

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Обнинский институт атомной энергетики –

филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

(ИАТЭ НИЯУ МИФИ)

ОТДЕЛЕНИЕ БИОТЕХНОЛОГИЙ

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по освоению учебной дисциплины**

Биохимия и основы дизайна лекарственных соединений

название дисциплины

для студентов специальности/направления подготовки

04.04.02 – Химия, физика и механика материалов

Шифр, название специальности/направления подготовки

специализации/профиля

Фармацевтическое и радиофармацевтическое материаловедение

Шифр, название специализации/профиля

Форма обучения: очная

1. Перечень тем для подготовки к клиническим практическим (лабораторным) занятиям

| № | Наименование раздела /темы дисциплины | Содержание |
|----|---|--|
| 1. | Введение | История органического синтеза. Основные открытия, способствовавшие трансформации синтеза из искусства в науку. Синтез тропинона по Вильштеттеру и Робинсону. Инструментарий химика-синтетика. |
| 2. | Ретросинтетический анализ | Основные понятия ретросинтетического анализа - синтон, ретрон, синтетический эквивалент, трансформ. Различные типы синтонов при ретросинтетическом разрыве одной и той же связи. Электроциклические перегруппировки. Реакция Дильса - Альдера. Усложнение и упрощение молекулы в ходе анализа. Линейные и конвергентные схемы, их достоинства и недостатки. Выделение критически "слабых" групп в целевой молекуле. Использование природных соединений для получения нужной стереохимии. Каскадные и многокомпонентные реакции. Защитные и активирующие группы в многофункциональных соединениях. |
| 3. | Металлорганические соединения в органическом синтезе | Четыре общих способа получения металлорганических соединений. Литийорганические соединения. Получение, хранение, стабильность в различных растворителях. Основность и нуклеофильность литийорганических соединений. Профиль селективности литийорганических соединений по отношению к различным электрофилам. Ассоциация в растворе. Трет-бутиллитий как неравновесный реагент для реакции обмена металл-галоген. Применение литийорганических соединений для реакций C-C сочетания и депротонирования. Магнийорганические соединения. Основность и нуклеофильность, профиль реакционной способности. Получение магнийорганических соединений, содержащих электрофильные группы (нитро-, карбоксильную, нитрил). Реактивы Йоичи. Применение магнийорганических соединений в синтезах. Алюминийорганические соединения. Профиль селективности по отношению к различным электрофилам. Применение алюминийорганических соединений для реакция восстановления. Медьорганические соединения. Получение, двух- и трехкоординационные купраты. Профиль реакционной способности медьорганических соединений. Реакции с простыми и сложными эфирами. Присоединение медьорганических соединений к активированным двойным связям. |

| | | |
|----|---|---|
| | | <p>Тандем «присоединение – алкилирование» как стратегическая реакция в синтезах природных соединений. Присоединение медьорганических реагентов к тройным связям, синтез трехзамещенных алкенов.</p> <p>Цинкорганические реагенты. Профиль реакционной способности в реакциях с электрофилами. Реакция Симмонса – Смита. Цинкорганические реагенты со сложноэфирной группой.</p> <p>Комплексные гидриды циркония, их реакционная способность.</p> |
| 4. | Реакции образования углерод-углеродной связи, катализируемые палладием | <p>Реакция Хека, история открытия. Общий механизм кросс-сочетаний, катализируемых комплексами палладия. Стереохимия реакции Хека. Допустимые функциональные группы и условия реакции. Реакции оловоорганических и борорганических соединений с органическими галогенидами. Сочетание по Соногашире – катализ, пределы применимости. Применение палладий-катализируемых реакций C-C сочетания в синтезах АФС.</p> |
| 5. | Реакция Михаэля | <p>Реакция Михаэля как стратегическая реакция в синтезах сложных структур. Методы направленной генерации енолятов и активации кратных связей для создания новых C-C связей. Примеры синтезов природных соединений. Аннелирование по Робинсону. Синтез эстрогена по Торгову.</p> |
| 6. | Метатезис олефинов и ацетиленов | <p>Метатезис олефинов, открытие реакции и механизм. Катализаторы – соединения молибдена, вольфрама, рутения. Виды метатезиса. Типы алкеновых субстратов по склонности к димеризации и обратной реакции. Кросс-метатезис, метатезис с раскрытием цикла (полимеризация), метатезис с замыканием цикла. Катализаторы Граббса. Алкен-алкиновый метатезис. Механизм, катализаторы, селективность реакции. Каскадные решения для образования полициклов. Метатезис алкинов. Катализаторы, селективность реакции. Применение для создания макроциклических систем.</p> |
| 7. | Синтез оптически активных соединений | <p>Проблема энантиоселективности при образовании новых оптических центров. Пути решения – использование природных хиральных соединений с нужной конфигурацией, оптическое расщепление, создание диастереотопных положений. Хиральный помощник (оксазолидиноны Эванса), хиральные катализаторы. Восстановление карбонильной группы хиральными борорганическими соединениями. Хиральные гидриды алюминия. Хиральные комплексы платиновых металлов для гомогенного гидрирования C=O и C=C связей. Эпоксидирование по Шарплессу. Механизм и</p> |

