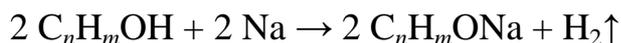


## Органическая химия

### Решение задачи 1 (С. Г. Бахтин)

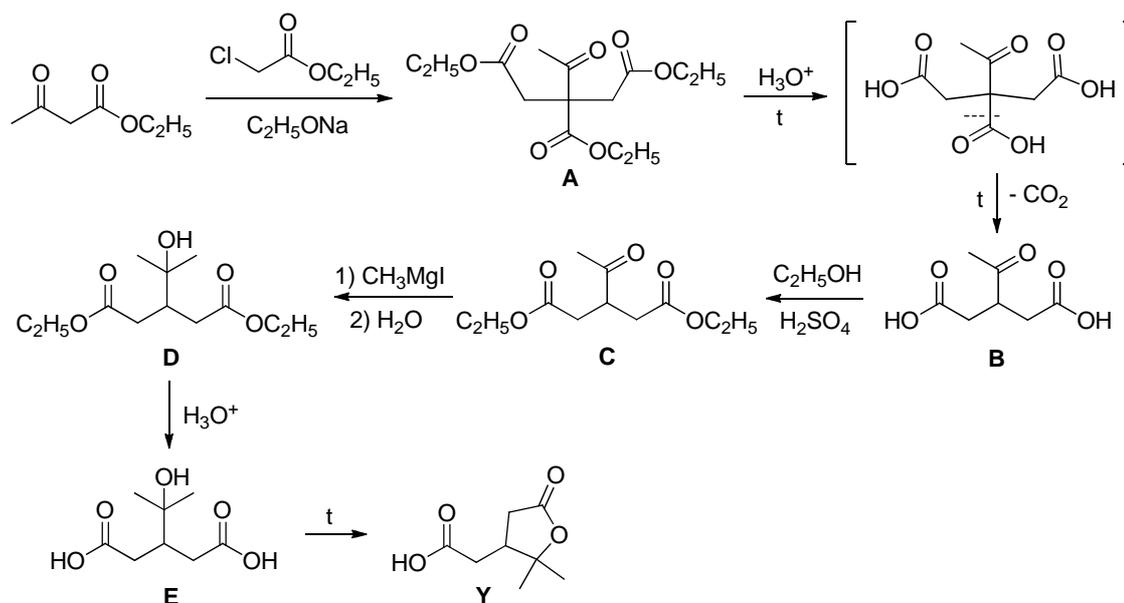
1. Для нахождения  $v(\text{H}_2)$  следует использовать уравнение Менделеева–Клапейрона.  $v(\text{H}_2) = \frac{pV}{RT} = \frac{101.325 \cdot 0.385}{8.314 \cdot 313} = 0.015$  моль. Значит, количество одноатомного спирта **X** равно 0.03 моль, т. к. для образования 1 моль  $\text{H}_2$  требуется 2 моля спирта:



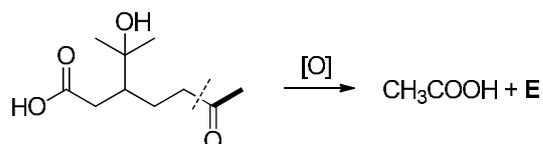
$$\text{Тогда } M(\mathbf{X}) = \frac{m}{v} = \frac{Vd}{v} = \frac{4.90 \cdot 0.943}{0.03} = 154 \text{ г/моль} \Rightarrow 12n + m = 154 - 17 = 137.$$

Этому значению удовлетворяют формулы  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{OH}$  и  $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{OH}$ , однако последняя кажется крайне маловероятной. Значит, молекулярная формула спирта **X** –  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{OH}$ .

