

Программа вступительного экзамена

при приеме на обучение по образовательным программам высшего образования – программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по дисциплине:

МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

1. Пояснительная записка

Программа вступительного экзамена при приеме на обучение по образовательным программам высшего образования – программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по медицинской химии разработана в соответствии с государственными образовательными стандартами высшего образования уровней *специалист, магистр*. Медицинская химия – научная дисциплина, которая занимается оптимизацией и получением лекарственных или физиологически активных соединений, изучает их метаболизм, способ действия на молекулярном уровне, а также зависимости «структура-активность» (QSAR). Важную роль в структурном дизайне новых лекарственных средств играет органическая химия. В связи с этим программа поступления включает основные разделы курса органической химии.

Цель испытаний – определить способность поступающих использовать основные разделы органической химии и понятийный аппарат медицинской химии при решении профессиональных задач и подготовки специалистов высшей квалификации в области медицинской химии. Программа содержит основные темы и вопросы к экзамену, список основной и дополнительной литературы и критерии оценивания.

Вступительный экзамен по специальной дисциплине проводится в устной форме по вопросам программы. Поступающим предлагаются три основных вопроса из программы, на подготовку ответов отводится один час, тезисы ответа записываются поступающими на бланках ответа. Помимо основных вопросов члены комиссии могут задать поступающим дополнительные вопросы, не требующие длительной подготовки.

2. Программа вступительных испытаний

I. Введение

Предмет медицинской химии. Медицинская химия: определение, цели, задачи. История развития медицинской химии. Связь медицинской химии с химическими и медико-биологическими дисциплинами. Основные понятия и термины медицинской

химии. Понятия лекарственный препарат, лекарственная субстанция, физиологически активное соединение, фармакофор. Понятия: «me-too drugs» или «follow-on drug», «high-throughput screening (HTS)», «hit to lead», комбинаторные библиотеки, building blocks, scaffold, «de novo дизайн».

II. Основные этапы конструирования и оптимизации физиологически активных веществ.

История направленного конструирования лекарственных веществ. Основные понятия. Драг-дизайн – определение. Этапы создания лекарственного препарата.

Комбинаторная химия. Основные понятия и термины комбинаторной химии. Комбинаторные библиотеки, принципы их формирования. Понятие «темплат», «scaffold». Скрининг, его виды. Достоинства и недостатки комбинаторного подхода.

Понятие виртуального скрининга. Общие представления о молекулярном моделировании, фармакофорном моделировании. Методология QSAR.

Фармакокинетика и метаболизм (ADME-свойства) лекарственных веществ.

III. Биологические мишени действия физиологически активных веществ.

Краткие сведения о строении клетки и о мембранах. Химические формулы липидов. Общие сведения о белках и их функции. Понятие рецептора. Типы и классификация рецепторов, на которые направлено действие лекарственных препаратов. Теории рецепторных взаимодействий (теория Эрлиха, теория Бехтеревой о жестких и гибких матрицах). Виды ионных каналов (лиганд-зависимые, потенциал-зависимые). Ферменты – определение, классификация, строение, номенклатура. Коферменты. Ферментативный катализ. Принцип действия ферментов. Гормоны, определение, классификация. Пептидные гормоны. Структура и функции нуклеиновых кислот. АТФ и его функции. Нуклеотид и нуклеозид, основные нуклеотидные основания (аденин, гуанин, цитозин, тимин, урацил). ДНК и РНК. Нуклеиновые кислоты как цели для лекарств.

Нейромедиаторные процессы. Процесс распространения и передачи нервного импульса. Ацетилхолин, холинэстераза, типы холинорецепторов. Норадреналин, адренорецепторы, их типы. Дофамин, дофаминовые рецепторы. Серотонин и его рецепторы. ГАМК, ее роль. Пептидные нейромедиаторы. Опиатные рецепторы. Опиаты. Естественные антагонисты опиатных рецепторов.

IV. Закономерности строения и реакционного поведения органических соединений.

Основные понятия органической химии. Предмет органической химии и связь с другими химическими науками, биологией, медициной. Органические соединения в природе. Состав и строение органических соединений. Функциональная группа и строение углеродного скелета. Номенклатура органических соединений. Принципы номенклатуры ИЮПАК. Понятия о конфигурации и конформации. Конформационный анализ.

Строение органических соединений. Типы химических связей в органической химии (ионная, ковалентная, семиполярная). Физические характеристики связей: энергия, длина, полярность, поляризуемость. Гибридизация атома углерода.