| | | |
|-----|---|---|
| | | <p>катализатор. Кинетическое расщепление аллиловых спиртов, уже имеющих хиральный центр.</p> <p>Эпоксидирование селеновыми комплексами марганца.</p> <p>Эпоксидирование персульфатами с применением хиральных кетонов</p> <p>Асимметрическое дигидроксилирование высоковалентным осмием с помощью димеров хинина и хинидина.</p> |
| 8. | Гетероциклические соединения - введение | <p>Типы гетероциклических соединений. Ароматические гетероциклические соединения. Циклопентадиенил-анион и бензол как прототипы большинства гетероциклов. Биологическое значение гетероциклов. Пиррольный и пиридиновый азот. Распределение электронной плотности в 5- и 6-членных гетероциклах. Реакционная способность в различных положениях пиррольных и пиридиновых систем.</p> |
| 9. | Синтез пятичленных гетероциклических соединений | <p>Синтез пирролов по Ганчу, Файсту-Бенари, Паалю-Кнорру. Получение исходных веществ для сворачивания пиррольного цикла. Азидоуксусный эфир.</p> <p>Селективность и допустимые функциональные группы. Синтез фуранов. Проявление диеновой природы в химии фурана и пиррола. Устойчивость фуранов и пирролов в различных условиях. Тиофен. Синтез тиофенов различными способами, устойчивость цикла.</p> <p>Интерконверсия фурана, пиррола и тиофена.</p> <p>Соединения с двумя и более гетероатомами. Синтезы имидазолов. Отличие имидазольного цикла от пиррольного. Синтезы пиразолов, исходных 1,3-дикарбонильных соединений. Синтезы оксазолов и изоксазолов. Перегруппировка изоксазола в оксазол.</p> <p>Синтезы изотиазолов. Построение тиазольного цикла и АФС, его содержащих. 1,2,3 - и 1,2,4-триазолы – синтез и примеры АФС. Оксадиазолы и тиадиазолы. Тетразолы – синтез и примеры АФС, содержащих тетразольный цикл. Получение тетразол-замещенных молекул с помощью многокомпонентной реакции Уги.</p> <p>Бензаннелированные пятичленные гетероциклы. Синтезы индолов по Фишеру, Неницеску, Рейссерту, Бартоли и другие. Биосинтез триптофана. АФС, содержащие индольный фрагмент. Бензаннелированные диазолы и триазол, применение в синтезе АФС.</p> |
| 10. | Синтез шестичленных гетероциклических соединений | <p>Синтез пиридина по Ганчу, Гуарески, из оксониевых солей и другие. Получение 1,5- diketонов и других исходных реагентов для создания пиридинового цикла. Получение пиридинов из фуранов/пирролов.</p> <p>Дигидропиридины как фармацевтические субстанции. Синтезы пиразинов, пиримидинов и пиридазинов.</p> <p>Реакция Биджинелли как пример многокомпонентной реакции. Синтезы 1,2,4- и 1,3,5-триазинов.</p> <p>Синтезы хинолинов и изохинолинов. Хинолиновые и изохинолиновые АФС. Реакции Бишлера, Пикте-</p> |

