

РАЗДЕЛ I. Закономерности строения и реакционного поведения органических соединений

1. Химическая связь и строение органических соединений

- 1.1. Современные представления о природе химической связи.
- 1.1.1. Электронные представления о природе связей. Типы связей в органической химии. Гибридизация атомов углерода и азота. Электронные эффекты. Электроотрицательность атомов и групп.
- 1.1.2. Основные положения квантовой химии. Атомные и молекулярные орбитали. Приближение МО-ЛКАО. Метод МО Хюккеля и более строгие квантовохимические методы расчета. Понятие о полуэмпирических методах, основанных на приближении Хартри-Фока (MNDO, AM1, PM3 и др.). Методы *ab initio*. Метод функционала плотности (DFT). Компромиссные подходы (локализованные связи, гибридизация, частичный учет делокализации электронов на примере σ - π -приближения). Теория возмущений МО. Возмущения первого и второго порядков. Индексы реакционной способности. Метод граничных орбиталей. Зарядовый и орбитальный контроль органических реакций.
- 1.1.3. Понятие о резонансе (сопряжении) в классической и квантовой химии. Сопряжение в методе МО Хюккеля. Концепция ароматичности. Правило Хюккеля. Мезоионные соединения. Антиароматичность.
- 1.2. Стереохимия. Пространственное строение органических молекул. Пространственное взаимодействие несвязанных атомов и групп, Ван-дер-Ваальсовы радиусы.
- 1.2.3. Понятие о конформации молекулы. Вращение вокруг связей: величины и симметрия потенциальных барьеров. Факторы, определяющие энергию конформеров. Влияние эффектов сопряжения на стабильность конформеров. Номенклатура конформеров. Угловое напряжение и другие типы напряжения в циклических системах. Средние циклы и трансаннулярные взаимодействия. Инверсия циклов и азотсодержащих соединений.
- 1.2.4. Связь конформации и реакционной способности. Принцип Кертина-Гаммета. Стерический и стереоэлектронный контроль реакций. Стереоселективность и стереоспецифичность.
- 1.2.5. Пространственное строение этиленовых и диеновых систем. Номенклатура геометрических изомеров. Конформация диенов и триенов. Атропоизомерия.
- 1.2.6. Энантиомерия. Асимметрия и хиральность. Эквивалентные, энантиотопные и диастереотопные группы; их проявление в химическом поведении молекул в хиральных и ахиральных средах и спектрах ЯМР. Номенклатура оптических антиподов. Неуглеродные атомы как центры хиральности.
- 1.2.7. Способы получения и разделения энантиомеров. Оптическая чистота и методы ее определения. Определение абсолютной и относительной

конфигурации. Понятие о дисперсии оптического вращения и круговом дихроизме.

2. Общие принципы реакционной способности.

- 2.1. Классификация реакций по типу образования и разрыва связей в лимитирующей стадии, по типу реагента и по соотношению числа молекул реагентов и продуктов.
- 2.1.1. Теория переходного состояния. Гиперповерхность потенциальной энергии, координата и энергетический профиль реакции. Термодинамические параметры активации. Кинетические уравнения основных типов реакций. Методы экспериментального изучения кинетики и механизмов реакций. Метод стационарного состояния (принцип Боденштейна). Постулат Хэммонда.
- 2.1.2. Эмпирический (экстратермодинамический) подход к реакционной способности. Корреляционные уравнения, принцип линейности свободных энергий Гиббса. Уравнения Гаммета и Тафта. Связь параметров корреляционных уравнений с механизмом реакций.
- 2.1.3. Принцип ЖМКО; его обоснование на основе теории возмущений МО.
- 2.2. Количественная теория кислот и оснований. Кислоты Бренстеда и Льюиса. Кислотно-основное равновесие. Понятие pH. Кинетическая и термодинамическая кислотность. Уравнение Бренстеда. Общий и специфический кислотно-основной катализ. Суперкислоты. Функции кислотности. Постулат Гаммета.
- 2.3. Влияние среды на скорости и равновесие органических реакций. Специфическая и неспецифическая (универсальная) сольвация. Клеточный эффект. Водородная связь. Классификация и шкалы параметров растворителей. Влияние сольвации на скорость и равновесие органических реакций. Уравнения Уинстейна и Грюнвальда, Коппеля-Пальма. Кислотность и основность в газовой фазе.
- Ассоциация ионов. Типы ионных пар и доказательства их существования. Влияние ассоциации ионов на их реакционную способность. Уравнение Акри.
- Межфазный катализ. Краун-эфиры, криптанды, поданды, катализаторы межфазного переноса. Понятие о супрамолекулярной химии.
- 2.4. Основные типы интермедиатов.
- 2.4.1. Карбениевые ионы (карбокатионы). Генерация карбокатионов в растворах и в газовой фазе. Влияние структурных и сольватационных факторов на стабильность карбокатионов. Строение карбокатионов. Понятие о неклассических ионах. Основные типы реакций карбокатионов и области их синтетического использования. Скелетные перегруппировки и гидридные сдвиги в карбокатионах.
- 2.4.2. Карбанионы и СН-кислоты. Влияние структурных и эффектов среды на стабилизацию карбанионов. Основные реакции карбанионов, анионные перегруппировки. Амбидентные и полидентные анионы. Карбены.

