

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И. П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

УТВЕРЖДАЮ

Председатель Учёного Совета
факультета послевузовского образования
_____ К. С. Клюковкин
Протокол № _____ от _____ 2022 г.

**ПРОГРАММА ВСТУПИТЕЛЬНОГО ИСПЫТАНИЯ
В АСПИРАНТУРУ ПО ДИСЦИПЛИНЕ
«МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ»**

Санкт-Петербург
2022

Программа вступительного испытания в аспирантуру по научной специальности 1.4.16. Медицинская химия составлена кафедрой общей и биоорганической химии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России в соответствии с федеральными государственными требованиями к структуре программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре.

Составители: д. х. н., доцент, зав. кафедрой общей и биоорганической химии К. Н. Семёнов; д. б. н., доцент, профессор кафедры общей и биоорганической химии В. В. Шаройко; д. х. н., профессор кафедры общей и биоорганической химии Е. А. Попова.

Рабочая программа обсуждена и одобрена на заседании кафедры общей и биоорганической химии «21» сентября 2022 года, протокол № 2.

Заведующий кафедрой, д. х. н., доцент _____ К. Н. Семёнов

СОГЛАСОВАНО:

Проректор по учебной работе _____ А. И. Ярёмченко

Декан факультета послевузовского образования _____ Н. Л. Шапорова

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Программа составлена на основе требований к обязательному минимуму содержания к уровню подготовки выпускников по дисциплине «Медицинская химия» в соответствии с федеральными государственными требованиями к структуре программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре.

Экзамен проводится в устной форме на русском языке по билетам. Экзаменационный билет включает вопрос из общей части и два вопроса из специальной части.

Критерии оценки. Уровень знания, поступающего оценивается экзаменационной комиссией по пятибалльной шкале:

- полный и правильный ответ (5 баллов, «отлично»);
- правильный, но неполный ответ (4 балла, «хорошо»);
- неполный ответ, с искажением сути отдельных положений (3 балла, «удовлетворительно»);
- отказ от ответа, полное искажение сути ответа на вопрос (2 балла, «неудовлетворительно»).

2. СОДЕРЖАНИЕ ЭКЗАМЕНА

2.1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Классификационные признаки органических соединений – функциональная группа и строение углеродного скелета. Их роль в обеспечении физиологической активности вещества. Номенклатура органических соединений. Основные принципы номенклатуры ИЮПАК. Примеры структур лекарственных веществ. Строение органических соединений. Гибридизация атома углерода. Ковалентные s- и p-связи. Сопряжённые системы и делокализованная химическая связь. Примеры сопряжённых 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. Примеры органических кислот и оснований. Факторы, определяющие кислотность и основность. 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 заслонённых и заторможенных конформаций открытых цепей. Конформации циклических систем. Особенности химических свойств соединений с трёхчленным циклом.

Аксиальные и экваториальные связи в креслообразной конформации циклогексана. Конформеры циклогексана Конформации моно- и дизамещенных производных циклогексана. Конформационные особенности циклогексена. Бициклические соединения на примерах *цис*- и *транс*-декалинов. Полициклические соединения, спирааны. Запрет Бредта для мостиковых систем (типа норборнена). Понятие о каркасных углеводородах на примере адамантана. Геометрические (*E*, *Z*) изомеры. Хиральные и ахиральные молекулы. Проекционные формулы Фишера для изображения пространственного строения молекул. Оптическая активность энантиомеров. Рацематы. *R*, *S*-формы. Хиральность без хирального центра. Представление о фармакологических свойствах энантиомеров.

Общая характеристика реакций органических соединений. Типы реакций и реагентов. Радикальное замещение у насыщенного атома углерода. Электрофильное присоединение к ненасыщенным соединениям. Электрофильное замещение в ароматических соединениях. Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода. Реакции элиминирования. Реакции окисления и восстановления органических соединений.

Основные методы идентификации органических (в том числе лекарственных) соединений. Общая характеристика физико-химических методов, основанных на взаимодействии излучения с веществом. Спектральные и дифракционные методы. Примеры их использования для доказательства строения органических веществ и определения подлинности лекарственных препаратов. Колебательная спектроскопия: природа ИК-спектров, характеристические частоты поглощения. Представления о технике эксперимента и методах приготовления проб в ИК-спектроскопии. Функциональный анализ на основе характеристических частот. Электронная спектроскопия в ультрафиолетовой и видимой областях: природа спектров, типы электронных переходов, понятие о хромофорных группах. Применения электронной спектроскопии в органической химии. Спектроскопия ЯМР. Представления о сущности и технике эксперимента. Магнитное экранирование ядер. Константа экранирования и химический сдвиг. Эталонирование спектров. Прямое и косвенное спин-спиновое взаимодействия. Относительные интенсивности сигналов. Шкала химических сдвигов 1H в органических соединениях. Химические сдвиги 13C для органических молекул. Влияние физических факторов на экранирование ядер. Химические сдвиги и строение молекул. Химическая и магнитная эквивалентность ядер, симметрия и хиральность — их проявления в спектрах ЯМР. Выявление гомотопных, энантиотопных и диастереотопных групп по спектрам ЯМР. Константы косвенного спин-спинового взаимодействия (KCCB) nJ_{HH} и строение молекул. Спектры ЯМР первого порядка. Спиновые системы AX, AX₂, AX_n, AMX. Простые правила мультиплетности. Спектры ЯМР с магнитно-неэквивалентными ядрами AA1XX1 и AA1MM1X. Геминальные 2J_{HH}, вицинальные 3J_{HH} и дальние KCCB H-C-

