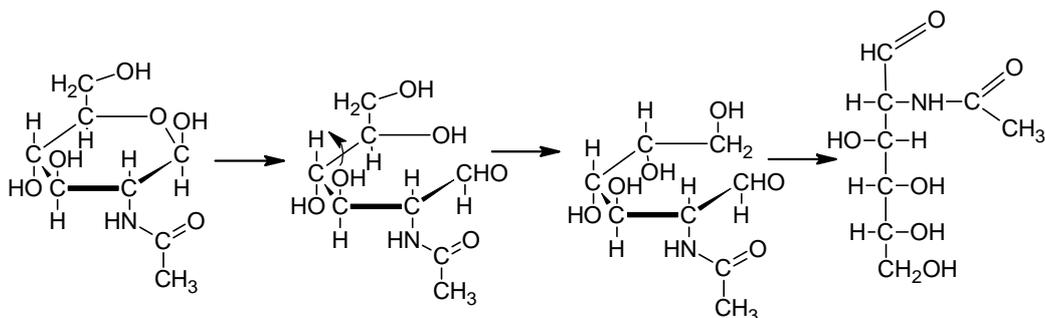


Химия и жизнь

Решение задачи 1 (А. В. Бачева)

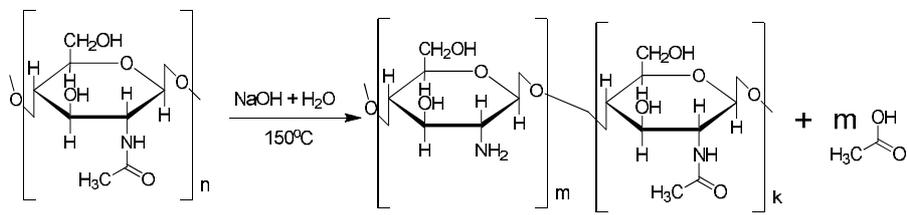
1. Исходя из того, что глюкоза – это альдогексоза, для изображения N-ацетил-D-глюкозамина в проекции Фишера надо нарисовать сверху альдегидную группу, затем вниз оставшиеся пять атомов углерода, причем у последнего углерода есть спиртовая группа. У D-изомера в проекции Фишера функциональная группа у пятого атома углерода располагается справа. Для расположения остальных групп нужно помнить, что если поменять местами два заместителя, то конфигурация меняется на противоположную, а если эту процедуру провести дважды, то конфигурация возвращается к исходной, поэтому все остальные группы располагаются однозначно:



линейная форма, проекция

Фишера

2. Как указано в условии, реакция деацетилирования протекает не полностью и часть звеньев полимера остаются ацетилированными, поэтому уравнение реакции можно записать следующим способом:



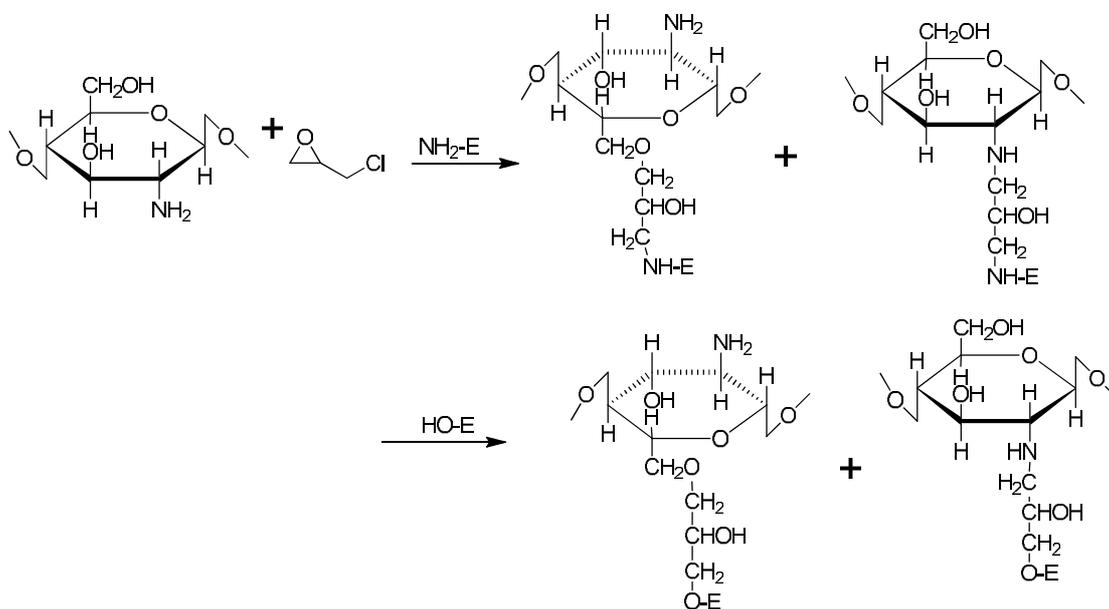
где $m + k = n$, и $m/k \approx 8 \div 9$.

