

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М.В. ЛОМОНОСОВА**

Химический факультет

**П Р О Г Р А М М А
по органической химии**

**(для поступающих в аспирантуру на кафедру химии природных
соединений)**

Москва – 2014

ВВЕДЕНИЕ

Углерод, электронная конфигурация; гибридизация углерода в органических соединениях. Типы химических связей в органических соединениях (σ , π -связь). Физические характеристики связей: энергия, длина, полярность, поляризуемость.

Гомолитический и гетеролитический разрыв связей. Понятие о промежуточных частицах, строение промежуточных частиц (радикалы, карбокатионы, карбанионы).

Электронные эффекты заместителей (индуктивный, мезомерный). Способы изображения индуктивного и мезомерного эффектов. Резонансные структуры. Кислоты и основания (Бренстед, Льюис). Сопряженные кислоты и основания. Кислотно-основные равновесия (на примере спиртов, кислот и аминов). Константа кислотности (pK_a). Влияние заместителей на кислотность и основность органических соединений.

НЕЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Углеводороды

Алканы. Природа C-C и C-H связей (sp^3 -гибридное состояние углерода). Способы изображения пространственного строения молекул с sp^3 -гибридизованным углеродом: клиновидные проекции, проекции Ньюмена. Конформации, конформеры. Заслоненная, заторможенная, скошенная конформации.

Свойства алканов: устойчивость к действию ионных реагентов и ее причины; свободно – радикальные реакции алканов (галогенирование, нитрование, окисление).

Алкены. Природа двойной связи (sp^2 -гибридное состояние углерода). Структурная и геометрическая изомерия. Конфигурация и методы ее определения (цис- и транс-, Z, E-номенклатура). Относительная устойчивость стереоизмеров.

Реакции электрофильного присоединения к алкенам. Общее представление о механизме реакции, π - и σ -комплексы. Правило Марковникова. Присоединение галогенов, галогеноводородов воды, ацетата ртути, сопряженное присоединение. Окисление алкенов до оксиранов, диолов, карбоновых кислот, озонлиз. Радикальные реакции: присоединение бромистого водорода по Хорашу (механизм). Аллильное галогенирование.

Алкадиены. Свойства сопряженных диенов: реакции 1,2- и 1,4-присоединения, термодинамический и кинетический контроль. Диеновый синтез (реакция Дильса-Альдера).

Алкины. Природа тройной связи (sp -гибридное состояние углерода).

C-H-кислотность ацетилена: ацетилениды и магнийорганические производные ацетилена. Электрофильное присоединение к алкинам (галогены, хлористый водород, гидратация (Кучеров), гидрирование, гидроборирование), стереохимия этих реакций. Присоединение спиртов, цианистого водорода, Конденсация ацетилена с кетонами и альдегидами (Фаворский, Реппе).

Моно- и полифункциональные соединения

Галогенопроизводные. Общие закономерности реакций нуклеофильного замещения. Нуклеофильность и основность. Карбониевые ионы, их устойчивость. Реакции типа S_N1 и S_N2 ; влияние на них структуры исходного вещества (электронные и пространственные факторы), нуклеофильной активности реагента, природы уходящей группы, реагента, растворителя. Амбидентные ионы (нитрат- и цианид-анионы).

Синтетическое использование реакций нуклеофильного замещения. Хлориды аллильного и винильного типов, их получение из алкенов, из сопряженных диенов и ацетилена. Причины различия подвижности хлора в аллильном и винильном положении. Примеры использования в органическом синтезе.

Сtereoхимия соединений с одним асимметрическим атомом углерода: оптические антиподы, рацематы, R, S-номенклатура. Зависимость стереохимического результата замещения галогена от механизма реакции. Представление об участии растворителя в реакциях S_N1-типа. Конкуренция реакций замещения и элиминирования, механизмы E1 и E2, их стереохимия. Правила Зайцева и Гофмана. Взаимодействие алкилгалогенидов с металлами. Синтез Вюрца. Получение магний органических соединений из алкил-, аллил- и винилгалогенидов; их свойства.

Спирты. Кислотность спиртов. Ассоциация, водородная связь.

Спирты и алкоголяты как основания. Нуклеофильное замещение гидроксила на галоген: влияние природы реагентов и растворителя на течение реакции и ее механизм. Замещение гидроксила на amino- и алкоксигруппу. Дегидратация. Окисление первичных спиртов до альдегидов и карбоновых кислот, вторичных – до кетонов. Эфиры неорганических кислот: получение и свойства алкилсульфатов, алкилнитратов и алкилнитритов.

