эпексидирование двойной связи алкильного фрагмента остенола **E** с образованием соединения **F**. На финальной стадии карбонат натрия депротонирует фенольный атом кислорода, который затем нуклеофильно раскрывает эпексид со стерически более доступной стороны, что приводит к образованию пятичленного цикла в структуре рацемического колумбианетина **G**.



Перейдём к рассмотрению энантиоселективного полного синтеза (+)-ангелмарина. На первой стадии осуществляется *O*-алкилирование умбеллиферона аллилбромидом. Следующая стадия является перегруппировкой Кляйзена полученного *O*-аллилового эфира с образованием замещённого фенола **H**, региоселективность реакции определяется с учётом уже установленной ранее структуры **E**. Следующей стадией является метатезис олефинов с участием соединения **H** и 2-метилбутена-2 в присутствии катализатора Граббса 2-ого поколения, что позволяет получить остенол **E**. Взаимодействие **E** с 2-(*трет*-

бутилдифенилсилил)этанолом

представляет собой реакцию Мицунобу

— формально нуклеофильное

замещение ОН-группы в спирте

фенолом, которое идёт по довольно

сложному механизму с участием

азодикарбоксилата и трифенилфосфина, в результате получается соединение **I**.

Следующая стадия представляет собой асимметрическое эпоксидование по Ши

алкена **I** оксоном в присутствии хирального катализатора, производного

фруктозы. Конфигурация образующегося эпоксида **J** обусловлена переходным

состоянием, которое можно изобразить, пользуясь моделью, предложенной Ши.

Однако определение конфигурации с использованием стереохимической модели

для решения задачи не требуется, так как в условии указано, что

(+)-колумбианетин имеет *S*-конфигурацию. Отсюда понятно, что

асимметрический атом углерода в эпоксиде **J** имеет *R*-конфигурацию, так как на

стадии превращения **J** в (+)-**G** происходит обращение конфигурации ввиду

нуклеофильного замещения по механизму S_N2 . На этой стадии под действием

фторида тетрабутиламмония удаляется группа $TBDPSC_2H_5$ с атома кислорода,

который далее нуклеофильно атакует эпоксид, при этом происходит 5-экзо-тет-

рацилизация, в результате образуется (+)-колумбианетин. Интересно, что роль

группы $TBDPSC_2H_5$ в данном синтезе заключалась не в защите ОН-группы, а

в повышении выхода и стереоселективности эпоксибования по Ши (остенол в

аналогичных условиях давал выход около 40 % и лишь незначительный 5 %

энантиомерный избыток). Следующая стадия представляет собой ацилирование

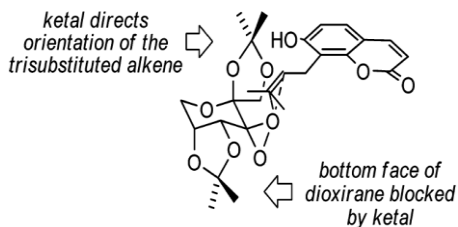
полученного третичного спирта (+)-**G** кислотой Мельдрума, при этом происходит

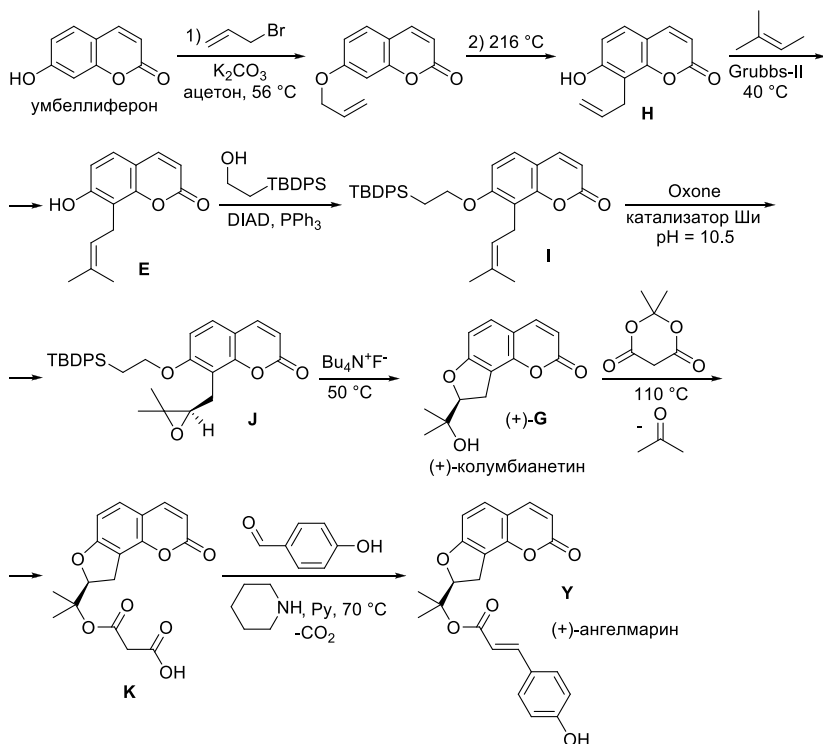
раскрытие цикла с высвобождением ацетона и образованием производного