Н. Зависимость вицинальных КССВ от двугранного угла (кривая Карплуса) и её использование в конформационном анализе. Константы ССВ ^{13}C ^1H . Двойной гомоядерный и гетероядерный резонанс. Масс-спектрометрия, области её применения. Типы масс-спектрометров. Разрешающая способность. Масс-спектры положительных и отрицательных ионов. Масс-спектрометрия высокого разрешения. Способы ионизации. Молекулярный ион и его фрагментация. Вид масс-спектра. Хромато-масс-спектрометрия. Методы установления элементного состава соединения в спектре на основании данных по природному содержанию стабильных изотопов элементов по кластеру пика молекулярного иона.

2.2. СПЕЦИАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. АЛКАНЫ

Природа С–С и С–Н связей (sp^3 -гибридное состояние углерода). Понятие о конформациях и конформерах алканов. Проекционные формулы Ньюмена. Конформации этана, пропана, бутана и высших алканов. Энергетическая диаграмма конформационного состояния молекулы алкана. Природные источники алканов. Методы синтеза: гидрирование непредельных углеводородов, синтез через литийдиалкилкупраты, электролиз солей карбоновых кислот. Термический и каталитический крекинг.

Химические свойства: галогенирование (хлорирование, бромирование, иодирование, фторирование). Энергетический контроль цепных свободно-радикальных реакций галогенирования. Другие радикальные реакции алканов – сульфирование, крекинг (получение уксусной кислоты и бутан-2-она из бутана). Селективность радикальных реакций и относительная стабильность алкильных радикалов. Доказательство существования свободных радикалов (Панет). Ионные реакции алканов (дейтериеводородный обмен и галогенирование в суперкислой среде). Пути использования алканов.

2. АЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ. ЦИКЛОАЛКАНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

Классификация алициклов. Энергия напряжения циклоалканов и её количественная оценка на основании сравнения теплот образования и теплот сгорания циклоалканов и соответствующих алканов. Типы напряжения в циклоалканах (угловое, торсионное, трансаннулярное) и подразделение алициклов на малые, средние и макроциклы. Строение циклопропана, циклобутана, циклопентана и циклогексана. Конформационный анализ циклогексана. Аксиальные и экваториальные связи в образной конформации кресла циклогексана.

Конформации моно- и дизамещённых производных циклогексана. Свободные конформационные энергии заместителей в кольце циклогексана. Влияние конформационного положения функциональных групп на их реакционную способность. Реакции замещения и

отщепления. Зависимость скорости реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе циклоалканов от размера цикла.

Принцип Кёртина — Гаммета. Методы синтеза циклопропана, циклобутана и их производных. Особенности химических свойств соединений с трёхчленным циклом. Синтез соединений ряда циклопентана и циклогексана. Реакции расширения и сужения цикла при дезаминировании первичных аминов (Демьянов). Методы синтеза соединений со средним размером цикла (ацилоиновая конденсация, конденсация динитрилов, олигомеризация бута-1,3-диена).

Трансаннулярные реакции в средних циклах. Бициклические, полициклические соединения, спираны. Понятие о каркасных углеводородах на примерах адамантана, кубана, тетраэдрана. Понятие о катенанах и ротаксанах.

3. АЛКЕНЫ

Природа двойной связи. sp^2 -Гибридизация. Геометрическая изомерия (*цис*-, *транс*- и *E*-, *Z*-номенклатуры).

Методы синтеза: элиминирование галогеноводорода из алкилгалогенидов, воды из спирта. Реакции Гофмана, Коупа, Виттига, стереоселективное восстановление алкинов. Ряд стабильности алкенов, выведенный на основе теплот их гидрирования. Гетерогенное и гомогенное гидрирование алкенов.

Электрофильное присоединение (A_E). Общее представление о механизме реакции, π - и σ -комплексы. Стере- и региоселективность. Современное толкование правила Марковникова: индуктивный и мезомерный эффекты, постулат Хеммонда. Галогенирование: механизмы, стереохимия, стереоизомеры с двумя хиральными центрами.