Двухатомные спирты. Особые свойства алкандиолов-1,2; окисление тетрацетатом свинца и иодной кислотой, взаимодействие с борной кислотой, превращение в оксираны.

Простые эфиры. Их синтез по Вильямсону и дегидратацией спиртов. Синтез виниловых эфиров, эфиров третичных спиртов. Реакции с участием эфирного атома кислорода: образование оксониевых соединений, расщепление кислотами.

Оксираны, методы их синтеза и свойства: реакции с электрофильными и нуклеофильными реагентами.

Альдегиды и кетоны. Строение карбонильной группы, ее полярность и поляризуемость. Механизм нуклеофильного присоединения по карбонильной группе альдегидов и кетонов. Кислотный и основной катализ. Присоединение воды, спиртов, тиолов. Защита карбонильной группы. Получение бисульфитных соединений, циангидринов, иминов и енаминов. Оксимы, гидразоны, фенилгидразоны. Присоединение магнийорганических соединений. Синтез спиртов, побочные реакции при этих синтезах. Взаимодействие альдегидов и кетонов с илидами фосфора (Витиг) как метод синтеза алкенов.

Восстановление альдегидов и кетонов до спиртов и углеводородов, реакция Тищенко, равновесие Мейервейна-Понндорфа-Оппенауэра. Восстановление комплексными гидридами. Окисление альдегидов и кетонов.

Енолизация альдегидов и кетонов под действием кислотных и основных агентов. Реакции енольных форм: галоформная реакция, нитрозирование, альдольно-кетоновая конденсация.

α , β -Непредельные альдегиды и кетоны. Сопряжение карбонильной и этиленовой двойных связей. 1,2- и 1,4-Присоединение (галогеноводороды, спирты, бисульфит натрия, цианистый водород, магнийорганические соединения, амины, малоновый эфир). Участие α - β непредельных альдегидов и кетонов в реакциях диенового синтеза. Селективное окисление и восстановление.

Карбоновые кислоты. Строение карбоксила. Ассоциация кислот. Индуктивный эффект, влияние заместителей на кислотность.

Реакции карбоновых кислот: получение солей, хлорангидридов, ангидридов, сложных эфиров, азидов, надкислот. Отношение различных функциональных производных к гидридным восстановителям, к аммиаку и аминам, магнийорганическим соединениям.

Соли: реакции с алкил- и ацилгалогенидами.

Сложные эфиры. Механизм реакции этерификации. Гидролиз, аммонолиз и переэтерификация сложных эфиров. Сложноэфирная конденсация.

Использование ангидридов и хлорангидридов как ацилирующих средств.

Сравнение карбонильной активности карбоновых кислот и их функциональных производных.

Кетены как внутренние ангидриды: их строение, способы получения и свойства. Сравнение со свойствами ангидридов карбоновых кислот и α , β -непредельных альдегидов.

Нитрилы и амиды, их взаимные переходы. Алкоголиз и аммонолиз нитрилов. Перегруппировка амидов (Гофман) и азидов (Курциус). Понятие о секстетных (нуклеофильных) перегруппировках.

Двухосновные кислоты. Малоновая кислота: синтезы с малоновым эфиром, реакция Михаэля, конденсация с альдегидами. Янтарная кислота: ее ангидрид и имид. N-Бромсукцинимид и его использование в органическом синтезе.

Двухосновные непредельные кислоты – fumarовая и малеиновая, их геометрическая изомерия, взаимные переходы, способы установления конфигурации, реакции по C=C-связи. Малеиновый ангидрид в диеновом синтезе.

Амины. Типы аминов. Их синтез реакциями нуклеофильного замещения, восстановлением азотсодержащих соединений с помощью перегруппировок.

Основные и нуклеофильные свойства аминов. Роль неподеленной пары электронов азота. Алкилирование и ацилирование аминов. Защита аминогруппы. Получение и распад солей и гидроокисей четвертичных аммониевых оснований (правило Гофмана). Реакция аминов разных типов с азотистой кислотой и арилсульфохлоридами.

Диазосоединения. Диазометан, способы его получения. Строение диазометана. Применение в качестве метилирующего агента, реакции с альдегидами и кетонами. Карбены. Диазоуксусный эфир, диазоацетон.