| | | |
|-----|---|---|
| | | Шпенглера, Греко, Пфитцингера и др. Допустимые заместители и синтез исходных реагентов для этих случаев. Синтез хиназолинов и хиноксалинов. Конденсированные гетероциклы. Синтезы пуринов, азаиндолов, индолизинов, имидазопиридинов и других конденсированных гетероциклов, общие подходы к таким синтезам. |
| 11. | Методы функционализации гетероциклов пиррольного типа | Реакционная способность пиррольных гетероциклов. Реакции электрофильного замещения. Селективность реакций электрофильного замещения по альфа- и бета-положениям. Галогенирование, введение заместителей через кросс-сочетание. Депротонирование различными литийорганическими реагентами. Нуклеофильное присоединение металлизированных пирролов, фуранов и тиюфенов. Введение заместителей в положения 2 и 4 имидазола, в положение 4 пиразола. |
| 12. | Методы функционализации гетероциклов пиридинового типа | Реакционная способность шестичленных гетероциклов. Электрофильное замещение. Радикальное замещение в электронодефицитных гетероциклах (реакция Минисци). Металлирование как основной способ функционализации пиридинов. Синтез оксо- пиридинов, пиримидинов и др. для последующего замещения через хлорпроизводное. Нуклеофильные перегруппировки в ряду 6-членных гетероциклических соединений. |
| 13. | Защитные группы в органическом синтезе | Проблемы взаимодействия полифункциональных соединений. Защитные группы – необходимые свойства при постановке и снятии. Ортогональные защитные группы. Группы, удаляемые кислотной обработкой. Группы, удаляемые фотохимически. Группы, удаляемые гидрированием. Группы, удаляемые основанием. Модулируемая лабильность защитных групп. Защита гидроксила, аминокруппы, карбоновой кислоты, двойной связи, концевой тройной связи, карбонильной группы, положений в ароматическом кольце. |
| 14. | Твердофазный синтез | Проблема выделения и очистки в многостадийных синтезах. Типы полимерных носителей. Набухание различных полимеров в разных растворителях. Плотность функциональных групп на поверхности носителя для различных размеров синтезируемых молекул. Линкеры – кислотно-расщепляемые, активируемые, расщепляемые основаниями, фотолабильные, безследовые. Объединение снятия продукта со смолы с финальной функционализацией. Присоединение первого компонента на смолу. Методы контроля прохождения промежуточных стадий синтеза. Синтезы пептидов. Синтезы олигонуклеотидов. |
| 15. | Оптимизация синтетических схем при планировании производства АФС | Ретросинтетическая схема и производственный процесс. Технологические требования процесса производства готовых лекарственных форм. Фармакопейные нормы. Профиль примесей, соответствующий химической схеме производства. Кристаллосольваты и соли, аморфные вещества, кристаллические формы одной и той же |

| | | |
|--|--|--|
| | | субстанции. Методы очистки в случае различных синтетических схем. Выбор растворителей и катализаторов. |
|--|--|--|

Критерии оценивания/текущий контроль:

Оценка «**отлично**» выставляется студенту, который:

1. Свободно владеет материалом по всем разделам дисциплины, излагает его на высоком научнометодическом уровне, используя материалы обязательной и дополнительной литературы.
2. Четко представляет взаимосвязи патологических процессов, развивающихся на различных участках организма человека, способен произвести анализ патологического процесса на уровне целостного органа.
3. Умеет творчески иллюстрировать теоретические положения соответствующими примерами, демонстрирующими практическую значимость полученных знаний.
4. Умеет правильно решать типовые задачи, владеет практическими навыками (в пределах программы).
5. В ответе может допустить одну, две неточности при освещении второстепенных вопросов, которые легко исправляет после замечаний преподавателя.

Оценка «**хорошо**» – выставляется студенту, который:

1. Свободно владеет материалом по всем разделам дисциплины, при этом полностью раскрывает содержание материала в объёме, предусмотренном программой, используя материалы обязательной литературы по предмету.
2. Излагает материал грамотным языком, владеет терминологией и символикой.
3. Четко представляет взаимосвязи патогенеза болезни с клиникой.
4. Умеет правильно решать типовые задачи, интерпретировать данные физикального и инструментального обследования.
5. В изложении материала допускаются небольшие пробелы, которые исправляет самостоятельно после дополнительных вопросов.

Оценка «**удовлетворительно**» выставляется студенту, который:

1. Владеет материалом в объёме учебной литературы, обладает достаточными для продолжения обучения и предстоящей практической деятельности знаниями.
2. Овладел методическими вопросами, рассматриваемыми по курсу дисциплины.
3. Умеет в целом правильно решать типовые задачи, интерпретировать результаты инструментального обследования больного.
4. Материал излагает логически непоследовательно, в ответе допускает ряд неточностей и ошибок, в исправлении которых испытывает затруднения после дополнительных наводящих вопросов.