Гидрогалогенирование: понятие о би- и тримолекулярном механизме. Гидратация. Промышленный метод синтеза этанола и пропан-2-ола.

Окси- и алкоксимеркурирование, механизмы, стереохимия. Процессы, сопутствующие Ad -реакциям: сопряжённое присоединение, гидридные и алкильные миграции, π -участие, перегруппировка Вагнера — Меервейна. Влияние природы субстрата, электрофила и растворителя на протекание реакций.

Окисление алкенов до оксиранов (по Прилежаеву) и до диолов по Вагнеру ($KMnO_4$) и Криге (OsO_4). Стереохимия гидроксирования алкенов. Озонолиз алкенов, окислительное и восстановительное расщепление озонидов. Исчерпывающее окисление алкенов с помощью $KMnO_4$ или Na_2CrO_4 в условиях межфазного катализа.

Аллил- и винилгалогениды. Сравнительная подвижность галогена в них. Аллильная перегруппировка.

Полимеризация: радикальная, катионная и анионная. Понятие о металлокомплексном катализе: метатезис, гидрирование, полимеризация алкенов.

4. ДИЕНЫ

Типы диенов. Сравнение устойчивости диенов разных типов. Методы синтеза 1,3-диенов: дегидрирование алканов, синтез Фаворского — Реппе, кросс-сочетание на металлокомплексных катализаторах.

Бута-1,3-диен, особенности пространственного строения. Молекулярные орбитали 1,3-диенов и сопряжённых полиенов. Галогенирование и гидрогалогенирование 1,3-диенов. Аллильное участие, устойчивость аллильного катиона, его молекулярные орбитали. 1,2- и 1,4-присоединение, энергетический профиль реакции, термодинамический и кинетический контроль.

Понятие о синхронном процессе и перициклических реакциях. Концепция сохранения орбитальной симметрии и теория граничных орбиталей. Понятие о ВЗМО и НСМО реагента и симметрия этих орбиталей. Орбитальный контроль в электроциклических реакциях замыкания и раскрытия цикла, инициируемых термически и фотохимически. Стереохимические правила для электроциклических реакций. Реакции циклоприсоединения и их классификация. Контроль орбитальной симметрии в термических и фотохимических реакциях [4+2]- и [2+2]-циклоприсоединения.

Реакция Дильса-Альдера с алкенами и алкинами. Олигомеризация и полимеризация диенов. Изопреновый каучук.

Аллены и кумулены: особенности пространственного строения, изомеризация. Гидрирование. Электрофильное присоединение к алленам: гидратация, присоединение хлороводорода.

5. АЛКИНЫ

Природа тройной связи, sp-гибридизация. Методы синтеза алкинов. СH-кислотность ацетилена, понятие о карбанионах. Ацетилениды натрия и меди, магнийорганические производные алкинов: их получение и использование в органическом синтезе. Конденсация алкинов-1 с альдегидами и кетонами (Фаворский, Реппе). Ацетилен-алленовая изомеризация. Смещение тройной связи в терминальное положение. Электрофильное присоединение к алкинам. Сравнение реакционной способности алкинов и алкенов.

Галогенирование, гидрогалогенирование, гидратация (Кучеров). Нуклеофильное присоединение спиртов, синтез виниловых эфиров. Восстановление алкинов до *цис*- и *транс*-алкенов. Гидроборирование алкинов, синтез альдегидов.

Окислительная конденсация терминальных алкинов в присутствии солей меди.

6. ГАЛОГЕНАЛКАНЫ

Реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода как метод создания связей углерод-углерод, углерод-галоген, углерод-азот, углерод-фосфор (алкилгалогенидов, спиртов, тиолов, дисульфидов, простых эфиров, нитросоединений, аминов, нитридов и др.).

Классификация механизмов нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода. Понятие нуклеофильности. Основные характеристики S_N1 - и S_N2 -процессов. Энергетический профиль реакции. Реакции нуклеофильного замещения S_N2 -типа. Кинетика, стереохимия, вальденовское обращение. Влияние природы радикала и уходящей группы субстрата, природы нуклеофильного агента и растворителя на скорость S_N2 -реакций. Факторы, определяющие реакционную способность нуклеофильного реагента. Принцип ЖМКО.

Метод межфазного переноса и его использование в органическом синтезе.

Реакции S_N1 типа. Кинетика, стереохимия. Зависимость S_N1 -процесса от природы радикала, уходящей группы и растворителя. Карбокатионы, факторы, влияющие на их устойчивость. Перегруппировки карбокатионов. Методы генерирования стабильных карбокатионов. Электрофильный катализ в S_N1 -реакциях. Понятие о ионных парах. Типы ионных пар и их роль в реакциях нуклеофильного замещения.

Методы получения галогеналканов из алканов, алкенов, спиртов.

7. МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Литий- и магнийорганические соединения. Природа связи углерод-металл.