Электронная структура, синглетное и триплетное состояние карбенов. Методы генерации карбенов и использование их в органическом синтезе. Нитрены, их генерация, строение и свойства.

2.4.3. Свободные радикалы и ион-радикалы. Методы генерирования радикалов. Электронное строение и факторы стабилизации свободных радикалов. Типы стабильных свободных радикалов. Основы методов ЭПР и ХПЯ. Катион- и анион-радикалы. Методы генерирования и свойства. Основные реакции ион-радикалов. Комплексы с переносом заряда.

3. Основные типы органических реакций и их механизмы.

3.1. Нуклеофильное замещение в алифатическом ряду. Механизмы S_N1 и S_N2 , смешанный ионно-парный механизм. Влияние структуры субстрата и полярности растворителя на скорости и механизм реакции. Анхимерное содействие и синартетическое ускорение, участие соседних групп, перегруппировки в ходе нуклеофильного замещения. Корреляционные уравнения Суэйна-Скотта и Эдвардса.

3.2. Нуклеофильное замещение при кратной углерод-углеродной связи и в ароматическом ядре. Типичные механизмы нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридного атома углерода. Винильный катион. Моно- и бимолекулярные процессы нуклеофильного замещения в ароматическом ряду. Катализ переходными металлами. Нуклеофильное замещение в нитропроизводных бензола. Нуклеофильное замещение водорода (викариозное замещение). Комплексы Мейзенхаймера. Нуклеофильное замещение в ароматических гетероциклах. Кине-замещение.

3.3. Электрофильное замещение у атома углерода. Механизмы замещения S_E1 , S_E2 , S_Ei . Нуклеофильный катализ электрофильного замещения. Влияние структуры субстрата и эффектов среды на скорость и направление реакций. Замещение у олефинового атома углерода и в ароматическом кольце. Генерирование электрофильных реагентов. Правила ориентации и их молекулярно-орбитальная интерпретация. Электрофильное замещение других групп, кроме водорода. Ипсо-замещение. Кинетические изотопные эффекты.

3.4. Реакции элиминирования (отщепления). Механизмы гетеролитического элиминирования $E1$ и $E2$. Стереоэлектронные требования и стереоспецифичность при $E2$ -элиминировании. Термическое син-элиминирование.

3.5. Присоединение по кратным углерод-углеродным связям. Электрофильное присоединение. Сильные и слабые электрофилы, механизм и стереохимия присоединения, регио- и стереоселективность реакций. Присоединение к сопряженным системам. Катионная полимеризация олефинов. Нуклеофильное присоединение по кратным связям $C=C$. Механизм процесса. Влияние структуры нуклеофила и субстрата и эффектов среды на

скорость и направление реакции. Реакция Михаэля. Анионная полимеризация олефинов.

3.6. Нуклеофильное присоединение к карбонильной группе: присоединение оснований, включая карбанионы, металлогорганических соединений. Реакция Анри. Кислотный и основной катализ присоединения. Енолизация альдегидов и кетонов. Механизм этерификации кислот и получение ацеталей. Конденсации карбонильных соединений, карбоновых кислот и их производных. Нуклеофильное присоединение к альд- и кетиминам и карбоний- иммониевым ионам (реакция Манниха).

3.7. Перегруппировки в карбокатионных интермедиатах. Классификация перегруппировок: пинаколиновая и ретропинаколиновая, перегруппировка Демьянова. Перегруппировка Вагнера-Мейервейна. Перегруппировки с миграцией к атому азота (Гофмана, Курциуса, Бекмана). Реакция Байера-Виллигера.

3.8. Радикальные и ион-радикальные реакции присоединения, замещения и элиминирования. Цепные радикальные реакции. Полимеризация, теломеризация, реакции автоокисления. Ингибиторы, инициаторы и промоторы цепных реакций. Редокс-реакции. Электросинтез органических соединений.

3.9. Молекулярные реакции (цис-транс-изомеризация, распад молекул, размыкание циклов). Коарктатные реакции.

3.10. Согласованные реакции. Концепция сохранения орбитальной симметрии и правила Вудворда-Гофмана. Электроциклические реакции, сигматропные перегруппировки. Перициклические реакции (2+2) и (2+4)-циклоприсоединения. 1,3-Диполярное циклоприсоединение.