Гетерофункциональные соединения

Оксикислоты. Отношение оксикислот разных типов к действию водоотнимающих средств.

Винная кислота и стереохимия соединений с двумя асимметрическими атомами углерода. Проекционные формулы Фишера и пользование ими. Диастереомеры. Трео-, эритро- и мезоформы. Расщепление рацематов на оптические антиподы.

Ацетоуксусная кислота, ее свойства. Таутомерия ацетоуксусного эфира, выделение таутомерных форм, определение констант кето-енольного равновесия. Синтезы с помощью ацетоуксусного эфира, кетонное и кислотное расщепление его производных. Представления о влиянии растворителя, природы катиона и алкилирующего агента на поведение енолятов ацетоуксусного эфира при их алкилировании.

Углеводы. Роль в природе. Классификация. Моносахариды, их стереоизомерия: L- и D-ряды, принципы доказательства пространственной конфигурации на примере арабинозы, глюкозы, маннозы. Деструкция и надстройка молекул моносахаридов. Кольчато-цепная таутомерия. Переход от формул Фишера к формулам Хеорзса. Химические свойства моносахаридов.

Ди- и полисахариды. Принцип построения, основные типы.

Аминокислоты. Классификация аминокислот. Физико-химические свойства. Кислотно-основное равновесие. Стереохимия α -аминокислот. Природные аминокислоты. Основные методы разделения аминокислот.

Химические свойства аминокислот. Реакции аминных и карбоксильных групп. Зависимость свойств от взаимного расположения амино- и карбоксильной группы. Реакции с совместным участием аминной и карбоксильной группы. Специфические реакции функциональных групп аминокислот.

Общие методы синтеза α -аминокислот. Разделение рацематов. Понятие о биосинтезе аминокислот.

Пептиды и белки.

Аминокислоты. Природные аминокислоты. Стереохимия α -аминокислот. Классификация аминокислот. Химические свойства. Кислотно-основные свойства.

Определение аминокислотного состава белка: условия гидролиза, разделение аминокислот, количественное определение аминокислот. Анализаторы аминокислот. Синтез пептидов. Реакции введения и удаления защитных групп. Группы, используемые для защиты α -карбоксильной и α -аминной функциональных групп. Стратегия пептидного синтеза. Способы активации карбоксильной группы. Возможные побочные реакции. Проблемы рацемизации. Методы определения первичной структуры белков. Разделение пептидов и определение их структуры. Масс-спектрометрические методы. Частичное секвенирование белка с С- или N-конца. Метод Эдмана. Автоматические секвенаторы. Специфические методы расщепления полипептидной цепи (химические и ферментативные). Специфические модификации функциональных групп белков: лизин, гистидин, тирозин, карбоксильные группы, остатки цистеина и метионина. Пространственная структура белка. Фибриллярные и глобулярные белки. Нековалентные взаимодействия, формирующие пространственную структуру белка. Роль химической модификации в функционировании белков (фосфорилирование, гликозилирование, окисление - с примерами). Роль белков в природе. Принципы действия ферментов. Механизм ферментативного гидролиза белков (рассмотреть на примере любой протеазы).

ЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Алициклы

Общие сведения об алициклах. Классификация и номенклатура. Типы напряжения в алициклах. Конформационные особенности циклобутана, циклопентана и циклогексана. Связи экваториальные и аксиальные. Геометрическая и оптическая изомерия в алициклах.

Особенности строения циклопропанового кольца, сходство с алкенами и отличия от них. Расширение и сужение колец. Конформационный анализ соединений ряда циклогексана. Влияние стереохимических факторов на реакционную способность циклогексанов.

Ароматические соединения

Углеводороды. Строение бензола. Критерии ароматичности. Правило Хюккеля. Небензоидные ароматические системы. Изомерия в ряду бензола. Основные типы аренов.

Реакции аренов, ведущие к неароматическим соединениям: гидрирование, хлорирование, озонлиз бензола в малеиновый ангидрид и изомеризация его при облучении.

Реакции с участием боковых цепей аренов: гомолиз бензильной С-Н-связи: галогенирование, нитрование, окисление, дегидрирование.

Реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре: общие закономерности (промежуточные стадии - π - и σ -комплексы, влияние заместителей на ориентацию и скорости реакций). Типы электрофильных агентов. Протонирование бензольного ядра и дейтерообмен.