Методы синтеза: взаимодействие металла с алкил- или арилгалогенидами, реакции переметаллирования и металлизации. Представление о шкале СН-кислотности углеводородов. Литий- и магнийорганические соединения в синтезе углеводородов, спиртов, альдегидов, кетонов, карбоновых кислот.

Переметаллирование как метод синтеза других металлоорганических соединений непереходных металлов из литий- и магнийорганических соединений.

Диалкил- и диарилкупраты. Получение и применение этих комплексных соединений для синтеза предельных углеводородов, диенов, спиртов, несимметричных кетонов и в реакциях сопряженного присоединения к α , β -ненасыщенным карбонильным соединениям. Комплексы переходных металлов как катализаторы кросс-сочетания, олигомеризации диенов, гомогенного гидрирования, метатезиса и гидроформилирования алкенов.

8. АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

Строение бензола. Формула Кекуле. Квантово-химическое описание строения бензола. Молекулярные орбитали бензола. Круг Фроста. Аннулены. Аннулены ароматические и

неароматические. Концепция ароматичности. Правило Хюккеля для простых моноциклических аннуленов. Ароматические катионы и анионы.

Конденсированные ароматические углеводороды: нафталин, фенантрен, антрацен, азулен. Гетероциклические пяти- и шестичленные ароматические соединения (пиррол, фуран, тиофен, пиридин).

Антиароматичность на примерах циклобутадиена, аниона циклопропена, катиона циклопентадиенилия. Критерии ароматичности: квантово-химический (сравнение величин энергии делокализации на один p -электрон), энергетический (теплоты гидрирования), структурный и магнитный.

Получение ароматических углеводородов в промышленности — каталитический риформинг нефти, переработка коксового газа и каменноугольной смолы.

Лабораторные методы синтеза: реакция Вюрца — Фиттига и другие реакции кросс-сочетания: алкилирование бензола и аренов по Фриделю — Крафтсу. Восстановление жирных ароматических альдегидов и кетонов, окислительная ароматизация циклогексана и его производных.

Каталитическое гидрирование аренов, восстановление аренов по Бёрчу. Реакции замещения водорода в боковой цепи алкилбензолов на галоген.

Классификация реакций ароматического электрофильного замещения. Общие представления о механизме реакций, кинетический изотопный эффект в реакциях электрофильного замещения водорода в бензольном кольце. Представление о π - и σ -комплексах. Постулат Хэммонда, структура переходного состояния.

Изотопный обмен водорода как простейшая реакция электрофильного замещения. Арениевые ионы в реакциях электрофильного замещения. Влияние заместителя на скорость и направление электрофильного замещения. Факторы парциальных скоростей. Согласованная и несогласованная ориентация.

Нитрование. Нитрующие агенты. Механизм реакции нитрования. Нитрование бензола и замещённых бензолов. Нитрование нафталина и бифенила. Получение полинитросоединений. Понятие об ипсо-атаке и ипсо-замещении в реакции нитрования.

Галогенирование. Галогенирующие агенты. Механизм реакции и использование её в органическом синтезе.

Сульфирование. Сульфлирующие агенты. Механизм реакции. Кинетический и термодинамический контроль в реакциях сульфирования на примере фенола и нафталина.

Алкилирование аренов по Фриделю — Крафтсу. Алкилирующие агенты. Механизм реакции. Полиалкилирование.

Ацилирование аренов по Фриделю — Крафтсу. Ацилирующие агенты. Механизм реакции. Региоселективность ацилирования в *o*- и *l*-положения. Формилирование по Гаттерману — Коху, Гаттерману.

Общие представления о механизме ароматического нуклеофильного замещения у ненасыщенного атома углерода.

Механизм присоединения-отщепления (S_NAr), примеры 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.

$S_{Ar}1$ -Механизм ароматического нуклеофильного замещения в реакциях гидролиза катионов арендиазония.

Механизм $S_{RN}1$ в ароматическом ряду и область его применения. Иницирование ион-радикальной цепи.

9. СПИРТЫ И ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ

Одноатомные спирты. Методы получения: из алкенов, алкилгалогенидов, карбонильных соединений, сложных эфиров. Свойства спиртов. Спирты как слабые НО-кислоты. Спирты как основания Льюиса.

Замещение гидроксильной группы спиртов на галоген (под действием галогеноводородов, галогенидов фосфора, хлористого тионила). Механизм и стереохимия замещения, перегруппировки с гидридным перемещением. Реагенты регио- и стереоспецифического замещения гидроксила на галоген (комплексы трифенилфосфина с галогенами).

Дегидратация спиртов. Ретропинаколиновая перегруппировка.

Окисление первичных спиртов до альдегидов и карбоновых кислот, вторичных спиртов — до кетонов. Реагенты окисления на основе хромового ангидрида, механизм реакции.