3.11. Двойственная реакционная способность и таутомерия органических соединений. Прототропные и сигматропные перегруппировки. Правило Корнблюма. Кето-енольное равновесие. Нитросоединения и нитроновые кислоты, нитрозосоединения и оксимы. Металлотропия.

3.12. Основы фотохимии органических соединений. Синглетные и триплетные состояния, флуоресценция и фосфоресценция, интеркомбинационная конверсия. Основные типы фотохимических реакций. Явление фотохромизма.

4. Принципы современного органического синтеза и установления строения органических соединений.

4.1. Выбор оптимального пути синтеза. Принцип ретросинтетического анализа. Линейные и конвергентные схемы синтеза. Синтоны и синтетические эквиваленты. Защита функциональных групп. Методы введения и удаления защитных групп.

4.2. Основные пути построения углеродного скелета.

4.3. Методы введения важнейших функциональных групп и пути перехода от одних функций к другим.

- 4.4. Элементоорганические соединения (производные фосфора, бора, кремния, меди, лития, магния, олова) в органическом синтезе. Металлокомплексный катализ.
- 4.5. Использование химических и физико-химических методов для установления структуры органических соединений. Спектроскопия ЯМР, ЭПР, колебательная и электронная спектроскопия, масс- и хроматомасс-спектрометрия. Газожидкостная и жидкостная хроматография, ионообменная и гель-проникающая хроматография, электрофорез. Рентгеноструктурный анализ и электронография. Рефрактометрия.
- 4.6. Особенности оборудования и методики проведения реакций в гетерофазных и гетерогенных системах. Современные методы обработки реакционных масс, очистки и выделения продуктов. Проведение реакций на твердых носителях. Принципы комбинаторной химии. Техника безопасности и экологические проблемы органического синтеза. “Зеленая химия”. Термохимия органических реакций. Тепловой взрыв.

5. Использование ЭВМ в органической химии и информатика.

- 5.1. Основные представления о применении неэмпирических и полуэмпирических методов квантовохимических вычислений и расчетов методами молекулярной механики для определения электронного и пространственного строения, конформационного состава, теплот образования, энергий напряжения и активации химических реакций, колебательных и электронных спектров, реакционной способности органических соединений.
- 5.2. Традиционные средства химической информации и методы их использования. Автоматизированные информационно-поисковые системы.
- 5.3. Понятие об эмпирических корреляциях структура-свойство (QSAR, QSPR). Спектроструктурные корреляции. Машинное планирование и поиск путей синтеза органических соединений. Метод расчленения, выбор трансформов, ретронов и синтонов, способов связывания синтонов друг с другом.

РАЗДЕЛ II. Синтетические методы в органической химии и химические свойства соединений

1. Алканы

- 1.1. Методы синтеза: гидрирование непредельных углеводородов, синтез через литийдиалкилупраты, электролиз солей карбоновых кислот (Кольбе), восстановление карбонильных соединений.
- 1.2. Реакции алканов: галогенирование, сульфохлорирование. Селективность радикальных реакций и относительная стабильность алкильных радикалов.

Термический и катализитический крекинг. Ионные реакции алканов в суперкислых средах (дейтероводородный обмен и галогенирование).

1.3. Циклоалканы. 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. Конформационный анализ циклогексана, моно- и дизамещенных циклогексанов; аксиальные и экваториальные связи. Влияние конформационного положения функциональных групп на их реакционную способность в ряду производных циклогексана на примере реакций замещения, отщепления и окисления. Реакции расширения и сужения циклов при дезаминировании первичных аминов (Демьянов). Сужение цикла в реакции Фаворского (\square -галогенциклоалканоны).

2. Алкены

2.1. Методы синтеза: элиминирование галогеноводородов из алкилгалогенидов, воды из спиртов. Синтез алканов из четвертичных аммониевых солей (Гофман), N-окисей третичных аминов (Коуп). Стереоселективное восстановление алкинов. Стереоселективный синтез цис- и транс-алканов из 1,2-диолов (Кори, Уинтер). Региоселективный синтез алканов из тозилгидразонов (Шапиро). Реакция Виттига как региоспецифический метод синтеза алканов. Основания, используемые в реакции. Стабилизированные и нестабилизированные илиды. Стереохимия реакции. Хемоселективность реакции Виттига. Получение эфиров алкилфосфоновых кислот (Михаэль-Арбузов) и их использование в синтезе алканов (вариант Виттига-Хорнера-Эммонса). Область применения реакции.

