

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук (НАОХ СО РАН)**

УТВЕРЖДАЮ

Врио директора НАОХ СО РАН,
д.ф.-м.н., проф.

_____ Е.Г. Багрянская

« ____ » _____ 201__ г.

Основы медицинской химии

Учебно-методический комплекс

Направление подготовки 04.06.01 «Химические науки»

Новосибирск 2014

Учебно-методический комплекс «Основы медицинской химии» предназначен для аспирантов Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, направление подготовки 04.06.01 «Химические науки».

Авторы: к.х.н. Яровая Ольга Ивановна,
к.х.н. Соколов Дмитрий Николаевич

Дисциплина «Основы медицинской химии» относится к вариативной части (профильные дисциплины) высшего профессионального образования (аспирантура) по направлению подготовки 04.06.01 «Химические науки» (Исследователь. Преподаватель-исследователь). Данная дисциплина реализуется в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

Основной целью освоения дисциплины является приобретение знаний в области медицинской химии, в том числе изучение механизмов действия лекарственных средств на клинически значимые биохимические процессы, путей биотрансформации и методов модификации лекарственных средств; изучение строения и свойств химических соединений, входящих в состав живых организмов и участвующих в биохимических процессах.

1. Цели освоения дисциплины (курса)

Дисциплина «Основы медицинской химии» предназначена для формирования у аспирантов профессиональных навыков работы с природными и биологически активными соединениями: выделение и очистку биологически активных веществ из природного сырья; их идентификации с использованием данных спектральных методов исследования строения веществ (ЯМР, ИК спектроскопия) и основными направлениями их химической модификации.

2. Место дисциплины в структуре образовательной программы:

Дисциплина «Основы медицинской химии» относится к вариативной части блока 1 структуры программы аспирантуры по направлению подготовки 04.06.01 «Химические науки» (Исследователь. Преподаватель-исследователь).

Дисциплина «Основы медицинской химии» опирается на следующие дисциплины:

- Физическая химия (основные законы, метод МО и строение молекул);
- Органическая химия (многообразие органических молекул, их дизайн, механизмы реакций);
- Физика (квантовая физика);
- Строение вещества (методы установления строения органических молекул);
- Химическая кинетика (подходы к установлению механизмов органических реакций);
- Физические методы установления строения органических соединений;
- Стереохимия органических соединений (стереохимические закономерности).

Результаты освоения дисциплины «Основы медицинской химии» используются в следующих дисциплинах:

- Научно-исследовательская практика;
- Итоговая государственная аттестация.

3. Компетенции обучающегося, формируемые в результате освоения дисциплины «Основы медицинской химии».

Универсальные компетенции:

- способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерирование новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях (УК-1);

- способность проектировать и осуществлять комплексные исследования, в том числе междисциплинарные, на основе целостного системного научного мировоззрения с использованием знаний в области истории и философии науки (УК-2);
- готовность участвовать в работе российских и международных исследовательских коллективов по решению научных и научно-образовательных задач (УК-3);
- готовность использовать современные методы и технологии научной коммуникации на государственном и иностранном языках (УК-4);
- способность планировать и решать задачи собственного профессионального и личностного развития (УК-5).

Общепрофессиональные компетенции:

- способность самостоятельно осуществлять научно-исследовательскую деятельность в соответствующей профессиональной области с использованием современных методов исследования и информационно-коммуникационных технологий (ОПК-1);
- готовность организовать работу исследовательского коллектива в области химии и смежных наук (ОПК-2);
- готовность к преподавательской деятельности по основным образовательным программам высшего образования (ОПК-3).

В результате освоения дисциплины обучающийся должен:

В результате освоения дисциплины обучающийся должен:

- Знать:
 - методы использования информационного материала (справочников, реферируемых и реферативных журналов и т.д.);
 - методы выделения индивидуальных соединений из сырья растительного и животного происхождения;
 - характер зависимости синтетического результата от строения исходного соединения, природы катализатора и реагента, условий организации эксперимента;
 - основы формирования фармакофорных групп на основе природных соединений.
- Уметь:
 - оперировать знаниями об основных классах биологически активных веществах природного происхождения;
 - проводить химический эксперимент по выделению, очистке, определению качественного и количественного состава отдельных биологически активных соединений;
 - анализировать, обобщать материал и выявлять специфичность каждого класса биологически активных соединений;
 - оперировать знаниями о фармакологической активности основных классов биологически активных соединений;
 - оперировать знаниями о структуре, свойствах и возможности химической модификации отдельных классов природных соединений;
 - проводить полную физико-химическую идентификацию выделенных и модифицированных соединений.
 - монтировать экспериментальные установки, позволяющие использовать необходимые реагенты для проведения выделения и химической модификации.
- Владеть информацией
 - о навыках корпоративного мышления и коммуникативных компетенций при выполнении лабораторных работ;
 - о навыках различных видов аудиторной и внеаудиторной самостоятельной работы (работа с различными источниками информации при подготовке к лабораторным и