Ковалентные связи *s*- и *p*- связи. Сопряженные системы и делокализованная химическая связь. Примеры сопряженных систем в фармакологии и биохимии. Ароматичность. Правило Хюккеля. Резонанс.

Взаимное влияние атомов в молекулах органических соединений. Пространственные и электронные эффекты. Полярность связи. Индуктивный эффект. Мезомерный эффект. Электронодонорные и электроноакцепторные заместители. Внутри- и межмолекулярные взаимодействия в органических соединениях (донорно-акцепторные взаимодействия, водородные связи). Водородные связи в биологических молекулах и в молекулах лекарственных веществ.

Кислоты и основания. Сопряженные кислоты и основания. Влияние заместителей на кислотность и основность органических соединений. Примеры органических кислот и оснований. Факторы, определяющие кислотность и основность. Амины как основания и нуклеофилы. Важность параметра кислотности для выделения лекарственных веществ из смесей и фармакокинетических свойств лекарств.

Основы стереохимии. Конфигурация и конформация. Проекционные формулы Ньюмена для конформеров. Энергетическая характеристика заслоненных и заторможенных конформаций открытых цепей. Конформации циклических систем. Геометрические (*E,Z*) изомеры. Хиральные и ахиральные молекулы. Проекционные формулы Фишера для изображения пространственного строения молекул. Оптическая активность энантиомеров. Рацематы. Принцип *R, S*-номенклатуры. Хиральность без хирального центра. Представление о фармакологических свойствах энантиомеров.

Физические методы исследования в органической химии. Общая характеристика физико-химических методов, основанных на взаимодействии излучения с веществом. Спектральные и дифракционные методы.

ИК-спектроскопия: природа спектров, характеристические частоты поглощения. Представления о технике эксперимента и методах приготовления проб в ИК-спектроскопии. Функциональный анализ на основе характеристических частот.

Электронная спектроскопия: природа спектров, типы электронных переходов, понятие о хромофорных группировках.

Спектры ядерного магнитного резонанса: природа, основные характеристики (химический сдвиг, интенсивность, мультиплетность), химическая и магнитная эквивалентность ядер, симметрия и хиральность – их проявления в спектрах ЯМР. Спектры ЯМР органических соединений. Представления о сущности и технике эксперимента.

Масс-спектрометрия: основные принципы, молекулярный ион, изотопный состав ионов, основные пути фрагментации важнейших классов органических соединений. Типы масс-спектрометров. Основные методы идентификации органических (в том числе лекарственных) соединений.

Реакционная способность органических соединений. Классификация органических реакций: реакции замещения, присоединения, отщепления, циклоприсоединения, окислительно-восстановительные реакции и перегруппировки. Радикальные реакции. Промежуточные частицы (интермедиаты): радикалы, карбокатионы, карбанионы, карбены, нитрены, арины и др. Причины повышенной стабильности карбанионов, карбокатионов и радикалов, образующихся из полиарилметанов. Электронное и пространственное строение промежуточных частиц. Типы разрыва химической связи (гомолитический и гетеролитический). Гомолитическое и гетеролитическое расщепление ковалентных связей. Механизмы реакций S_R , A_E , S_E и S_N на примере получения галогенпроизводных. Гомогенный, гетерогенный катализ. Представления о межфазном и металлокомплексном катализе.

Радикальные реакции. Образование радикалов. Строение и стабильность радикалов. Галогенирование (хлорирование и бромирование) алканов. Стереохимия радикальных реакций. Галогенирование в алкилзамещенных бензолах. Антиоксиданты как ингибиторы радикальных процессов в фармакологии.

V. Синтетические методы в органической химии и химические свойства соединений.

Насыщенные углеводороды (алканы). Природные источники алканов. Методы синтеза: гидрирование непредельных углеводородов, восстановление галоген- и кислородсодержащих соединений, реакция Вюрца, декарбоксилирование и электролиз солей карбоновых кислот. Реакции, протекающие с гомолитическим разрывом связи. Механизм цепных свободнорадикальных реакций замещения в алканах (галогенирование, сульфохлорирование, нитрование, окисление). Поведение алканов в суперкислой среде, ион метония. Ионные реакции алканов: галогенирование в суперкислой среде.