малоновой кислоты **K**. Далее осуществляется конденсация Кнёвенагеля

соединения **K** и *пара*-гидроксибензальдегида с последующим

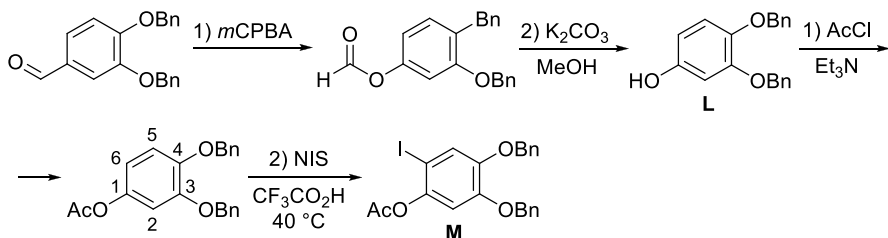
декарбоксилированием, при этом образуется (+)-ангелмарин **Y**.



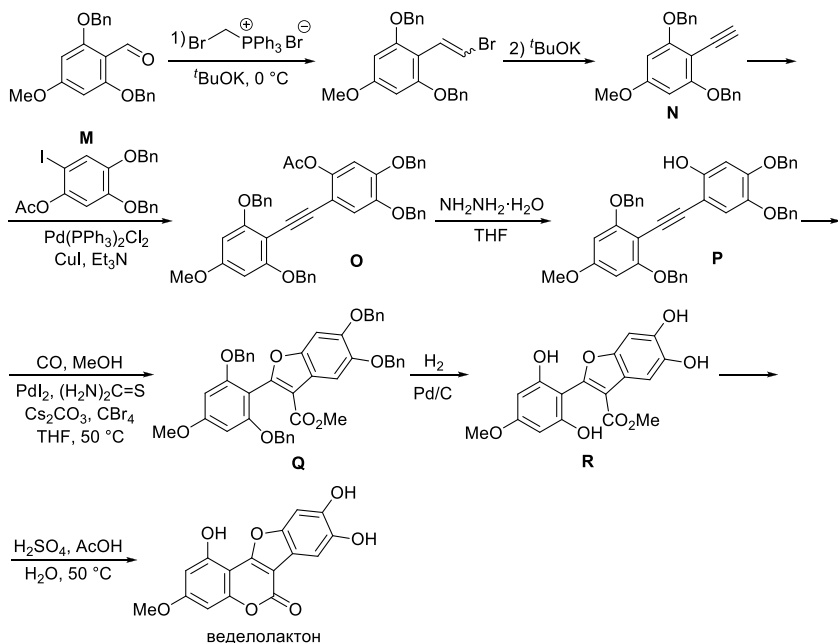


3. Перейдём к рассмотрению полного синтеза веделолактона. При действии на 3,4-бис(бензилокси)бензальдегид пероксикарбоновой кислоты *m*CPBA происходит реакция Дакина, характерная для 2- и 4-гидроксизамещённых бензальдегидов, которая фактически является вариацией гораздо более известной реакции Байера-Виллигера. Вначале при действии пероксикарбоновой кислоты *m*CPBA из исходного альдегида получают промежуточный формиат, который затем подвергают сольволизу с образованием фенола L. Теоретически возможный альтернативный вариант окисления альдегида до карбоновой кислоты не согласуется с последующими стадиями синтеза и структурой конечного продукта веделолактона. Следующая стадия – ацилирование ОН-группы фенола. Далее при действии *N*-иодсукцинимиды происходит электрофильное замещение атома водорода на атом иода в ароматическом кольце. Расположение иода в кольце можно определить, проанализировав структуру целевой молекулы. Также можно воспользоваться правилами ориентации в реакциях электрофильного

ароматического замещения. В кольце три сильных донорных заместителя, положения 2 и 6 (нумерация указана на схеме) активируются двумя заместителями из трёх, положение 5 – только одним из них. При этом положение 6 стерически более доступно, значит, электрофил предпочтительно будет атаковать именно туда.



