

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Научно-образовательный центр химической технологии органических веществ

**ФОНД ОЦЕНОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ  
«Б1.В.ДВ.02.01 ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ»**

Уровень высшего образования: магистратура

Направление подготовки: 04.04.01 Химия

Направленность (профиль) подготовки: Медицинская химия и дизайн молекул

Квалификация (степень) выпускника: магистр

Форма обучения: очная

Год набора (приема на обучение): 2024

Срок получения образования: 2 года

Объем: в зачетных единицах: 3 з.е.  
в академических часах: 108 ак.ч.

2024

**Разработчики:**

Доцент, кафедра химической технологии лекарственных веществ, кандидат химических наук Щенникова О. Б.

Фонд оценочных материалов по дисциплине составлен в соответствии с требованиями ФГОС ВО по направлению подготовки Направление подготовки: 04.04.01 Химия, утвержденного приказом Минобрнауки России от 13.07.2017 №655, с учетом трудовых функций профессиональных стандартов: "Специалист по научно-исследовательским и опытно-конструкторским разработкам", утвержден приказом Минтруда России от 04.03.2014 № 121н.

**Согласование и утверждение**

№	Подразделение или коллегиальный орган	Ответственное лицо	ФИО	Виза	Дата, протокол (при наличии)
1	Методическая комиссия УГСН 04.00.00	Председатель методической комиссии/совета	Алексеева Г. М.	Согласовано	28.05.2024, № 5
2		Ответственный за образовательную программу	Федорова Е. В.	Согласовано	28.05.2024

**Согласование и утверждение образовательной программы**

№	Подразделение или коллегиальный орган	Ответственное лицо	ФИО	Виза	Дата, протокол (при наличии)
1	факультет промышленной технологии лекарств	Декан, Руководитель подразделения	Куваева Е. В.	Согласовано	28.05.2024, № 8

# 1. Планируемые результаты обучения, соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы

ПК-4 Способен выбирать методы для эффективной организации работ по синтезу и скринингу биологически активных веществ

ПК-4.2 Осуществляет рациональный выбор оптимального метода синтеза биологически активных веществ

*Знать:*

ПК-4.2/Зн1 Знать параметры эффективности стереоселективного синтеза

ПК-4.2/Зн2 Знать основные закономерности и особенности диастереоселективного синтеза

ПК-4.2/Зн3 Знать основные закономерности и особенности энантиоселективного синтеза

## 2. Шкала оценивания

### 2.1. Уровни овладения

**Компетенция: ПК-4 Способен выбирать методы для эффективной организации работ по синтезу и скринингу биологически активных веществ**

*Индикатор достижения компетенции: ПК-4.2 Осуществляет рациональный выбор оптимального метода синтеза биологически активных веществ.*

Уровень	Характеристика
Повышенный	Знает параметры эффективности стереоселективного синтеза, основные закономерности и особенности диастереоселективного синтеза, основные закономерности и особенности энантиоселективного синтеза.
Базовый	Знает частично параметры эффективности стереоселективного синтеза, основные закономерности и особенности диастереоселективного синтеза, основные закономерности и особенности энантиоселективного синтеза.
Пороговый	Знает параметры эффективности стереоселективного синтеза, основные закономерности и особенности диастереоселективного синтеза, основные закономерности и особенности энантиоселективного синтеза, допускает ошибки, но исправляет при указании на них.
Ниже порогового	Не знает параметры эффективности стереоселективного синтеза, основные закономерности и особенности диастереоселективного синтеза, основные закономерности и особенности энантиоселективного синтеза.

## 3. Контрольные мероприятия по дисциплине

Вид контроля	Форма контроля/Оценочное средство
Текущий контроль	Письменный опрос Тест
Промежуточная аттестация	Зачет

№ п/п	Наименование раздела	Контролируемые ИДК	Вид контроля/ используемые оценочные материалы	
			Текущий	Промежут. аттестация
1	Нейротропные средства.	ПК-4.2	Письменный опрос	Зачет
2	Вегетотропные средства.	ПК-4.2	Письменный опрос	Зачет
3	Ненаркотические анальгетики и интермедянты.	ПК-4.2	Письменный опрос	Зачет
4	Органотропные средства.	ПК-4.2	Письменный опрос	Зачет
5	Гематотропные средства. Метаболики.	ПК-4.2	Письменный опрос	Зачет

6	Противомикробные средства. Противоопухолевые средства. Гормоны и их антагонисты. Диагностические средства.	ПК-4.2	Письменный опрос Тест	Зачет
---	---	--------	--------------------------	-------

#### 4. Оценочные материалы текущего контроля

##### **Раздел 1. Нейротропные средства.**

*Контролируемые ИДК: ПК-4.2*

*Тема 1.1. Местные анестетики. Местнораздражающие, наркотные и снотворные средства. Седативные средства, миорелаксанты, опиоиды.*

Форма контроля/оценочное средство: Письменный опрос

Вопросы/Задания:

1. Дайте развернутый ответ на один вопрос из списка:

1. Синтез прокаина

а) Приведите и назовите механизмы этерификации 4-нитробензойной кислоты (4-НБК) этанолом в присутствии серной кислоты и переэтерификации анестезина в производстве новокаина. Роль алкоголята. Какой технологический прием используют для повышения выхода во второй реакции?