2.2. Реакции алканов: электрофильное присоединение галогенов, галогеноводородов, воды. Процессы, сопутствующие Ad_E -реакциям: сопряженное присоединение, гидридные и алкильные миграции. Гидрокси- и алcoxимеркурирование. Регио- и стереоселективное присоединение гидридов бора. Региоспецифические гидроборирующие агенты. Превращение бороорганических соединений в алканы, спирты, алкилгалогениды. Окисление алканов до оксиранов (Прилежаев). Понятие об энантиомерном эпоксидировании алканов по Шарплесу (в присутствии изопропилата титана и эфира L-(+)-винной кислоты). Цис-гидроксилирование алканов по Вагнеру ($KMnO_4$) и Криге (OsO_4). Окисление алканов галогеном в присутствии солей серебра: цис-(Вудворт) и транс-(Прево) гидроксилирование. Радикальные реакции алканов: присоединение бромистого водорода по Харашу, сероводорода и тиолов. Аллильное галогенирование по Циглеру. Внутримолекулярная радикальная циклизация 6-галогеналканов при действии трибутилоловогидрида. Гетерогенное гидрирование: катализаторы, катализитические яды. Гидрогенолиз связей углерод-гетероатом. Гомогенное

гидрирование: катализаторы, механизм. Региоселективность гомогенного гидрирования. Присоединение синглетных и триплетных карбенов к алканам. Карбеноиды, их взаимодействие с алканами.

3. Алкины

3.1. Методы синтеза: отщепление галогеноводородов из дигалогенидов, реакция 1,2-дигидразонов с оксидом ртути (II) и тетраацетатом свинца. Усложнение углеродного скелета алкинов: реакции ацетиленидов натрия и меди, магнийорганических производных алкинов. Конденсация алкинов-1 с кетонами и альдегидами (Фаворский, Реппе).

3.2. Реакции алкинов. Галогенирование, гидрогалогенирование, гидратация (Кучеров). Ацетилен-алленовая изомеризация. Смещение тройной связи в терминальное положение. Окислительная конденсация терминальных алкинов в присутствии солей меди.

4. Алкадиены

4.1. Методы синтеза 1,3-диенов: дегидрирование алканов, синтез Фаворского-Реппе, кросс-сочетание на металлокомплексных катализаторах.

4.2. Реакции 1,3-диенов: галогенирование и гидрогалогенирование, 1,2- и 1,4-присоединение. Реакция Дильса-Альдера с алканами и алкинами, ее типы: карбо-реакция, гетеро-реакция. Диены и диенофилы. α -Хинодиметаны в качестве диенов. Катализ в реакции Дильса-Альдера. Стереохимия реакции. Региоселективность [4+2]-циклоприсоединения в случае несимметричных диенов и диенофилов. Ретро-реакция Дильса-Альдера. Применение силоксидиенов в синтезе алициклических и гетероциклических соединений.

5. Спирты и простые эфиры

5.1. Методы синтеза одноатомных спиртов: из алканов, карбонильных соединений, сложных эфиров и карбоновых кислот.

5.2. Реакции одноатомных спиртов: замещение гидроксильной группы в спиртах на галоген (под действием галогеноводородов, галогенидов фосфора и хлористого тионила). Реагенты регио- и стереоселективного замещения (комплексы трифенилфосфина с галогенами и четыреххлористым углеродом). Дегидратация спиртов. Окисление первичных и вторичных спиртов. Реагенты окисления на основе соединений хрома (VI), диоксида марганца и диметилсульфоксида (методы Моффета и Сверна).

5.3. Методы синтеза и реакции двухатомных спиртов. Окислительное расщепление 1,2-диолов (иодная кислота, тетраацетат свинца). Пинаколиновая перегруппировка.

5.4. Методы синтеза простых эфиров: реакция Вильямсона, алcoxсимеркурирование спиртов.

5.5. Реакции простых эфиров: образование оксониевых солей, расщепление кислотами.

5.6. Гидропероксиды. Краун-эфиры, их получение и применение в синтезе.

5.7. Оксираны. Способы получения. Раскрытие оксиранового цикла под действием электрофильных и нуклеофильных агентов.

6. Альдегиды и кетоны

6.1. Методы получения альдегидов и кетонов: из спиртов, производных карбоновых кислот, алkenов (озонолиз), алкинов (гидроборирование), на основе металлоорганических соединений. Ацилирование и формилирование аренов.

6.2. Реакции альдегидов и кетонов: присоединение воды, спиртов, тиолов. 1,3-Дитианы и их использование в органическом синтезе. Обращение полярности C=O группы. Получение бисульфитных производных и циангидринов. Взаимодействие альдегидов и кетонов с илидами фосфора (Виттиг) и серы. Взаимодействие альдегидов и кетонов с азотистыми основаниями. Перегруппировка Бекмана. Взаимодействие альдегидов и кетонов с металлоорганическими соединениями. Енамины, их алкилирование и ацилирование. Альдольно-кротоновая конденсация альдегидов и кетонов как метод усложнения углеродного скелета. Направленная альдольная конденсация разноименных альдегидов с использованием литиевых и кремниевых эфиров енолов. Конденсация альдегидов и кетонов с малоновым эфиром и другими соединениями с активной метиленовой группой (Кневенагель). Аминометилирование альдегидов и кетонов (Манних). Бензоиновая конденсация. Конденсация с нитроалканами (Анри). Восстановление альдегидов и кетонов до спиртов, реагенты восстановления. Дезоксигенирование альдегидов и кетонов: реакции Клемменсена и Кижнера-Вольфа. Окисление альдегидов, реагенты окисления. Окисление кетонов надкислотами по Байеру-Виллигеру.

