

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ФАКУЛЬТЕТ БІОЛОГІЧНИЙ  
КАФЕДРА ХІМІЇ

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Декан біологічного факультету

\_\_\_\_\_ Л.О. Омелянчик  
(підпис) (ініціали та прізвище)

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 р.

**КОМБІНАТОРНА ХІМІЯ**

РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

підготовки магістрів

спеціальності 102 Хімія

освітньо-професійна програма «Хімія»

**Укладач:** Петруша Юлія Юріївна, к.б.н., доцент

Обговорено та ухвалено  
на засіданні кафедри хімії

Протокол №\_ від “\_” \_\_\_\_\_ 2020 р.

Завідувач кафедри хімії

\_\_\_\_\_  
(підпис)

О.А. Бражко  
(ініціали, прізвище)

Ухвалено науково-методичною радою  
біологічного факультету

Протокол №\_ від “\_” \_\_\_\_\_  
2020 р.

Голова науково-методичної ради  
біологічного факультету

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Н.М. Притула  
(ініціали, прізвище)

2020 рік

## 1. Опис навчальної дисципліни

Найменування показників	Галузь знань, напрямок підготовки, рівень вищої освіти	Характеристика навчальної дисципліни	
		денна форма навчання	заочна форма навчання
Кількість кредитів – 4	<u>Галузь знань</u> 10 Природничі науки	Дисципліни вільного вибору студента	
Розділів – 2	<u>Спеціальність</u> 102 Хімія	<b>Рік підготовки:</b>	
Загальна кількість годин – 120 год.		2-й	2-й
		<b>Лекції</b>	
Тижневих годин для денної форми навчання: аудиторних – 4/2 самостійної роботи студента – 8	<u>Освітньо-професійна програма</u> Хімія	22 год.	6 год.
		<b>Лабораторні</b>	
	12 год.	6 год.	
	<b>Самостійна робота</b>		
	86 год.	108 год.	
	<b>Вид контролю:</b> залік		

## 2. Мета та завдання навчальної дисципліни

**Метою** викладання навчальної дисципліни «Комбінаторна хімія» є формування у студентів цілісного уявлення про сучасні технології та методи швидкого синтезу та комп'ютерну генерацію різних, проте структурно споріднених біологічно активних сполук або матеріалів, та високопродуктивний біологічний скринінг одержаних речовин.

Основними **завданнями** вивчення дисципліни «Комбінаторна хімія» є поглиблення системних знань та практичних вмінь з методології комбінаторного синтезу, технологічних досягнень в цій галузі, основних стратегій пошуку біологічно активних речовин; використання цих технологій в хімії, фізиці, біології, медицині.

У результаті вивчення дисципліни студент повинен

**знати:**

- історію розвитку комбінаторної хімії;
- принципи створення комбінаторних бібліотек;
- переваги та недоліки рідкофазного синтезу;
- переваги та недоліки твердофазного синтезу;
- способи очищення реакційних сумішей від домішок;
- способи проведення твердофазних реакцій;
- класифікацію лінкерів;
- способи іммобілізації вихідної сполуки на твердофазовому носії;
- основні типи смол, що використовуються в комбінаторній хімії;
- основні типи хімічних реакцій, що застосовуються в комбінаторному синтезі;
- новітні наукові та практичні досягнення в галузі комбінаторної хімії;

**уміти:**

- планувати комбінаторну бібліотеку хімічних сполук;
- проводити відбір building blocks;
- підготувати і здійснити апробацію синтезу в розчині або на твердому носії;
- ідентифікувати активні сполуки;
- проводити обробку результатів експерименту і оцінювати їх у порівнянні з

літературними даними;

- орієнтуватися у різноманітті сучасних приладів для комбінаторного синтезу.

