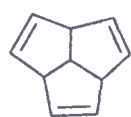


Một số kí hiệu viết tắt: Me: metyl; Et: etyl; Ac: axetyl; *m*-CPBA: axit *m*-cloropebenzoic; PCC: piridini cloromat. Trong các quy trình tổng hợp hữu cơ, các chất vô cơ và điều kiện cần thiết có đủ.

Câu I (3,5 điểm)

1. Cho các chất sau đây:



Triquinacen



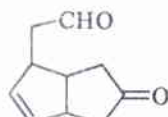
Xiclooctatetraen



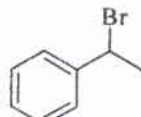
A1



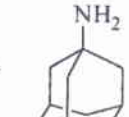
Adamantan



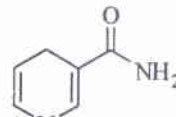
A2



A3

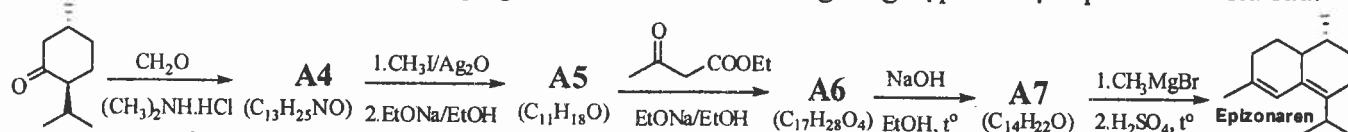


Amantadin



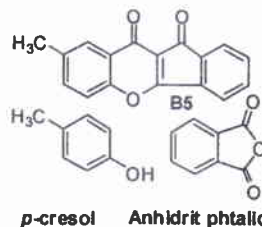
NADPH

- Đề xuất cơ chế phản ứng chuyển vị bởi nhiệt từ A1 tạo thành adamantan.
 - Đề xuất sơ đồ tổng hợp triquinacen và A1 từ A2.
 - Đề xuất sơ đồ tổng hợp amantadin (thuốc kháng virus do ức chế kênh bơm proton) từ adamantan.
 - Đề xuất cơ chế tạo thành A3 từ phản ứng của xiclooctatetraen với HBr.
 - Giải thích tại sao tác nhân sinh học NADPH có tính khử tương tự như NaBH_4 .
2. Hidrocacbon epizonaren ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}$) được phân lập từ tinh dầu loài *Salvia fruticosa* Mill. (Labiatae). Epizonaren được sử dụng trong công nghệ chất thơm. Con đường tổng hợp hóa học epizonaren như sau:



Xác định cấu tạo các chất A4, A5, A6 và A7. Không cần xét đến hóa lập thể.

3. Cho *p*-cresol phản ứng với anhidrit axetic, thu được B1. Đồng phân hóa B1 với sự có mặt của AlCl_3 đun nóng, thu được B2. Cho B2 phản ứng với anhidrit phtalic, thu được B3. Thực hiện phản ứng este hóa B3 bằng CH_2N_2 , thu được B4. Trong điều kiện xúc tác bazơ (KOH/piridin), B4 chuyển thành B5 lần lượt qua các giai đoạn ngưng tụ Claisen, hemiaxetal hóa và tách nước.



p-cresol Anhidrit phtalic

Xác định cấu tạo các chất B1, B2, B3 và B4.

Câu II (4,0 điểm)

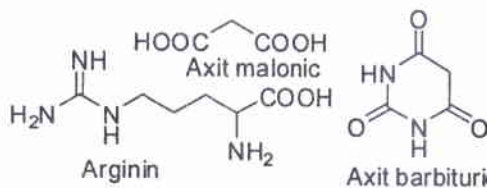
- Từ 2-metyl-1-(4-nitrobenzoyl)naphtalen, viết sơ đồ điều chế axit *p*-nitrobenzoic và 2-metyl-1-naphtylamin, biết trong tổng hợp cần dùng NH_2OH . Từ axit *p*-nitrobenzoic, viết sơ đồ điều chế *p*-phenylendiamin.
- Hợp chất C1 ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$) phản ứng với CH_3MgBr , tạo khí metan; phản ứng với PCC, tạo thành xeton; phản ứng với KMnO_4 loãng, lạnh tạo thành chất $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Axetyl hóa C1 bằng CH_3COCl , sau đó ozon phân/khử hóa, thu được C2 ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$). Oxi hóa C2 bằng nước brom, thu được C3 ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5$). Chất C3 tham gia chuyển vị Baeyer Villiger với *m*-CPBA (tỷ lệ mol 1:1) thu được nhiều đồng phân trong đó có C4 ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$). Thủy phân C4 với $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$, thu được axit adipic $\text{HOOC}[\text{CH}_2]_4\text{COOH}$, butan-1,3-diol và axit axetic.