Непредельные углеводороды ряда этилена (алкены). Гомологический ряд алкенов, их изомерия, номенклатура. Получение алкенов: дегидрирование алканов, частичное гидрирование тройной связи, дегидрогалогенирование, дегидратация (правило Зайцева), дегалогенирование, термическое разложение четвертичных аммониевых оснований (реакция Гофмана).

Реакции электрофильного присоединения кислот, галогеноводородов, воды, галогенов. Регио- и стереоселективность электрофильного присоединения. Правило Марковникова. Реакции радикального присоединения. Перекисный эффект (Караша-Майо) и обращение ориентации присоединения галогеноводородов как результат изменения механизма реакции. Координация олефинов с переходными металлами, образование π -комплексов. Гидроборирование и каталитическое гидрирование. Окислительные реакции: эпоксилирование, цис-, транс-гидроксилирование, озонлиз, окислительное расщепление. Катионная, свободнорадикальная и координационная полимеризация алкенов, теломеризация. Реакции алкенов по аллильному положению: галоидирование, окисление.

Ацетиленовые углеводороды (алкины). Изомерия и номенклатура. Методы образования тройной связи, основанные на реакциях дегидрогалогенирования. Карбидный и пиролитический методы синтеза ацетилена. Получение гомологов ацетилена алкилированием ацетиленидов. Химические свойства алкинов: каталитическое гидрирование, гидратация (реакция Кучерова), карбоксилирование, присоединение спиртов, карбоновых кислот, галогенов, галогеноводородов. Электрофильный и нуклеофильный механизмы присоединения Димеризация, Циклоолигомеризация и полимеризация алкинов. Алкины как диенофилы (реакция Дильса-Альдера). Окислительные превращения ацетиленов.

Сопряженные и кумулированные диены. Классификация, изомерия и номенклатура. Методы синтеза 1,3-диенов: дегидрирование алканов, синтез Фаворского-Реппе, кросс-сочетание на металлокомплексных катализаторах. Реакции 1,3-диенов: галогенирование и гидрогалогенирование, 1,2- и 1,4-присоединение. Реакция Дильса—Альдера с алкенами и алкинами, ее типы: карбореакция, гетеро-реакция. Кумулены (Аллены). Химические свойства: восстановление, гидратация, димеризация, изомеризация.

Циклические углеводороды. Циклоалканы, классификация, номенклатура и структурная изомерия. Методы синтеза и строение циклопропанов, циклобутанов, циклопентанов и циклогексанов. Синтез соединений со средним размером цикла (ацилоиновая конденсация). Типы напряжения в циклоалканах и их подразделение на малые, средние и макроциклы. Химические свойства циклобутана, циклогептана, циклогексана. Реакции свободнорадикального замещения. Проявление особенностей строения циклопропана в его химических свойствах. Реакции присоединения. Взаимные переходы циклов. Полициклические насыщенные углеводороды. Типы бициклических систем: соединения с изолированными циклами, спираны, конденсированные и мостиковые системы. Каркасные соединения, адамантан. Непредельные циклические углеводороды. Напряженная кратная связь. Циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклопентадиен.

Ароматичность и ароматические углеводороды. Ароматичность, ее признаки. Концепция ароматичности Хюккеля. Небензоидные ароматические системы; циклопропенильный и циклогептатриенильный катионы, циклопентадиенильный анион, пятичленные гетероциклы. Реакции ароматического электрофильного замещения: сульфирование, нитрование, галоидирование, алкилирование, ацилирование. Механизм реакции: σ - и π -комплексы. Протонные кислоты и кислоты Льюиса как катализаторы электрофильного замещения. Влияние заместителей в бензольном кольце на изомерный состав продуктов и скорость реакции. Правила ориентации. Реакции радикального замещения и присоединения. Алкил бензолы. Способы получения с использованием реакций алкилирования, Вюрца-Виттига. Реакции электрофильного замещения в бензольном кольце. Реакции радикального замещения в боковой цепи, бензильная π -система. Окислительные превращения алкилбензолов, реакции дегидрирования. Дифенил- и трифенилметаны, их синтез реакцией Фриделя-Крафтса, восстановлением триарилкарбинолов и галогенидов.

Бифенил, его электронная и пространственная структура. Реакции электрофильного замещения, ориентирующий эффект в этих реакциях. Конденсированные ароматические системы. Нафталин, антрацен, фенантрен. Изомерия и номенклатура их производных. Реакции электрофильного замещения и присоединения. Гидрирование и окисление конденсированных ароматических систем. Антрацен в диеновом синтезе.