6.3. Непредельные альдегиды и кетоны. Методы получения: конденсации, окисление аллиловых спиртов. Реакция 1,2- и 1,4-присоединения литийорганических соединений, триалкилборанов, диалкил- и диарилкупратов, цианистого водорода, галогеноводородов. Эпоксидирование непредельных кетонов. Сопряженное присоединение енолятов и енаминов к непредельным альдегидам и кетонам (Михаэль). Доноры и акцепторы Михаэля. Катализаторы

реакции, ее обратимость. Ретро-реакция. Реакции анелирования. Вариант Робинсона. Использование α -хлоркетонов и производных оснований Манниха. α -Силилированные винилкетоны (Сторк) и енамины в реакциях анелирования.

7. Карбоновые кислоты и их производные

7.1. Методы синтеза кислот: окисление первичных спиртов и альдегидов, алkenов, алкинов, алкилбензолов, гидролиз нитрилов и других производных карбоновых кислот, синтез на основе металлоорганических соединений, синтезы на основе малонового эфира.

7.2. Реакции карбоновых кислот: галогенирование по Гелю-Фольгардту-Зелинскому, пиролитическая кетонизация, электролиз по Кольбе, декарбоксилирование по Хундиккеру.

7.3. Методы получения производных карбоновых кислот: галогенангидридов, ангидридов, сложных эфиров, нитрилов, амидов. Кетены, их получение и свойства.

7.4. Реакции производных карбоновых кислот: взаимодействие с нуклеофильными реагентами (вода, спирты, аммиак, амины, металлоорганические соединения). Восстановление галогенангидридов до альдегидов по Розенмунду и комплексными гидридами металлов. Взаимодействие галогенангидридов с диазометаном (реакция Арндта-Эйстерта). Восстановление сложных эфиров до спиртов и альдегидов, нитрилов – до аминов и альдегидов комплексными гидридами металлов. Малоновая кислота: синтезы с малоновым эфиром, реакция Михаэля, конденсации с альдегидами (Кневенагель). Сложноэфирная и ацилоиновая конденсации. Особенности эфиров двухосновных кислот (образование карбоциклов) в этих реакциях. Сложные эфиры α -галогенокислот в реакциях Реформатского. Ацетоуксусный эфир и его использование в синтезе.

7.5. Методы синтеза непредельных карбоновых кислот: дегидратация гидроксикислот, реакции Кневенагеля, Виттига, Перкина (синтез коричных кислот). Реакции присоединения по двойной связи. Бромо- и иодолактонизация непредельных карбоновых кислот.

8. Синтетическое использование реакций электрофильного замещения в ароматическом ряду

Классификация реакций ароматического электрофильного замещения. Влияние заместителей в бензольном кольце на скорость и направление электрофильного замещения. Согласованная и несогласованная ориентация.

8.1. Нитрование. Нитрующие агенты. Механизм реакции нитрования. Нитрование бензола и его замещенных. Нитрование бифенила, нафталина, ароматических аминов и фенола. Получение полинитросоединений. Ипсоатака и ипсо-замещение в реакциях нитрования. Восстановление нитро-группы в различных условиях.

8.2. Галогенирование. Галогенирующие агенты. Механизм галогенирования аренов и их производных.

8.3. Сульфирование. Сульфирующие агенты. Кинетический и термодинамический контроль реакции (сульфирование фенола и нафталина). Превращение сульфо-группы.

8.4. Алкилирование аренов по Фриделю-Крафтсу. Алкилирующие агенты. Механизм реакции. Полиалкилирование. Побочные процессы: изомеризация алкилирующего агента и конечных продуктов. Синтез диарил- и триарилметанов.

8.5. Ацилирование аренов. Ацилирующие агенты. Механизм реакции. Региоселективность ацилирования. Особенности ацилирования фенолов, перегруппировка Фриса. Формилирование по Гаттерману-Коху, Гаттерману и Вильсмейеру. Область применения этих реакций.

9. Нитросоединения и амины

9.1. Нитроалканы. Синтез из алкилгалогенидов. Кислотность и таутомерия нитроалканов. Конденсация с карбонильными соединениями (Анри). Восстановление в амины. Превращение вторичных нитроалканов в кетоны (Мак-Марри).