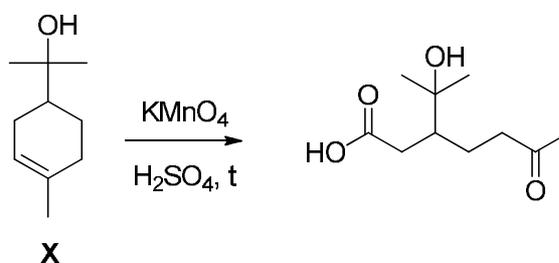
2. Соединение **A** содержит 14 атомов углерода. Значит, имело место двойное алкилирование ацетоуксусного эфира (6 атомов С) двумя молекулами этилового эфира хлоруксусной кислоты (4 атома С). В ходе превращения **A** в **B** произошла потеря 7 атомов С, 12 атомов Н и 2 атомов О. Можно предположить, что происходит гидролиз трех сложноэфирных групп ( $3 \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \rightarrow 3 \text{CO}_2\text{H}$ ), а еще один атом С отщепляется в виде  $\text{CO}_2$  из промежуточно образующейся  $\beta$ -кетокислоты. Следующие две стадии – образование сложного эфира **C** и его реакция с реактивом Гриньяра. Из молекулярной формулы **D** можно сделать вывод, что на первой из этих стадий две кислотные группы превратились в сложноэфирные, а на второй один эквивалент  $\text{CH}_3\text{MgI}$  присоединился по кетогруппе ( $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{R}$ ), которая более активна по отношению к атаке нуклеофилов, чем сложноэфирные группы. Далее вновь происходит гидролиз сложноэфирных групп с образованием гидроксидикислоты **E**, нагревание которой приводит к отщеплению воды и образованию лактона **Y**. Альтернативная возможность отщепления воды с образованием связи  $\text{C}=\text{C}$  не годится, поскольку **Y** образуется из **X** при действии  $\text{KMnO}_4/\text{H}^+$ .



3. В результате окисления кетона образуются карбоксильные группы на месте карбонильного и соседнего с ним атомов углерода; при этом образуются уксусная кислота и кислота **Е** в соотношении 1:1. Структура **Е** была определена в ответе на вопрос 2. Тогда можно написать структуру кетона:

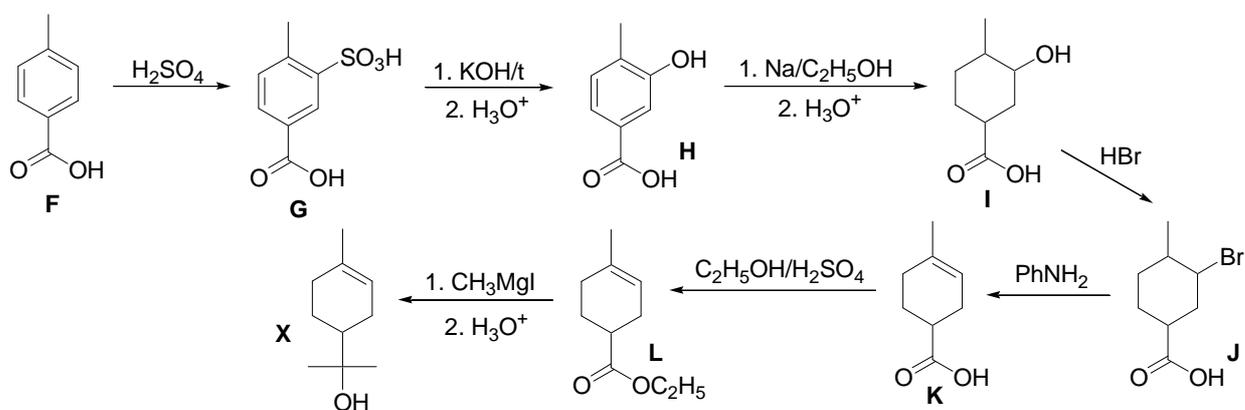


Молекулярная формула **X** показывает, что этот спирт имеет две степени ненасыщенности. Образование кетокислоты позволяет сделать вывод, что это **X** является производным циклоалкена, в котором с одним атомом эндоциклической двойной связи соединена метильная группа (образуется метилкетон), а с другим – атом водорода (образуется кислота). Это рассуждение позволяет написать структурную формулу **X**.