Перейдём к получению промежуточного вещества **N**. Взаимодействие 2,6-бис(бензилокси)-4-метоксибензальдегида с илидом фосфора, образующимся при депротонировании (бромметил)трифенилфосфония, представляет собой реакцию Виттига. В результате образуется бромалкен, который затем превращают в терминальный алкин **N** элиминированием HBr при действии ещё одного эквивалента сильного основания. Далее полученные алкин **N** и иодид **M** вводятся в реакцию кросс-сочетания Соногаширы. Обработка полученного вещества **O** гидразин-гидратом приводит к деацилированию, что позволяет получить соединение **P**. Следующая стадия неочевидна, поэтому лучше отталкиваться от структуры конечного продукта веделолактона. На стадии **Q** $\rightarrow$ **R** явно происходит удаление защитных бензильных групп в результате гидрогенолиза. Кумариновая система, судя по всему, замыкается в кислой среде на последней стадии синтеза, поскольку необходимая для этого гидроксильная группа ранее была бензилирована. Значит, стадия **P** $\rightarrow$ **Q** представляет собой палладий-катализируемое аннелирование *орто*-гидроксиарилацетилена, приводящее к созданию бензофурановой системы. Также на этой стадии происходит метоксикарбонилирование, вводящее в состав продукта **Q** группу CO_2Me , необходимую далее для создания кумариновой системы.



Литература:

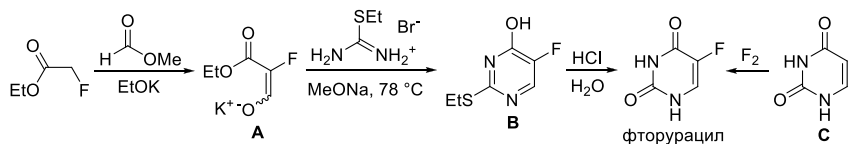
- 1) J. Daru, A. Stirling, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 8749–8755.
- 2) H. Li, H. Zhu, M. Sun, Y. Yan, K. Zhang, D. Huang, S. Wang, *Langmuir*, **2015**, 31, 8667–8671.
- 3) T. Ando, M. Nagumo, M. Ninomiya, K. Tanaka, R. J. Linhardt, M. Koketsu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, 28, 2422–2425.
- 4) F. Bohlmann, H. Franke, *Chem. Ber.*, **1971**, 104, 3229–3233.
- 5) J. Magolan, M. J. Coster, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 5083–5086.
- 6) C. C. Li, Z. X. Xie, Y. D. Zhang, J. H. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8500–8504.

Система оценивания:

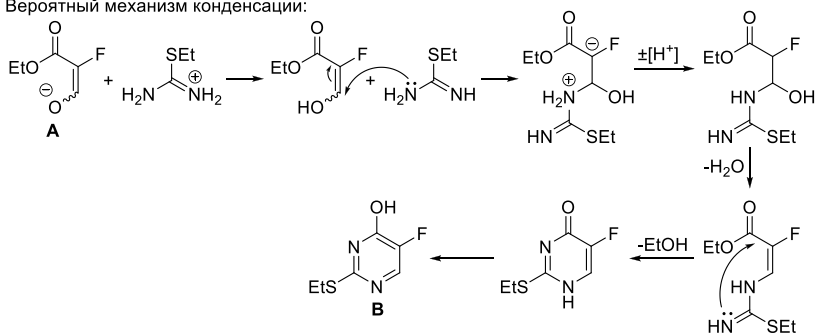
1.	Структурные формулы A , B и X – по 1 баллу	3 балла
2.	Структурные формулы C–K и Y – по 1 баллу За ошибки в стереохимии или её отсутствие – штраф 0.25 балла	10 баллов
3.	Структурные формулы L–R – по 1 баллу	7 баллов
	ИТОГО:	20 баллов