Трифенилметан, его синтез. Особые свойства метинового водорода. Трифенилметильный катион, анион и радикал.

Галогенопроизводные. Получение и свойства галогенопроизводных с галогеном в ядре и в боковой цепи. Особенности ориентирующего влияния галогена в бензольном ядре на ход электрофильного замещения. Образование дегидробензола. Нуклеофильное замещение галогена в бензольном ядре.

Сульфокислоты. Сульфирование бензола, его гомологов, нафталина (кинетический и термодинамический контроль). Получение и свойства функциональных производных сульфокислот; хлорангидридов, амидов, сложных эфиров. Нуклеофильное замещение сульфогруппы.

Нитросоединения. Нитрование бензола, его гомологов, галогенбензолов, нафталина. Механизм реакции, доказательства участия нитроний катиона. Нитрующие агенты. Реакции нуклеофильного замещения водорода в нитробензолах и галогена в галогеннитробензолах. Комплексы Мейзенгеймера.

Амины. Типы ароматических аминов. Влияние природы и положения заместителей в ароматическом ядре на основность ароматических аминов. Реакции с участием аминогруппы: алкилирование, ацилирование, получение азометинов. Влияние аминогруппы на свойства бензольного ядра: реакции электрофильного замещения (галогенирование, сульфирование, нитрование). Защита аминогруппы.

Диазосоединения. Реакция диазотирования, условия ее проведения в зависимости от строения аминов. Таутомерия диазосоединений, амбидентные свойства диазотат-аниона.

Реакции диазосоединений с выделением азота: замена диазогруппы на водород, гидроксил, галогены, циан- и нитрогруппу, синтез металлоорганических соединений (реакция Несмеянова). Реакции радикального арилирования ароматических ядер и непредельных соединений.

Реакции диазосоединений без выделения азота: восстановление, образование триазенов. Таутомерия последних и превращения в соли диазония. Азосочетание как реакция электрофильного замещения. Диазо- и азосоставляющие, условия азосочетания. Азокрасители.

Фенолы. Способы получения фенолов (лабораторные и промышленные). Свойства фенольного гидроксила в сравнении со спиртовым гидроксилом, взаимное влияние гидроксила и ядра. Нитрование фенола, влияние нитрогруппы на кислотность фенола.

Реакции фенолов с усложнением углеродного скелета; карбоксилирование по Кольбе, формилирование по Реймеру-Тиману и Вильсмейеру, ацилирование и перегруппировка Фриса.

Альдегиды и кетоны. Специфические свойства ароматических альдегидов: аутоокисление, хлорирование, бензоиновая конденсация, реакции Перкина и Канниццаро (прямая и перекрестная), реакция с аммиаком. Реакции с аминами и другими сильными нуклеофилами. Ацетали и защита карбонильной группы.

Химические особенности поведения в условиях альдольно-кетоновой конденсации жирно-ароматических кетонов. Галогенирование в боковую цепь, восстановление. Оксимы жирно-ароматических кетонов, их стереохимия, перегруппировка Бекмана.

Гетероциклические соединения

Классификация гетероциклов. Ароматические гетероциклы, природа их ароматичности. Роль гетероциклов в природе и в различных областях производства.

Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Зависимость свойств от природы гетероатома. Реакции гидрирования и окисления. Фуран и ацетилпиррол в диеновом синтезе.

Ориентация реакций замещения в пятичленных гетероциклах и ее объяснение. Нитрование, сульфирование (Терентьев), галогенирование, ацилирование, формилирование, меркурирование. Получение и свойства пирролкалия и пирролмагнийгалогенидов, сопоставление их свойств со свойствами фенолятов. Конденсация пиррола с формальдегидом.

Индол, его синтез реакцией Фишера, химические свойства: восстановление, протонная подвижность водорода NH-группы. Реакции электрофильного замещения в ядре индола (сравнение с поведением пиррола). Индолилмагнийбромид и индолилнатрий, их реакции.

Шестичленные азотистые гетероциклы с одним гетероатомом. Пиридин. Распределение электронной плотности в ядре пиридина, свойства атома азота. Реакции с алкилгалогенидами, комплексы с серным ангидридом, с бромом.