практическим занятиям, при написании рефератов, при подготовке докладов и презентаций к учебной конференции и др.).

4. Структура и содержание дисциплины «Практикум по основам медицинской химии».

Актуальность курса заключается в использовании в программе практикума методик, заимствованных из современной оригинальной литературы и не входящих в общие практикумы по органической и медицинской химии, а также в привлечении спектральной информации для доказательства строения синтезируемых веществ. Это позволяет сформировать у студентов навыки проведения эксперимента и анализа получаемых синтетических результатов, позволяющие выполнять преддипломную и дипломную работы на высоком уровне, соответствующем современным мировым требованиям.

Общая трудоемкость дисциплины составляет 1 зачетная единица, 36 часа.

Тематический план курса		
Наименования разделов и тем	Лекции	Самостоятельная работа
Введение. Техника безопасности работы в лаборатории. Посуда и оборудование. Методы выделения и очистки индивидуальных соединений из растительного сырья (экстракция, ТСХ, колоночная хроматография)	2	2
Инструментальные методы анализа. Применение различных спектральных методов к решению проблем органической химии: установлению структуры, реакционной способности, изучению кинетики органических реакций. основы методов масс-спектрометрии, хромато-масс-спектрометрии, методов электронной, ИК- и ЯМР-спектроскопии,	2	2
Выделение флавоноидов из лекарственного сырья. Идентификация флавоноидов. Спиртовая экстракция флавоноидов. Качественные реакции на флавоноиды. Хроматографическое разделение флавоноидов. Идентификация флавоноидов методом УФ-спектроскопии и по температуре плавления.	2	2
Фенольные соединения их гликозиды. Выделение кумаринов и флаваноидов. Полимерные фенольные соединения (дубильные вещества). Методы определения фенольных соединений	2	2
Методы определения гликолизов. Выделение сапонинов и их идентификация. Основные методы извлечения сапонинов из лекарственного сырья. Качественные реакции на сапонины. Идентификация сапонинов методом электронной спектроскопии и ЯМР	2	2
Извлечение алкалоидов из растительного	2	2

сырья. Хроматографическое разделение. Извлечение алкалоидов в виде оснований и солей. Общие и специфические реакции на алкалоиды. Хроматографическое разделение алкалоидов		
Терпеноиды как компоненты эфирных масел. Методы выделения индивидуальных моно- и сесквитерпенов из природных масел. Использование хроматомасс спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии.	2	2
Органические природные кислоты как биологически активные вещества. Методы выделения смоляных кислот из природного сырья. Специфические методы хроматографии природных кислот.	2	2
Коллоквиум по основным методам выделения природных соединений в индивидуальном виде и методам введения фармакофорных групп.	2	2
Всего	18	18

Итоговый контроль. Для контроля усвоения дисциплины учебным планом предусмотрен зачет.

Текущий контроль. В течение семестра по каждому разделу курса принимаются коллоквиумы. Выполнение указанных видов работ является обязательным для всех аспирантов, а результат текущего контроля служит основанием для выставления оценок в ведомость контрольной недели на факультете.

Примерные варианты тем для выделения и химической модификации индивидуальных природных соединений.

1. Выделение и химическая модификация резвератролозида и пиностильбенозида, стильбеновых гликозидов коры сосны сибирской (*Pinus sibirica*).