Нуклеофильное ароматическое замещение. Общие представления о механизме ароматического нуклеофильного замещения. Механизм присоединения-отщепления (S_NAr). Примеры S_NAr реакций и активирующее влияние электроноакцепторных заместителей. Анионные σ -комплексы Мейзенгеймера и их строение. Механизм отщепления-присоединения на примере превращения галогенбензолов в фенолы и ароматические амины. Методы генерирования и фиксации дегидробензола. Строение дегидробензола. S_NAr1 -Механизм ароматического нуклеофильного замещения в реакциях гидролиза катионов арендиазония. Механизм $SRN1$ в ароматическом ряду и область его применения. Инициирование ион-радикальной цепи.

Галогенпроизводные углеводородов. Моногалогенпроизводные алифатических углеводородов, их изомерия и номенклатура. Способы образования связи C-Hal: замещение атома водорода и гидроксильной группы, реакции присоединения по кратным связям. Химические свойства: нуклеофильное замещение атомов галогенов, представления о механизмах S_N1 , S_N2 . Реакции отщепления, правило Зайцева. Влияние различных факторов (природа и концентрация нуклеофила и основания, строение алкилгалогенида, природа растворителей) на реакционную способность галогеналканов и учет этих факторов в планировании синтезов. Комплексообразование галогеналканов с ионами металлов и кислотами Льюиса. Восстановление галогеналканов водородом и йодистым водородом. Взаимодействие с металлами: образование металлоорганических соединений, реакция Вюрца. Галогенпроизводные непредельных углеводородов. Соединения с повышенной подвижностью галогена - аллилгалогениды. Аллильный катион. Соединения с пониженной подвижностью галогена - винилгалогениды.

Ароматические галогенпроизводные. Способы получения: галогенирование ароматических углеводородов, разложение солей диазония (реакции Зандмейера, Шимана). Реакции замещения галогена в ароматическом кольце и в боковой цепи. Бензильный катион, причины его повышенной стабильности. Дегидробензол. Взаимодействие арилгалогенидов с металлами: получение металлоорганических соединений, диариллов. Реакции электрофильного замещения. Влияние галогенов (как заместителей) на ориентацию и скорость взаимодействия.

Спирты. Одноатомные насыщенные спирты. Изомерия, классификация, номенклатура. Методы синтеза: присоединение воды к двойной связи, гидролиз связи C-Hal, восстановление карбонильной и карбоксильной групп, синтезы с использованием металлоорганических соединений. Химические свойства: кислотнo-основные свойства, получение алкоголятов и их использование в

органическом синтезе, замещение гидроксильной группы, дегидратация. Эфиروобразование: простые и сложные эфиры. Присоединение спиртов к ацетиленам. Окисление и дегидрирование спиртов. Многоатомные спирты. Гликоли, способы их получения. Химические свойства: окисление йодной кислотой, взаимодействие с борной кислотой, превращение в α -окиси, дегидратация, пинаколиновая перегруппировка. Глицерин: образование комплексов с ионами металлов, дегидратация. Непредельные спирты. Представления о свойствах винилового спирта, кето-енольная таутомерия. Виниловые эфиры и их полимеризация. Аллиловый спирт. Методы синтеза, основанные на использовании пропилена. Особенности химического поведения, связанные с аллильным положением гидроксильной группы. Бензиловый спирт, ди- и трифенилкарбинол, причины повышенной подвижности гидроксильной группы.

Фенолы. Способы введения гидроксильной группы в ароматическое ядро. Образование фенолятов, простых и сложных эфиров. Реакции электрофильного замещения: галогенирование, нитрование, алкилирование и ацилирование. Перегруппировка сложных эфиров как способ ацилирования по кольцу (реакция Фирса). Конденсация фенолов с карбонильными соединениями: циклические олигомеры. Реакции электрофильного замещения: карбоксилирование, нитрозирование, азосочетание, карбонилирование. Гидрирование и окисление фенолов. Стабильные феноксильные радикалы, применение стерически загруженных фенолов в качестве антиоксидантов. Многоатомные фенолы: пирокатехин, резорцин, гидрохинон, пирогаллол. Химические свойства: электрофильное замещение, реакции окисления.