Xác định cấu tạo các chất C1, C2, C3 và C4.

3. a) Vật liệu xốp poliuretan được sử dụng rộng rãi. Đề xuất sơ đồ tổng hợp poliuretan từ toluen và etilen glicol. Biết rằng, bước cuối cùng là phản ứng của etilen glicol với toluen-2,4-diisoxianat (chứa nhóm chức NCO).

b) Amino axit arginin chuyển hóa bởi enzym arginaza thành D1 và ornithin (D2). Trong cơ thể người, D2 tham gia đào thải axit benzoic dưới dạng hợp chất D3 ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$). D1 phản ứng với axit malonic tạo thành axit barbituric là hợp phần của riboflavin.

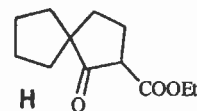
Xác định cấu tạo các chất D1, D2 và D3.



4. Hợp chất A ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$) không tác dụng với H_2/Ni đun nóng. Cho A tác dụng với HIO_4 , thu được A1 ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$) có khả năng tham gia phản ứng iodoform và A2 ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$). Đun nóng A có mặt H_2SO_4 , thu được chất B ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$) chứa vòng 6 cạnh. Cho B phản ứng với 2,4-đinitrophenylhidrazin, thu được C; cho B phản ứng với H_2/Ni đun nóng, thu được chất D. Đun nóng D với H_2SO_4 đặc, thu được E (C_8H_{14}). Ozon phân E, sau đó khử hóa ozonit với Zn/HCl hoặc oxi hóa với H_2O_2 , đều thu được F ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$). F tham gia phản ứng iodoform sau đó axit hóa, thu được G ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$).

a) Xác định cấu tạo các chất A, A1, A2, B, C, D, E, F và G. Đề xuất cơ chế từ A sang B.

b) Đề xuất phương pháp điều chế β -xetoeste H từ A2 ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$) và ethanol.



Câu III (4,0 điểm)

1. Hợp chất A ($C_{20}H_{20}O_7$) là hợp phần wasabiside-E (phân lập từ rễ mù tạt). Một mol A phản ứng với 2 mol Ac_2O /piridin, thu được chất B ($C_{24}H_{24}O_9$). Oxi hóa B bằng $KHSO_5/KBr$, thu được C ($C_{24}H_{22}O_{10}$). Metyl hóa hoàn toàn A, rồi oxi hóa bằng $KHSO_5/KBr$, thu được D ($C_{22}H_{22}O_8$). Cho C phản ứng với *m*-CPBA, sau đó thủy phân bằng dung dịch kiềm, rồi axit hóa, thu được E ($C_7H_8O_3$) và F ($C_6H_8O_7$). Nếu thay nhóm metoxi trong E bằng hidro, thu được hidroquinon (benzen-1,4-điol). Cho F phản ứng với CrO_3/H_2SO_4 , thu được $(HOOC)_2CH-CH(COOH)_2$. Thủy phân D bằng dung dịch NaOH, rồi axit hóa; cho sản phẩm thủy phân phản ứng với $CrO_3/AcOH$, thu được G. Cho G phản ứng với hỗn hợp Ag_2O và Br_2 , rồi thủy phân sản phẩm tạo thành bằng dung dịch kiềm, thu được H. Oxi hóa 1 mol H bằng HIO_4 , thu được tối đa 2 mol axit 3,4-dimetoxibenzoic và 2 mol $HCOOH$.

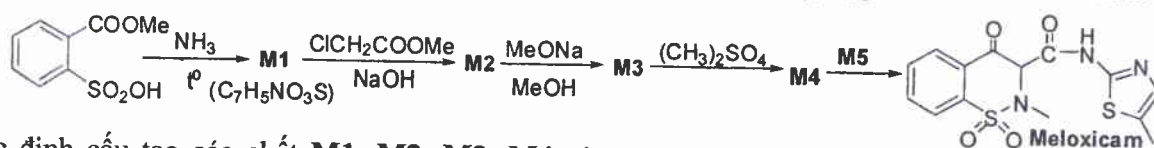
Xác định cấu tạo các chất A, B, C, D, E, F, G và H.