Згідно з вимогами освітньо-професійної програми студенти повинні досягти таких

**результатів навчання (компетентностей):**

- здатність використовувати сучасну апаратуру при проведенні наукових досліджень, професійне володіння комп'ютером (ЗК-10);
- здатність використовувати основи теоретичних знань у сучасному хімічному виробництві (СФК-1);
- здатність обробляти результати хімічних експериментів та представляти їх результати (СФК-2);
- базові знання принципів організації та проведення хімічних досліджень в лабораторних умовах (СФК-5);
- здатність застосовувати методики якісного та кількісного хімічного аналізу, сучасні методи дослідження при аналізі хімічних речовин (СПК-9);
- розуміння вимог охорони праці та дотримування їх в лабораторних та промислових умовах (СПК-11);

**Міждисциплінарні зв'язки.**

Успішне засвоєння навчального матеріалу курсу «Комбінаторна хімія» базується на знаннях, отриманих у процесі вивчення таких дисциплін: «Сучасні методи досліджень в хімії», «Стратегія і тактика органічного синтезу», «Великий практикум з біоорганічної хімії», «Медична хімія».

Вивчення курсу «Комбінаторна хімія» забезпечує успішність виконання кваліфікаційної роботи магістра та подальшої роботи за фахом.

### **3. Програма навчальної дисципліни**

#### **Розділ 1. Комбінаторні бібліотеки. Рідкофазний синтез**

##### **Тема 1. Вступ. Історія комбінаторної хімії.**

Визначення комбінаторної хімії як науки. Мета, предмет та завдання. Історія становлення комбінаторної хімії. Сучасні методи пошуку лікарських засобів. Етапи. Комбінаторний синтез. Hit-compound, lead-compound. «Scaffold».

##### **Тема 2. Стратегія конструювання і синтезу хімічних бібліотек.**

Етапи створення комбінаторних бібліотек: планування, відбір building blocks, хімічна апробація синтезу, біологічний скринінг, ідентифікація активних сполук, підтвердження активності, інтерпретація результатів. Бібліотека для random-скринінгу. Цільові бібліотеки. Порівняльна характеристика рідкофазного та твердофазного комбінаторного синтезу.

##### **Тема 3. Комбінаторний синтез в розчинах.**

Синтез сумішей. Одностадійні методи синтезу. Двохстадійні методи синтезу. Однореакторні методи синтезу. ТанDEMні реакції. Паралельний синтез індивідуальних сполук. Класичні рідкофазні реакції. Способи очищення реакційних розчинів від домішок. Секвестранти. Синтез з використанням розчинного полімеру.

##### **Тема 4. Твердофазні методи комбінаторного синтезу.**

Поняття про твердофазний синтез. Вимоги до методик твердофазного синтезу. Способи проведення твердофазних реакцій. Метод паралельного синтезу. Метод «чайних пакетиків». Метод змішування та розподілення. Методи ідентифікації найбільш активних компонентів: метод мікроманіпуляцій, метод кодування гранул, метод зворотної розгортки (деконволюція).

## Розділ 2. Твердофазовий синтез

**Тема 5.** Способи іммобілізації вихідної сполуки на твердофазному носії.

Лінкери. Вимоги до лінкерів. Класифікація за способом розщеплення зв'язку. Кислотно-розщеплювані лінкери. Основно-розщеплювані лінкери. Сульфонові лінкери. Силіконові лінкери. Лінкери для прикріплення похідних кислот. Лінкери для прикріплення спиртів. Лінкери для прикріплення амінів. Лінкери для прикріплення альдегідів. Кремнійорганічні лінкери.

**Тема 6.** Основні типи полімерних смол, що застосовуються в комбінаторній хімії.

Виготовлення полімерних смол. Смола Мерифілда. Поперечно зв'язаний полістирол. Поліамідні смоли. Тентагелева смола.

**Тема 7.** Реакції, що застосовуються в комбінаторній хімії.

Одержання похідних кислот. Синтез похідних амінів. Синтез пептидів і пептидоподібних сполук. Нуклеофільне заміщення. Реакція Міцунобу. Реакції, що каталізуються паладієм. Реакції конденсації. Реакції циклоприєднання. Окиснювально-відновні реакції. Мультикомпонентні реакції.

**Тема 8.** Синтез гетероциклічних сполук на полімерному носії.

Відщеплення з одночасною конденсацією. Синтез дигідропіридинів. Синтез тетрагідроізохінолінів та дигідроізохінолінів. Синтез індолів за фішером. Синтез імідазолів та бензімідазолів. Застосування реакції Уті.