9.2. Методы получения аминов: алкилирование амиака и аминов по Гофману, фталимида калия (Габриэль), восстановление азотсодержащих производных карбонильных соединений и карбоновых кислот, нитросоединений, алкилазидов. Перегруппировки Гофмана и Курциуса. Синтез аминов с третичным алкильным радикалом (Риттер), взаимодействие альдегидов и кетонов с формиатом аммония (Лейкарт).

9.3. Реакции аминов. Алкилирование и ацилирование. Термическое разложение гидроксидов тетраалкиламмония по Гофману. Окисление третичных аминов до N-оксидов, их термолиз (Коуп). Получение нитронов из N,N-диалкилгидроксиаминов. Реакции [3+2]-циклоприсоединения нитронов (образование 5-членных азотистых гетероциклов).

10. Методы синтеза и реакции ароматических гетероциклических соединений

10.1. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Фуран, пиррол, тиофен. Синтез из 1,4-дикарбонильных соединений (Пааль-Кнорр). Синтез пирролов по Кнорру и по Ганчу. Синтез 3,4-дизамещенных тиофенов по Хинсбергу. Реакции электрофильного замещения в пятичлененных ароматических гетероциклах: нитрование, сульфирование, галогенирование, формилирование, ацилирование. Индол. Синтез производных индола из фенилгидразина и кетонов (Фишер). Синтез индола и его производных из 2-

ациламинотолуолов (Маделунг). Реакции электрофильного замещения в пиррольном кольце индола: нитрование, формилирование, галогенирование. 10.2. Шестичленные ароматические гетероциклы с одним гетероатомом. Пиридин и хинолин. Синтез производных пиридина по Ганчу. Синтез частично гидрированных производных пиридина путем [4+2]-циклоприсоединения (гетерореакция 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 в амидом натрия (Чичибабин) и фениллитием. 2- и 4-Метилпиридины и -хинолины как метиленовые компоненты в конденсациях с альдегидами.

РАЗДЕЛ III. Медицинская химия

1. Современные принципы разработки лекарственных препаратов.

Предмет медицинской химии. Основные понятия, используемые в медицинской химии. Определение и валидация мишени. Фармакологический цикл. Роль вычислительной техники в разработке лекарств. Комплексное использование методов.

2. Наиболее часто встречающиеся мишени — это рецепторы и ферменты.

Где расположены мишени. Примеры мишеней и соответствующих лигандов.

Медиаторы.

3. ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) - поглощение, распределение, обмен веществ и выделение.

Строение мембранны клетки, поступление веществ к месту действия, типы переноса.

Проблемы ионизации и липофильности биологически активных соединений.

Депонирование, выведение, метаболизм. Антиметаболиты.

4. Высокопроизводительный скрининг и комбинаторная химия.

Принцип комбинаторной химии. Принцип параллельного синтеза. Оборудование для параллельного синтеза. Высокопроизводительный скрининг. Оборудование для скрининга.

5. Основные физико-химические методы, применяемые в медицинской химии.

Хроматографические методы исследования, масс-спектрометрия, хроматомасс-спектрометрия, спектроскопия ЯМР, рентгеноструктурный анализ.

**Список основных вопросов, выносимых на кандидатский экзамен
по специальности 02.00.03 «Органическая химия»**

1. Современные представления о природе химической связи. Типы связей в органической химии.
2. Основные положения квантовой химии. Атомные и молекулярные орбитали.
3. Понятие о резонансе (сопряжении) в классической и квантовой химии. Концепция ароматичности. Антиароматичность.
4. Стереохимия. Пространственное строение органических молекул.
5. Понятие о конформации молекулы. Номенклатура конформеров. Связь конформации и реакционной способности.
6. Пространственное строение этиленовых и диеновых систем. Номенклатура геометрических изомеров. Конформация диенов и триенов. Атропоизомерия.
7. Энантиомерия. Асимметрия и хиральность. Номенклатура оптических антиподов. Неуглеродные атомы как центры хиральности. Способы получения и разделения энантиомеров.
8. Классификация реакций по типу образования и разрыва связей в лимитирующй стадии, по типу реагента и по соотношению числа молекул реагентов и продуктов.
9. Теория переходного состояния. Термодинамические параметры активации. Кинетические уравнения основных типов реакций. Методы экспериментального изучения кинетики и механизмов реакций.
10. Эмпирический (экстратермодинамический) подход к реакционной способности. Связь параметров корреляционных уравнений с механизмом реакций.
11. Принцип ЖМКО; его обоснование на основе теории возмущений МО.
12. Количественная теория кислот и оснований. Кислотно-основное равновесие. Понятие рН. Кинетическая и термодинамическая кислотность. Общий и специфический кислотно-основной катализ. Суперкислоты. Функции кислотности.
13. Влияние среды на скорости и равновесие органических реакций. Специфическая и неспецифическая (универсальная) сольвация. Влияние сольвации на скорость и равновесие органических реакций.
14. Ассоциация ионов. Типы ионных пар и доказательства их существования. Влияние ассоциации ионов на их реакционную способность. Уравнение Акри.
15. Межфазный катализ. Краун-эфиры, криптанды, поданды, катализаторы межфазного переноса. Понятие о супрамолекулярной химии.
16. Карбениевые ионы (карбокатионы). Строение карбокатионов. Понятие о неклассических ионах. Основные типы реакций карбокатионов и области их синтетического использования.