Решение задачи 11-4

1. На первой стадии происходит конденсация Кляйзена этилового эфира фторуксусной кислоты с метилформиатом с образованием енолята **A**. В условии прямо дано указание на ионное строение **A**, то есть нейтрализацию енолята в ходе синтеза не проводят. Енолят **A** затем конденсируется с S-этилизотиомочевинной с образованием 5-фтор-2-(этилтио)пиримидин-4-ола **B**. Вероятный механизм реакции включает в себя последовательную нуклеофильную атаку енолята атомами азота S-этилизотиомочевины и представлен на схеме ниже. В результате гидролиза **B** водным раствором соляной кислоты образуется фторурацил, который также может быть получен прямым фторированием урацила **C**. Фторурацил преимущественно существует в форме лактамного таутомера, в сторону которого смещается равновесие в лактам-лактимной таутомерии, как и в случае других природных азотистых оснований. Механизм гидролиза **B** аналогичен гидролизу производных карбоновых кислот, например, тиоэфиров.

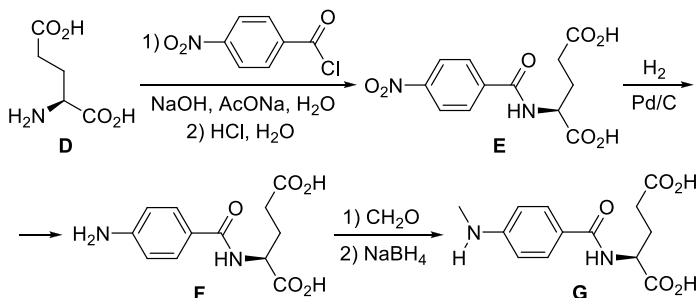


Вероятный механизм конденсации:

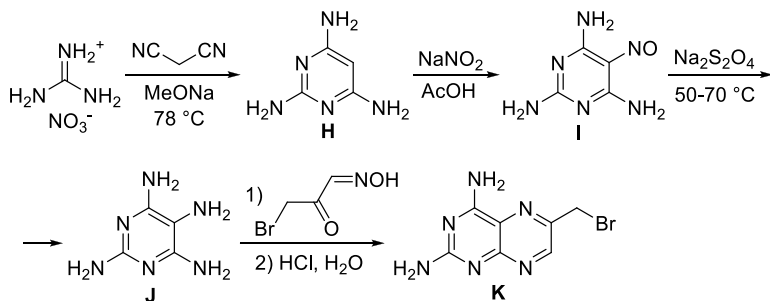


2. Рассмотрим верхнюю часть схемы. В структуре метотрексата явно просматривается фрагмент, соответствующий используемому на первой стадии 4-нитробензоилхлориду. Амидной связью к нему присоединён фрагмент глутаминовой кислоты. Следовательно, соединение **D** – это глутаминовая кислота, которая при взаимодействии с 4-нитробензоилхлоридом даёт амид **E**, нитрогруппа которого затем восстанавливается водородом на палладии до

аминогруппы. Полученный продукт **F** вступает в реакцию восстановительного аминирования с формальдегидом, что фактически соответствует монометилированию атома азота.

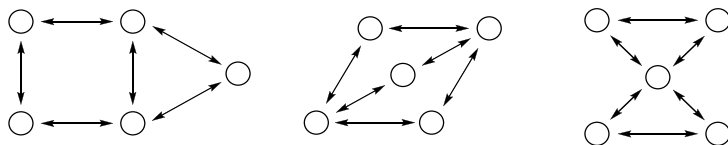


Нижняя часть схемы начинается с взаимодействия нитрата гуанидиния с динитрилом малоновой кислоты в присутствии метилата натрия. Логично предположить нуклеофильное присоединение двух аминогрупп гуанидина к цианогруппам, что даёт 2,4,6-триаминопиримидин **H**. При его нитрозировании нитритом натрия в кислой среде происходит образование соединения **I**, в котором далее нитрозогруппа восстанавливается до аминогруппы при действии дитионита натрия. При добавлении к **J** оксима 3-бром-2-оксопропаналя происходит конденсация двух аминогрупп с кето- и оксимной группами. Таким образом, получается соединение **K**, бициклический структурный фрагмент которого присутствует в метотрексате. Взаимодействие **G** с **K** даёт требуемый антиметаболит метотрексат в результате нуклеофильного замещения атома брома в **K**.