Количество деацетилированных звеньев равно количеству выделившейся уксусной кислоты.

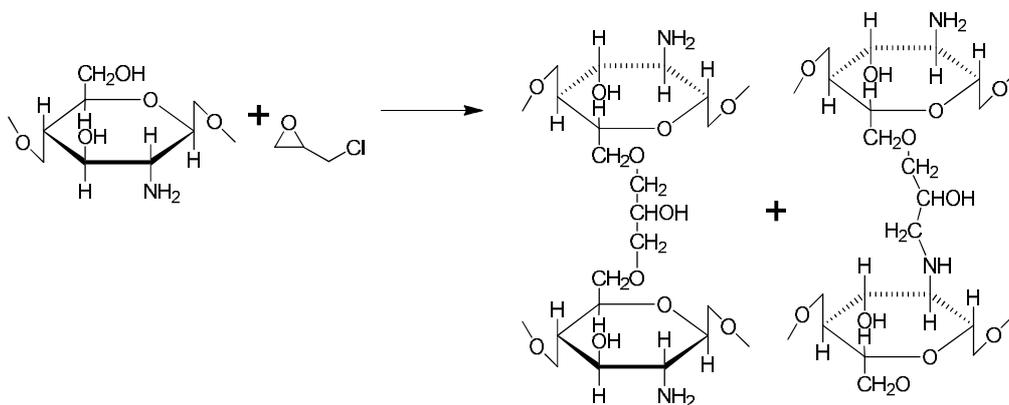
3. Из перечисленных реагентов в водных средах можно использовать три: эпихлоргидрин, дивинилсульфон и глутаровый альдегид.

Дициклогексилкарбодиимид будет плохо растворяться и быстро гидролизаться; N-гидроксисукцинимид может реагировать только с одной группой, модифицируя белок или хитозан, но не соединяя их; малоновая кислота реагировать не будет. Как у белка, так и у хитозана реагирующие группы одинаковы, – это первичные спиртовые и аминогруппы. Запишем схемы протекающих реакций:

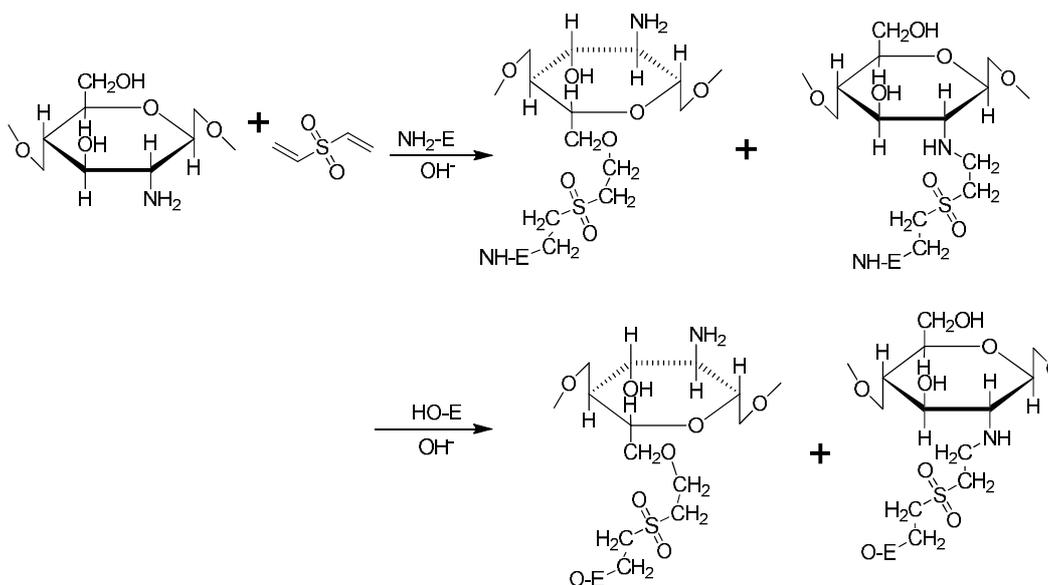
А) с эпихлоргидрином, целевая реакция будет давать четыре возможных продукта, из которых наиболее вероятно образование связи через гидроксильные группы.