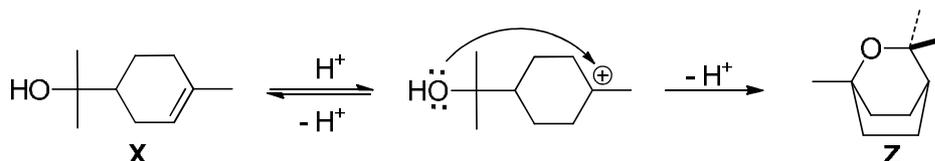


4. Из анализа схемы можно сделать вывод, что соединение **F** – производное бензола. Расположение заместителей в соединении **X** позволяет предположить, что **F** содержит *para*-замещенную ароматическую систему, причём, учитывая

молекулярную формулу **F**, наиболее вероятным субстратом является 4-метилбензойная (*n*-толуиловая) кислота. В пользу этого вывода говорит также то, что на последней стадии метилмагниййодид реагирует либо с 4-ацетил-1-метилциклогексенон, либо с эфиром (4-метилциклогекс-3-ен-1-ил)карбоновой кислоты. Итак, **F** подвергают региоселективному сульфированию (*орто*-к донорной метильной группе, *мета*- к акцепторной кислотной группе) с последующим щелочным плавлением. В результате образуется соответствующий фенол **H**. На следующей стадии происходит присоединение 6 атомов водорода. Это можно объяснить гидрированием бензольного цикла с образованием производного циклогексана, что согласуется с наличием фрагмента циклогексена в молекуле **X**. Превращение **K** в **L** – образование сложного эфира из кислоты, а **L** в **X** – образование третичного спирта из сложного эфира. То есть **K** – 4-метилциклогекс-3-ен-карбоновая кислота. То есть превращение **I** в **K** представляет собой двухстадийную дегидратацию. Логично сделать вывод, что **J** – бромид, образующийся из спирта, который при действии анилина отщепляет  $\text{HBr}$ .



5. Т.к. **Z** – изомер **X** и поскольку



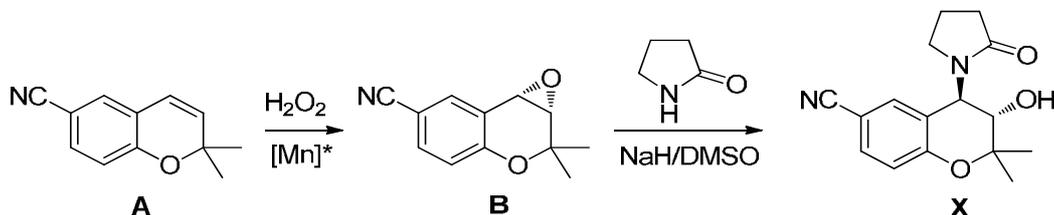
### Система оценивания:

- |  |           |
|--|-----------|
| 1. Расчет молекулярной формулы <b>X</b>                      | 2 балла   |
| 2. Структурные формулы соединений <b>A–E, Y</b> – по 2 балла | 12 баллов |
| 3. Структурная формула соединения <b>X</b>                   | 2 балла   |
| 4. Структурные формулы соединений <b>F–L</b> – по 1 баллу    | 7 баллов  |
| 5. Структурная формула соединения <b>Z</b>                   | 2 балла   |

**ИТОГО: 25 баллов**

### Решение задачи 2 (О. Г. Сальников):

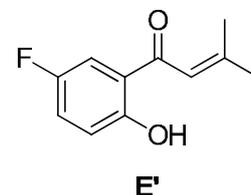
1. Отметим, что брутто-формулы соединений **A** и **X** отличаются на  $C_4H_7NO_2$ . Это соответствует одной молекуле пирролидона (реагента на второй стадии синтеза) и ещё одному атому кислорода. Можно сделать вывод, что этот дополнительный атом кислорода появляется на первой стадии из  $H_2O_2$  и соответствует кислороду ОН-группы в соединении **X**. Тогда, **A** – это алкен, а **B** – соответствующий эпоксид, который вступает в  $S_N2$ -реакцию с пирролидоном, превращаясь в соединение **X**:



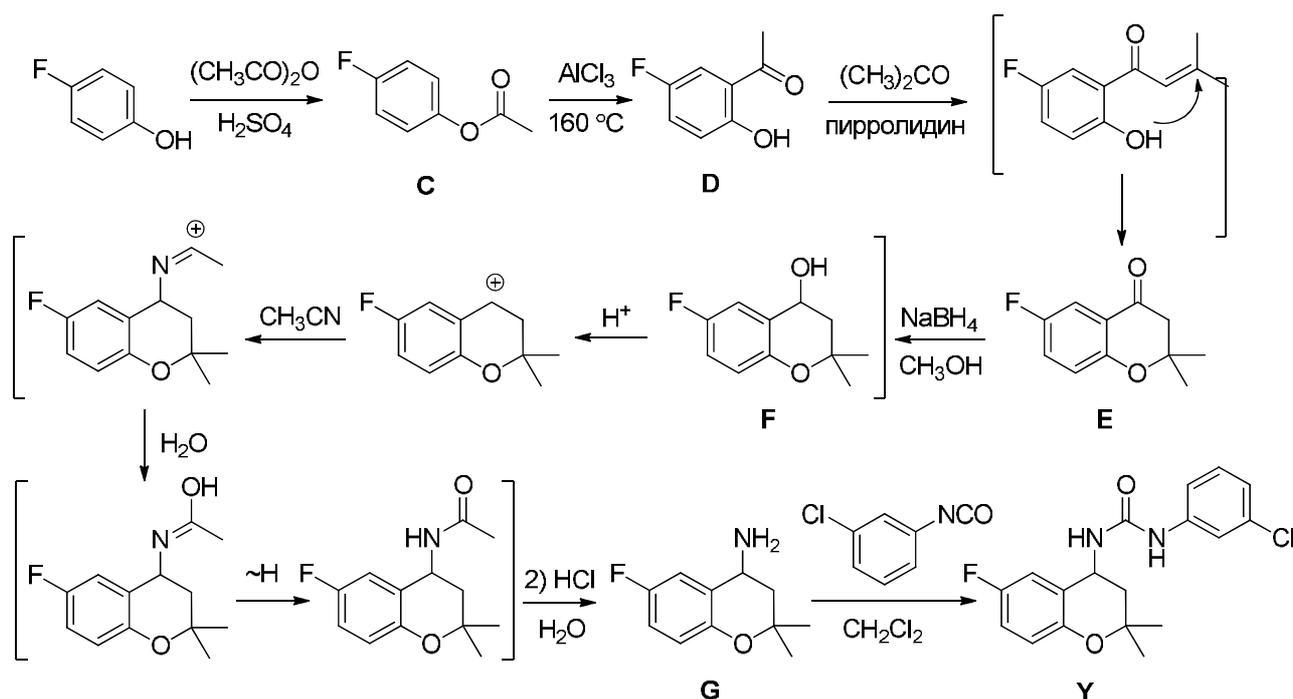
2. Хиральный комплекс является катализатором асимметрического эпоксицирования, приводящим к селективному получению необходимого энантиомера соединения **B**.

3. Ацилирование *para*-фторфенола уксусным ангидридом протекает по атому кислорода. Образующееся при этом соединение **C** (содержащее два типа ароматических протонов, т. е. 2 сигнала в ароматической области спектра ЯМР  $^1H$ ) нагревают до  $160\text{ }^\circ\text{C}$  с хлоридом алюминия. Поскольку в **D** в ароматической области стало 3 сигнала, можно предположить протекание перегруппировки с переносом ацильной группы с атома кислорода на атом углерода бензольного цикла (так называемая перегруппировка Фриса). Соединение **D** имеет брутто-формулу  $C_8H_7O_2F$ , а соединение **E**  $C_{11}H_{11}O_2F$ . Таким образом, превращение **D**  $\rightarrow$

**E** соответствует присоединению ацетона  $C_3H_6O$  с отщеплением молекулы воды. Наиболее напрашивающийся вариант – кротоновая конденсация с образованием соединения **E'**. Однако в алифатической области  $^1H$  ЯМР спектра **E'** будут присутствовать два сигнала с соотношением интенсивностей 1:1, соответствующие неэквивалентным метильным группам, что противоречит условию. Требуемое соотношение интенсивностей 3:1 выполняется для соединения, образующегося в результате внутримолекулярной циклизации