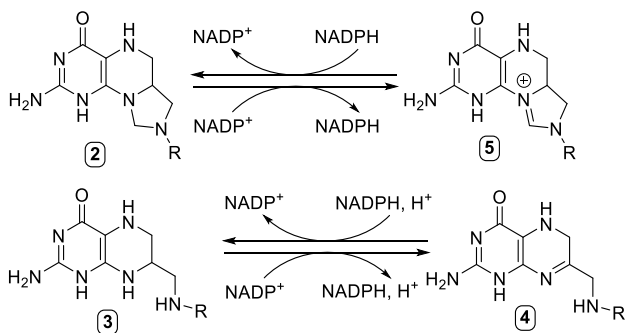


3. Существует несколько подходов к решению этой части задачи, поэтому принимаются любые логически обоснованные варианты.

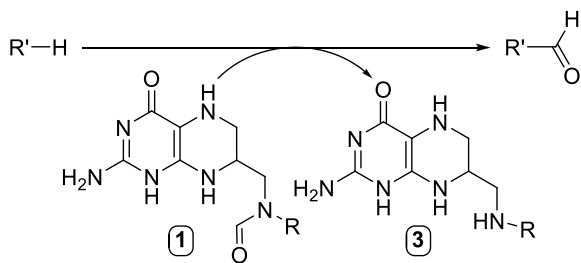
Изобразим бициклические метаболические схемы из 5 веществ. Таких вариантов можно придумать только три:



Для определения верной схемы проанализируем реакции, описанные в условии. Реакции с участием $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ – это окислительно-восстановительные превращения. Из структуры метаболитов фолата логично предположить, что окислительно-восстановительными реакциями связаны пары **2-5** и **3-4**. Однако ничего нельзя сказать про направление этих реакций, поэтому предварительно запишем их взаимопревращения как обратимые, **2** $\leftrightarrow$ **5** и **3** $\leftrightarrow$ **4**.



Очевидно, что в реакции формилирования источником формильной группы будет метаболит **1**. В ходе реакции изменение субстрата формально описывается присоединением двух атомов – углерода и кислорода. Тогда метаболит **1** должен их лишиться и превратиться в метаболит **3**. Схема реакции:



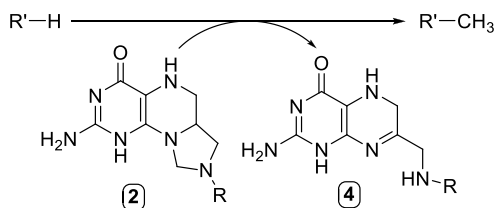
Поскольку из условия известно, что формилирование является одной из конечных целей процесса, то можно утверждать, что реакция направлена в сторону образования **3**. (**1** → **3**)

Анализ реакции синтеза метилирующего метаболита фолата (обозначим его М-II) позволяет установить количество присоединяемых атомов:



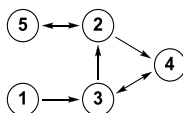
Значит, метаболиты М-I и М-II должны отличаться только на 1 атом углерода. Среди метаболитов **1–5** лишь в паре **2-3** брутто-формулы различаются только 1 углеродом. Следовательно, **2** – метилирующий метаболит (М-II), образующийся из **3** (М-I). Направление реакции в условиях клетки смещено в сторону образования **2**, поскольку углеродные фрагменты постоянно расходуются в синтетических целях. (**3** → **2**)

Для того чтобы записать реакцию метилирования, определим образующийся в этом процессе метаболит. Поскольку процесс метилирования предполагает вставку в субстрат атома углерода и двух атомов водорода, то метаболиты будут различаться на CH_2 фрагмент. Только пара **2-4** соответствует этому условию. Запишем реакцию метилирования:



Направление реакции определяется как **2** → **4** аналогично процессу формилирования.

Образование **1** может произойти из **5** путём гидролиза иминиевой соли. С другой стороны, это можно строго доказать, проанализировав уже имеющиеся реакции. Объединяя все уже установленные выше реакции, формируется следующая схема:



The diagram illustrates the glyoxylate shunt (glyoxalate bypass) in the C₃ cycle. It shows the conversion of isocitrate (5) to malate (1) and glyoxylate (3). Malate (1) is then converted to succinate (4) and malate (3). The diagram includes intermediates like dN₁MP and dN₂MP, and is labeled with 'Фототруауш' and 'Мемомрекам'.