Оценка «**неудовлетворительно**» – выставляется студенту, который:

1. Обнаруживает пробелы в знаниях основного учебного программного материала, допускает принципиальные ошибки в ответе и при выполнении предусмотренных программой заданий.
2. Не владеет методологическими вопросами, рассматриваемыми в рамках курса дисциплины.
3. Плохо знает специальную терминологию.
4. Не умеет правильно оценить результаты лабораторных исследований.

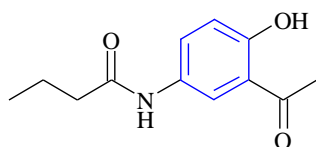
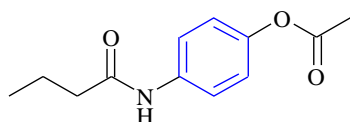
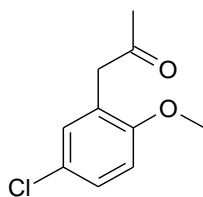
4. Типовые контрольные задания или иные материалы, необходимые для оценки знаний, умений, навыков

4.1.1 Контрольная работа

- а) типовые задания (вопросы)

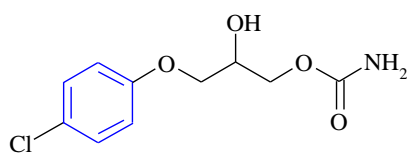
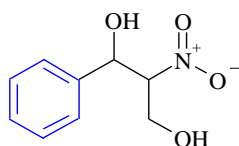
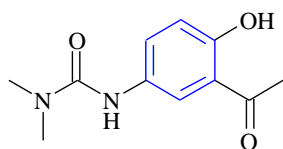
Контрольная работа № 1.

1) Составьте ретросинтетическую схему и предложите путь синтеза следующего соединения:



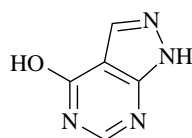
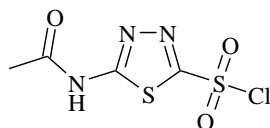
Контрольная работа № 2.

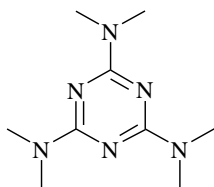
Предложите оптимальный путь синтеза соединения и аргументируйте его



Контрольная работа № 3.

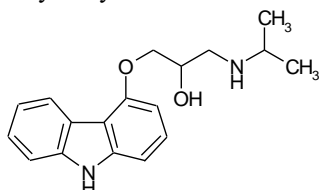
Предложите оптимальный путь синтеза соединения и аргументируйте его





Контрольная работа № 4.

Приведите оптимальный, на Ваш взгляд, синтез данной лекарственной субстанции и возможные примеси, которые сопутствуют этой схеме получения.



б) критерии оценивания компетенций (результатов):

Контрольные работы проводятся 2 раза в семестр на модульных неделях по расписанию, устанавливаемому деканатом. Они проводятся в форме тестов или ином виде по выбору преподавателя с учетом объема изученного материала по курсу. Время проведения контрольной работы - не более 20-30 мин на работу. Для повышения эффективности данной формы контроля необходимо использовать несколько их вариантов.

Оценивание студента проводится преподавателем независимо от наличия или отсутствия студента (по уважительной или неуважительной причине) на занятии. Студенту, пропустившему по уважительной причине контрольную модульную работу, предоставляется возможность отработки. Отработать занятие можно по согласованию с преподавателем в четко установленные сроки в соответствии с графиком консультаций преподавателя, который имеется на кафедре и на официальном сайте кафедры.

Оценивается степень усвоения теоретических знаний по следующим критериям: правильность, полнота и логичность письменного ответа, способностью проиллюстрировать ответ примерами.