Двухатомные спирты. Методы синтеза. Свойства. Окислительное расщепление 1,2-диолов (иодная кислота, тетраацетат свинца). Пинаколиновая перегруппировка.

Простые эфиры. Методы получения: реакция Вильсмейера, алкоксимеркурирование алкенов, межмолекулярная дегидратация спиртов. Свойства простых эфиров: образование оксониевых солей, расщепление кислотами. Гидроксипероксиды.

Краун-эфиры. Получение и применение в синтетической практике. Оксираны. Способы получения. Раскрытие цикла в них под действием электрофильных и нуклеофильных реагентов.

10. ФЕНОЛЫ

Фенолы. Методы получения: щелочное плавление аренсульфонатов, замещение галогена на гидроксил, гидролиз солей арендиазония.

Кумольный метод получения фенола в промышленности. Свойства: фенолы как НО-кислоты, влияние заместителей на кислотность фенолов. Амбидентный характер фенолят-ионов. *C*- и *O*-Алкилирование фенолятов.

Реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре нафтолов: галогенирование, сульфирование, нитрование, нитрозирование, алкилирование. Перегруппировка Фриса. Карбоксилирование фенолятов щелочных металлов по Кольбе (получение салициловой кислоты). Формилирование фенолов по Реймеру — Тиману, механизм образования салицилового альдегида. Аномальные продукты в реакции Реймера-Тимана. Формилирование фенолов по Вильсмейеру. Конденсация фенолов с карбонильными соединениями (фенол-формальдегидные смолы), фенолфталеин и флуоресцеин.

Перегруппировка аллиловых эфиров фенолов (Кляйзен). Понятие о сигматропных перегруппировках. Орбитальный контроль простейших сигматропных перегруппировок. Окисление фенолов и пространственно затруднённых фенолов. Ароксильные радикалы и их превращения.

Представление о многоатомных фенолах (пирокатехин, резорцин, гидрохинон, пирогаллол, флороглюцин).

11. АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

Методы получения альдегидов и кетонов из алкенов (озонолиз), алкинов (гидроборирование, реакция Кучерова), спиртов (окисление) и производных карбоновых кислот (на основе металлоорганических соединений). Арилирование и формилирование аренов.

Промышленное получение формальдегида, ацетальдегида (Вакер-процесс) и высших альдегидов.

Строение карбонильной группы, её полярность и поляризуемость. Сравнение свойств двойной углерод-углеродной и углерод-кислородной связей. Общие представления о механизме нуклеофильного присоединения по карбонильной группе альдегидов и кетонов. Кислотный и основной катализ. Присоединение воды, спиртов и меркаптанов. Взаимодействие альдегидов и кетонов с азотистыми основаниями. Получение иминов и енаминов. Оксимы, гидразоны, фенилгидразоны. Перегруппировка Бекмана.

Кето-енольная таутомерия. Енолизация альдегидов и кетонов в реакциях галогенирования, изотопного обмена водорода и рацемизации оптически активных кетонов. Кислотный и основной катализ этих реакций. Реакция нитрозирования кетонов.

Кето-енольная таутомерия 1,3-дикетонов и 1,3-кетозэфиров. Влияние структурных факторов и природы растворителя на положение кето-енольного равновесия и зависимость его от соотношения С–Н и О–Н кислотности кетона и енола. Двойственная реакционная способность енолят-ионов в реакциях алкилирования. Влияние природы катиона, среды, алкилирующего агента на направление (О- или С-) алкилирования. Аминирование енолят-иона. Алкилирование и ацилирование енаминов. Интерпретация данных в рамках ЖМКО. Альдольно-кетоновая конденсация альдегидов и кетонов в кислой и основной средах, механизм реакции. Конденсация альдегидов и кетонов с малоновым эфиром и другими соединениями с активной метиленовой группой. Реакции Кневенагеля и Перкина.

Аминометилирование альдегидов и кетонов по Манниху. Реакция Реформатского.

Восстановление альдегидов и кетонов до спиртов, реагенты восстановления, восстановление С=О-группы до СН-группы. Реакции Кижнера-Вольфа и Клемменсена. Ион-радикальная димеризация альдегидов и кетонов. Пинакон-пинаколиновая перегруппировка. Окисление альдегидов, реагенты окисления. Аутоокисление альдегидов. Окисление кетонов пероксикислотами по Байеру-Виллигеру. Диспропорционирование альдегидов по Каниццаро (прямая и перекрестная реакции).

α , β -Непредельные альдегиды и кетоны. Методы получения: конденсации, окисление аллиловых спиртов. Сопряжение карбонильной группы с двойной углерод-углеродной связью. Реакции 1,2- и 1,4-присоединения литийорганических соединений, триалкилборанов, диалкил- и диарилкупратов, аминов, цианистого водорода, галогенородов. Сопряженное присоединение енолятов и енаминов (Михаэль).