2. Bengamit (X) có công thức $C_{17}H_{30}N_2O_6$, là hợp chất thiên nhiên trung tính được tách ra từ loài hải miên. Ozon phân X, sau đó khử hóa ozonit với Zn/HCl , thu được 2-metylpropanal và X1. Thủy phân X1 bằng dung dịch kiềm, thu được lysin $H_2N[CH_2]_4CH(NH_2)COOH$ có cấu hình (S) và X2 ($C_7H_{12}O_7$). Nhóm hemiacetal của X2 phản ứng với CH_3OH/HCl , thu được X3 ($C_8H_{14}O_7$). Cho X3 phản ứng với HIO_4 dư, sau đó thủy phân, thu được các sản phẩm: axit (2R,3R)-3-hidroxi-2-metoxi-4-oxobutanoic, etandial và metanol.

a) Xác định cấu tạo các chất X1, X2, X3 và X. Biểu diễn mỗi tâm lập thể bằng kí hiệu Z, E, R, S và (*).

b) Tính số đồng phân lập thể của chất X (bao gồm các đồng phân hình học và quang học).

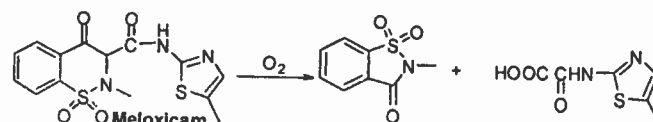
3. Meloxicam là thuốc chữa bệnh viêm và thoái hóa khớp. Sơ đồ tổng hợp meloxicam như sau:



a) Xác định cấu tạo các chất M1, M2, M3, M4 và M5. Tổng hợp chất M5 từ thioure (NH_2CSNH_2).

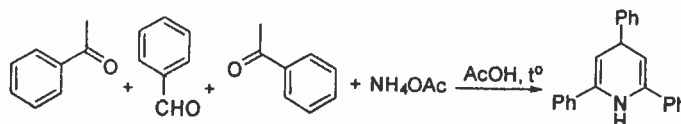
b) Meloxicam bị đào thải theo cơ chế oxi hóa bởi oxi phân tử với xúc tác sinh học theo sơ đồ bên.

Hoàn thành cơ chế chuyển hóa đào thải meloxicam.



4. Phản ứng đa tác nhân là phương pháp tiên tiến để tổng hợp các dị vòng thơm.

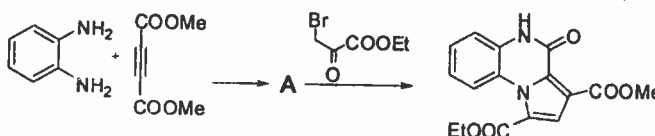
a) Dị vòng 1,4-đihidropiridin tạo thành qua các giai đoạn ngưng tụ andol, tạo imin, cộng Michael và ngưng tụ aza-andol theo sơ đồ bên.



Đề xuất cơ chế phản ứng.

b) Hợp chất đa dị vòng chứa pyrazin hình thành theo sơ đồ bên.

Đề xuất cơ chế phản ứng.

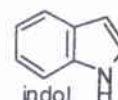


Câu IV (4,5 điểm)

1. Dị vòng thơm indol là hợp phần truyền tín hiệu kích hoạt các hoạt động của tế bào như serotonin (truyền dẫn xung thần kinh), axit 3-indolylaxetic (kích thích sinh trưởng cây non và chồi rất mạnh thông qua tín hiệu thụ thể), Calis (điều trị rối loạn cương dương thông qua tín hiệu thụ thể đặc hiệu trên tế bào biểu mô thành mạch máu),... Chuyển động của electron π trong indol tương tự như hạt trong giếng thế tròn, gây ra tính thơm và các trạng thái "chậm lượng tử" thu phát năng lượng dưới dạng vi tín hiệu điện từ.

a) Giả thiết năng lượng của các electron π trong hệ vòng thơm indol tính theo mô hình hạt trong giếng thế tròn, năng lượng E_n tính theo biểu thức bên. Trong đó, n là số lượng tử chính ($n = 0, \pm 1, \pm 2, \pm 3, \dots$); h là hằng số Planck, $h = 6,6261 \cdot 10^{-34}$ J·s; m_e là khối lượng electron, $m_e = 9,1094 \cdot 10^{-31}$ kg; π (m) là bán kính của giếng thế tròn.

