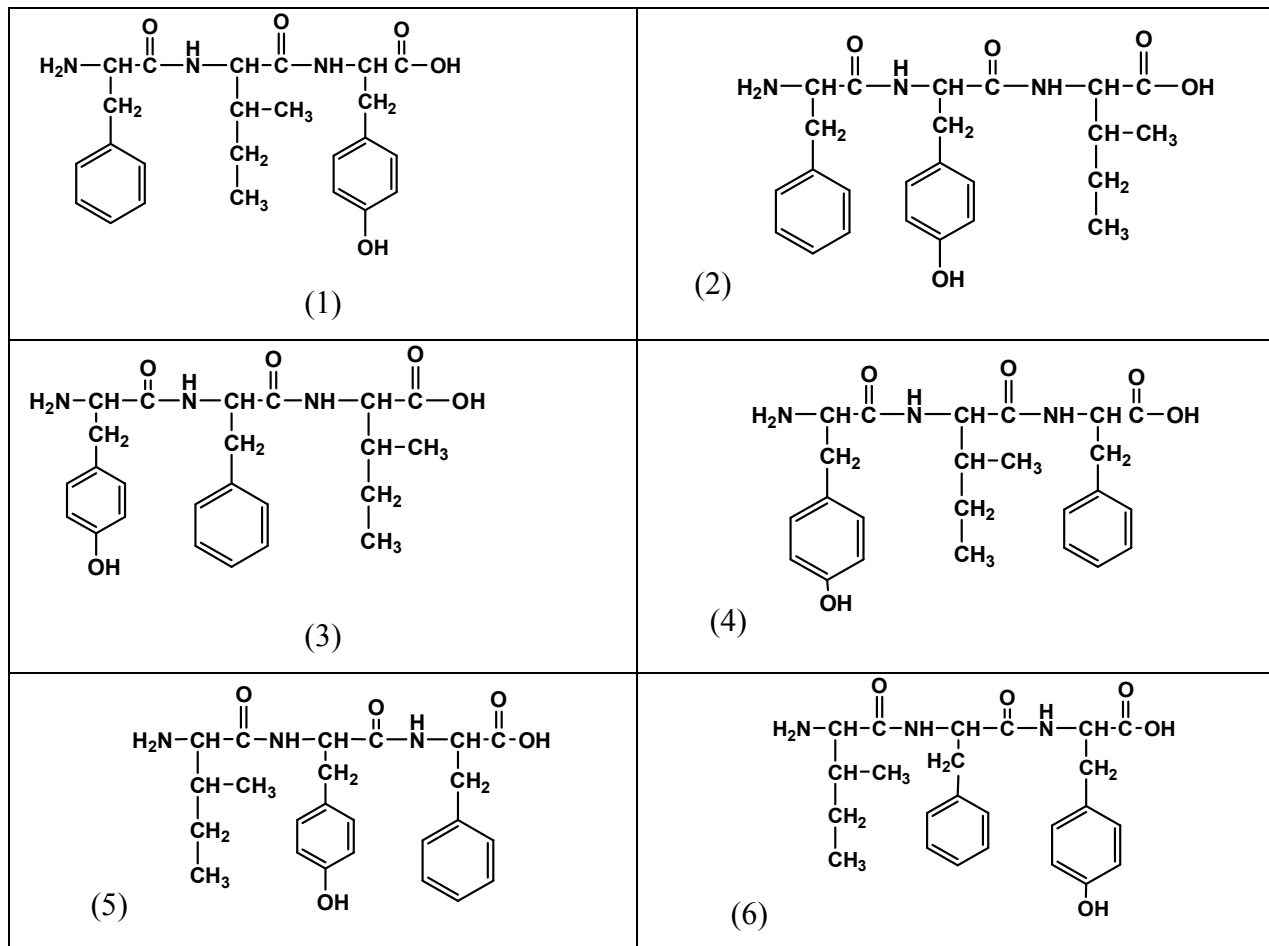


ХИМИЯ И ЖИЗНЬ

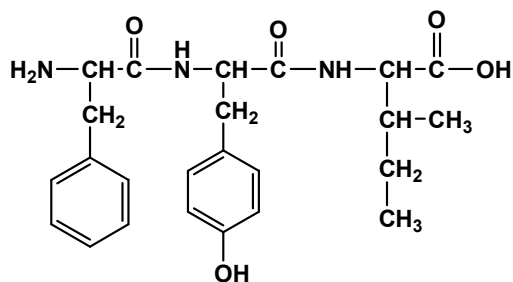
Задача 1 (авторы Бачева А.В., Мажуга А.Г.)