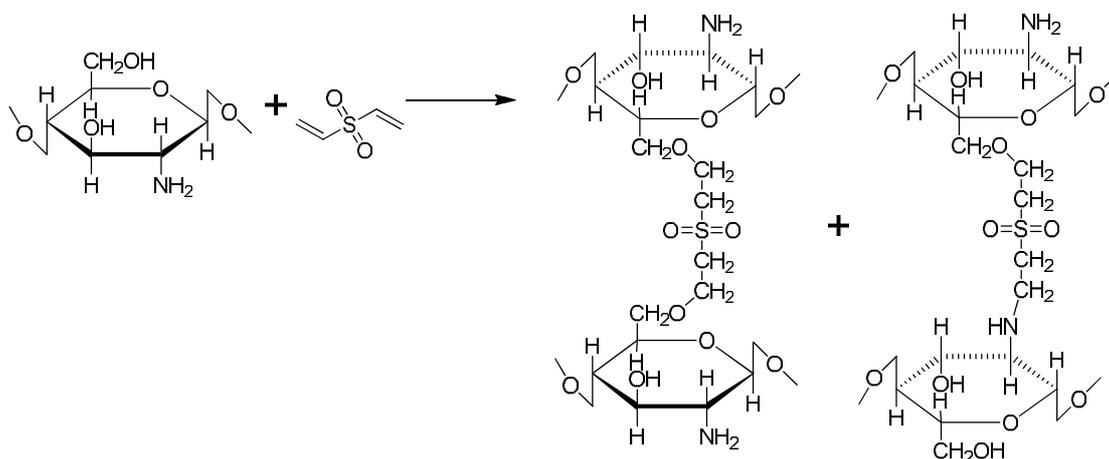
Побочная реакция – поперечная сшивка полимерных цепей.



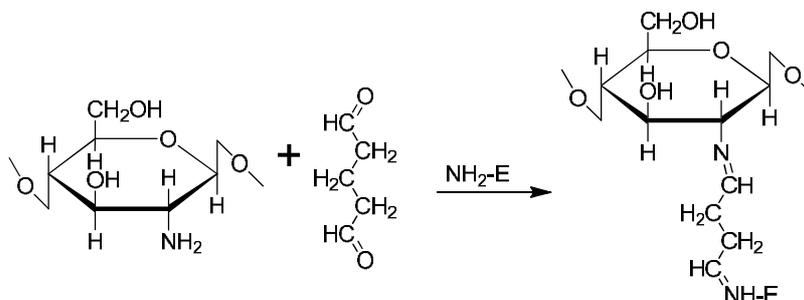
Б) Реакция с дивинилсульфоном будет протекать аналогичным образом, давая четыре варианта целевых продуктов:



Побочная реакция хитозана с дивинилсульфоном также приводит к поперечной сшивке полисахаридных цепей:



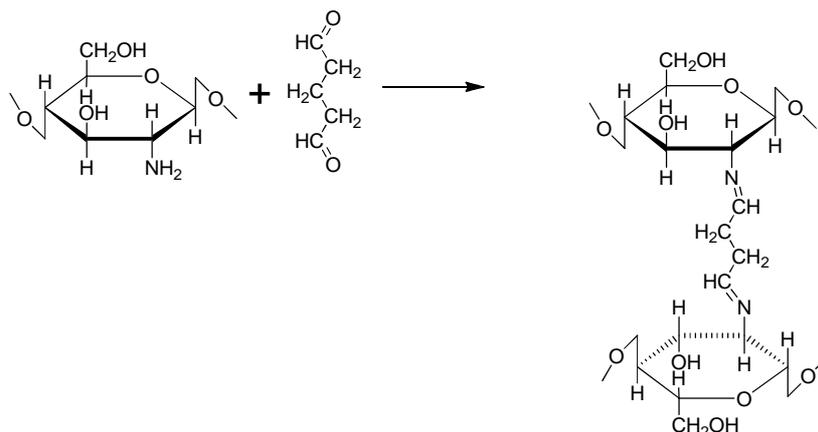
В) реакции с глутаровым альдегидом протекают в основном по аминогруппе, поскольку по условию реакции проводятся в нейтральных или почти нейтральных средах, а для протекания реакции по гидроксильной группе нужна кислая среда:



Образующееся основание Шиффа неустойчиво в водных средах, для получения более устойчивого соединения обычно используют восстановление

альдиминной связи боргидридом натрия.