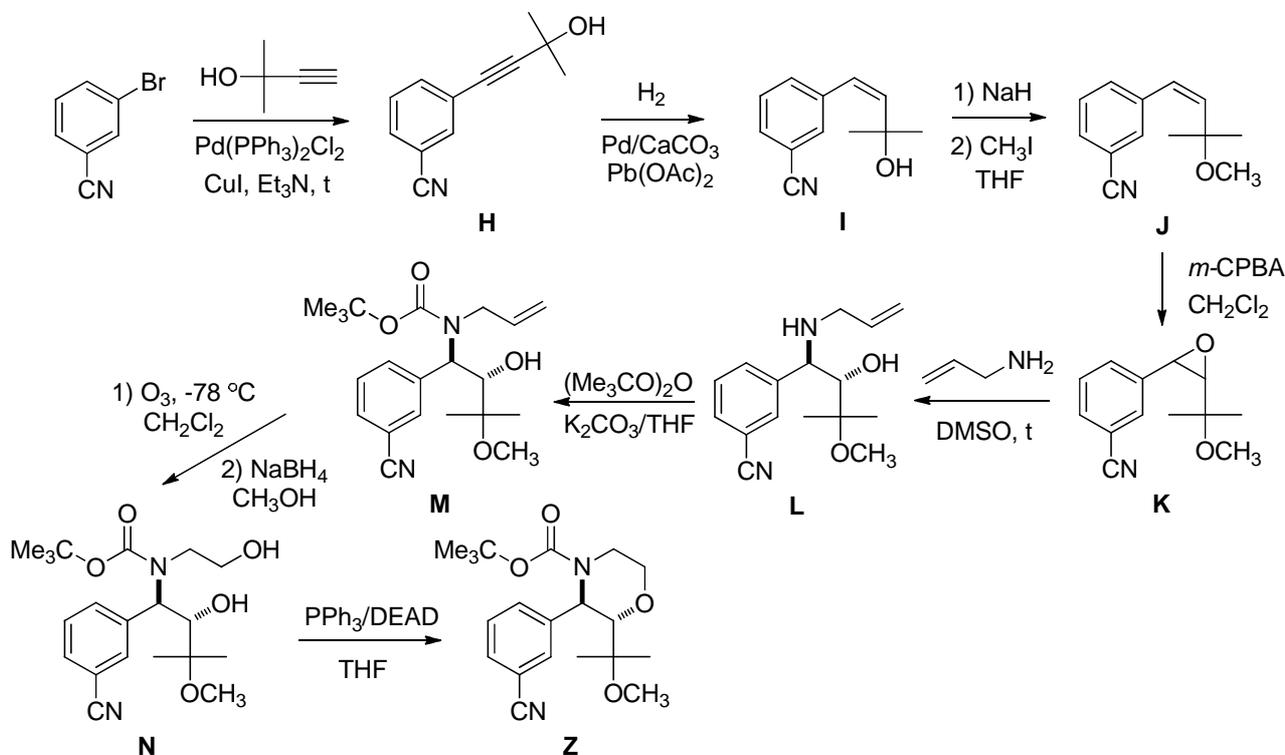


**E'**. Более того, при этом образуется гетероциклическая хромановая система, которая по условию должна присутствовать в конечном продукте **Y**. Далее происходит восстановление карбонильной группы боргидридом натрия с образованием спирта **F**, имеющего брутто-формулу  $C_{11}H_{13}O_2F$ . Сравнение с брутто-формулой **G** показывает, что на этой стадии происходит удаление атома кислорода и появление атома азота и атома водорода. Можно предположить, что OH-группа спирта **F** заменяется на амино-группу. Механизм этого превращения, называемого реакцией Риттера, приведён на схеме. На последней стадии амин **G** выступает в качестве нуклеофила, взаимодействуя с 3-хлорфенилизотиоцианатом. Атака по электрофильному атому углерода фрагмента NCO приводит к целевому продукту **Y**.