в) описание шкалы оценивания:

Максимальный балл за контрольную работу – 20.

| Оценка | Критерии |
|---------------------------------|---|
| 18 – 20 баллов «отлично» | 1) полное раскрытие темы; ответы на все вопросы 2) указание точных названий и определений; |

| | |
|--|--|
| | 3) правильная формулировка понятий и категорий; |
| 14-18 баллов «Хорошо» | 1) недостаточно полное, по мнению преподавателя, раскрытие темы; ответы даны не на все вопросы 2) несущественные ошибки в определении понятий и категорий, кардинально не меняющих суть изложения; 3) наличие грамматических и стилистических ошибок и др. |
| 11-14 баллов «Удовлетворительно» | 1) ответ отражает общее направление изложения лекционного материала; 2) наличие достаточного количества несущественных или одной-двух существенных ошибок в определении понятий и категорий; 3) наличие грамматических и стилистических ошибок и др. |
| 0–10 баллов «Неудовлетворительно» | 1) нераскрытие темы; 2) большое количество существенных ошибок; |

4.1.7 Экзамен

а) типовые вопросы:

2 семестр

1. Метатезис олефинов – пределы применимости, условия, катализаторы, механизм. Сравнение с альтернативными методами получения продуктов метатезиса.
2. Метатезис ацетиленов – пределы применимости, условия, катализаторы, механизм. Сравнение с альтернативными методами получения продуктов метатезиса.
3. Метатезис между олефинами и ацетиленами – пределы применимости, условия, катализаторы, механизм. Сравнение с альтернативными методами получения продуктов метатезиса.
4. Общие принципы планирования органического синтеза. Синтон, ретрон, синтетический метод, трансформ, синтетический эквивалент.
5. Ретросинтетический анализ бисопролола. Типичные синтетические эквиваленты C1, C2, C3 и C4-синтонов.
6. Диеновый синтез – механизм, влияние заместителей на скорость реакции, регио- и стереохимия, каталитический и внутримолекулярный варианты реакции.
7. Литий- и магниорганические реагенты в реакциях замещения и присоединения. Методы получения и реакционная способность.
8. Цинк- и медьорганические реагенты в реакциях замещения и присоединения. Методы получения и реакционная способность. Селективность различных реагентов по уходящим группам.
9. Гидриды алюминия и циркония, как предшественники алюминий- и цирконийорганических соединений. Их полезные особенности.
10. Получение медных енолятов по реакции Михаэля. Стереохимия реакции.
11. Циклизации, основанные на реакции Михаэля. Получение акцепторов Михаэля.
12. Карбометаллирование тройных связей, пределы применимости, стереохимия.
13. Реакция Хека – условия, механизм, пределы применимости. Стереохимия реакции Хека.
14. Реакция Сузуки. Получение борорганических субстратов для этой реакции. Стереохимия и пределы применимости данной реакции. Механизм реакции.
15. Сочетание по Соногашире. Механизм, область применения, альтернативные пути получения продуктов кросс-сочетания по Соногашире.
16. Перегруппировки Кляйзена и Коупа в органическом синтезе – условия, пределы применимости. Каталитический вариант перегруппировки Кляйзена.
17. Методы стереоконтролируемого синтеза – принципы и примеры.
18. Стереоселективное восстановление карбонильной группы и двойной связи.
19. Эпоксидирование по Шарплессу - субстратный ряд, катализ, механизм реакции. Кинетическое расщепление рацемических аллиловых спиртов.
20. Асимметрическое окисление двойных связей в отличных от аллиловых спиртов органических молекулах. Катализаторы, реагенты, пределы применимости.

3 семестр

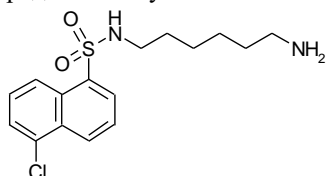
1. Метатезис олефинов – пределы применимости, условия, катализаторы, механизм.
2. Метатезис ацетиленов с олефинами и ацетиленами – пределы применимости, катализаторы, механизм, условия реакции. Сравнение с альтернативными методами получения продуктов метатезиса.