1. Будет получена смесь трипептидов:



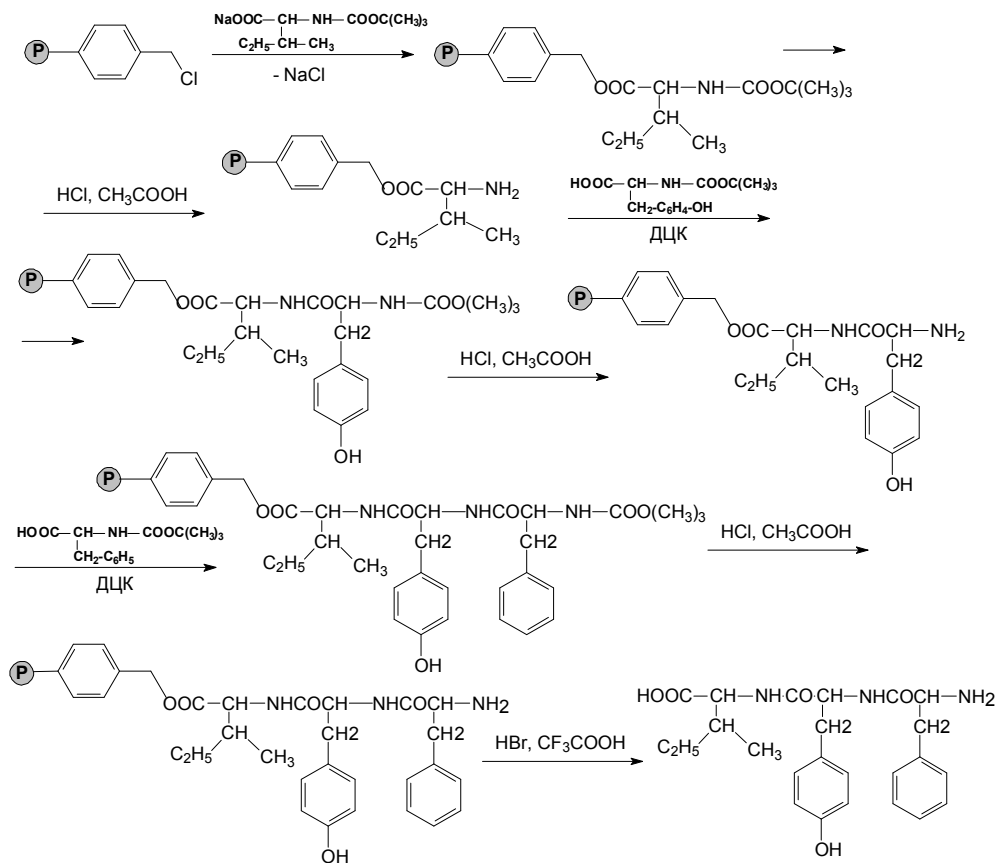
При нейтральных значениях рН, то есть около рН = 7, будут протонироваться аминогруппы ($-\text{NH}_2$ превращается в $-\text{NH}_3^+$) и депротонироваться карбоксильные группы ($-\text{COOH}$ превращается в $-\text{COO}^-$), и получается заряженный трипептид общей формулы $\text{H}_3\text{N}^+-\text{CHR}_1-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}_3-\text{COO}^-$ с ионизированными амино- и карбоксильной группами.

2. Поскольку, как указано в задании, отщепление происходит последовательно с N-конца, то сначала в цепи стоял фенилаланин, затем тирозин, и последний – изолейцин. Следовательно, был проанализирован трипептид следующего состава:

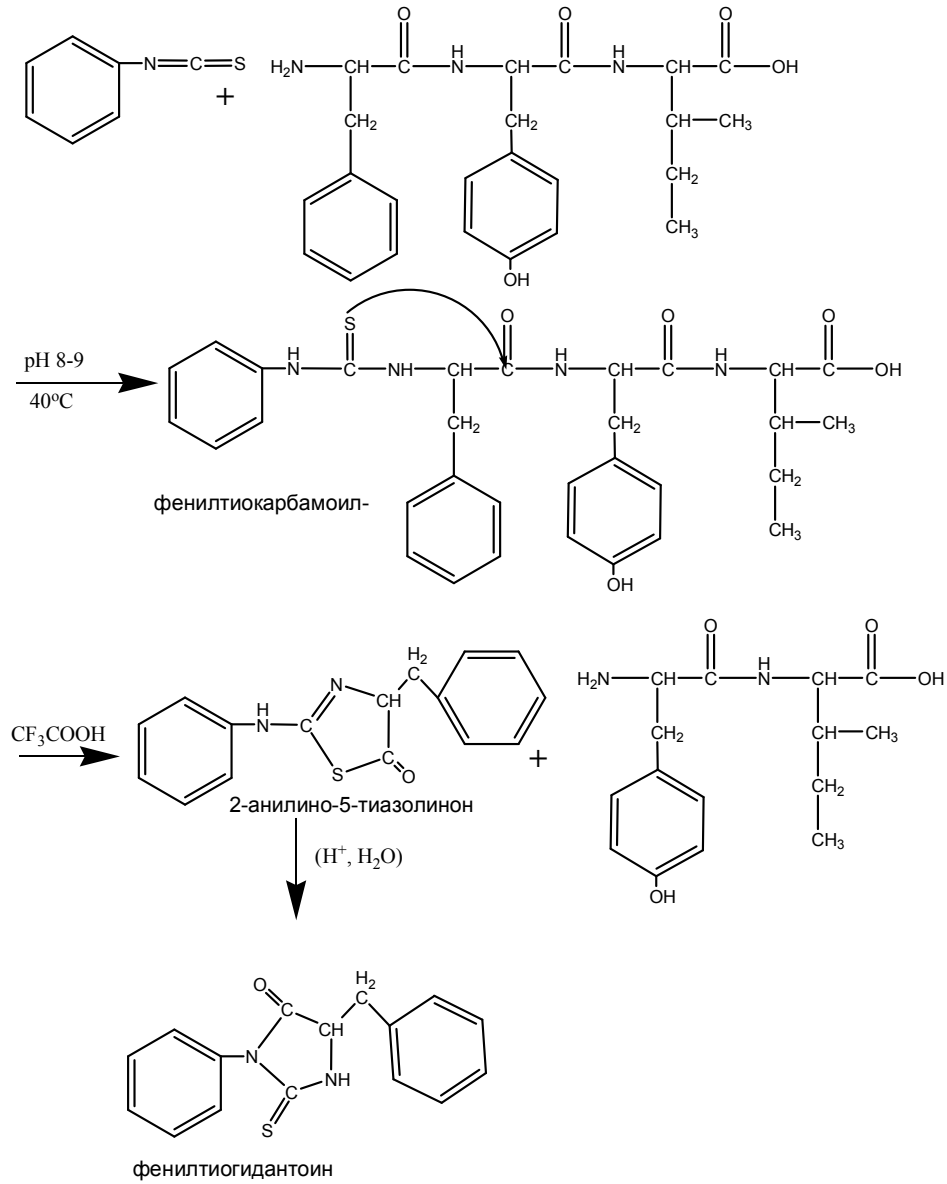


Фенилаланилтирозилизололейцин, или, записывая аминокислоты трехбуквенным кодом, Phe-Tyr-Ile.