В работе осуществляется наработка (выделение) стильбеновых гликозидов из коры сосны сибирской путем ее экстрагирования и многократной хроматографической очистки полученного экстракта. Для получения особо чистых веществ может применяться препаративная ВЭЖХ. Химическая модификация заключается в постановке защитных трифенилметильных (тритильных) групп на сахарный остаток или ароматический фрагмент резвератролозида или пиностильбенозида. Полученные тритильные производные при взаимодействии с уксусным ангидридом или хлористым ацетилом дают соответствующие перацетаты, которые при обработке кислотой теряют тритильные фрагменты в результате чего образуются соответствующие ацетилированные резвератролозид и пиностильбенозид. Выделяемые стильбеновые гликозиды являются гликозилированными производными резвератрола, транс-3,5,4'-тригидроксистильбена, который обладает широчайшим спектром биологической активности. Известно, что резвератролозид обладает кардиопротекторным действием, аналогичным таковому у резвератрола.

2. Выделение усниновой кислоты из лишайников родов *Usnea* и *Cladonia*.

Усниновая кислота, желтое кристаллическое вещество с остовом дибензофурана, обладает высокой активностью по отношению ко многим патогенным организмам

вирусной, бактериальной и грибковой природы, благодаря своим свойствам используется в косметике, стоматологии и других областях медицины. Выделение решается способом экстракции воздушно-сухого сырья доступными растворителями при кипячении с последующим осаждением чистой усниновой кислоты в виде желтых кристаллов при выдерживании раствора после частичного удаления экстрагента, либо при растворении сухого экстракта при нагревании в смеси хлороформ-этиловый спирт. В качестве химической модификации проводится взаимодействие си образование.....

3. Выделение абиетиновой и дегидроабиетиновой кислоты из канифоли с последующей их модификацией.

Метод получения абиетиновой кислоты основан на изомеризации экстракционной канифоли путем кислотной обработки, и последующего получения соли диамиламина с дальнейшим разложением действием слабой кислоты. Метод получения дегидроабиетиновой кислоты проходит через стадию образования 12-сульфодегидроабиетиновой кислоты путем сплавления канифоли с элементарной серой. В качестве химических модификаций возможно проведение реакций метилирования различными реагентами с получением метиловых эфиров абиетиной и дегидроабиетиновой кислот. Взаимодействие с органическими окислителями приводит к введению карбонильной группы в молекулу природной кислоты. Известна противовоспалительная, противотромбная, противовирусная активность абиетиновой кислоты, а также инсектоакарицидная, фунгицидная и рострегулирующая активность ее натриевых и аммониевых солей. Дегидроабиетиновая кислота является достаточно эффективным бактерицидным и фунгицидным препаратом.

4. Выделение эвгенола из гвоздичного масла и его химическая модификация.

Очистка гвоздичного масла, анализ состава методом хроматомакс-спектрометрии. Выделение основного компонента гвоздичного масла – эвгенола через образование его солей, растворимых в воде. Модификация эвгенола путем введения эпоксидного кольца по двойной терминальной связи, дальнейшее раскрытие эпоксипроизводного в кислых условиях. Модификация по фенольному гидроксиду с образованием различных эфиров, обладающих биологической активностью. Взаимодействие эвгенола с хлорандридом бетулоновой кислоты с получением производного, обладающего инсектицидной активностью против личинок колорадского жука.

5. Выделение берберинхлорида из растений рода барбарис (*Berberis*)

Изохинолиновый алкалоид берберин является ценным веществом, обладающим противомикробной, антибактериальной, гипохолестеринемической активностью. Берберин выделяют в виде хлорида или сульфата из растений родов барбарис (*Berberis*), бархат (*Phellodendron*), хохлатка (*Corydalis*), желтокорень (*Hydrastis*). Для выделения берберинхлорида из корней барбариса сибирского (*Berberis sibirica* Pall.) растительное сырьё экстрагируют органическими растворителями, концентрируют и осаждали сопутствующие алкалоиды водным аммиаком. После подкисления выделяется жёлтый осадок целевого соединения. Берберинхлорид вступает в различные реакции, характерные для изохинолиниевой системы – нуклеофильное присоединение по положению С-8, электрофильное замещение по положению С-12, а также частичное или полное О-деметилирование.