The reaction scheme illustrates the conversion of dN₁MP to dN₂MP. dN₁MP, a deoxyribose nucleotide with a pyrimidine base, reacts with intermediate 2 (a purine derivative with an N-alkyl group R). This reaction proceeds through intermediate 4 (a purine derivative with an N-alkyl group R and a 2-amino group) to yield dN₂MP, which is a deoxyribose nucleotide with a purine base. The reaction is catalyzed by the enzyme dNMPase.

80

метилирования, в то время как формилирование только ускорится, поскольку теперь метаболит **2** будет расходоваться только в реакции $2 \rightarrow 5$.

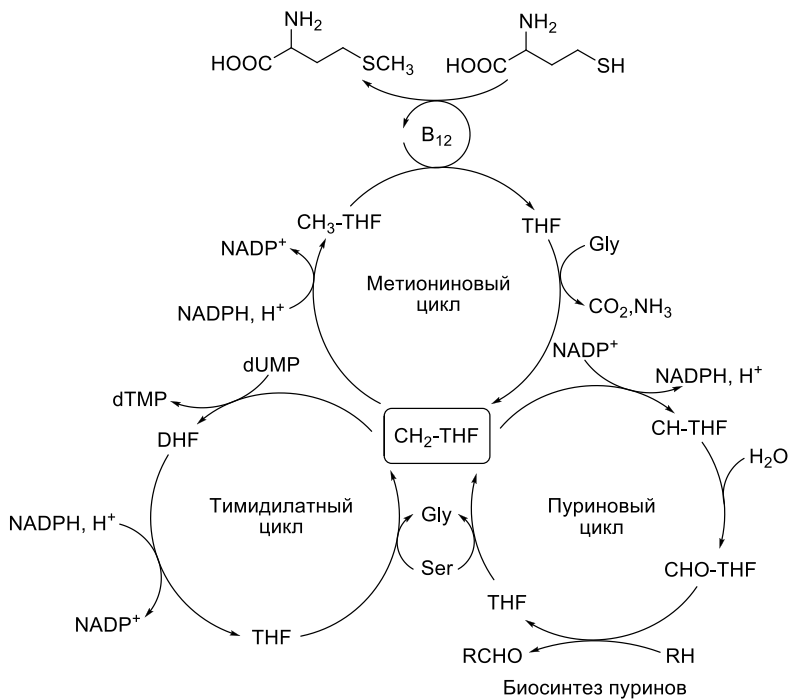
б) под действием метотрексата произойдёт постепенная остановка обоих процессов, поскольку метаболит **2** будет по-прежнему расходоваться в двух направлениях, образуя метаболиты **4** и **5** (два разных цикла). Однако под действием метотрексата будет нарушена реакция $4 \rightarrow 3$, а значит и регенерация необходимого для функционирования обоих циклов метаболита **3**. В силу того, что количество фолиевой кислоты в клетке крайне ограничено, то рано или поздно она вся превратится в соединение **4**, что приведёт к полной остановке циклов.

Дополнительная информация:

*Названия описанных в задаче метаболитов: **1** – формилтетрагидрофолат (CHO-THF), **2** – метилентетрагидрофолат (CH₂-THF), **3** – тетрагидрофолат (THF), **4** – дигидрофолат (DHF), **5** – метенилтетрагидрофолат (CH-THF).*

Фолиевая кислота – универсальный переносчик одноуглеродных фрагментов с промежуточной степенью окисления углерода (от -3 в CH₃ до $+1$ в CHO). Пути метаболизма производных фолиевой кислоты намного шире, чем те, что описаны в задаче. Например, существует фолатный путь B₁₂-зависимой регенерации метионина из гомоцистеина, который образуется в реакциях метилирования субстратов S-аденозилметионином. В таком процессе CH₂-THF восстанавливается NADPH до метилтетрагидрофолата CH₃-THF и передаёт метильную группу через витамин B₁₂ на гомоцистеин. Также известны и альтернативные источники углерода – например, глициллаза, расщепляющая молекулу глицина с помощью THF.