3. Синтез пирролов.
4. Литий- и магнийорганические реагенты в реакциях замещения и присоединения. Методы получения и реакционная способность.
5. Методы защиты аминогруппы. Условия постановки и снятия защиты.
6. Синтез пиридинов.
7. Карбометаллирование тройных и электронодефицитных двойных связей в химии медьорганических соединений.
8. Общие принципы ретросинтетического анализа. Синтон, ретрон, синтетический метод, трансформ, синтетический эквивалент. Ретросинтетический анализ бисопролола.
9. Реакция Хека – условия, механизм, пределы применимости. Стереохимия реакции Хека.
10. Реакция Сузуки. Получение борорганических субстратов для этой реакции. Стереохимия и пределы применимости данной реакции. Механизм реакции.
11. Сочетание по Соногашире. Механизм, область применения, альтернативные пути получения продуктов кросс-сочетания по Соногашире.
12. Синтез фуранов и тиофенов.
13. Синтез хинолинов и изохинолинов.
14. Окислительные методы стереоконтролируемого синтеза – пределы применимости, условия, механизмы. Кинетическое расщепление рацематов.
15. Восстановительные методы стереоконтролируемого синтеза – пределы применимости, условия, механизмы.
16. Методы введения заместителей в гетероциклическое ядро пиррольного типа.
17. Методы введения заместителей в гетероциклическое ядро пиридинового типа.
18. Методы радикального замещения в электронодефицитных гетероциклах.
19. Металлирование 5- и 6-членных гетероциклов, введение заместителей через металлирование.
20. Медьорганические реагенты в реакциях присоединения и замещения. Селективность по уходящим группам.
21. Методы защиты гидроксильной группы, условия постановки и снятия защитных групп.
22. Ортогональные защитные группы, примеры защищенных соединений.
23. Методы защиты карбонильной группы. Условия постановки и снятия защитных групп.
24. Методы защиты карбоксильной группы. Условия постановки и снятия защитных групп.
25. Защита кратных связей и отдельных положений в бензольном кольце.
26. Полимерные носители для иммобилизации продуктов многостадийного синтеза. Линкеры. Зависимость молярной нагрузки от проектируемой молярной массы синтезируемого вещества.
27. Линкеры - кислотнo-лабильные, основнo-лабильные, фотолабильные, активируемые. Иммобилизация и снятие продукта твердофазного синтеза.
28. Стратегии Boc-Bzl и Fmoc-tBu. Твердофазный синтез пептидов.
29. Синтез пятичленных гетероциклов с двумя гетероатомами.
30. Синтез шестичленных гетероциклов с двумя гетероатомами.
31. Синтезы гетероциклов с более чем двумя гетероатомами в одном ядре.
32. Синтезы конденсированных гетероциклов.

33. Технологические и фармакопейные требования к продуктам органического синтеза. Учет этих требований при планировании синтеза.
34. Профиль примесей АФС, характерный для синтетической схемы. Пересмотр синтетических схем в целях получения оптимального профиля примесей.

Практические задачи для экзаменационных билетов:

Предложите путь синтеза активной фармацевтической субстанции:



б) критерии оценивания компетенций (результатов):

Ответ оценивается по следующим критериям:

- правильность, полнота и логичность построения ответа;
- умение оперировать специальными терминами;
- использование в ответе дополнительного материала;
- умение иллюстрировать теоретические положения практическим материалом;

в) описание шкалы оценивания:

Допуск к экзамену по дисциплине осуществляется при количестве баллов более 35.

За семестр студент может набрать от 35 до 60 баллов.

Минимальный балл за ответ на экзамене – 20, максимальный – 40.

Общая оценка в случае дифференцировки выглядит следующим образом:

- 60-74 баллов – «удовлетворительно»;
- 75-89 баллов – «хорошо»;
- 90-100 баллов – «отлично».

Оценка «отлично» на экзамене ставится при:

- правильном, полном и логично построенном ответе;
- умении оперировать специальными терминами;
- использовании в ответе дополнительного материала;
- умении иллюстрировать теоретические положения практическим материалом.

Оценка «хорошо» на экзамене ставится при:

- правильном, полном и логично построенном ответе, но имеются негрубые ошибки или неточности;
- умении оперировать специальными терминами, но возможны затруднения в использовании практического материала;
- использовании в ответе дополнительного материала;
- умении иллюстрировать теоретические положения практическим материалом, но делаются не вполне законченные выводы или обобщения.

Оценка «удовлетворительно» на экзамене ставится при:

- схематичном неполном ответе;

- неумении оперировать специальными терминами или их незнании;
- с одной грубой ошибкой;
- неумении приводить примеры практического использования научных знаний;

Оценка «неудовлетворительно» на экзамене ставится при:

- ответе на все вопросы билета с грубыми ошибками;
- неумении оперировать специальной терминологией;
- неумении приводить примеры практического использования научных знаний.