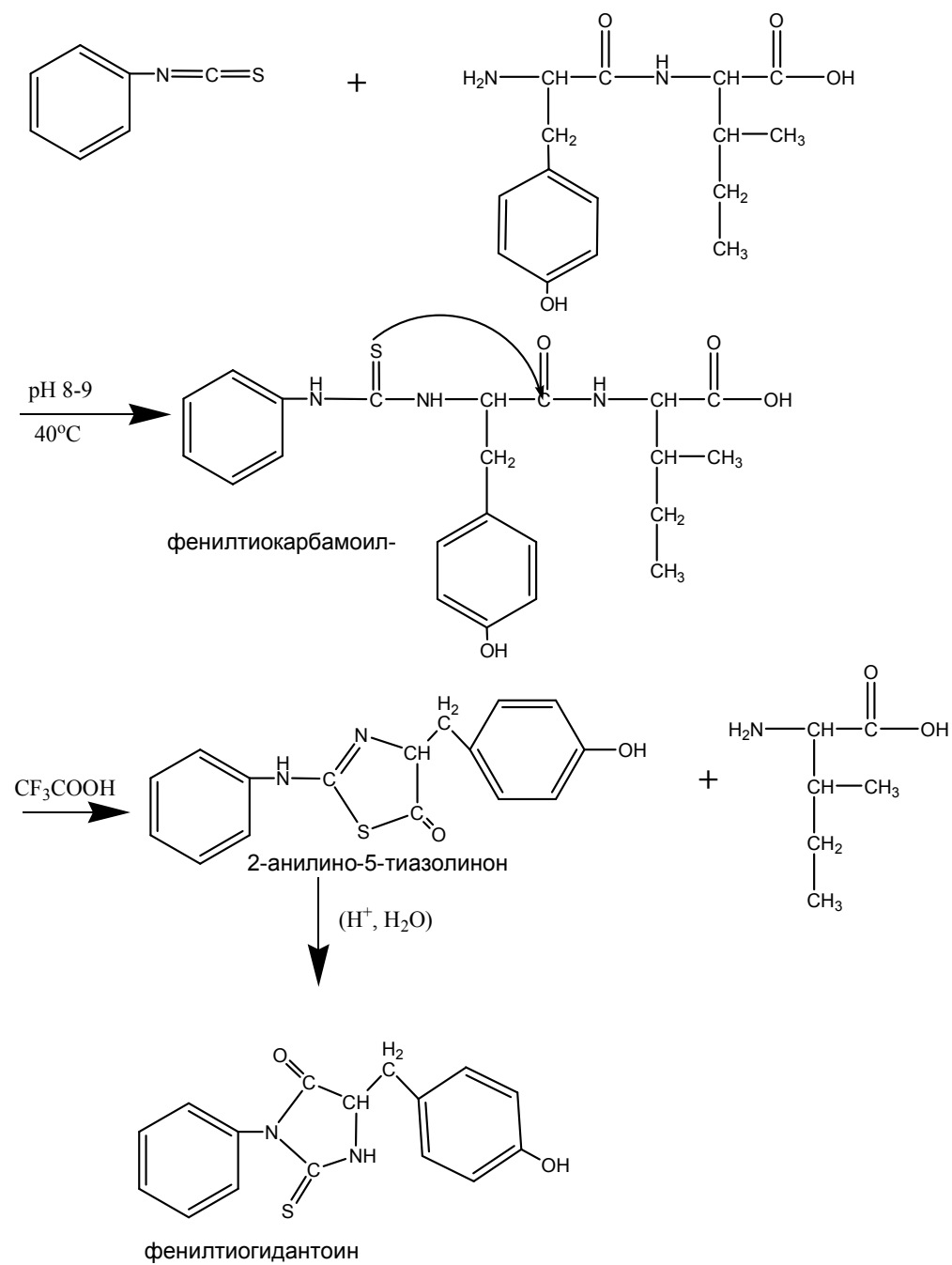
3. Чтобы синтезировать трипептид методом Меррифилда, нужно осуществить следующие превращения:



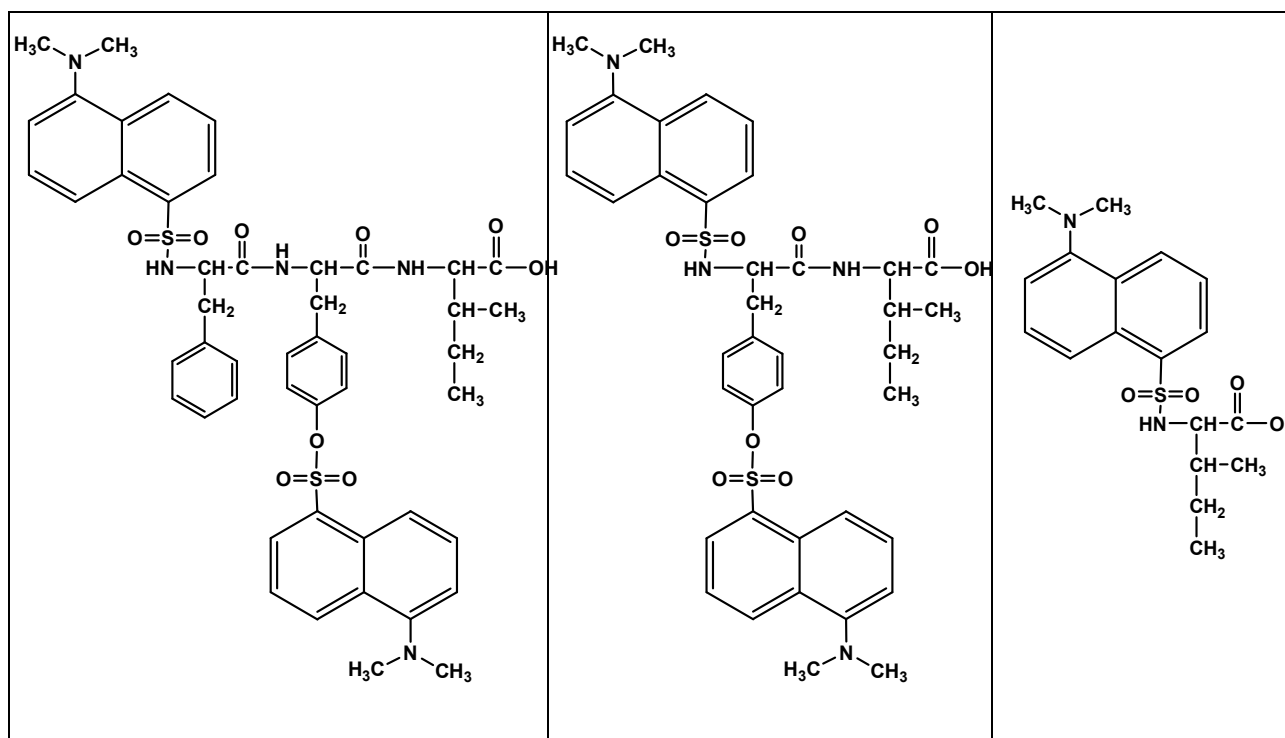
4. На стадии отщепления первой аминокислоты протекали следующие реакции:



Аналогично, на стадии отщепления второй аминокислоты:



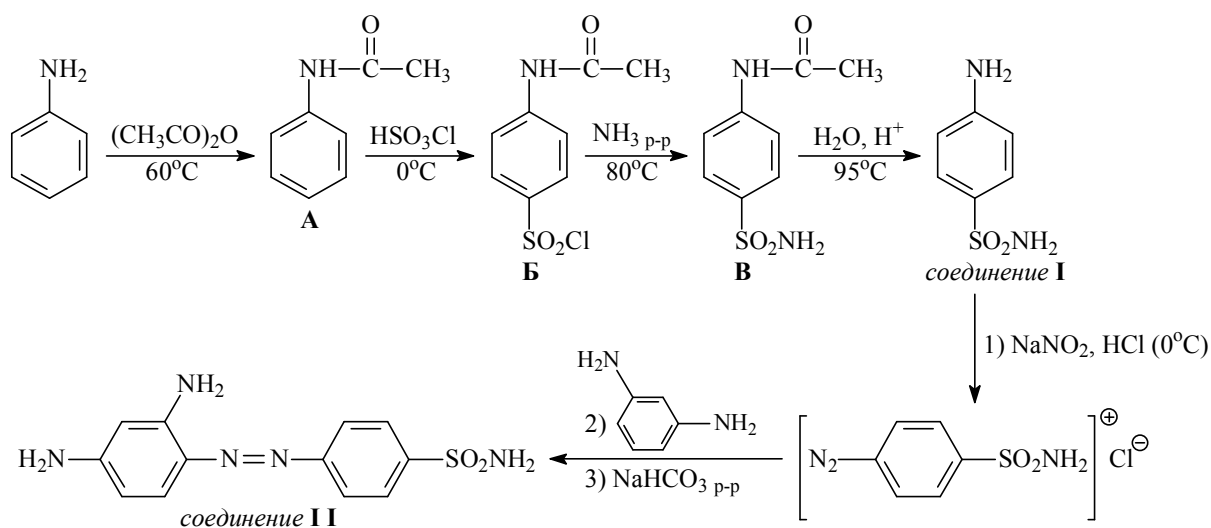
5. После дансирования исходного трипептида и продуктов его деградации по Эдману были получены следующие вещества:

**Система оценивания**

1. По 1 б. за каждый трипептид, и 2 б. за заряженные группы. 8 б.
 2. 2 б. за правильную последовательность аминокислот в пептиде. 2 б.
 3. 3 б. за правильно выбранные производные аминокислот и 2 б. за правильную последовательность аминокислот в полученном пептиде..... 5 б.
 4. По 2 б. за правильно изображенные фенилтиокарбамоильное производное, производное 2-анилино-5-тиазолинона и тиогидантоин..... 6 б.
 5. 3 б. за правильное дансильирование аминогруппы и 1 б. за дансильирование гидроксигруппы тирозина. 4 б.
- Всего 25 б.

Задача 2 (авторы Ильин М.А., Конев В.Н.)