Отношение пиридинового кольца к окислению и восстановлению. Реакции электрофильного замещения в ядре пиридина (нитрование, сульфирование, бромирование). Образование N-окиси пиридина и ее использование в синтезе. Нуклеофильные реакции с амидом натрия (Чичибабин), с едким кали, фениллитием. Таутомерия α - и γ -окси и аминопиридинов. Протонная подвижность водорода в метильных группах α - и γ -пиколинов.

Нуклеиновые кислоты

Структура и номенклатура нуклеозидов. Основные методы подтверждения структуры нуклеозидов (размер углеводного кольца, тип гликозидной связи). Устойчивость гликозидных связей, влияние заместителей в гетероциклическом основании и углеводном фрагменте на эту устойчивость. Взаимодействие гетероциклических оснований нуклеозидов с электрофильными и нуклеофильными реагентами, реакции присоединения. Синтез и свойства некоторых производных нуклеотидов (нуклеозидциклофосфаты, эфиры, смешанные ангидриды с фосфорными и карбоновыми кислотами, амиды). Особенности модификации 3'-фосфатной группы в рибонуклеотидах. Региоспецифические реакции нуклеозидов. Современные методы химического синтеза фрагментов ДНК (амидофосфитный, N-фосфонатный). Избирательная постановка и удаление защитных групп. Использование методов химической модификации для определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК. Особенности реакции β -элиминирования в ДНК и РНК. Межмолекулярные взаимодействия гетероциклических оснований (комплементарные и межплоскостные). Модель Уотсона и Крика. Типы двойных спиралей ДНК и РНК. Методы детекции переходов спираль - клубок; гипохромный эффект. Использование методов химической модификации для зондирования вторичной структуры ДНК и РНК (одноцепочечной, дуплекса, триплекса). Принципиальная разница в применении химической модификации при изучении первичной и вторичной структуры НК. Общая стратегия анализа взаимодействий в ДНК-белковых комплексах. Роль контактов аминокислот белка с большой бороздкой ДНК в специфичности ДНК-белкового узнавания. Выяснение размера участка ДНК, фосфатных групп, гетероциклических оснований и отдельных функциональных групп, взаимодействующих с белком. Метод интерференции. Элементы вторичной структуры РНК и особенности их структуры. Использование химических подходов для исследования структуры РНК и РНК-белковых комплексов. Применение модифицированных олигонуклеотидов для изучения взаимодействия ДНК с белками. Примеры модификаций гетероциклических оснований, фосфатов и углеводных фрагментов, позволяющие идентифицировать функциональные группы ДНК, взаимодействующие с белком, и аминокислоты, сближенные с ДНК. Принцип метода гибридизации на ДНК-чипах. Получение ДНК-чипов фотолитографическим методом синтеза олигонуклеотидов и иммобилизацией олигонуклеотидов реакцией [3 + 2]-диполярного циклоприсоединения азидов и алкинов. Примеры применения ДНК-чипов в биологии и медицине. Механизм реакции β -элиминирования фосфатной группы. Примеры использования этой реакции в химии (в анализе и синтезе) нуклеиновых кислот. Различия в протекании этой реакции для ДНК и РНК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марч Дж. Органическая химия, т. 1-4, М., "Мир", 1987-1988.
2. Шабаров Ю.С. Органическая химия, М., "Химия", 2002.
3. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия, М., Издательство МГУ, 1999.
4. Степанов В.М. Молекулярная биология. Структура и функции белков/ Под ред. А.С.Спирина, М., "Высшая школа", 1996.

5. Шабарова З.А., Богданов А.А. Химия нуклеиновых кислот и их компонентов, М., "Химия", 1978.
6. Потапов В.М., Кочетова Э.К. Химическая информация, М., "Химия", 1979.
7. Lehninger A.L., Nelson D.L., Cox M.M. Principles of Biochemistry, Second edition. USA, Worth Publisher, Inc. 2000
8. Нельсон Д., Коке М. Основы биохимии Ленинджера. Том 1. Основы биохимии строения и катализ, т.1, М., «Бином. Лаборатория знаний», 2011
9. Аппель Б., Бенеке Б.-И., Бененсон Я. Нуклеиновые кислоты от А до Я, М., «Бином. Лаборатория знаний», 2011
10. Кнорре Д.Г., Годовикова Т.С., Мызина С.Д., Федорова О.С. «Биоорганическая химия», Новосибирск, Редакционно-издательский центр НГУ, 2011