Простые эфиры. Классификация, номенклатура. Диалкиловые эфиры. Методы синтеза: дегидратация спиртов, реакция Вильямсона, присоединение спиртов к олефинам. Расщепление простой эфирной связи (гидролиз). Взаимодействие эфиров с протонными кислотами и кислотами Льюиса. Эфираты. α -Окиси. Методы лабораторного получения оксиранового кольца. Химические свойства: взаимодействие с галогеноводородами, водой, спиртами, аммиаком, магниорганическими соединениями.

Карбонильные соединения. Классификация и номенклатура. Способы образования карбонильной группы: каталитическое окисление алканов, алкенов и алкилароматических углеводов, оксосинтез, гидратация алкинов, гидролиз гем-дигалогенпроизводных, окисление и дегидрирование спиртов. Синтез альдегидов и кетонов из карбоновых кислот и их производных: восстановление галогенангидридов, взаимодействие с металлоорганическими соединениями, пиролиз солей карбоновых кислот. Получение ароматических оксосоединений реакцией ацилирования.

Химические свойства. Реакции нуклеофильного присоединения. Взаимодействие с гетероатомными нуклеофилами: присоединение воды, спиртов, бисульфита натрия, пятихлористого фосфора. Механизм этих реакций, кислотный и основной катализ. Взаимодействие с N-нуклеофилами: образование оксимов,

гидразонов, реакции с первичными (образование оснований Шиффа) и вторичными (образование енаминов) аминами. Кето-енольная таутомерия и связанные с ней свойства карбонильных соединений: галогенирование и галоформное расщепление, алкилирование. Альдольно-кетоновая конденсация, ее механизм в условиях кислотного и основного катализа. Конденсации карбонильных соединений с соединениями, содержащими активную метиленовую группу. Реакции окисления альдегидов и кетонов (правило Попова). Каталитическое гидрирование карбонильных соединений, восстановление комплексными гидридами металлов, спиртами в присутствии алколюатов алюминия, цинком в соляной кислоте. Восстановление кетонов металлами. Окислительно-восстановительные реакции: Канницарро, Тищенко, бензоиновая конденсация. Реакции электрофильного замещения в ароматических альдегидах и кетонах. Дикарбонильные соединения. Классификация, номенклатура. Методы синтеза, основанные на реакциях окисления и конденсации (Кляйзен). β -Дикарбонильные соединения: кето-енольная таутомерия, алкилирование, образование хелатных комплексов с ионами металлов.

Непредельные карбонильные соединения, их классификация. α,α -непредельные альдегиды и кетоны. Методы синтеза: окисление олефинов в аллильное положение спиртов аллильного типа, кетоновая конденсация карбонильных соединений. Электронное строение: сопряжение π -связей, распределение π -электронной плотности. Химические свойства. Реакции присоединения воды, спиртов, галогеноводородов, бисульфита натрия, аммиака, HCN, металлоорганических соединений.

Карбоновые кислоты и их производные. Классификация и номенклатура. Методы получения: окисление углеводов, спиртов и альдегидов, синтеза с использованием магний- и литийорганических соединений, окиси углерода, малонового и ацетоуксусного эфиров, гидролиз нитрилов и сложных эфиров. Синтез уксусной кислоты карбонилированием метанола на родиевом катализаторе. Природные источники карбоновых кислот. Электронное строение карбоксильной группы и карбоксилат-аниона. Физические свойства карбоновых кислот и производных. Водородные связи и образование димерных ассоциатов. Химические свойства. Кислотность, ее связь с электронным строением карбоновых кислот и их анионов, зависимость от характера и положения заместителей в алкильной цепи или бензольном ядре. Производные карбоновых кислот: соли, сложные эфиры, галогенангидриды, ангидриды, амиды, нитрилы. Представление о механизме взаимопревращений карбоновых кислот и их производных, роль кислотного и основного катализа на примере реакций этерификации и омыления. Восстановление и галогенирование кислот (реакция Гелля-Фольгарда-Зелинского). Реакции замещения в бензольном кольце кислот ароматического ряда.

Производные карбоновых кислот. Соли: реакция декарбоксилирования и ее каталитические варианты, анодное окисление карбоксилат-анионов (реакция Кольбе), действие галогенов, на серебряные соли (реакция Бородина-Хунсдиккера). Практическое использование солей карбоновых кислот. Хлорангидриды: реакции с

нуклеофилами и использование хлорангидридов в качестве агентов ацилирования. Сложные эфиры: каталитическое гидрирование, восстановление комплексными гидридами металлов. Реакции переэтерификации и сложноэфирной конденсации. Ангидриды карбоновых кислот: реакции с нуклеофилами (ацилирование). Амиды: кислотнo-основные свойства. причины пониженной основности и повышенной кислотности по сравнению с аммиаком и аминами, основные пути превращения в амины (восстановление, реакция Гофмана и родственные ей превращения гидразидов, азидов и гидроксамовых кислот). Взаимопревращения амидов и нитрилов. Свойства нитрилов: каталитическое гидрирование, восстановление алюмогидридом лития, реакции с магнийорганическими соединениями.