1. При взаимодействии анилина с уксусным ангидридом образуется амид **A** (ацетанилид), дальнейшее сульфохлорирование ароматической системы которого проводят с помощью хлорсульфоновой кислоты (HSO_3Cl). Группа CH_3CONH является *орто-пара*-ориентантом, однако вследствие объемных затруднений образования *орто*-изомера, получается лишь *пара*-сульфохлорпроизводное **B** (ацетилсульфанилхлорид). Кипячение **B** с раствором аммиака приводит к образованию ацетилсульфаниламида (соединение **B**), который после гидролиза превращается в сульфаниламид (амид сульфаниловой кислоты, вещество **I**). При взаимодействии амина (в данном случае – амида сульфаминовой кислоты) с азотистой кислотой ($\text{NaNO}_2 + \text{HCl}$) происходит реакция диазотирования и образуется соль диазония. Полученная соль диазония является диазосоставляющей, а фенилендиамин – азосоставляющей в последующей реакции азосочетания, в результате чего образуется соединение **II**.

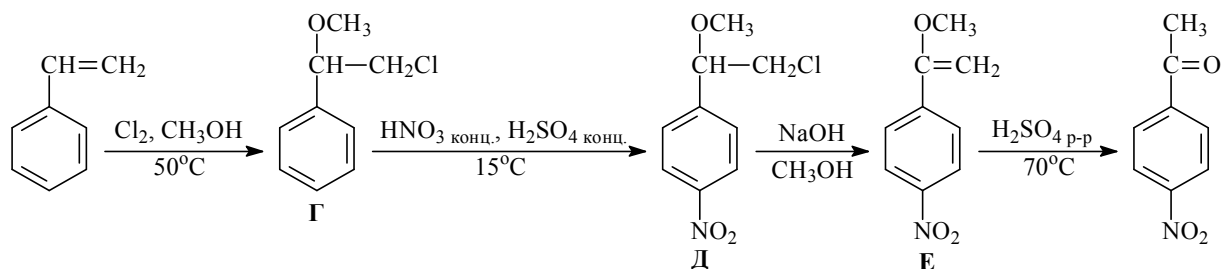


2. Соединение I сейчас нам более известно под названием "стрептоцид" (а точнее "белый стрептоцид"), соединение II, вследствие своей красной окраски, получил название "красный стрептоцид".

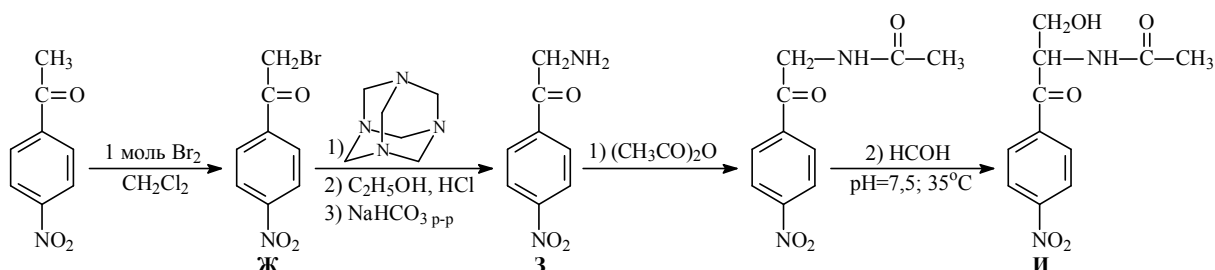
3. Стрептоцид является родоначальником класса сульфаниламидных антибиотиков. Механизм действия сульфаниламидных препаратов связан с ингибированием процессов синтеза дигидрофолиевой кислоты – важного фактора роста микроорганизмов. В этих процессах патогенные для человека бактерии используют в качестве строительного блока природный метаболит – *para*-аминобензойную кислоту. Пользуясь структурным сходством с *para*-аминобензойной кислотой, сульфаниламиды конкурентно включаются в процесс синтеза ложной дигидрофолиевой кислоты, которая оказывается неспособной выполнять свои жизненные функции и губительна для микроорганизмов.

4. На первой стадии в приведенной схеме стирол взаимодействует с хлором (в присутствии метанола) – логично предположить, что при этом протекает реакция электрофильного присоединения хлора по двойной связи винильной группы. Однако, обратим внимание, что продукт Д содержит 9 атомов углерода (молекулярная формула $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$), а исходный стирол (C_8H_8) – лишь 8. Поскольку на второй стадии описанной схемы в качестве реагентов используется нитрующая смесь – смесь концентрированных азотной и серной кислот, и "лишнему" атому углерода взяться неоткуда (нет реагентов, содержащих углерод), следовательно, на первой стадии метанол участвует не только в качестве растворителя. Вторая стадия – реакция нитрования в ароматическое кольцо – приводит к образованию нитропроизводного Д ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClO}(\text{NO}_2)$). Таким образом, учитывая, что при нитровании отщепляется атом водорода, на первой стадии помимо хлора произошло присоединение по двойной связи группы $-\text{OCH}_3$. "Боковой"

заместитель в ароматическом кольце соединения **Г** в реакциях электрофильного замещения является *орто-пара*-ориентантом, однако вследствие стерических затруднений основным продуктом будет *пара*-изомер. При взаимодействии спиртового раствора щелочи с галогенпроизводным **Д** в результате протекания реакции элиминирования HCl, образуется метоксипроизводное нитростирола (соединение **Е**). Гидролиз этого метоксипроизводного в кислой среде приводит к образованию *п*-нитроацетофенона.