17. Карбанионы и СН-кислоты. Основные реакции карбанионов, анионные перегруппировки. Карбены, электронная структура, синглетное и триплетное состояние карбенов. Нитрены, их генерация, строение и свойства.

18. Свободные радикалы и ион-радикалы. Электронное строение и факторы стабилизации свободных радикалов. Типы стабильных свободных радикалов. Катион- и анион-радикалы.

19. Нуклеофильное замещение в алифатическом ряду. Механизмы S_N1 и S_N2 , смешанный ионно-парный механизм. Влияние структуры субстрата и полярности растворителя на скорости и механизм реакции.

20. Нуклеофильное замещение при кратной углерод-углеродной связи и в ароматическом ядре. Типичные механизмы нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридного атома углерода. Нуклеофильное замещение в ароматических гетероциклах.

21. Электрофильное замещение у атома углерода. Механизмы замещения S_E1 , S_E2 , S_Ei . Замещение у олефинового атома углерода и в ароматическом кольце. Электрофильное замещение других групп, кроме водорода.

22. Реакции элиминирования (отщепления). Механизмы гетеролитического элиминирования E1 и E2. Термическое син-элиминирование.

23. Присоединение по кратным углерод-углеродным связям. Электрофильное присоединение. Сильные и слабые электрофилы. Нуклеофильное присоединение по кратным связям C=C. Влияние структуры нуклеофила и субстрата и эффектов среды на скорость и направление реакции.

24. Нуклеофильное присоединение к карбонильной группе: присоединение оснований, включая карбанионы, металлоганических соединений. Кислотный и основной катализ присоединения.

25. Перегруппировки в карбокатионных интермедиатах. Классификация перегруппировок.

26. Радикальные и ион-радикальные реакции присоединения, замещения и элиминирования. Цепные радикальные реакции. Полимеризация, теломеризация, реакции автоокисления.

27. Молекулярные реакции (цис-транс-изомеризация, распад молекул, размыкание циклов). Коарктатные реакции.

28. Согласованные реакции. Электроциклические реакции, сигматропные перегруппировки.

29. Двойственная реакционная способность и таутомерия органических соединений. Прототропные и сигматропные перегруппировки. Кето-енольное равновесие. Нитросоединения и нитроновые килоты, нитрозосоединения и оксимы. Металлотропия.

30. Основы фотохимии органических соединений. Основные типы фотохимических реакций. Явление фотохромизма.

31. Выбор оптимального пути синтеза. Принцип ретросинтетического анализа. Линейные и конвергентные схемы синтеза.

32. Основные пути построения углеродного скелета. Методы введения важнейших функциональных групп и пути перехода от одних функций к другим.

33. Элементоорганические соединения (производные фосфора, бора, кремния, меди, лития, магния, олова) в органическом синтезе. Металлокомплексный катализ.

34. Использование химических и физико-химических методов для установления структуры органических соединений.

35. Особенности оборудования и методики проведения реакций в гетерофазных и гетерогенных системах.

36. Использование ЭВМ в органической химии и информатика.

37. Алканы: методы синтеза, реакции алканов. Циклоалканы: методы синтеза и строение.

38. Алкены: методы синтеза, реакции алкенов.

39. Алкины: методы синтеза, реакции алкинов.

40. Алкадиены: методы синтеза, реакции 1,3-диенов.

41. Спирты: методы синтеза и реакции одноатомных и двухатомных спиртов. Простые эфиры: методы синтеза и реакции.

42. Альдегиды и кетоны: методы синтеза и реакции.

43. Непредельные альдегиды и кетоны: методы синтеза и реакции.

44. Карбоновые кислоты и их производные: методы синтеза и реакции.

45. Классификация реакций ароматического электрофильного замещения: нитрование, галогенирование, сульфирование. Алкилирование и ацилирование Аренов.

46. Нитроалканы. Синтез из алкилгалогенидов. Кислотность и таутомерия нитроалканов.

47. Амины: методы получения, реакции.

48. Методы синтеза и реакции ароматических гетероциклических соединений. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом: фуран, пиррол, тиофен. Шестичленные ароматические гетероциклы с одним гетероатомом: пиридин и хинолин.