Дикарбоновые кислоты. Номенклатура и классификация. Методы синтеза: окисление циклоалканов, алициклических спиртов и кетонов, ароматических и алкилароматических углеводородов, гидролиз моно- и динитрилов, синтеза с использованием малонового и ацетоуксусного эфиров. Получение щавелевой кислоты и формиата натрия. Химические свойства. Кислотные свойства и их зависимость от взаимного расположения карбоксильных групп. Образование производных по одной и обеим карбоксильным группам, смешанные производные.

Непредельные монокарбоновые кислоты. Классификация. Методы получения α,β -предельных карбоновых кислот. Электронное строение, взаимное влияние карбоксильной группы и связи $C=C$. Присоединение воды, аммиака, галогеноводородов, причины ориентации, наблюдаемой в этих реакциях. Методы получения и пути использования акриловой, метакриловой кислот и их производных. Природные источники и практическое значение олеиновой, линолевой, арахидоновой кислот. Липиды, жиры.

Непредельные дикарбоновые кислоты. Способы получения малеиновой кислоты и ее ангидрида.стереоизомерия и взаимодействия малеиновой и фумаровой кислот. Проявление стереоизомерии в различиях их химических свойств и в пространственном строении продуктов их реакций, протекающих по связи $C=C$. Ацетилендикарбоновая кислота как диенофил в реакции Дильса-Альдера.

Нитросоединения. Номенклатура и классификация. Способы получения нитросоединений: нитрование углеводов (радикальное и электрофильное замещение), обмен атома галогена на нитрогруппу, окисление аминов, синтез через соли диазония. Электронное строение нитрогруппы и ее акцепторный характер. Химические свойства: восстановление в кислой, нейтральной и щелочной средах. $S-N$ кислотность алифатических нитросоединений и их таутомерия (ациформа).

Продукты неполного восстановления нитросоединений. Нитрозосоединения, фенилгидроксиламин, азоксибензол, гидразобензол. Бензидиновая перегруппировка.

Амины. Классификация, номенклатура. Способы получения, основанные на реакциях нуклеофильного замещения у галоген-, гидроксид- и аминопроизводных алифатических и ароматических углеводородов, реакциях восстановления нитросоединений (реакция Зинина), азотсодержащих производных карбонильных

соединений и карбоновых кислот, перегруппировок амидов (реакция Гофмана), азидов (перегруппировка Курциуса), гидразидов карбоновых кислот и гидроксамовых кислот (реакция Лоссена). Электронное строение аминогруппы, зависимость от природы радикалов, связанных с атомом азота. Пространственное строение аминов. Физические свойства, их связь со способностью аминов к образованию водородных связей. Химические свойства. Основность и кислотность аминов, зависимость от природы углеродных радикалов. Взаимодействие с электрофильными реагентами: алкилирование, гидроксилалкилирование, ацилирование и его значение в химии аминов, взаимодействие с азотистой кислотой. Окисление алифатических и ароматических аминов. Четвертичные аммониевые соли: получение из третичных аминов и алкилгалогенидов (Меншуткин); электронное строение, практическое использование; катализаторы межфазного катализа, реакции разложения с образованием С-олефинов (реакция Гофмана).

Свойства ароматических аминов: взаимодействие с электрофилами. Реакции алкилирования и сульфирования ароматических аминов, сульфаниловая кислота и сульфамидные препараты. Ацилирование ароматических аминов как защитная реакция для дальнейшего проведения реакций галогенирования и нитрования. Нитрозирование и диазотирование ароматических аминов. Важнейшие представители ароматических моно- и диаминов, основные пути их использования. Синтез гетероциклических соединений из о-фенилендиамина и о-аминофенола.