Побочная реакция приводит к сшивке соседних нитей хитозана



4. Для расчета нагрузки необходимо выполнить следующие действия:

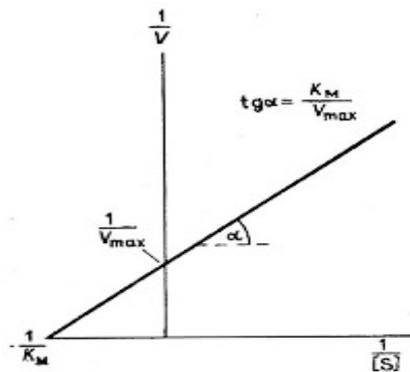
Посчитать, сколько нмоль белка в 0,25 мг образца. Для этого возьмем, например, аспарагиновую кислоту: ее определено 4,983 нмоль/28 остатков Asp/молекулу белка = 0,178 нмоль белка. Рассчитаем аналогичным образом для всех остальных аминокислот:

Аминокислота	число остатков аминокислоты в трипсине	количество аминокислоты в образце, нмоль	Количество аминокислоты/число остатков
аспарагиновая кислота (Asp)	28	4,983	0,178
треонин (Thr)	19	2,995	0,158
глицин (Gly)	35	8,316	0,238
пролин (Pro)	9	1,471	0,163
лейцин (Leu)	16	2,814	0,176
аргинин (Arg)	4	0,735	0,183

Из полученных данных видно, что количество глицина сильно отличается от среднего, и его в дальнейших расчетах учитывать не будем. Остальные цифры можно усреднить, и получим 0,172 нмоль белка в навеске образца. Отсюда в 1 грамме образца будет $0,172 \cdot 1000 / 0,25 = 688$ нмоль, что с учетом молекулярной массы трипсина составляет примерно 16,4 мг/г препарата.

5. Для иммобилизованных ферментов влияние диффузии на кинетические

параметры будет сильнее в случае больших, высокомолекулярных субстратов. То есть константа Михаэлиса для гидролиза казеина будет выше, чем для гидролиза Vz-Arg-pNA, а максимальная скорость – ниже. Чтобы понять, как это выглядит на приведенном графике, нужно записать уравнение Михаэлиса–Ментен в виде зависимости $1/V$ ($1/[S]$):



Таким образом, мы получаем уравнение прямой вида $y = ax + b$, где отрезок, отсекаемый на оси ординат равен $1/V_{max}$, а отрезок, отсекаемый на оси абсцисс, равен $-1/K_M$.

Отсюда следует, что чем дальше от начала координат прямая пересекает ось абсцисс, тем больше $1/K_M$ и, соответственно, тем меньше K_M . Отсюда следует, что для прямой (2) K_M меньше, чем для прямой (3). Поэтому прямая (2) соответствует гидролизу Vz-Arg-pNA, а прямая (3) – гидролизу казеина.

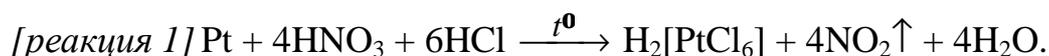
Система оценивания

- | | |
|--|------------------|
| 1. Линейная форма в проекции Фишера | 2 балла |
| 2. схема реакции – 1,5 балла | 2 балла |
| соответствие количества деацетилированных звеньев количеству выделившейся уксусной кислоты – 0,5 балла | |
| 3. каждый правильно выбранный реагент по 1 баллу | 16 баллов |
| каждая основная и побочная реакции с этим реагентом по 2 балла | |
| Нестабильность основания Шиффа – 1 балл | |
| 4. Расчет нагрузки | 3 балла |
| 5. Соответствие кинетических кривых | 2 балла |

ИТОГО: 25 баллов

Решение задачи 2 (М. А. Ильин)

1. Для перевода металлической платины в растворимую форму обычно используют взаимодействие с «царской водкой»:

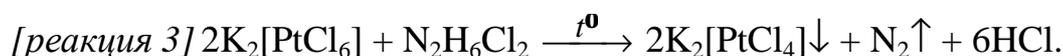


Для получения $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$ из комплексной кислоты $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$ используют процедуру «высаливания» – добавляют насыщенный раствор KCl , в результате чего образуется менее растворимая (по сравнению с самой кислотой) калиевая соль:



Использовать для этой цели растворы KOH или аммиака не рекомендуется, поскольку весьма вероятен гидролиз $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$ и замещение хлорид-ионов во внутренней сфере исходного хлорокомплекса.

