

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ**

ЗАТВЕРДЖЕНО

Вченою радою

Інституту біоорганічної хімії та
нафтохімії НАН України

протокол № 8

від « 26 » 09 20 17 року

Голова Вченої ради

Інституту біоорганічної хімії та

нафтохімії НАН України

чл. кор. НАН України



A.I. Vovk
A.I. Vovk

ПРОГРАМА

навчальної дисципліни

«БІОАКТИВНІ ЕЛЕМЕНТОРГАНІЧНІ СПОЛУКИ»

ГАЛУЗЬ ЗНАНЬ	10 – ПРИРОДНИЧІ НАУКИ
СПЕЦІАЛЬНІСТЬ	102 – ХІМІЯ
СПЕЦІАЛІЗАЦІЯ	БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ
РІВЕНЬ ОСВІТИ	ТРЕТІЙ (ОСВІТНЬО-НАУКОВИЙ)

Київ -2017 р.

РОЗРОБНИК ПРОГРАМИ:

Завідувач відділу синтезу фізіологічно активних сполук фосфору
Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, член-
корреспондент НАН України, д.х.н. **Колодяжний О. І.**


(підпис)

Програму затверджено на засіданні Вченої ради
Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
протокол № 8
від « 26 » 09 2017 року

Вчений секретар



Попільніченко С.В.

ВСТУП

Програму вибіркової навчальної дисципліни **«Біоактивні елементорганічні сполуки»** складено відповідно до освітньо-професійної програми підготовки докторів філософії в галузі природничих наук за спеціальністю **102 - «Хімія»**.

Предметом вивчення навчальної дисципліни є дослідження пріоритетних напрямів сучасної елементорганічної хімії; з сучасними методами синтезу природних сполук та їхніх елементорганічних аналогів; з сучасною стратегією в синтезі природних сполук diverted total synthesis; структурою і функціями природних сполук; амінокислот, пептидів, фосфонопептидів, білків, ферментів, нуклеїнових кислот, полісахаридів.

Міждисциплінарні зв'язки: Навчальна дисципліна **«Біоактивні елементорганічні сполуки»** згідно з навчальним планом належить до циклу дисциплін професійної підготовки, яка викладається на 2 курсі аспірантури. Курс відноситься до вибірових курсів спеціалізації "Біоорганічна хімія". Для вивчення курсу необхідні знання та вміння, набуті аспірантами з дисциплін «Основи біоорганічної хімії», «Фізико-хімічні методи доведення будови органічних речовин».

Матеріал курсу слугує теоретичною основою для формування умінь та навичок, необхідних для продукування нових ідей, розв'язання комплексних проблем у науково-дослідницькій діяльності, а також виконання оригінальних наукових досліджень.

1. МЕТА ТА ЗАВДАННЯ НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Метою викладання навчальної дисципліни “ Біоактивні елементорганічні сполуки” є формування базових знань про особливості структури природних сполук, хімічні та біологічні властивості, шляхи біосинтезу, їх природні джерела та використання в практичній діяльності людини.

Основні завдання навчальної дисципліни «Біоактивні елементорганічні сполуки»:

Формування знань про досягнення елементорганічної хімії та хімії біологічно активних сполук, структурне різноманіття, специфічні хімічні та біологічні властивості природних сполук та фосфорних аналогів природних сполук, які є теоретичною основою для розроблення нових біологічно активних сполук та модифікованих аналогів природних сполук.

Формування вмій та оволодіння експериментальними навиками в розробленні методів синтезу біологічно активних фосфорорганічних сполук та технологій їх використання в різноманітних напрямках людської діяльності

Сприяння розширенню професійного світогляду, підвищення загальної освіченості та культури фахівця зі спеціальності 102 - Хімія.

Значна увага буде приділена створенню принципово нових препаратів для медицини, екобезпечних засобів побутового та промислового використання лікарських препаратів, сільгоспхімії, матеріалів і хімреагентів для інтенсифікації розвитку і використання біологічно активних фосфорорганічних сполук. Аспіранти оволодіють новими методами тонкого органічного синтезу; фотоініційованими та селективними радикальними процесами; стереоселективними методи формування нових зв'язків у біоактивних молекулах та вихідних реагентах; зможуть застосовувати ензими як природні біокаталізатори з метою стереоселективного синтезу органічних сполук; зможуть синтезувати елементорганічні аналоги природних біоактивних сполук, що містять атоми фосфору, арсену, фтору, бору та ін..