**Тема 9.** Методи встановлення структури індивідуальних сполук.

Індексні бібліотеки. Ітераційна процедура розпізнавання речовин. Позиційне сканування. Перспективи розвитку комбінаторного синтезу.

## 4. Структура навчальної дисципліни

Назви тематичних розділів і тем	Кількість годин							
	денна форма				заочна форма			
	усього	у тому числі			усього	у тому числі		
л		лаб.	сам. роб.	л		лаб.	сам. роб.	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Розділ 1. Комбінаторні бібліотеки. Рідкофазний синтез</b>								
Тема 1. Вступ. Історія комбінаторної хімії.	11	2	–	9	13	1	–	12
Тема 2. Стратегія конструювання і синтезу хімічних бібліотек.	13	2	2	9	13	1	–	12
Тема 3. Комбінаторний синтез в розчинах.	14	2	2	10	15	1	2	12
Тема 4. Твердофазні методи комбінаторного синтезу.	14	2	2	10	16	2	2	12
Разом за розділом 1	52	8	6	38	57	5	4	48
<b>Розділ 2. Твердофазовий синтез</b>								
Тема 5. Способи іммобілізації вихідної сполуки на твердофазному носії.	16	4	2	10	14	1	1	12

Тема 6. Основні типи полімерних смол, що застосовуються в комбінаторній хімії.	14	2	2	10	13	–	1	12
Тема 7. Реакції, що застосовуються в комбінаторній хімії.	16	4	2	10	12	–	–	12
Тема 8. Синтез гетероциклічних сполук на полімерному носії.	11	2	–	9	12	–	–	12
Тема 9. Методи встановлення структури індивідуальних сполук.	11	2	–	9	12	–	–	12
Разом за розділом 2	68	14	6	48	63	1	2	60
<b>Усього годин</b>	120	22	12	86	120	6	6	108

### 5. Теми лекційних занять

№ теми з/прогр.	Назва теми	Кількість годин	
		д.ф.	з.ф.
1	Вступ. Історія комбінаторної хімії	2	1
2	Стратегія конструювання і синтезу хімічних бібліотек.	2	1
3	Комбінаторний синтез в розчинах.	2	1
4	Твердофазні методи комбінаторного синтезу.	2	2
5	Способи іммобілізації вихідної сполуки на твердофазному носії.	4	1
6	Основні типи полімерних смол, що застосовуються в комбінаторній хімії.	2	–
7	Реакції, що застосовуються в комбінаторній хімії.	4	–
8	Синтез гетероциклічних сполук на полімерному носії.	2	–
9	Методи встановлення структури індивідуальних сполук.	2	–
Разом		22	6

### 6. Теми лабораторних робіт

№ з/п	Назва теми	Кількість годин	
		д.ф.	з.ф.
1	Прилади та обладнання, що використовуються у комбінаторній хімії	2	–
2	Отримання серії імінів, виходячи з альдегідів та амінів, в умовах паралельного синтезу	2	2
3	Технологія мікросинтезу в плашках	2	2
4	Рідкофазний паралельний синтез в спеціалізованому реакторі паралельного синтезу	2	1
5	Методологія твердофазного синтезу з використанням «білл-борду»	2	1
6	Застосування методу «чайного пакетика»	2	–
Разом		12	6