В следующей реакции требуется перевести Pt(IV) в составе хлорокомплекса в Pt(II) , для чего необходимо добавить восстановитель. Удобнее всего для этой цели использовать соли гидразиния, которые добавляют без избытка:



2. Структурные формулы изомерных дихлородиамминокомплексов платины:



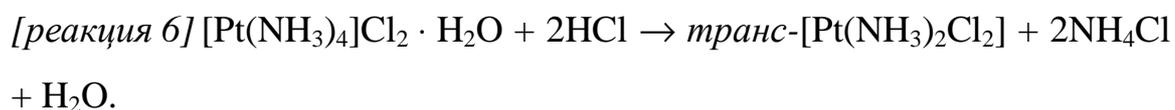
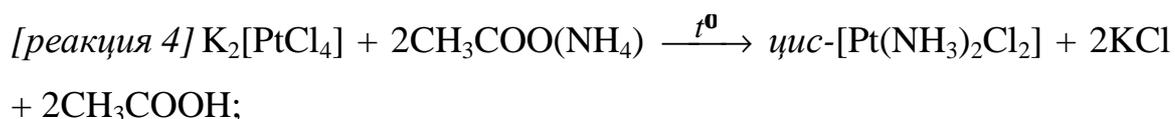
3. Заметим, что в составе соединения **X** сумма всех приведенных в условии масс. % отлична от 100. Учитывая, что **X** образуется при взаимодействии $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ с избытком водного раствора аммиака, можно предположить, что помимо Pt , N , Cl и H , в его состав входит кислород. Рассчитаем брутто-состав **X**:

$$\text{Pt} : \text{N} : \text{Cl} : \text{H} : \text{O} = \frac{55,40}{195,08} : \frac{15,91}{14,01} : \frac{20,14}{35,45} : \frac{4,01}{1,01} : \frac{4,54}{16,00} = 1 : 4 : 2 : 14 : 1, \text{ т.е. } \text{PtN}_4\text{Cl}_2\text{H}_{14}\text{O}.$$

Вероятнее всего, **X** – это аминоккомплекс, координационное число Pt(II) в

котором равно 4. Тогда его координационная формула – $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

4. Уравнения реакций 4–6:



5. Исторические («именные») названия:

$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ – хлорид первого основания Рейзе;

цис- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ – соль Пейроне;

транс- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ – хлорид второго основания Рейзе.

6. Молекула *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ связывается с молекулой ДНК клеток (за счет замещения хлорид-ионов во внутренней сфере на атомы азота гетероциклических оснований ДНК) и образуются устойчивые хелатные комплексы. В результате, процессы репликации (копирования ДНК) и транскрипции (синтеза РНК с использованием ДНК в качестве матрицы) становятся практически невозможными и рост новых раковых клеток прекращается.

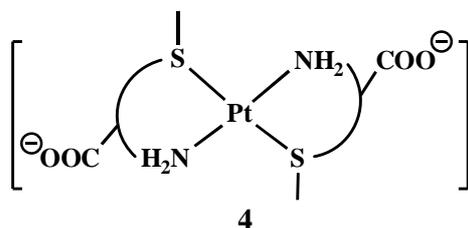
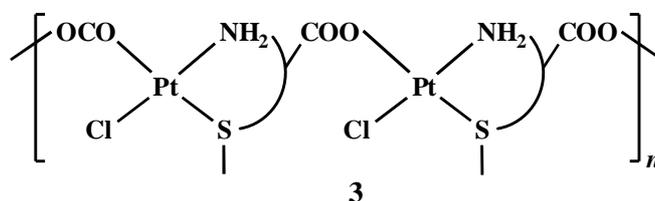
Примечание: от участника Олимпиады достаточно будет упоминания об образовании устойчивых комплексов между ДНК и фрагментом *цис*- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2$, а также вывод о прекращении деления раковых клеток.