4. Из брутто-формулы **J** видно, что **J** содержит все углероды исходного бромбензонитрила и использованных реагентов. Одна из задач 1 тура напоминает, что соединения палладия часто применяются в качестве катализаторов реакций кросс-сочетания. В данном случае идет реакция между арилбромидом и ацетиленом (реакция Соногашира). Гидрирование образующегося при этом соединения **H** на катализаторе Линдлара приводит к образованию *цис*-алкена **I**, который подвергается метилированию. Брутто-формула **J** соответствует простому замещению одного атома водорода на метильную группу. Можно сделать вывод, что это – метилирование ОН-группы. Далее соединение **J** эпоксируют надкислотой (реакция Прилежаева). Нуклеофильная атака аллиламина на эпоксид **K** приводит к раскрытию трехчленного цикла, однако такая атака формально может протекать по каждому из двух атомов углерода эпоксида. Для правильного выбора места атаки надо обратить внимание на информацию о структурном сходстве конечного соединения **Z** и кромакалина **X**. В соединении **X**, образованном также в результате атаки азотного нуклеофила на эпоксид, азот связан с бензильным атомом углерода. Следовательно, при раскрытии эпоксида **K** нуклеофильный атом азота также будет атаковать бензильный атом углерода. Действительно, в  $S_N2$  реакциях бензильные производные более активны, чем аналогичные алкильные. Следующая стадия также не совсем очевидна, так как с ангидридом может реагировать как амино-, так и гидроксигруппа соединения **L**. Однако аминогруппа обладает более сильными нуклеофильными свойствами, поэтому в реакцию в первую очередь будет вступать именно она. Более того, продукт ацилирования по атому кислорода не способен будет дать соединение с двумя шестичленными циклами в указанных условиях проведения последней стадии. Образующееся соединение **M** озонируют с восстановительной обработкой озонида боргидридом натрия, что приводит к получению спирта **N**, имеющему брутто-формулу  $C_{20}H_{30}N_2O_5$ . Сравнение брутто-формул **N** и **Z** показывает, что на следующей стадии происходит отщепление молекулы воды. Единственный возможный вариант, приводящий к

образованию необходимого по условию второго шестичленного цикла, – взаимодействие двух OH-групп с образованием циклического простого эфира. Для ответа на этот вопрос не нужно знать, как именно протекает данный процесс (реакция Мицунобу).



### Система оценивания:

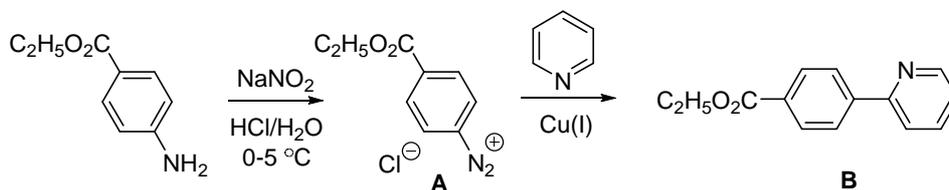
- |   |                  |
|---|------------------|
| 1. Структурные формулы <b>A</b> и <b>B</b> – по 1.5 балла   | <b>3 балла</b>   |
| 2. Объяснение применения хирального комплекса               | <b>1 балл</b>    |
| 3. Структурные формулы <b>C–G</b> и <b>Y</b> – по 1.5 балла | <b>9 баллов</b>  |
| 4. Структурные формулы <b>H–N</b> и <b>Z</b> – по 1.5 балла | <b>12 баллов</b> |

**ИТОГО: 25 баллов**

### Решение задачи 3 (И. В. Трушков):

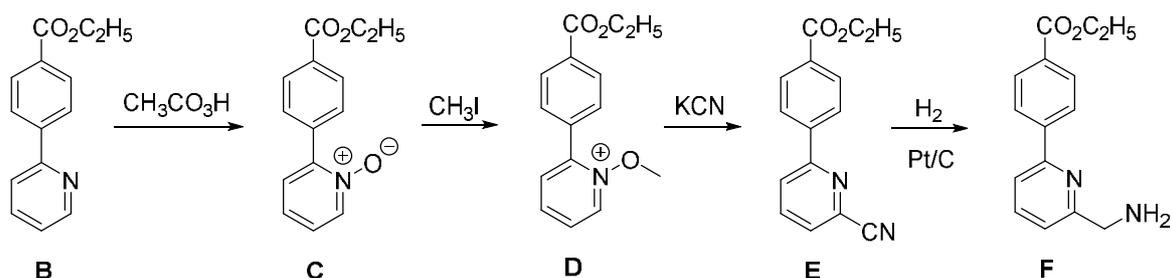
При обработке анилинов нитритом натрия в кислой среде происходит образование соли диазония  $\text{ArN}_2^+$ , которая атакует молекулу пиридина. Это не реакция азосочетания, поскольку в **B** содержится только один атом азота. Брутто-формула **B** соответствует продукту, образуемому при замещении в пиридине атома водорода на ароматический фрагмент с потерей молекулы