Схема, суммирующая информацию по метаболизму фолатов:



Литература:

- 1) R. S. Vardanyan, V. J. Hruby, *Synthesis of Essential Drugs*, **2006**, 389–418.
- 2) R. Duschinsky, E. Plevin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 4559–4560.
- 3) L. Chang, S.-Y. Lee, P. Leonczak, J. Rozenski, S. De Jonghe, T. Hanck, C. E. Müller, P. Herdewijn, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 10080–10100.
- 4) S. Taghavi-Moghadam, W. Pfeleiderer, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6835–6836.
- 5) B. Shane, *Food Nutr. Bull.*, **2008**, 29, S5–S16.

Система оценивания:

1.	Структурные формулы А–С – по 0.75 балла	2.25 балла
2.	Структурные формулы D–K – по 0.75 балла Название аминокислоты D – 0.25 балла	6.25 балла
3.	Три возможные метаболические схемы – по 0.5 балла (если приведено более трёх схем, то минус 0.5 балла за каждую лишнюю схему) Реакции с участием NADP – по 1 баллу Реакции метилирования и формилирования – по 1 баллу Верная схема метаболизма фолиевой кислоты – 3 балла <i>не все направления протекания реакций указаны верно - минус 1 балл</i> <i>не все реагенты/продукты указаны - минус 1 балл</i> Структурные формулы dN ₁ MP и dN ₂ MP – по 0.5 балла	9.5 баллов
4.	Верный ответ на вопрос – по 1 баллу за пункт (без объяснения – 0 баллов)	2 балла
ИТОГО:		20 баллов

Решение задачи 11-5

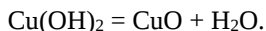
1. а) $n(\text{Cu}) : n(\text{S}) = (56.20/63.55) : (7.09/32.06) = 4 : 1.$

$$M(\text{X}) = 4 \cdot 63.55 / 0.5620 = 452.31 \text{ г/моль},$$

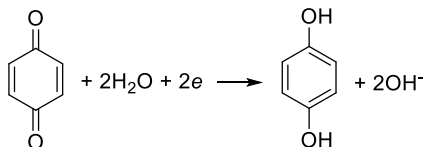
что соответствует основному сульфату $\text{Cu}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6$ (вещество X).

Y – $\text{Cu}(\text{OH})_2$, Z – CuO .

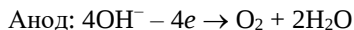
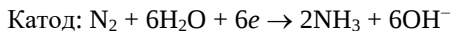
б)



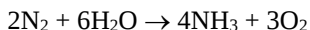
в) При электроосаждении восстанавливается не Cu^{2+} , а *n*-бензохинон, при этом среда становится слабощелочной, что способствует образованию основного сульфата:



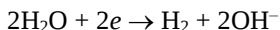
2.



Суммарное уравнение:



Конкурирующая полуреакция на катоде с образованием газа – восстановление воды:

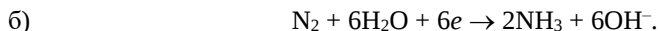


3. а) Молярная доля азота $\chi(\text{N}_2) = P(\text{N}_2) / K_{\Gamma} = 0.78 \cdot 101325 / 8.8 \cdot 10^9 = 9.0 \cdot 10^{-6}$.

В одном литре воды:

$$\nu(\text{H}_2\text{O}) = 1000/18 = 55.6 \text{ моль}, \nu(\text{N}_2) = 9.0 \cdot 10^{-6} \cdot 55.6 = 5.0 \cdot 10^{-4} \text{ моль}.$$

$$C(\text{N}_2) = 5.0 \cdot 10^{-4} \text{ М}.$$



$$E - E^{\circ} = \frac{0.0591}{6} \cdot \lg C(\text{N}_2) = \frac{0.0591}{6} \cdot \lg 0.0005 = -0.033 \text{ В}.$$

Потенциал в насыщенном растворе меньше стандартного на 0.033 В.

Засчитывалось также решение, в котором учитывается $[\text{OH}^-] = 0.1 \text{ М}$ (рН = 13). В этом случае уравнение Нернста имеет вид

$$E - E^{\circ} = \frac{0.0591}{6} \cdot \lg \frac{C(\text{N}_2)}{[\text{OH}^-]^6} = \frac{0.0591}{6} \cdot \lg \frac{0.0005}{0.1^6} = +0.027 \text{ В}.$$

4. Пусть интенсивность солнечного света равна I_0 . При вертикальном падении весь свет достигает поверхности. Если свет такой же интенсивности падает под углом θ к вертикали, интенсивность света, достигшего поверхности, равна $I_0 \cos \theta$. По условию, $\cos \theta = 1/1.5$, откуда $\theta = 48.2^\circ$.