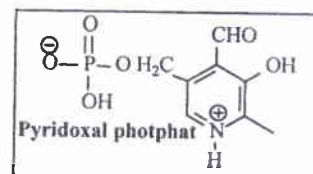
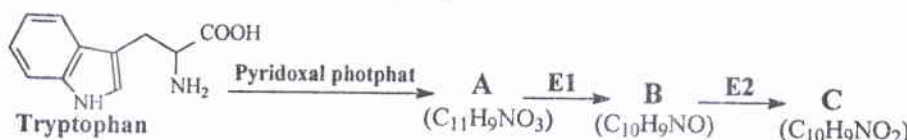
$$E_n = \frac{n^2 h^2}{8m_e \pi^2 r^2}$$



- Tính chu vi và bán kính chuyển động của các electron π . Giả thiết chu vi chuyển động của electron π bằng chu vi giếng thế tròn và bằng chiều dài mạch liên hợp; độ dài liên kết trung bình giữa cacbon và cacbon là 1,4 Å; độ dài liên kết trung bình giữa cacbon và nitơ là 1,25 Å.

- Tính bước sóng λ (nm) của photon kích thích 1 electron từ HOMO lên LUMO. Biết $c = 2,9979 \cdot 10^8$ (m/s).

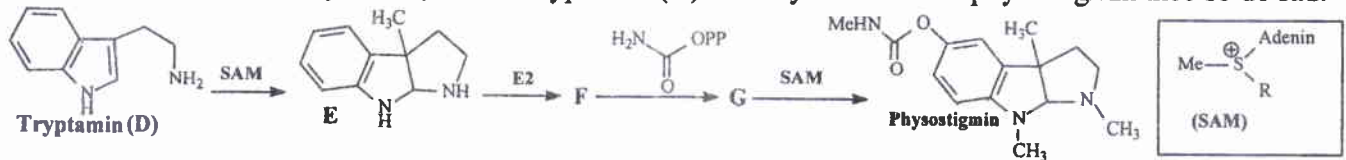
b) Quá trình sinh chuyển hóa từ tryptophan theo sơ đồ sau:



Biết rằng, E1 là enzym decarboxyl hóa, E2 là enzym oxi hóa, pyridoxal photphat là tác nhân loại amin.

Xác định cấu tạo các chất A, B và C.

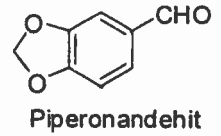
c) Tryptophan bị decarboxyl hóa tạo thành tryptamin (D) và chuyển hóa thành physostigmin theo sơ đồ sau:



Biết rằng, E2 là enzym oxi hóa, SAM có vai trò như tác nhân hóa học CH_3I , PP là gốc diphosphat.

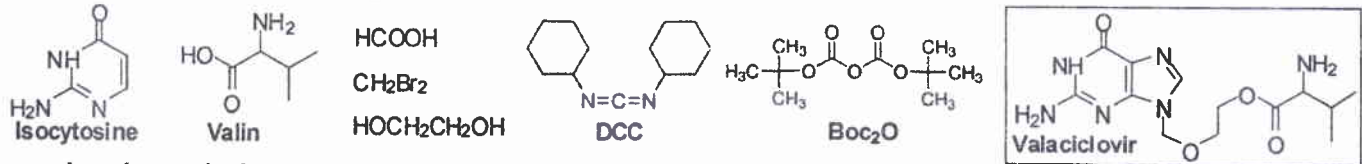
Xác định các chất F và G. Đề xuất cơ chế chuyển hóa từ D thành E.

d) Chất K là hoạt chất để bào chế thuốc Calis. Chất K được tổng hợp như sau: cho etyl este của tryptophan phản ứng với piperonandehit có xúc tác axit, thu được sản phẩm đóng vòng Pictet Spengler H. Cho H phản ứng với CH_3NH_2 , thu được chất I. Cho I phản ứng với ClCH_2COCl , thu được chất K ($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$). Xác định cấu tạo các chất H, I và K.



2. Aciclovir là thuốc kháng virus Herpes. Tiền thuốc của aciclovir là valaciclovir.

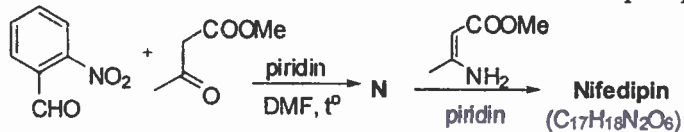
a) Hoàn thành sơ đồ tổng hợp valaciclovir từ các chất cho dưới đây:



b) Đề xuất sơ đồ tổng hợp isocytosine từ hợp chất có ba nguyên tử cacbon và hợp chất chứa nitơ.