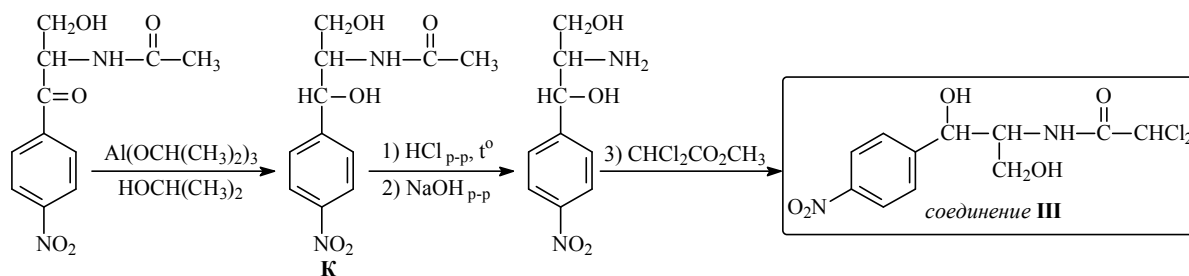


Последующее взаимодействие *п*-нитроацетофенона с бромом протекает без использования катализаторов (например, кислот Льюиса), следовательно, можно предположить, что бромирование протекает не в ароматическое кольцо, а по метильной группе в ацетильном фрагменте. Учитывая, что в реакцию вступает 1 эквивалент брома (на 1 моль *п*-нитроацетофенона требуется 1 моль брома), т.е. в молекуле *п*-нитроацетофенона один атом водорода заместился на один атом брома, молекулярная формула продукта **Ж** – C₈H₆NO₃Br. Тогда, сравнивая молекулярные формулы соединений **Ж** и **З** (C₈H₆NO₃Br и C₈H₈N₂O₃), можно заключить, что атом брома в молекуле **Ж** поменялся на аминогруппу (NH₂) в **З**. Обработка амина **З** уксусным ангидридом приводит к образованию амида (C₁₀H₁₀N₂O₄), который в результате конденсации с формальдегидом превращается в спирт **И** (C₁₁H₁₂N₂O₅).

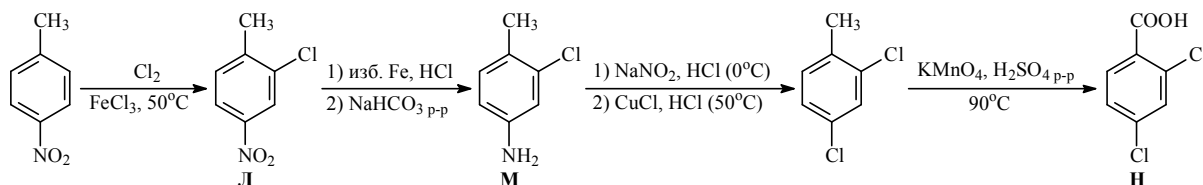


Молекулярные формулы соединений **И** и **К** отличаются только на два атома водорода. Следовательно, превращение **И** → **К** – реакция восстановления, причем, принимая во внимание, что восстановление проводилось в относительно мягких условиях, а нитрогруппа остается в неизменном виде в конечном продукте **И**, можно заключить, что восстановилась кетогруппа. Кислотный гидролиз **К** с последующей

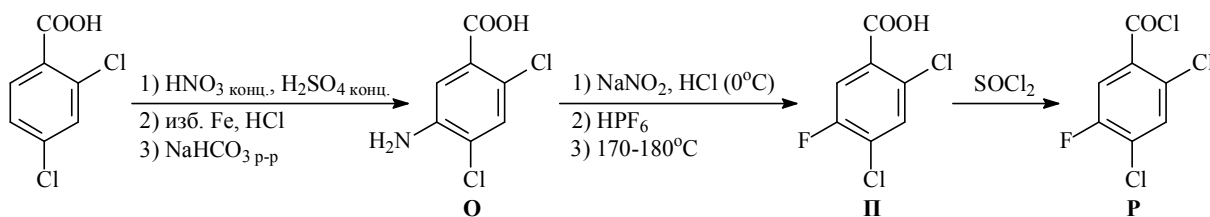
обработкой полученных продуктов раствором NaHCO_3 приводит к образованию аминок спирта, а после взаимодействия с дихлорметилацетатом – к соединению **III**.