Диазо- и азосоединения. Диазотирование ароматических аминов (реакция Грисса). Электронное строение, катион диазония как электрофильный реагент. Взаимопревращения различных форм азосоединений. Реакции солей диазония, протекающие с выделением азота и их использование для получения функциональных производных ароматических соединений (реакции Зандмейера, Несмеянова). Реакции солей диазония, протекающие без выделения азота. Азосочетание, диазо- и азосоставляющие, зависимость условий проведения азосочетания от природы азосоставляющей. Метилоранж и конго красный как представители красителей, используемых в качестве индикаторов. Восстановление солей диазония и азосоединений. Использование этих реакций для синтеза производных гидразина и аминов. Соли диазония как реагенты арилирования ароматических соединений. Диазосоединения жирного ряда: диазометан, диазоуксусный эфир. Синтезы на их основе.

Гидроксикислоты. Номенклатура и классификация. Алифатические гидроксикислоты. Общие методы синтеза, основанные на свойствах непредельных, галоген-, кето- и аминокарбоновых и дикарбоновых кислот, многоатомных спиртов, гидроксиальдегидов и гидроксинитрилов. Синтез β -гидроксикислот по реакции Реформатского. Природные источники и важнейшие представители гидроксикислот. Гликолевая, молочная, яблочная, винная, лимонная кислоты. Химические свойства. Реакции дегидратации и зависимость результата от взаимного расположения; карбоксильной и гидроксигруппы. Ароматические гидроксикислоты: получение карбоксилированием фенолятов и нафтолятов по

Кольбе-Шмидту. Получение простых и сложных эфиров, реакции азосочетания. Салициловая кислота, аспирин.

Альдегидо- и кетокислоты. Номенклатура и классификация, β -альдегидо- и β -кетокислоты, специфика их свойств. Получение сложных эфиров по реакции Кляйзена. Ацетоуксусный эфир, его С-Н-кислотность и таутомерия, образование металлических производных, их строение, двойственная реакционная способность и использование в синтезе кетонов и карбоновых кислот.

Углеводы. Классификация, строение, номенклатура. Методы синтеза оксиксосоединений различных типов. Гликолевый и глицериновый альдегиды; диоксиацетон. Общие и особые свойства оксиксосоединений. Оксоцикловальная таутомерия. Полуацетали фуранозного и пиранозного типа. Тетрозы. Пентозы. Гексозы. Моносахариды. Генетический ряд сахаров, альдозы и кетозы, пентозы и гексозы, взаимные переходы между ними. Переходы моноз от высших к низшим и обратно. Общие и специфические свойства альдоз и кетоз, пентоз и гексоз. Открытые формы Фишера и циклические Колли-Толленса, их графическое изображение по Фишеру, Хеурсу, Ривсу. Оксоцикловальная таутомерия сахаров и явление мутаротации: фуранозы и пиранозы. Гликозидный гидроксил и гликозидная связь; аномеры и аномерный эффект. Агликоны. Эпимеры и эпимеризация. Установление строения и конфигурации моноз. Отдельные представители моноз - дезоксирибоза, рибоза, арабиноза, ксилоза, глюкоза, манноза, галактоза, фруктоза.

Дисахариды. Классификация: не восстанавливающие (трегалоза, сахароза) и восстанавливающие (мальтоза, целлобиоза, лактоза) биозы. Доказательство их строения, типы связей моносахаридных остатков. Инверсия сахарозы. Общие и специфические свойства биоз. Полисахариды: целлюлоза, крахмал, гликоген, их строение и свойства. Пути рационального использования полисахаридов.

Аминокислоты. Номенклатура и классификация. Структурные типы природных α -аминокислот, стереохимия и конфигурационные ряды. Синтезы из альдегидов и кетонов через циангидрины из малонового, ацетоуксусного и нитроуксусного эфиров, галоген- и кетокислот. Методы синтеза β -аминокислот, основанные на реакциях непредельных и дикарбоновых кислот. Кислотно-основные свойства аминокислот и зависимость их строения от рН среды. Изoeлектрическая точка. Образование производных по карбоксильной и аминогруппе, бетаины. Взаимодействие с азотистой кислотой. Превращения, протекающие при нагревании аминокислот, и зависимость их результатов от взаимного расположения двух функциональных групп. Представление о пептидном синтезе. Капролактамы и его техническое значение. Антралиловая и п-аминобензойная кислоты: методы получения, свойства и пути использования.