1,2-Дикарбонильные соединения. Синтез глиоксаля и диацетила.

12. КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

Методы синтеза: окисление первичных спиртов и альдегидов, алкенов и алкилбензолов.

Гидролиз нитрилов и других производных карбоновых кислот. Синтезы на основе металлоорганических соединений; карбонилирование олефинов по Реппе; алкоксикарбонилирование галогенидов карбонилем никеля. Синтезы на основе малонового эфира.

Промышленное получение муравьиной и уксусной кислот. Строение карбоксильной группы. Физико-химические свойства кислот: ассоциация, диссоциация, влияние заместителей на кислотность. Зависимость константы диссоциации от природы заместителей.

Производные карбоновых кислот: ангидриды, галогенангидриды, сложные эфиры, амиды, нитрилы, соли. Их взаимные переходы. Относительная реакционная способность их в реакциях присоединения нуклеофильных агентов по карбонильной группе.

Общие представления о механизме присоединения-отщепления.

Сложные эфиры. Методы получения: этерификация карбоновых кислот (механизм), ацилирование спиртов и алколюлятов ацилгалогенидами, ацилирование карбоксилат-анионов, синтезы с использованием карбодиимидов, реакция кислот с диазометаном, алколюлиз нитрилов. Методы синтеза циклических сложных эфиров-лактонов.

Ацетоуксусный эфир и его использование в синтезе. Кето-енольная таутомерия эфиров 3-оксокислот.

Галогенангидриды. Получение с помощью галогенидов фосфора, тионилхлорида, оксалилхлорида, фосгена. Свойства: взаимодействие с нуклеофильными реагентами (вода, спирты, аммиак, амины, гидразин, металлоорганические соединения). Восстановление до альдегидов — по Розенмунду и комплексными гидридами металлов.

Ангидриды. Методы получения: дегидратация кислот с помощью пентоксида фосфора и фталевого ангидрида; синтезы с применением карбодиамида, ацилирование солей карбоновых кислот хлорангидридами (синтез формилацетата).

Кетены как внутренние ангидриды: их строение, способы получения и свойства. Промышленный способ получения уксусного ангидрида (из кетена).

Амиды. Методы получения: ацилирование аммиака и аминов, пиролиз карбоксилатов аммония, гидролиз нитрилов, изомеризация оксимов по Бекману. Синтез циклических амидов - лактамов. Свойства: гидролиз, восстановление до аминов. Перегруппировки Гофмана и Курциуса. Понятие о секстетных перегруппировках.

Нитрилы. Методы получения: дегидратация амидов кислот (с помощью P_2O_5 , $SOCl_2$, $POCl_3$), алкилирование амбидентного цианид-иона (с использованием межфазного катализа). Свойства нитрилов: гидролиз, аминлиз, восстановление комплексными гидридами металлов до аминов и альдегидов, взаимодействие с магний- и литийорганическими соединениями.

Соли. Пиролитическая кетонизация, электролиз (Кольбе), бромдекарбоксилирование по Хунсдикеру.

Декарбоксилирование карбоновых кислот. Галогенирование по Геллю — Фольгарду — Зелинскому.

Двухосновные кислоты. Методы синтеза: окислительное расщепление циклоалкенов и циклических кетонов, окисление полиалкилбензолов и конденсированных ароматических соединений. Главные представители: щавелевая кислота, особенности её химического поведения, диэтилоксалат в сложноэфирной конденсации. Малоновая кислота: синтезы с малоновым эфиром, реакция Михаэля, конденсация с альдегидами (Кнёвенагель). Янтарная кислота, её ангидрид и амид, *N*-бромсукцинимид. Адипиновая кислота, её практическое

применение (наylon). Конденсация Дикмана. Ацилоиновая конденсация эфиров дикарбоновых кислот как метод синтеза средних циклов и макроциклов.

Синтез алкенов анодным окислением 1,2-дикарбоксилатов до 1,2-дикарбоновых кислот с тетраацетатом свинца (Кольбе). Фталевая и терефталевая кислоты, промышленные методы получения. Фталевый ангидрид, фталимид и его применение в синтезе. α , β -Непредельные кислоты, методы их синтеза: дегидратация β -гидроксикислот, реакция Кнёвенагеля, реакция Виттига, реакция Перкина (синтез коричных кислот).

Реакция присоединения по двойной связи C=C (включая реакцию Михаэля). Стереохимия присоединения галогена и гидроксирования по Прилежаеву (пероксикислоты) и по Вагнеру (перманганат). Малениновый ангидрид, ацетилендикарбоновая кислота и её диметилый эфир в диеновом синтезе.

13. НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

Нитроалканы. Методы синтеза: из алкилгалогенидов (амбидентный характер нитрит-иона), нитрование аренов. Строение нитро-группы (семиполярная связь, мезомерия).