## 7. Самостійна робота

№ теми з/прогр.	Назва теми	Кількість годин	
		д.ф.	з.ф.
1	Місце комбінаторної хімії в ланцюгу пошуку нових лікарських засобів. Сучасне призначення комбінаторної хімії.	9	12
2	Синтез та характеристика пептидних бібліотек.	9	12
3	Технологічні рішення та обладнання для автоматизації процесу синтезу бібліотек сполук. Вивчення каталізу. Вивчення механізмів хімічних перетворень. Комбінаторні методи в фізиці. Комбінаторні методи в біології.	10	12
4	Каталітичні комбінаторні процеси. Металоорганічні комбінаторні реакції.	10	12
5	Синтез натуральних продуктів та бібліотек на їх основі. Багатокомпонентні реакції в комбінаторній хімії. Реакція Біжинеллі. Реакція Угі.	10	12
6	Сучасні критерії для дизайну бібліотек хімічних сполук. Фізикохімічні властивості бібліотек та ADME-параметри. Віртуальні бібліотеки та молекулярне моделювання. Хімічний простір та хімічне різноманіття. Коефіцієнт Танімото. Методи аналізу хімічного простору. Розробка та валідація хімічних процедур. Комбінаторні бібліотеки для не медичних цілей.	10	12
7	Основи мікрохвильової хімії. Від класичної хімії до мікрохвильової – переваги і недоліки. Розробка процедур для мікрохвильової хімії. Сучасні задачі та цілі мікрохвильової хімії. Сучасне призначення мікрохвильової хімії.	10	12
8	Технологічні рішення та обладнання для мікрохвильової хімії. Хімічні мікрохвильові печі. Мікрохвильові технології для вирішення задач сучасної науки.	9	12
9	Комбінаторні методи в дослідженні механізмів хімічних перетворень. Комбінаторні методи в розробці промислових та напівпромислових методологій синтезу хімічних речовин. Комбінаторні методи і каталіз. Комбінаторна хімія та матеріалознавство.	9	12
Разом		86	108

### Індивідуальне завдання

Індивідуальне завдання студентів є частиною підсумкового контролю. Виконання індивідуального практичного завдання сприятиме систематизації набутих знань про *методи комбінаторного синтезу певного класу органічних сполук*. Оформлюється на стандартних аркушах паперу формату А4, може бути написано зрозумілим почерком або надруковано. Обсяг роботи 10-15 сторінок. Робота містить такі розділи:

- *Вступ.*
- *Основна частина*, яка включає в себе характеристику методу синтезу певного класу сполук:
  1. Назва сполук, представники (формули).
  2. Методи синтезу.
  3. Застосування комбінаторних методів для синтезу сполук цього класу.
  4. Біологічна дія сполук.
- *Висновки.*
- *Список використаної літератури* (подається в алфавітному порядку).

## 8. Види контролю і система накопичення балів

При викладанні курсу використовується поточний і підсумковий контроль навчальних досягнень студентів. Контроль і оцінювання навчальної діяльності з дисципліни «Комбінаторна хімія» здійснюється за 100-бальною шкалою. Співвідношення між поточним і підсумковим контролем у загальній оцінці навчальної діяльності студента з дисципліни становить 60:40.

	<i>Вид контрольного заходу</i>	<i>Кількість контрольних заходів</i>	<i>Кількість балів за 1 захід</i>	<i>Усього балів</i>
1	Виконання лабораторної роботи та її захист Терміни виконання – тиждень після лабораторної роботи	6	4	24
2	Контрольна робота за результатами вивчення матеріалу <i>Розділу 1</i> (Проводиться в письмовому вигляді)	1	0-14	14
3	Самостійне проходження тестів за матеріалом <i>Розділу 1</i> у системі електронного забезпечення навчання ЗНУ (за умови виконання тестів не менше ніж на 85%. Кількість спроб не враховується. Час не обмежено)	1	0-4	4
4	Контрольна робота за результатами вивчення матеріалу <i>Розділу 2</i> (Проводиться в письмовому вигляді)	1	0-14	14
5	Самостійне проходження тестів за матеріалом <i>Розділу 2</i> у системі електронного забезпечення навчання ЗНУ (за умови виконання тестів не менше ніж на 85%. Кількість спроб не враховується. Час не обмежено)	1	0-4	4
6	<b>Індивідуальне завдання</b>	1	15	40
	<b>Залік</b> (проводиться під час сесії)		25	
<b>Усього</b>		<b>11</b>		<b>100</b>

**Поточний контроль** передбачає проведення **лабораторних занять** в аудиторії та оцінювання виконання лабораторних робіт.