5. При синтезе одной молекулы аммиака из азота расходуются 3 электрона.

а)
$$\nu(\text{NH}_3) = 18.4 \cdot 10^{-6} / 17 = 1.08 \cdot 10^{-6} \text{ моль},$$

$$\nu(h\nu) = 3 \nu(\text{NH}_3) / \varphi = 3 \cdot 1.08 \cdot 10^{-6} / 1.8 \cdot 10^{-3} = 1.8 \cdot 10^{-3} \text{ моль}$$

$$E_{\text{м}} = \frac{hcN_{\text{А}}}{\lambda} = \frac{(6.626 \cdot 10^{-34}) \cdot (3.00 \cdot 10^8) \cdot (6.02 \cdot 10^{23})}{(500 \cdot 10^{-9})} = 239330 \text{ Дж/моль}$$

$$t = \frac{E}{W} = \frac{\nu(h\nu)E_{\text{м}}}{W} = \frac{(1.8 \cdot 10^{-3}) \cdot 239330}{120 \cdot 10^{-3}} = 3590 \text{ с} \approx 1 \text{ ч}$$

б)
$$\nu(e) = 3 \nu(\text{NH}_3) / \eta = 3 \cdot 1.08 \cdot 10^{-6} / 0.2 = 1.62 \cdot 10^{-5} \text{ моль}$$

$$I = \frac{\nu(e)F}{t} = \frac{(1.62 \cdot 10^{-5}) \cdot 96500}{3600} = 4.3 \cdot 10^{-4} \text{ А} = 0.43 \text{ мА}$$

6. Необходимо: 1) медленная диссоциация, $k_2 \ll k_3$ и констант скорости последующих стадий; 2) Степень заполнения поверхности азотом должна быть

прямо пропорциональна концентрации – это имеет место при низкой концентрации, когда степень заполнения поверхности мала. При условии 1) диссоциация на поверхности является лимитирующей стадией, и ее скорость определяет скорость всего процесса в целом. А условие 2) гарантирует пропорциональность скорости концентрации азота в растворе.

$$r = r_2 = k_2 \theta(\text{N}_2) = k_2 K_{\Gamma} C(\text{N}_2) \sim C(\text{N}_2)$$

Система оценивания:

1.	а) Формула X – 1 балл (без расчета – 0 баллов), формулы Y и Z – по 0.5 балла. б) Два уравнения реакций – по 0.5 балла в) Роль бензохинона качественно – 0.5 балла, полуреакция – 0.5 балла (полуреакция с H^+ засчитывается).	а) 2 балла б) 1 балл в) 1 балл Всего – 4 балла
2.	4 уравнения – по 0.5 балла (полуреакции восстановления азота и воды в кислой среде – 0 баллов)	2 балла
3.	а) Молярная доля – 0.5 балла Молярная концентрация – 0.5 балла. (За расчет с давлением 1 атм вместо 0.78 атм – 50%, т.е. не более 0.5 балла из 1) б) Качественный ответ с обоснованием – 1 балл (без обоснования – 0 баллов) Правильный расчет – 1 балл. (Правильный расчет без качественного ответа больше/меньше – только 1 балл)	а) 1 балл б) 2 балла Всего – 3 балла
4.	Формула с косинусом – 0.5 балла Расчет – 0.5 балла	1 балл
5.	а) Моли аммиака – 1 балл Моли квантов света – 1 балл (без учета 3 электронов – 0.5 балла) Энергия моля квантов света – 1 балл Время – 1 балл б) Моли электронов – 1 балл (без учета 3 электронов – 0.5 балла) Сила тока – 1 балл	а) 4 балла б) 2 балла Всего – 6 баллов
6.	Идея о медленной диссоциации – 2 балла Идея о линейности степени заполнения от концентрации при низкой концентрации – 2 балла <i>Любое другое разумное обоснование с выкладками – 4 балла</i> <i>Голословные утверждения, не подтвержденные выкладками – 0 баллов</i>	4 балла
ИТОГО:		20 баллов