Кислотность и таутомерия нитроалканов. Взаимодействие солей нитроалканов с концентрированной серной кислотой. Реакция нитроалканов с азотистой кислотой. Конденсация с карбонильными соединениями. Восстановление в амины.

Ароматические нитросоединения. Восстановление нитроаренов в кислой и щелочной среде. Промежуточные продукты восстановления нитрогруппы (нитрозосоединения, арилгидроксиламины, азокси-, азо-, гидразосоединения). Бензидиновая перегруппировка и превращение фенилгидроксиламина в *n*-аминофенол. Селективное восстановление нитрогруппы в динитроаренах.

14. АМИНЫ

Классификация аминов. Методы получения: алкилирование аммиака и аминов по Гофману, фталимида калия (Габриэль), восстановление азотсодержащих производных карбонильных соединений и карбоновых кислот, нитросоединений и алкилазидов. Перегруппировки Гофмана и Курциуса. Восстановительное аминирование карбонильных соединений.

Амины как основания. Сравнение основных свойств алифатических и ароматических аминов. Влияние на основность аминов заместителей в ароматическом ядре. Термическое разложение гидроксидов тетраалкиламмония по Гофману. Идентификация и разделение первичных, вторичных и третичных аминов с помощью бензолсульфохлаорида (проба Хинсберга). Окисление и галогенирование аминов.

Реакции электрофильного замещения в бензольном кольце ароматических аминов. Реакции алкилирования аминов. Защита аминогруппы. Получение изонитрилов, их восстановление и гидролиз.

15. ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯ

Ароматические диазосоединения. Реакции диазотирования первичных ароматических аминов. Условия диазотирования в зависимости от строения амина.

Механизм, природа нитрозирующего агента. Строение и устойчивость солей диазония. Стабильные ковалентные формы диазосоединений. Кислотно-основные равновесия с участием катиона арендиазония.

Амбидентный характер диазотат-иона.

Реакции диазосоединений с выделением азота: замена диазогруппы на гидроксил, галоген, циано-, нитрогруппу и водород. Реакции арилирования солями диазония ароматических и непредельных соединений (Гомберг, Меервейн). Синтез металлоорганических соединений (Несмеянов).

Реакции диазосоединений без выделения азота: восстановление до арилгидразинов, азосочетание. Азосочетание как реакция электрофильного замещения. Азо- и диазосоставляющие, условия сочетания с аминами и фенолами. Азокрасители.

Реакции нуклеофильного замещения в бензольном кольце, активированном диазогруппой.

Диазометан, его строение. Получение из *N*-нитрозо-*N*-метилмочевины. Реакции диазометана с HO-кислотами, альдегидами, кетонами и хлорангидридами карбоновых кислот.

16. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Классификация гетероциклов. Пятичленные ароматические гетероциклы с одним гетероатомом. Фуран, тиофен, пиррол. Синтез из 1,4-дикарбонильных соединений (Пааль — Кнорр), взаимные переходы (реакция Юрьева). Реакции электрофильного замещения в пятичленных ароматических гетероциклах: нитрование, сульфирование, галогенирование, формилирование, ацилирование, меркурирование. Электрофильное замещение у пятичленных гетероциклов на примере пиррола. Пиррол как NH-кислота. Пирролкалий- и пирролмагнийгалогениды, их реакции с электрофильными реагентами. Пиррол как структурная единица порфиринов. Понятие о строении и биохимической роли хлорофилла и гемоглобина.

Индол. Синтез производных индола из фенигидразина и кетонов (Фишер). Реакции электрофильного замещения в пиррольном кольце индола: нитрование, формилирование, галогенирование, аминометилирование по Манниху. Оксопроизводные индола, лактим-лактаманная таутомерия.

Шестичленные ароматические гетероциклы с одним гетероатомом. Пиридин и хинолин. Синтез хинолина и замещённых хинолинов из анилинов по Скраупу и Дебнеру — Миллеру.

Пиридин и хинолин как основания. Реакции их с галогеналканами. Комплексы пиридина с серным ангидридом и бромом. Отношение пиридина и хинолина к окислению и восстановлению. Реакции электрофильного замещения в пиридине и хинолине: нитрование, сульфирование, галогенирование. N-Окись пиридина и её использование в реакциях электрофильного замещения. Нуклеофильное замещение атомов водорода в пиридине и хинолине в реакциях с амидом натрия (Чичибабин), гидроксидом калия и фениллитием. Таутомерия 2- и 4-гидроксипиридинов и -хинолинов.

Протонная подвижность водорода в метильных группах 2- и 4-метилпиридинов и -хинолинов. 2-Метилпиридины и -хинолины как метиленовые компоненты в конденсациях с альдегидами.

Пяти- и шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами (пиримидин, пиразол, имидазол, тиазин, оксазол). Кислотно-основные и другие свойства. Таутометрия гидрокси- и аминопиримидинов. Примеры лекарственных веществ, содержащих пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами.