Ароматические и гетероциклические соединения. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Фуран, пиррол, тиофен. Синтез из 1,4-дикарбонильных соединений (Пааль—Кнорр). Синтез пирролов по Кнорру и по Ганчу. Шестичленные ароматические гетероциклы с одним гетероатомом. Пиридин и хинолин. Синтез производных пиридина по Ганчу. Синтез частично гидрированных

производных пиридина путем [4+2]-циклоприсоединения (гетеро- реакция Дильса—Альдера). Синтез хинолина и замещенных хинолинов из анилинов по Скраупу и Дебнеру—Миллеру. Реакции пиридина и хинолина с алкилгалогенидами. Окисление и восстановление пиридина и хинолина. Реакции электрофильного замещения в пиридине и хинолине: нитрование, сульфирование, галогенирование. N-окиси пиридина и хинолина и их использование в реакции нитрования. Нуклеофильное замещение атомов водорода в пиридине и хинолине в реакциях с амидом натрия (Чичибабин) и фенил литием.

3. Критерии оценки знаний

Отлично	Демонстрирует глубокие, специализированные знания по материалам дисциплины
Хорошо	Знает материал дисциплины, но допускает некоторые ошибки
Удовлетворительно	Демонстрирует фрагментарное, не систематическое знание материала дисциплины
Неудовлетворительно	Не имеет знаний по материалам дисциплины

Минимальное количество баллов, подтверждающее успешное прохождение вступительного испытания:

- при поступлении в рамках контрольных цифр – *хорошо*;
- при поступлении по договорам об оказании платных образовательных услуг – *удовлетворительно*.

4. Рекомендуемая литература

1. Реутов О.А. Органическая химия: в 4-х частях. - М.: БИНОМ, 2009. - 4 т.
2. Смит В.А., Дильман А.Д. Основы современного органического синтеза. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. - 750 с.
3. Травень В.Ф. Органическая химия. учеб. пособие для вузов: в 3-х т.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013.
4. Илиел Э., Вайлен С., Дойл М. Основы органической стереохимии: учебное издание, пер. с англ. З. А. Бредихиной; под ред. А. А. Бредихина. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. - 703 с.
5. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений. под ред. М. А. Юровской. - М. : Мир, 2012. - 728 с.
6. Юровская М.А. Химия ароматических гетероциклических соединений. - М. : Бинум. Лаб. знаний, 2015. - 208 с.
7. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И., Зурабян С.Э. Биоорганическая химия. - М : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 416 с.
8. Солдатенков А.Т., Колядина Н.Н., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. - М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. - 191 с.
9. Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера : в 3-х т. - М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012-2015.
10. Кольман Я., Рём К.-Г., Наглядная биохимия: справочное издание. пер. с англ. Т. П. Мосоловой. - М. : Лаборатория знаний, 2018. - 509 с.
11. Фармакология. Учебник для вузов / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина.- 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.-832 с.
12. Нил М.Дж. Наглядная фармакология: учебное пособие для вузов, пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 104 с.
13. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. - М.: МЕДпресс-информ, 2008.- 616с.
14. Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. Медицинская химия (medicinal chemistry). II. Методологические основы создания лекарственных препаратов/ Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. - 2000. - Т. 41, № 2. - С. 103-108. <http://www.chem.msu.su/rus/vmgu/001/43.pdf>
15. Зефирова О.Н., Балакин К.В., Красавин М.Ю., Палюлин В.А., Поройков В.В., Радченко Е.В., Салахутдинов Н.Ф., Спасов А.А., Фисенко В.П., Бачурин С.О. Глоссарий русскоязычных терминов в медицинской химии. Известия АН. Сер. Хим. 2019, №12. С. 2381.

5. Дополнительная литература

1. Бабков А.В., Нестерова О.В., Попков В.А. Химия в медицине. Учебник для вузов. – ЮРАЙТ, 2017. - 404 с.
2. Corey E. J., Kürti L., Czako V. Molecules and Medicine. New York: Wiley, 2007. – 272 p.
3. Chemical Reviews, 1997, V.97, N2. - номер журнала посвящен комбинаторной химии.

4. Бертини И. Биологическая неорганическая химия: структура и реакционная способность: в 2 т. - М. : БИНОМ. Лаборатория знаний.2013.
5. Граник В.Г. Основы медицинской химии. М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.
6. The Practice of Medicinal Chemistry. 3rd Edition. Ed. Wermuth C. London: Academic Press, 2008. – 941 p.
7. Ли Дж.Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций. Москва. «БИНОМ». 2006.
8. Смит М., Органическая химия Марча. Реакции, механизмы, строение: в 4 т. М. : Лаборатория знаний, 2020.