Згідно з вимогами освітньо-наукової програми аспіранти повинні:

Знати:

- цілеспрямований синтез низькомолекулярних синтетичних регуляторів модельних біологічних процесів; механізми реакційної здатності біомолекул в модельних системах.
- властивості біологічно активних елементорганічних речовин; елементорганічні інсектициди (хлорофос, карбофос, паратіон, фосдрін, лептофос та ін.), лікарські препарати (фосфакол, Фосфаміцин, Армін та ін.), бойові отруйні речовини (зарин, зоман, табун, VX); металоорганічні комплекси білків у якості біокаталізаторів; залізо-сірчанні білки; цитохроми; хлорофіли.
- властивості та використання гідроксифосфонатів та гідроксифосфонових кислот; гідроксифосфонові кислоти як антибактеріальні, протівірусні засоби; застосування ФОС на практиці (пестициди, металокомплекси та їх використання як каталізаторів в органічному синтезі, елементорганічні полімери); біологічну активність гідроксифосфонатів; фізіологічну активність гідроксифосфонатів; залежність біологічної активності фосфонових кислот залежно від абсолютної конфігурації стереогенного атома вуглецю; гідроксифосфонові кислоти як антагоністи карбоксилвмісних кислот; гідроксифосфонові кислоти як інгібітори ферментів, антибактеріальні агенти, нейротропні сполуки, протипухлинні препарати.
- біологічні властивості гідрофосфорильних сполук; фосфонові та фосфінові кислоти та їхні похідні (методи одержання та властивості. реакція Арбузова і Перкова, механізм радикальні реакції з CCl_4 , $CHCl_3$ та арилгалогенідами, стереохімія реакцій);
- стереохімію гідроксифосфонатів; асиметричний синтез гідроксифосфонових кислот (конфігураційна стабільність та епімерізація сполук фосфору, методи одержання, кінетично контрольовані та термодинамічно контрольовані асиметричні перетворення).
- хімію біологічних властивостей та практичного використання амінофосфонових кислот; методи одержання амінофосфонових кислот; стереохімію амінофосфонових кислот; асиметричне каталітичне гідрування; каталізатори та ліганди асиметричного гідрування.
- хімію біологічних властивостей та практичного використання фосфонопептидів; фосфонопептиди як інгібітори протеолітичного ферменту реніну, ангіотензиногена дія; ангіотензин як потужний октапептидний біорегулятор, що проявляє судинозвужувальні властивості; протиракові препарати, антибіотики, інгібітори ферментів, міметики амінокислот, пестициди.

- біологічні властивості та практичне використання природних гідроксифосфонових і амінофосфонових кислот. Біологічно активні гідроксифосфонові і амінофосфонові кислоти. Практичне застосування.
- властивості хіральних фторфосфонатів та естерів кислот фосфору та їх біологічне значення; застосування ФОС на практиці (пестициди, металокомплекси та їх використання як каталізаторів в органічному синтезі).
- біологічні властивості та практичне використання бісфосфонатів; бісфосфонати як клас препаратів, що запобігають втраті кісткової маси, як засоби лікування остеопорозу й аналогічних захворювань; специфіку дії препаратів на основі бісфосфонатів; золедронову кислоту; здатність пригнічувати активність остеокластів, лікування остеопорозу; протипухлинні властивості; ібандронова кислота; алендронові кислота; клодронові кислота як засіб селективного руйнування макрофагів; медичне застосування; азотвмісні та безазотні бісфосфонати; представники Етидронат, Клодронат, Тилудронат, Ібадронат.
- механізм дії, що ґрунтується на структурній аналогії бісфосфонатів з пірофосфатами; структуру і функції пептидів і білків; механізми ферментативного каталізу та регуляції активності ферментів та інших біополімерів; принципи пошуку потенційних біорегуляторів і фармацевтичних препаратів, молекулярні мішені для визначення біоактивності.

Вміти:

- Визначати належність елементорганічного аналогу природної сполуки до певного класу чи групи на основі класифікаційних ознак.
- Виділяти структурні особливості, які визначають хімічні та біологічні властивості сполуки.
- Оцінювати стереохімічні особливості молекул, визначати хіральні атоми та їх конфігурації у різних класах природних сполук.
- Використовувати знання номенклатури природних сполук (тривіальної та систематичної), давати назву сполуці у відповідності з правилами номенклатури ІЮПАК за структурною формулою.
- Орієнтуватися в способах виділення та в синтетичних методах одержання природних сполук.
- Описувати хімічну та структурну різноманітність основних класів природних сполук.