7. Соединения **1** и **2** образуются при взаимодействии $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ с метионином, взятых в различных мольных соотношениях (1 : 1 и 1 : 2, соответственно). Известно, что оба этих соединения содержат в своем составе циклический фрагмент, а карбоксильные группы молекулы метионина не участвуют в комплексообразовании (следовательно, молекулы метионина связываются с центральным атомом Pt(II) посредством атома азота аминогруппы и атома серы). Отметим, что в соединении **2** атомы серы располагаются в *транс*-положении друг к другу (эффект *транс*-влияния атома серы в молекуле метионина значительно выше, чем атома азота аминогруппы).

Таким образом, структурные формулы соединений **1** и **2**:

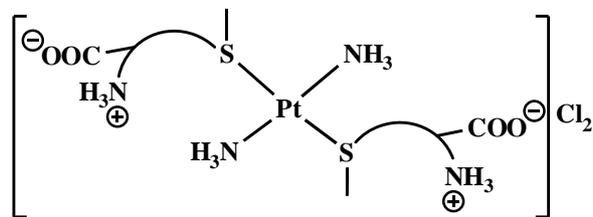


Соединения **3** и **4** образуются в результате взаимодействия **1** и **2** с раствором щелочи, при этом карбоксильные группы, входящие в состав координированных молекул метионина депротонируются. Известно, что соединение **3** имеет полимерное строение и представляет собой незаряженный комплекс, в котором отсутствуют гидроксид-ионы, а карбоксильные группы молекулы метионина участвуют в комплексообразовании. Соединение **4** (образующееся при полной нейтрализации **2**), также не содержит в своем составе гидроксид-ионов, при этом оно в водном растворе является неэлектролитом (т. е., в целом, представляет собой нейтральный комплекс). Учитывая эти сведения, наиболее вероятные структурные формулы соединений **3** и **4** можно представить следующим образом:

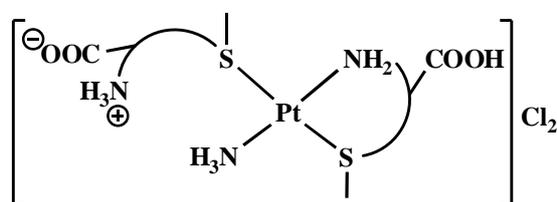


При взаимодействии *транс*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] с метионином (в мольном соотношении 1 : 2) образуется соединение **5**, содержащее две молекулы координированного аммиака и не содержащее в своем составе циклических фрагментов. Вероятнее всего, в данном случае происходит замещение двух хлорид-ионов на остатки метионина (координация происходит через атом S). В структуре соединения **6**, образующегося при взаимодействии *цис*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]

с метионином (в соотношении 1 : 2), содержится циклический фрагмент и остаётся лишь одна молекула координированного аммиака. Атомы серы двух координированных молекул метионина должны располагаться в *транс*-положении друг к другу. Таким образом, структурные формулы соединений **5** и **6**:



5



6

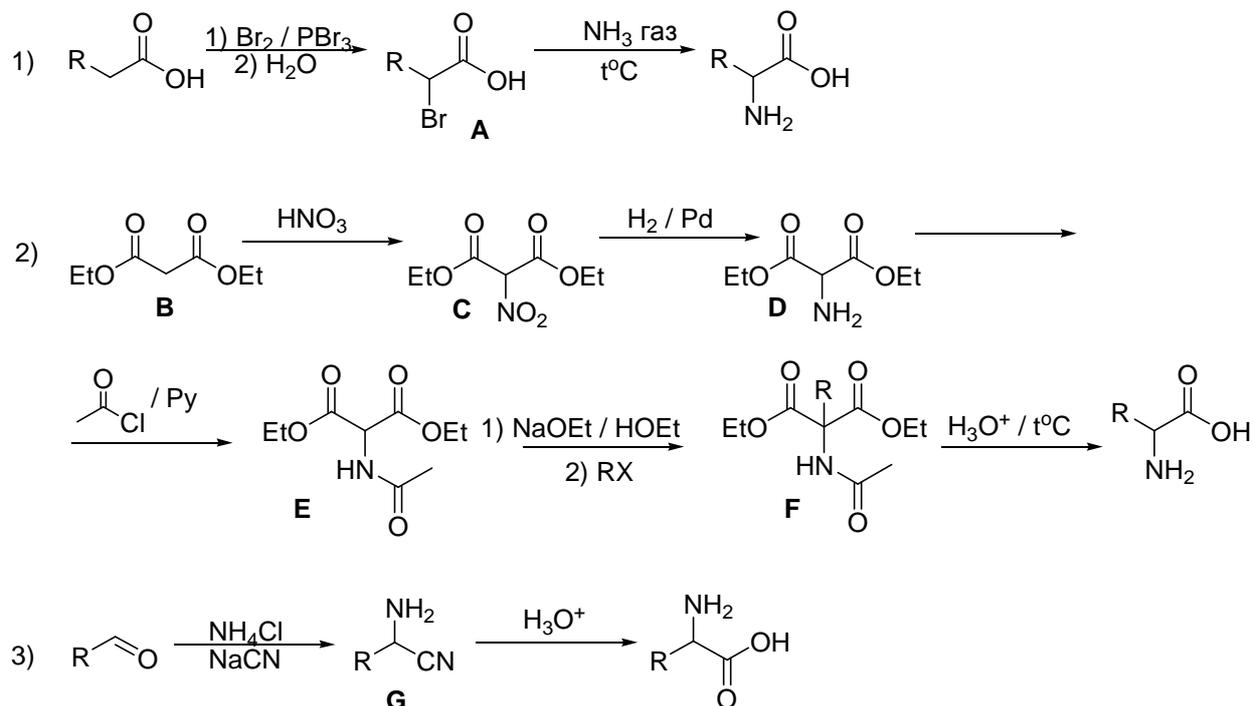
Система оценивания:

- | | |
|--|------------------|
| 1. Уравнения реакций 1–3 по 1 баллу | 3 балла |
| 2. Структурные формулы цис- и транс изомеров по 1 баллу | 2 балла |
| 3. Состав и координационная формула X (с расчетами) | 1 балл |
| 4. Уравнения реакций 4–6 по 1 баллу | 3 балла |
| 5. Исторические названия по 1 баллу | 3 балла |
| 6. Механизм биологической активности | 1 балл |
| 7. Структурные формулы соединений 1–6 | 12 баллов |

ИТОГО: 25 баллов

Решение задачи 3 (Ю. Ю. Дихтяр, А. В. Бачева).

1. Расшифрованные схемы синтезов приведены ниже:



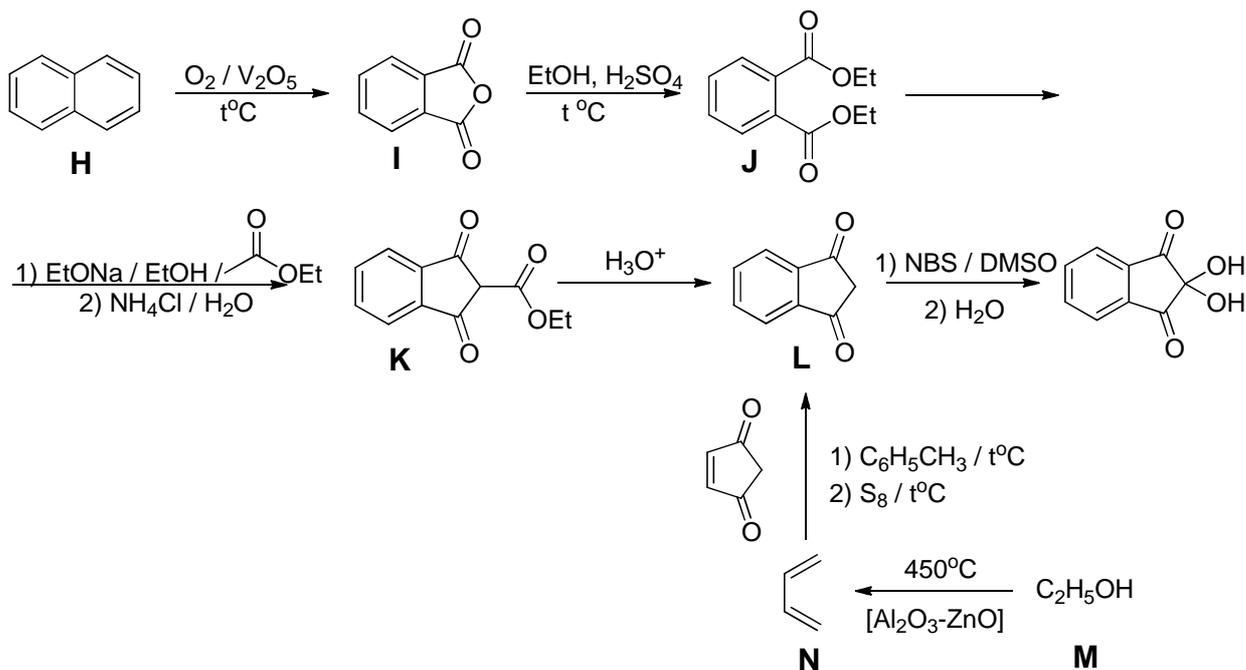
В первой цепочке проводят бромирование карбоновой кислоты в α -положение. Далее, проводится реакция Гоффмана с образованием рацемической смеси аминокислот.