азота. Это вызвано тем, что соли одновалентной восстанавливают соль диазония с образованием соответствующего радикала  $\text{ArN}_2\cdot$ , который отщепляет  $\text{N}_2$ , а образовавшийся арильный радикал атакует пиридин. В принципе, в результате этой атаки образуются все три изомера арилпиридина. Но в задаче речь идёт только об основном. Чтобы определить его структуру, рассмотрим данные о спектре ЯМР. Два дублета с интенсивностью 2 соответствуют, очевидно, протонам из фрагмента 4-этоксикарбонилфенила (два *орто*- и два *мета*-). Если бы атака этим радикалом пошла по атому С-4) пиридина, то замещённый пиридиновый фрагмент также содержал бы две пары одинаковых атомов водорода, что не соответствует описанию. Продукт атаки по атому С-3 содержит 4 разных атома водорода в замещённом пиридиновом цикле, но для одного из них в соседних положениях нет атомов водорода, то есть он может проявиться только в виде синглета (уширенного благодаря спин-спиновому взаимодействию с *мета*-водородами), два атома (при С-4) и С-6)) будут иметь в соседнем положении по одному протону, т. е. должны проявиться в виде уширенных (благодаря взаимодействию между собой) дублетов, и один атом (при С-5) – в виде дублета дублетов. Это тоже не соответствует описанию. Значит, **В** – продукт замещения водорода при атоме С-2. В пользу этого вывода говорит и структура фадрозол, в которой присутствует ароматический фрагмент в *орто*-положении по отношению к атому азота шестичленного цикла.

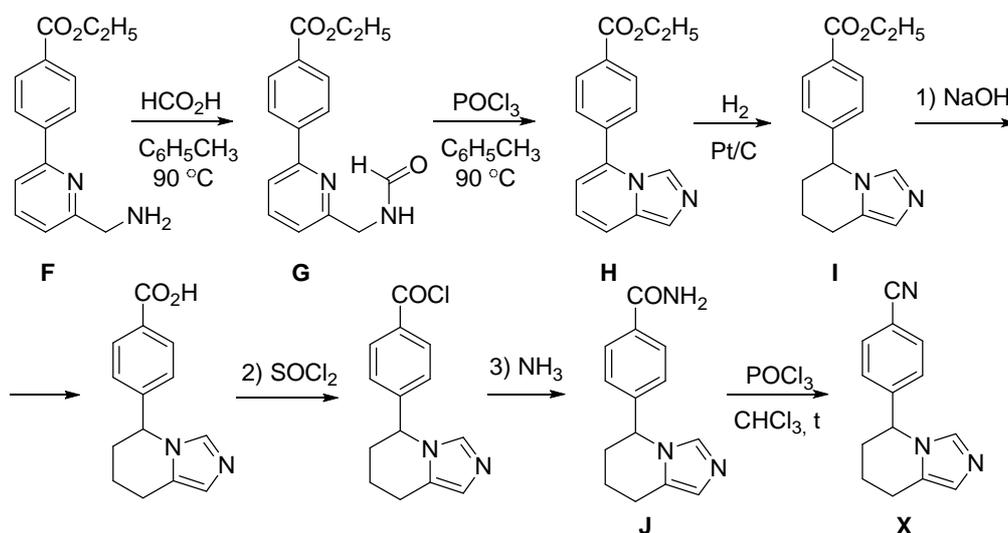


Сравнение структуры **В** со структурой фадрозол позволяет сделать вывод, что на последующих стадиях синтеза сложноэфирная группа превращается в нитрильную, пиридиновый цикл восстанавливается, а по связи N-C(6) к нему наращивается фрагмент имидазола. Итак, реакция **В** с надуксусной кислотой не ведет к окислению ароматических циклов, но продукт **С** содержит на один атом