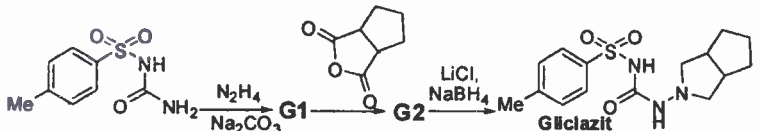
c) Tiền thuốc valaciclovir bị thủy phân thành aciclovir sau đó chuyển thành aciclovir monophosphat ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_6\text{P}^{2-}$) và đi vào quá trình diệt virus. Xác định cấu tạo của aciclovir và aciclovir monophosphat.

3. a) Nifedipin là hoạt chất để bào chế thuốc trị bệnh cao huyết áp theo cơ chế chặn kênh canxi trong tế bào cơ trơn. Nifedipin được tổng hợp theo quy trình theo sơ đồ bên.



Xác định cấu tạo các chất N và Nifedipin.

b) Gliclazit là hoạt chất để bào chế thuốc đường huyết. Gliclazit được tổng hợp theo quy trình theo sơ đồ bên.



Xác định cấu tạo các chất G1 và G2.

Câu V (4,0 điểm)

1. Thực hiện quá trình giãn nở đẳng nhiệt thuận nghịch 2 mol khí Ar (coi là lý tưởng) ở 400 K từ thể tích $5,0 \text{ dm}^3$ đến thể tích gấp 5 lần. Tính công và nhiệt của quá trình. Giải thích ý nghĩa của các giá trị công và nhiệt thu được. Biết, $R = 8,3145 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$.

2. Cho phản ứng $2\text{A} \rightarrow \text{B}$, được tiến hành trong điều kiện đẳng tích. Sự phụ thuộc của nồng độ chất B theo thời gian được cho trong bảng. Xác định bậc và hằng số tốc độ của phản ứng.

t (phút)	0	10	20	30	40	∞
$[\text{B}]$ ($\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	0	0,089	0,153	0,200	0,230	0,312

3. Để xác định pH của dung dịch Y gồm HX 0,135 M, NaX 0,050 M và NH_4Cl 0,065 M, tiến hành thí nghiệm sau: nhỏ vài giọt dung dịch chất chỉ thị HIn ($\text{pK}_a = 4,533$) vào dung dịch Y (giả sử thể tích và pH của dung dịch Y không đổi), rồi đo độ hấp thụ quang A của dung dịch thu được trong cuvet có bề dày lớp dung dịch $l = 1 \text{ cm}$ ở hai bước sóng $\lambda_1 = 490 \text{ nm}$ và $\lambda_2 = 625 \text{ nm}$ (Giả sử chỉ có HIn và In^- hấp thụ photon tại hai bước sóng này). Kết quả, giá trị A tại hai bước sóng tương ứng lần lượt là 0,157 và 0,222. Biết rằng độ hấp thụ quang A của dung dịch tuân theo định luật Lambert-Beer ($A = \epsilon l C$) và có tính chất cộng tính ($A = A_1 + A_2$).

Hệ số hấp thụ mol phân tử, ϵ ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) của HIn và In^- tại các bước sóng 490 nm và 625 nm được cho trong bảng sau:

	$\epsilon(\text{HIn})$ ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)	$\epsilon(\text{In}^-)$ ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
$\lambda_1 = 490 \text{ nm}$	$9,04 \cdot 10^2$	$1,08 \cdot 10^2$
$\lambda_2 = 625 \text{ nm}$	$3,52 \cdot 10^2$	$1,65 \cdot 10^3$

a) Tính pH của dung dịch Y và hằng số phân li axit (K_a) của axit HX.

b) Sục khí NH_3 vào 50,0 mL dung dịch Y đến pH = 9,24 thì hết a mol khí NH_3 (thể tích dung dịch Y không đổi). Tính a. Biết rằng: $\text{pK}_a(\text{NH}_4^+) = 9,24$; $\text{pK}_w(\text{H}_2\text{O}) = 14,00$.

----- HẾT -----

* Thí sinh không được sử dụng tài liệu;

* Cán bộ coi thi không giải thích gì thêm.