17. СТРОЕНИЕ И ОСНОВНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГРУПП БИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Моносахариды. Классификация и стереохимия. Тетрозы, пентозы и гексозы. Альдозы и кетозы. Стереохимия альдоз в проекциях Фишера и Хеуорса. Глюкоза. Циклические полуацетальные формы глюкозы: β -глюкопиранозы и фуранозы. Аномеры. Аномерный эффект. Мутаротация. Химические свойства: этерификация, восстановление, образование *O*-гликозидов, различные варианты окисления. Определение уровня глюкозы в крови. Роль глюкуроноидов в метаболизме лекарств. Аскорбиновая кислота (витамин С). Дисахариды на примерах мальтозы, целлобиозы и сахарозы. Восстанавливающие и невосстанавливающие дисахариды. Понятие о циклических олигосахаридах на примере циклодекстринов. Соединения включения циклодекстринов. Полисахариды: крахмал, целлюлоза, хитин. Понятие о строении этих биополимеров. Аминосахара. Аминогликозидные антибиотики. Полиаминосахара. Пуриновые и пиримидиновые основания. Нуклеозиды. Нуклеотиды. Первичная и вторичная структуры рибонуклеиновых и дезоксирибонуклеиновых кислот. Щелочной гидролиз РНК. Особенности строения лекарственных веществ 3-азидотимидина и ацикловира. Структуры интеркаляторов в ДНК и их физиологическая активность. ДНК-алкилирующие соединения. Механизм алкилирования ДНК производными хлорэтиламинов. Строение жиров и масел. Гидролиз и гидрогенизация жиров. Химизм их прогоркания и

антиоксидантное действие витамина Е. Структуры фосфолипидов. Альфа-Аминокислоты. D и L конфигурация. Способы получения аминокислот. Изоэлектрическая точка. Пептидная связь. Первичная структура белка. Общая схема синтеза пептидов, защитные группы. Понятие о твердофазном синтезе пептидов. Понятие о пептидомиметиках. Представление о низкомолекулярных биологически важных веществах: терпенах, стероидах, алкалоидах (представление о структурах, примеры возможных модификаций структур).

Образец билета для сдачи вступительного экзамена

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ Кафедра общей и биоорганической химии	
Вступительный экзамен (аспирантура)	Дисциплина « Медицинская химия »
Экзаменационный билет № 1	
1. Основные методы идентификации органических соединений. Общая характеристика физико-химических методов, основанных на взаимодействии излучения с веществом. Спектральные и дифракционные методы. Примеры их использования для доказательства строения органических веществ.	
2. Индол. Синтез производных индола из фенигидразина и кетонов (Фишер). Реакции электрофильного замещения в пиррольном кольце индола: нитрование, формилирование, галогенирование, аминотетилирование по Манниху. Индолнатрий- и индолмагнийгалогениды, их реакции. Оксопроизводные индола, лактим-лактаминная таутомерия.	
3. Фенолы. Методы получения: щелочное плавление аренсульфонатов, замещение галогена на гидроксил, гидролиз солей арендиазония. Кумольный метод получения фенола в промышленности. Свойства: фенолы как HO-кислоты, влияние заместителей на кислотность фенолов. Амбидентный характер фенолят-ионов. C- и O-Алкилирование фенолятов.	
Утверждено на заседании кафедры общей и биоорганической химии «21» сентября 2022 года, протокол № 2 Зав. кафедрой _____ К. Н. Семёнов	

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П., Органическая химия, М., Бинوم, 2022, т. 1–4.
2. Травень В. Ф. Органическая химия: учебник для вузов; в 2 т. / В. Ф. Травень. -М.: ИКЦ «Лаборатория знаний», 2022.

3. Майкл С. Органическая химия Марча. Реакции, механизмы, строение. Углублённый курс. В 4-х томах. «Лаборатория знаний», 2020 г.
4. Терней А., Современная органическая химия, М., Мир, 1981, т. 1–2.
5. Робертс Дж., Кассерио М., Органическая химия, М., Мир, 1978, т. 1–2.
6. Шабаров Ю. С., Органическая химия, т. 1–2, М., Химия, 1994.
5. Несмеянов А. Н., Несмеянов Н. А., Начала органической химии, М., 1974, т. 1–2.
7. Потапов В. М. Стереохимия, М., Химия, 1978.
8. Моррисон Р., Бойд Р., Органическая химия, М., Мир, 1974.
9. Бенкс Дж., Названия органических соединений, М., Мир, 1980.
10. Сайкс П., Механизмы реакций в органической химии, М., Химия, 1976
11. Керри Ф., Сандберг Р., Углублённый курс органической химии, М., Химия, 1981.
12. Беккер Г., Введение в электронную теорию органических реакций, М., Мир, 1977.