- Оцінювати взаємозв'язок між будовою та властивостями фосфорної біоактивної або фосфорного аналогу природної сполуки, вміти прогнозувати властивості сполук за їх структурою.
- Самостійно працювати з учбовою, довідковою та науковою хімічною літературою, проводити літературний пошук в області хімії природних сполук, робити узагальнюючі висновки.
- Експериментально визначати наявність певних функціональних груп та специфічних фрагментів в молекулі за допомогою якісних реакцій.
- Ставити навчально-дослідні експерименти на основі оволодіння основними прийомами техніки лабораторних робіт, складати звіт по роботі, користуватись довідковими матеріалами.
- Застосовувати одержані теоретичні знання хімічних та біологічних властивостей елементорганічних біоактивних сполук або елементорганічних аналогів природних сполук в подальшій професійній діяльності.

Мати навички:

- Проведення експериментів та спостережень, висування гіпотез та встановлення меж їх застосування.
- Прогнозування спектру біологічної дії різних класів природних сполук.
- Практичного застосування теоретичних знань з хімії природних сполук для розробки нових біологічно активних сполук.

В рамках даної дисципліни поглиблюються і розвиваються такі компетенції:

- ***Універсальні компетенції:***

здатність проектувати і здійснювати комплексні дослідження, в тому числі міждисциплінарні, на основі цілісного системного наукового світогляду з використанням знань в області історії і філософії науки;

- ***Загальнопрофесійні компетенції:***

здатність самостійно здійснювати науково-дослідницьку діяльність в біоорганічній хімії з використанням сучасних методів дослідження та інформаційно-комунікаційних технологій.

- ***Професійні компетенції:***

здатність організовувати проведення експериментів і випробувань, проводити їх обробку, аналізувати їх результати та узагальнювати у вигляді

наукових статей для провідних профільних журналів; готовність до розробки навчально-методичної документації для проведення навчального процесу.

2. СТРУКТУРА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 120 годин / 4 кредита ECTS.

№	Розділ дисципліни	Кількість кредитів ECTS	Обсяг навчальної роботи, год					Самостійна робота	Вид підсумкового контролю
			Загальний обсяг	Всього аудиторних	Лекції	Практичні	Семінарські		
1	Вступ. Методи сучасного синтезу біологічно активних сполук. Diverted total synthesis.				2			10	
2	Ферментативний синтез біологічно активних та природних сполук.				4			10	
3	Асиметричний синтез біологічно активних та природних сполук.				4		2	12	
4	Амінокислоти, пептиди, білки та їхні елементорганічні аналоги: гідроксифосфонати, амінофосфонові кислоти.				4		2	12	
5	Елементорганічні фізіологічно активні сполуки, біорегулятори, хімотерапевтичні препарати.				4		2	12	
6	Елементорганічні фармпрепарати, біс-фосфонати.				2			12	
7	Елементорганічні пестициди.				2		2	10	
8	Індивідуальне завдання (реферат)							12	
	Разом	4	120	30	22		8	90	екзамен

Зміст дисципліни:

Тема 1. Біологічна активність.

Терміни і визначення. Активність і токсичність. Шкала токсичності. Фітотоксичність.

Тема 2. Хіміотерапевтичні елементорганічні препарати.

Хіміотерапія. Хімічна варіація. Хіміотерапевтичний індекс. Дія елементорганічних сполук на живі організми. Особливості елементорганічних сполук як пестицидів. Естерази. Холінестераза. Ацетилсерин. Ацетилхоліновий обмін. Гідроліз ацетилхоліну.

Тема 3. Пестициди.

Класифікація пестицидів. Біоциди. Зооциди. Фунгіциди. Бактерициди. Дефоліанти. Гербіциди. Інсектициди. Акарициди. Нематоциди. Репеленти. Атрактанти.

Тема 4. Похідні елементорганічних сполук як пестициди.

Фалон. Мерфос. Пірокатехинхлорфосфіт. Діаллилфосфіт. Трис(2, 4-діхлорфеноксietiл)фосфіт. Циклічні фосфіти зі змішаними замісниками. Інсектицидна, акарицидна і гербицидна активність похідних фосфористої кислоти.

Тема 5. Естери фосфорної кислоти.

Інсектицидна і акарицидна активність естерів фосфорної кислоти. Диметилфосфати. Токсичність О,О-Діетилфосфатів, О-Диметилфосфатів. 4-заміщені арилфосфати. Дихлорофос. Руелен. Стерилізатори комах. Аміди фосфорної кислоти. Тіотефа. Метиотефа. Афолат. Гексаметапол. Біциклічні естери фосфорної кислоти.

Тема 6. Пестициди на основі естерів монотіофосфорних кислот.