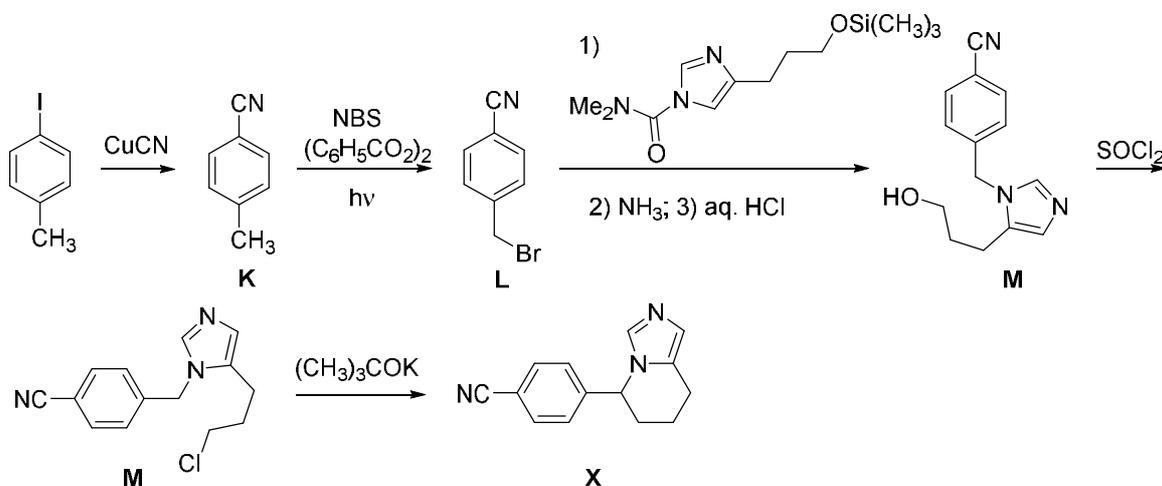
кислорода больше. Остаётся два направления реакции: окисление сложноэфирной группы и окисление атома азота пиридинового цикла с образованием *N*-оксида (ароматический цикл при этом не затрагивается). Первое направление кажется нереальным, а главное, – не позволяет осуществить последующие превращения. Поэтому **C** – *N*-оксид, который может быть прометилован по атому кислорода с образованием *N*-метоксипиридиниевой соли **D**. Из формулы **E** следует, что при взаимодействии этой соли с KCN происходит отщепление метанола, а в молекулу вводится циано-группа. Сравнение со структурой фадрозолы показывает, что цианогруппа должна образовать связь с атомом С-6 пиридина (в фадрозоле замещен только этот атом, причем он связан с фрагментом =C-N). Гидрирование **E** приводит к введению в молекулу 4 атомов водорода. Это может быть только восстановление циано-группы до аминотетильной.



Превращение **F** в **H** приводит к введению дополнительного атома углерода и отщеплению двух атомов водорода. Учитывая структуру фадрозолы, несложно сделать вывод, что это – стадии образования имидазольного цикла, аннелированного к пиридину. При этом **G** – амид, образующийся при нагревании амина **F** с муравьиной кислотой, а **H** – результат циклизации амида по атому азота пиридина, протекающей в присутствии  $\text{POCl}_3$  (аналог реакции Бишлера-Напиральского). Оставшиеся стадии уже не вызывают серьёзных вопросов, поскольку здесь необходимо восстановить пиридиновый цикл и превратить сложный эфир в нитрил (в данном случае был использован гидролиз до кислоты, образование хлорангидрида, а из него – амида с последующей дегидратацией).



Второй способ включает в себя замещение иода в 4-йодотолуоле на цианид под действием цианида меди (реакция не идёт с цианидами щелочных металлов!) и бромирование продукта с образованием соответствующего бензилбромида, который алкилирует имидазол по незамещённому атому азота. Из брутто-формулы соединения **M** можно сделать вывод, что при последующей обработке аммиаком и соляной кислотой удаляются как карбаматная группа при атоме азота, так и триметилсилильная защита атома кислорода. Далее происходит превращение спирта с алкилхлорид и внутримолекулярное алкилирование бензильного атома углерода, который предварительно депротонируют действием сильного основания. Депротонирование облегчается наличием в *para*-положении электроноакцепторной нитрильной группы.



Синтез фуросемида включает в себя сульфохлорирование 2,4-дихлорбензойной кислоты. Реакция ароматического электрофильного