6. Получение глицирретовой кислоты и ее химическая модификация

18βH-Глицирретовая кислота является одним из соединений с широким спектром биологической активности, в том числе противовоспалительной, противовирусной, гепатопротекторной, противоопухолевой и иммуномодулирующей. Получение глицирретовой кислоты заключается в кислотном или щелочном гидролизе глицирризина,

приводящего к расщеплению гликозидной связи. Глицирризин выделяют экстракцией корней солодки видов *Glycyrrhiza glabra* и *Glycyrrhiza uralensis Fischer* различными органическими растворителями. Содержание глицирризина составляет ~ 20% от массы воздушно сухого сырья. Синтез производных глицирретовой кислоты заключается в избирательной и/или комбинированной модификации различных фрагментов молекулы: получение производных по карбоксильной группе (амиды, сложные эфиры, соли), окисление гидроксильной группы, введение функциональных групп в остов молекулы (восстановление, окисление диоксидом селена, формирование кратных связей в результате реакции бромирования-дегидробромирования).

7. Выделение холевой кислоты и ее химическая модификация.

Структура холевой кислоты, также как и структуры всех желчных кислот, характеризуются двумя связанными структурами – жестким стероидным остовом и короткой алифатической боковой цепью с карбоксильной группой на конце. Холевую кислоту получают щелочным гидролизом твердого вещества желчи: нагревают желчь с раствором КОН или NaOH, затем подкисляют разбавленной соляной кислотой и экстрагируют эфиром или этилацетатом. Как ядро, так и боковая цепь имеет ряд функциональных групп, которые определяют широкий спектр возможных синтетических превращений. Получение производных по карбоксильной группе: амиды, соли, сложные эфиры. Гидроксильные группы холевой кислоты обладают различной реакционной способностью, поэтому трансформации связаны с селективным взаимодействием OH-групп с различными химическими реагентами (реагент Джонса, хлорангидриды органических кислот и т.д.).

7. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

а) основная литература:

- Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А.. Лекарства из растительных веществ. Новосибирск 2010.
- Волчо К.П., Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. Препаративная химия терпеноидов. Часть 1. Бициклические монотерпеноиды. Новосибирск: ГУ Издательство СО РАН, 2006, 280 с.
- Волчо К.П., Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Препаративная химия терпеноидов. Часть 2/1. Моноциклические монотерпеноиды: лимонен, карвон и их производные. Новосибирск: Арт-Авеню. 2008. 229 с
- Волчо К.П., Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Препаративная химия терпеноидов. Часть 2/2. Моноциклические монотерпеноиды: ментол, ментон, пулегон. Томск: STT. 2010. 219 с.
- Ткачев А.В. Исследования летучих веществ растений. Новосибирск 2008.
- Семенов А.А. Карцев В.Г. Биологическая активность природных соединений Москва 2012.
- Corey E.J., Czako B. and Kiirti L., Molecules and medicine 2007

б) дополнительная литература

- Resveratrol in health and disease, eds. B. B. Aggarwal and Sh. Shishodia, CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton-London-New York, 2006, 684 p.
- Д.Ю. Корулькин, Ж.А. Абилов, Р.А. Музычкина, Г.А. Толстиков Природные флаваноиды. 2007.
- Дембицкий В.М., Толстиков Г.А. Органические метаболиты лишайников. Новосибирск: изд-во СО РАН, филиал «Гео», 2005.

- Нечепуренко И.В., Половинка М.П., Комарова Н.И., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А., патент РФ RU2423992 (Chem. Abstr., 2011, 155: 173296).
- Нечепуренко И.В., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А., Химия в интересах устойчивого развития, 2010, 18, 1
- Соколов Д.Н., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Усниновая кислота: получение, строение, свойства и химические трансформации // Успехи химии. 2012. №8. С. 747-768.
- Толстиков Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Толстиков С.Е., Хвостов М.В. Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология. Новосибирск 2011.
- Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П. и др. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине. Новосибирск: Гео, 2007. 312 с.
- R. Sharma, A. Long, J.F. Gilmer. *Current Medicinal Chemistry*, **2011**, 18, 4029-4052

8. Материально-техническое обеспечение дисциплины

Ноутбук, медиа-проектор, экран. Программное обеспечение для демонстрации слайд-презентаций. Программы для проведения квантово-химических расчетов на ЭВМ в лабораториях НИОХ.

Программа составлена в соответствии с требованиями ФГОС ВО, принятым в ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), с учётом рекомендаций ОПОП ВО по направлению подготовки 04.06.01 «Химические науки» (Исследователь. Преподаватель-исследователь).

Автор:

к.х.н. Ольга Ивановна Яровая

к.х.н. Дмитрий Николаевич Соколов

Программа одобрена на заседании Ученого совета "19" сентября 2014 г.