Метафос. Тіофос. Трихлорметафос. Метилмерпаптофос. Ацетофос. Метасистокс. Основні типи пестицидів на основі дітіофосфорних кислот. Карбофос. Фосфамід. Тіометон. Морфотіон. Пестициди на основі естерів пиродифосфорної, тіопиродифосфорної, фосфонових, тіофосфонових і

дітифосфонових кислот. Пестициди на основі естерів пірофосфорних і тіопірофосфорних кислот. Арилфосфонові кислоти. О, О-Діалкилові діестери алкілфосфонових і алкілтіонофосфонових кислот. S, S-Диалкилові естери алкілфосфонових кислот. О,О-Діалкіл(арил)тіонофосфонати. Алкілтіоалкілфосфонати. Дітіофосфонові кислоти. ТЕПФ.

Тема 7. Елементорганічні фармацевтичні препарати.

Лікарські елементорганічні засоби природного походження. Армін. Афолат. Циклофосфамід. Фосфономіцин. Фосфестрол. Армін. Атрифос. Бензотеф. Димефосфон. Калькуїт. Міон. Нітранол. Пірофос. Фосфакол. Фосфоглив. Фруктозодіфосфат натрію. Хінамін. Циклофосфан. Складні естери фосфорних кислот. Високоенергетичні фосфати, АТФ, АДФ, АМФ, фосфорильовані вуглеводи, нуклеотіди, коферменти, фосфорутримуючі вітаміни і їх роль у метаболізмі. Фосфоліпіди. Природні фосфорильованні ізопреноїди. Синтетичні фосфорильованні похідні ізопреноїдів. Фосфор у нуклеїнових кислотах.

3. РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Базова:

Автор підручника (навчального посібника тощо)	Найменування підручника (навчального посібника тощо)	Найменування видавництва, рік видання	К-ть, прим.
2	3	4	5
Ю.А.Овчиннико в	Біоорганічна хімія.	М., Освіта, 1987	2
О. І. Kolodiazhnyi	Asymmetric synthesis in organophosphorus chemistry.	John Wiley. Weinheim. 2016, P. 1-400. (monograph)	2
О.И.Колодяжны й	Химия илидов	Киев: «Наукова думка», 1994. С.1-560	5
О.І.Kolodiazhnyi	Phosphorus Ylides. Chemistry and Application in Organic Synthesis	Wiley-VCH. Weinheim-New York-Chichester. 1999, P.1-565	2
О.І.Kolodiazhnyi	New achievements in asymmetric Synthesis of Organophosphorus Compounds	Advances of Asymmetric Synthesis JAI Press Inc. Stamford-London 1998. Vol. 3, P. 273B	1
О.И. Колодяжный	Ферментативный синтез фосфорорганических соединений	Успехи химии 2011, Т 80 N 9, с 921-946	1
Kukhar, V. P.; Hudson, H. R., Eds.	Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids	Wiley: Chichester, 2000; 634 p	2

Допоміжна:

S. M. Colegate, Russell J. M.	Bioactive natural products: Detection, Isolation, and Structural Determination	CRS Press Taylor & Francis Group, 2000, 622p	Electron version
Stephen J. Cutler, Horace G. Cutler.	Biologically active natural products: pharmaceuticals	CRC Press LLC2000, 268 p Boca Raton-London	Electron version
Pawel Kafarski and Barbara Lejczak	Aminophosphonic Acids of Potential Medical Importance	Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents, 2001, 1, 301-312 Bentham Science Publishers Ltd	Electron version

Колодяжный О И	Хиральные гидроксифосфонаты: Синтез, конфигурация, биологические свойства	Успехи химии, 2006, 75 (3) 254-282	1
Франке З	Химия отравляющих веществ	М Химия 1973	2
F. Orsini, G. Sello and M. Sisti	Aminophosphonic Acids and Derivatives. Synthesis and Biological Applications	Current Medicinal Chemistry, 2010, 17, 264-289 Bentham Science Publishers Ltd.	Electron version

4. ФОРМА ПІДСУМКОВОГО КОНТРОЛЮ УСПІШНОСТІ НАВЧАННЯ: Екзамен.

5. ЗАСОБИ ДІАГНОСТИКИ УСПІШНОСТІ НАВЧАННЯ:

Діагностика успішності навчання аспірантів під час проведення лекційних занять:

- відповіді на питання за лекційним курсом;
- усні завдання.

Діагностика успішності навчання аспірантів під час проведення семінарських та індивідуальних занять:

- усне опитування;
- участь в обговоренні дискусійних питань.