Вторая схема синтеза включает в себя довольно трудно проводимую стадию нитрования малонового эфира, последующее восстановление нитрогруппы, защиту образовавшейся аминогруппы, присоединение радикала аминокислоты и образование конечного соединения.

Третья схема синтеза включает в себя реакцию альдегида с цианид-анионом, присоединение аминогруппы и конечный гидролиз.

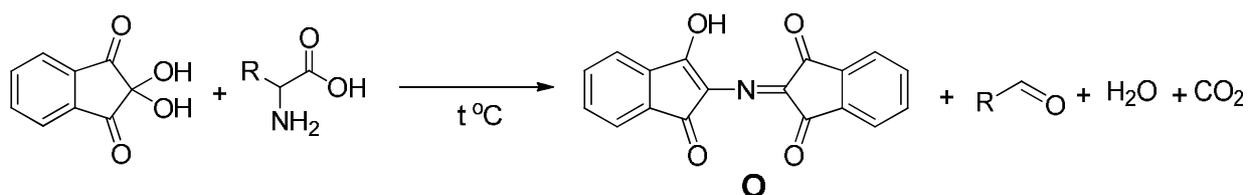
Самым целесообразным и удобным методом является синтез под номером 3. Он позволяет в две стадии получить требуемое соединение, да и сам синтез проводится с наименьшим привлечением оборудования. Приемлемым ответом является также и синтез 1, хотя он менее удобен.

2. Схема получения нингидрина приведена ниже:



На первой стадии синтеза происходит окисление нафталина **H** то фталевого ангидрида **I** на ванадиевом катализаторе. Далее, данный ангидрид превращается в диэтилфталат **J** под действием этилового спирта при нагревании в присутствии небольшого количества серной кислоты. Затем проводится сложноэфирная конденсация. После обработки водной кислотой получается продукт **L**, который альтернативно синтезируют из бутадиена **N** реакцией Дильса–Альдера. Бутадиен в свою очередь, можно получить каталитическим пиролизом этанола **M** (способ, разработанный С. В. Лебедевым). Полученный интермедиат подвергают действию N-бромсукцинимид в DMSO, и затем воды, что приводит к образованию нингидрина.

Реакция взаимодействия нингидрина с аминокислотой приводит к образованию продукта фиолетового цвета (фиолетовый Руэмманна)



Когда криминалист добавлял смесь азотной и серной кислот к образовавшейся кислоте, то он ожидал увидеть характерное окрашивание, вызванное

нитрованием ароматической системы. Но этого не произошло, значит, аминокислота была не ароматической. Отсутствие взаимодействия с тионилхлоридом говорит о том, что в радикале аминокислоты нет карбоксильных групп.

3. После реакции Эдмана полученный тиогидантоин определяли методом ВЭЖХ. Видно, что на хроматограмме неизвестного соединения есть только одна аминокислота, и время ее удерживания составляет 26 мин. На стандартной хроматограмме этому времени удерживания соответствует валин. Получается, что синтезированная аминокислота – валин.

4. Реагент, который купил химик – цианистый калий (или натрий). Соответственно, химик-преступник следовал именно третьему пути синтеза.

Система оценивания:

- | | |
|---|------------------|
| 1. Расшифрованные формулы соединений A – G по 1 баллу | 9 баллов |
| указание третьего метода синтеза как наиболее рационального -1 балл | |
| Указание первого метода синтеза – 1 балл | |
| 2. Расшифрованные формулы соединений H – N по 1 баллу | 12 баллов |
| соединение O – 2 балла | |
| объяснение использования смеси азотной и серной кислот – 1 балл | |
| использование тионилхлорида – 2 балла | |
| 3. Указание валина | 3 балла |
| 4. Указание реагента | 1 балл |
| ИТОГО: 25 баллов | |