49. Предмет медицинской химии. Основные понятия, используемые в медицинской химии.

50. Определение и валидация мишени. Где расположены мишени. Примеры мишеней и соответствующих лигандов.

51. Строение мембранны клетки, поступление веществ к месту действия, типы переноса. Депонирование, выведение, метаболизм. Антиметаболиты.

52. Принцип комбинаторной химии. Принцип параллельного синтеза. Оборудование для параллельного синтеза.

53. Высокопроизводительный скрининг. Оборудование для скрининга.

54. Хроматографические методы исследования, масс-спектрометрия, хроматомасс-спектрометрия, спектроскопия ЯМР, рентгеноструктурный анализ.

Список рекомендуемой учебной литературы

а) основная литература:

1. К. Ингольд. Теоретические основы органической химии. М., “Мир”, 1973.
2. Дж. Марч. Органическая химия, т. 1-4. М.: “Мир”, 1987.
3. О.А. Реутов, А.Л. Курц, К.П. Бутин. Органическая химия, ч. 1-4. М., Изд. МГУ, 1999.
4. Ф. Кери, Р. Сандберг. Углубленный курс органической химии. кн. 1, 2. М., “Химия”, 1981.
5. П. Сайкс Механизмы реакций в органической химии. Вводный курс. М., “Химия”, 2000.
6. Т.Л.Джилкрист. Химия гетероциклических соединений. М., “Мир”, 1996.
7. В.И. Минкин, Б.Я. Симкин, Р.М. Миняев. Теория строения молекул. Ростов-на Дону., Изд. “Феникс”, 1997.
8. В.М. Потапов. Стереохимия. М., “Химия”, 1988.
9. Л. Титце, Т. Айхер. Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории. М., “Мир”, 1999.
10. Беккер, В. Бергер и др. Органикум. Практикум по органической химии. т. 1,2. М., “Мир”, 1992.
11. Основы медицинской химии / В.Г. Граник. - М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.
12. Основы органической химии лекарственных веществ / И.В.Шендрик. –М.: Химия,2001,с.301

б) дополнительная литература

1. Синтез основных лекарственных средств / Р.С. Вартанян.- М.: МИА, 2004
- 2.Лекарства: Фармакологический, биохимический и химический аспекты: Монография / В.Г. Граник. - М.: Химия,2001,с.408
- 3.Масс-спектрометрия в органической химии / А. Т. Лебедев. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. —493 с.
- 4.Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. Пер. с англ. – М. Мир, 1984. – 478 с.
- 5.Дероум Э. Современные методы ЯМР для химических исследований. Пер. с англ. — М.; Мир, 1992. — 403 с.
- 6.Шатц В.Д., Сахартова О.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография: Основы теории. Методология. Применение в лекарственной химии. — Рига: Зинатне. 1988. — 390 с.
- 7.Петров А.А., Бальян Х.В., Трощенко А.Т. Органическая химия. М.: Высшая школа, 1981.

в) программное обеспечение:

На кафедре органической химии имеется локальная сеть, объединяющая 8 персональных компьютеров с комплектацией: процессоры Pentium 4 (3 ГГц), 512 Мб ОЗУ, 160 Гб HDD, видеокарта 128 Mb, пишущий привод DVD RW. В сети имеется выход в Интернет через выделенный порт ADSL/SHDSL со скоростью доступа 256 кбит/с.

В свободном доступе через локальную кафедральную сеть и факультетский компьютерный класс имеется учебная, учебно-методическая и научная литература в количестве 1500 изданий в виде книг, монографий, справочников, а также 100 единиц периодической печати за последние 15 лет в общем объеме 200 Гб по всем предметам, закрепленным за кафедрой, в том числе, 20 изданий по дисциплине Биохимия в общем объеме 15 Гб.

г) базы данных, информационно-справочные и поисковые системы:

Химические образовательные ресурсы

Наиболее полная из русскоязычных коллекций ссылок по химии - это химия в WWW – каталог, собранный химическим факультете МГУ.

www.chem.usu.su:8081/rus/chemweb/welcome.html

Она включает ссылки на организации, исследовательские и образовательные учреждения, базы данных, журналы, электронные конференции по химии. Имеются следующие разделы: неорганическая химия и материаловедение, физическая химия, компьютерная химия и программное обеспечение, органическая химия, биохимия, химия окружающей среды, химическая безопасность, химическое образование.

Наиболее обширны англоязычные коллекции.

Раздел поискового сервера Yahoo, посвященный химическим ресурсам

<http://www.yahoo.com/Science/Chemistry>

Раздел, посвященный химии

<http://www.chem.ukla.edu/chempointers.html>

Химические журналы представлены в Интернет в большом количестве и представляют разные виды сервиса.

<http://www.cesup.ufrgs.br/quimica/journal.html>