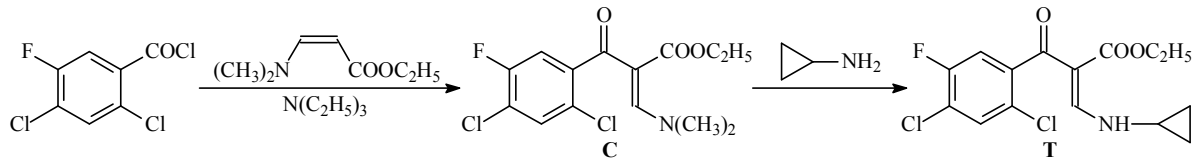
5. При хлорировании *n*-нитротолуола в присутствии кислоты Льюиса (FeCl_3) в результате согласованной ориентации в ароматическом кольце (нитрогруппа является *мета*-ориентантом, метильная группа – *орто-пара*-ориентантом) образуется 2-хлор-4-нитротолуол (соединение **Л**). Далее восстанавливают нитропроизводное **Л** и (после обработки раствором NaHCO_3) получают амин **М**. Полученный амин превращают в соль диазония (при взаимодействии с NaNO_2 и HCl при пониженной температуре), которую затем обрабатывают суспензией хлорида меди (I) в соляной кислоте. В результате этой реакции (реакции Зандмейера) диазогруппа замещается на атом хлора и образуется дихлортолуол, в котором затем окисляют метильную группу и получают дихлорбензойную кислоту **Н**.



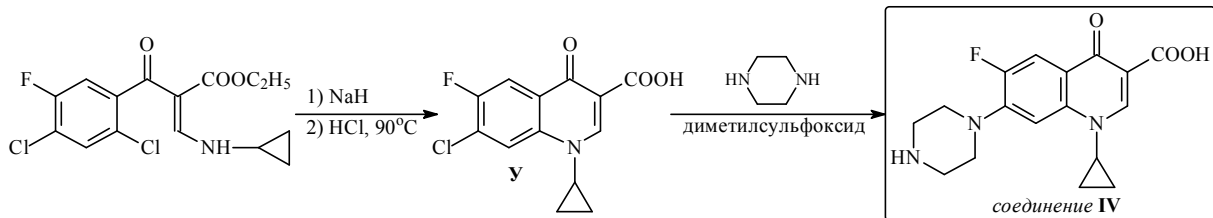
Далее полученную дихлорбензойную кислоту нитруют и восстанавливают полученное нитропроизводное до аминодихлорбензойной кислоты **О** (после обработки NaHCO_3). Последующая стадия описанной схемы представляет собой видоизменение реакции Шимана – замены диазогруппы на фтор: образовавшуюся аминодихлорбензойную кислоту **О** превращают в соль диазония, которую затем осаждают в виде малорастворимого гексафторфосфата и подвергают термическому разложению. В результате образуется дихлорфторбензойная кислота **П**, которую затем с помощью тионилхлорида превращают в соответствующий хлорангидрид **Р**.



Хлорангидрид **P** далее в присутствии основания (триэтиламина) конденсируют с диметиламиноакрилатом, который является СН-кислотой, в результате чего образуется аминovinилкетон **C**. Обратим внимание, что в молекуле ципролета содержится аминocиклопропильный остаток. Вероятно, этот остаток был введен на стадии образования **T** в результате замены диметиламинного фрагмента в соединении **C**.



В присутствии гидроксида натрия происходит внутримолекулярная циклизация циклопропиламинovinильного производного **T**, после кислотного гидролиза образующегося при этом эфира получается кислота **Y**, которая при взаимодействии с пиперазином превращается в соединение **IV**.



Система оценивания

1. Структурные формулы **A-B**, **I** и **II** – 1 б. × 5 5 б.
 2. Тривиальные названия **I** и **II** – 1 б. × 2 2 б.
 3. Класс антибиотиков – 1 балл; механизм антибактериальной активности – 1 б. 2 б.
 4. Структурные формулы **G-K** – 1 б. × 7 7 б.
 5. Структурные формулы **L-Y** – 1 б. × 9 9 б.
-*Всего 25 б.*