Лабораторне заняття складається з двох частин: **перша частина** – теоретична, передбачає перевірку володіння студентами теоретичними положеннями та застосування їх під час виконання практичних завдань і розв'язання задач виявлення ступеня засвоєння

теоретичного матеріалу; **друга частина**, експериментальна, включає виконання лабораторної роботи й оформлення звіту. Виконання лабораторних робіт передбачає виконання практичного завдання. Лабораторна робота має бути запротокольована у лабораторному журналі та здана викладачеві до встановленого планом терміну. Оцінка за лабораторне заняття виставляється так: **0-2 бали** – за оформлення, виконання лабораторної роботи, її захист; **0-4 бали** – за оформлення домашнього завдання та робота на парі (теорія).

Після вивчення кожного розділу студенти самостійно проходять **контрольне тестування** в електронному вигляді в системі MOODLE. Можна отримати в **кожному розділі 0-4 бали**.

**Підсумковий контроль** складається з **індивідуального завдання** (максимально 15 балів) і проведення **заліку** в усній формі (максимально 25 балів); тривалість заліку 2 академічні години. Залік складається з 3-х питань: 1-е і 2-е питання – теоретичні (максимально по 10 балів), 3-є питання – тестове практичне завдання (максимально 5 балів).

Результати виконання студентом індивідуального завдання оцінюються за наступною шкалою:

**Вступ (1 бал):** формулювання необхідності зазначених знань для професійного становлення майбутнього хіміка.

**Основна частина (1-12 балів):** повнота розкриття питання (1-4 бали); опрацювання сучасних наукових інформаційних джерел (1-4 бали); цілісність, систематичність, логічна послідовність викладу (1-4 бали).

**Висновки (1 бал):** уміння формулювати власне ставлення до проблеми, робити аргументовані висновки.

Акуратність оформлення письмової роботи (1 бал).

Загальна оцінка визначається як сума балів, отриманих студентом по кожному пункту.

Виконання індивідуального завдання оцінюється **0-15 балів**.

До складання **заліку** допускаються студенти, які набрали мінімально 35 балів з 60 можливих.

#### Шкала оцінювання: національна та ECTS

ЗА ШКАЛОЮ ECTS	За шкалою університету	За національною шкалою	
		Екзамен	Залік
A	90 – 100 (відмінно)	5 (відмінно)	Зараховано
B	85 – 89 (дуже добре)	4 (добре)	
C	75 – 84 (добре)		
D	70 – 74 (задовільно)	3 (задовільно)	
E	60 – 69 (достатньо)		
FX	35 – 59 (незадовільно – з можливістю повторного складання)	2 (незадовільно)	Не зараховано
F	0 – 34 (незадовільно – з обов'язковим повторним курсом)		



## 9. Рекомендована література

### Основна

1. Орлов В. Д., Липсон В. В., Иванов В. В. Медицинская химия. Харьков : Фолио, 2005. 461 с.
2. Коваленко С. Н., Друшляк А. Г., Черных В. П. Основы комбинаторной органической химии. Харьков : НФаУ «Золотые страницы», 2003. 111 с.
3. Bannwarth W., Hinzen B. Combinatorial Chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006. 689 p.
4. Nicolaou K. C., Hnko R., Hartwig W. Handbook of Combinatorial Chemistry, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2002. 1137 p.
5. Miertus S., Fassina G. (Eds.) Combinatorial Chemistry and Technology. Marcel Dekker, New York, 1999. 422 p.

### Додаткова

1. Stromgaard K., Krogsgaard-Larsen P., Madsen U. Textbook of Drug Design and Discovery, 4th edition, US : Boca Raton, FL, CRC Press/Taylor & Francis. 2010, 476 pp.
2. Chemical Reviews, 1997, Vol. 97, No 2 (номер присвячено комбінаторній хімії).

### Інформаційні ресурси

1. GLARE. Безкоштовне програмне забезпечення, що полегшує та вдосконалює дизайн хімічних комбінаторних бібліотек. URL: <http://glare.sourceforge.net/>
2. SmiLib. Безкоштовний програмний інструмент для швидкого комбінаторного перерахування бібліотек. URL: <https://web.archive.org/web/20090105154339/http://gecco.org.chemie.uni-frankfurt.de/smilib/>
3. Журнал комбінаторної хімії. URL: <https://www.sciencedirect.com/journal/combinatorial-chemistry-an-online-journal>

Погоджено \_\_\_\_\_

навчальний відділ

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_