б) Приведите и назовите механизм реакции получения ХА 4-НБК из 4-НБК. Роль ДМФА.

в) Приведите и назовите механизм реакции 2-диэтиламиноэтанола и ХА 4-НБК.

2. Синтез лидокаина

а) Приведите и назовите механизмы реакции получения ангидрида 2-ХУК из 2-хлоруксусной кислоты в кислой среде и реакции получения хлорангидрида 2-ХУК из 2-хлоруксусной кислоты обработкой тионилхлоридом.

б) Приведите и назовите механизм реакции ацилирования 2,6-диметиланилина ангидридом 2-хлоруксусной кислоты.

3. Синтез тримекаина

а) Приведите механизмы реакций, протекающих при взаимодействии хлоруксусной кислоты с 2,4,6-триметиланилином в присутствии хлорокси фосфора.

б) Приведите и назовите механизмы реакций 2,4,6-триметиланилина с хлорангидридом и ангидридом хлоруксусной кислоты. Роль ацетата натрия в первой реакции.

в) Предложите метод синтеза ангидрида хлоруксусной кислоты. Приведите механизм протекающих реакций.

г) Приведите и назовите механизм реакции диэтиламина с 2-хлор-N-(2,4,6-триметилфенил)ацетамидом. Объясните, почему реализуется именно этот механизм и направление реакции. Почему реакцию ведут в избытке диэтиламина?

4. Синтез бумекаина

а) Приведите последовательность и механизм реакций, протекающих при обработке 5-хлорпентановой кислоты треххлористым фосфором и бромом. Роль треххлористого фосфора. Почему он берется в каталитических количествах?

б) Приведите и назовите механизм реакции 2-бром-5-хлорпентановой кислоты с тионилхлоридом.

в) Приведите и назовите механизм реакции 2,4,6-триметиланилина с хлорангидридом 2-бром-5-хлорпентановой кислоты.

г) Приведите схему реакций 2-бром-5-хлор-N-метилпентанамида с бутиламином. Роль иодида калия. Назовите механизм реакций.

5. Синтез мепивакаина

а) Приведите механизм реакции Эшвайлера-Кларка (метилирование аминов смесью формальдегида и муравьиной кислоты).

б) Приведите и назовите механизм реакции 1-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты с тионилхлоридом.

в) Приведите механизм реакции N-(2,6-диметилфенил)пиперидин-2-карбоксиамида с формальдегидом и схему дальнейшего взаимодействия полученного продукта с водородом в присутствии палладия на угле. В каких условиях следует вести реакцию с формальдегидом? Как выделить продукт восстановления?

#### 6. Синтез артикаина

- а) Приведите и назовите механизм реакции метакрилонитрила и метилового эфира меркаптоуксусной кислоты.
- б) Приведите механизм реакции Торпа-Циглера (циклизации метилового эфира 2-(2-цианопропилтио)уксусной кислоты).
- в) Приведите и назовите механизм реакции метилового эфира 3-(2-бромпропанамидо)-4-метилтиофен-2-карбоновой кислоты с пропиламинем. Объясните, почему реализуется именно этот механизм? В какой среде нужно вести эту реакцию?

#### 7. Синтез левоментола

- а) Приведите и назовите механизм реакции сульфирования м-крезола серной кислотой. Объясните, почему сульфогруппа вступает в п-положение по отношению к гидроксильной группе.
- б) Приведите и назовите механизм реакции алкилирования м-крезол-4-сульфоуксусной кислоты изопропиловым спиртом. С помощью граничных структур объясните, как взаимодействуют электронные облака заместителя и арена в исходной молекуле.
- в) Приведите и назовите механизм реакции гидролиза 4-гидрокси-5-изопропил-2-метилбензолсульфоуксусной кислоты водой.

#### 8. Синтез метогекситала

- а) Приведите и назовите механизм реакции 1-бутилмагнийбромида с ацетальдегидом. Как получить из продукта их конденсации 3-гексин-2-ол?
- б) Приведите и назовите механизм реакции 3-гексин-2-ола с трехбромистым фосфором. Какие побочные продукты могут образоваться в этой реакции? В каком растворителе следует вести реакцию, чтобы избежать их образования?
- в) Приведите и назовите механизмы реакций алкилирования малонового эфира 2-бром-3-гексином и аллилбромидом. Какие соединения используются в данной реакции в качестве катализатора? Объясните последовательность введения заместителей.
- г) Приведите и назовите механизмы реакций конденсации полученного выше полупродукта с метилмочевинной. Какие соединения используются в данной реакции в качестве катализатора?

#### 9. Синтез кетамина

- а) Приведите механизм реакции 2-хлорбензонитрила с магнийбромциклопентаном и кислотного гидролиза продукта их взаимодействия. Почему используется именно магнийбромциклопентан? Как его можно получить? Роль йода.
- б) Приведите и назовите механизмы реакции 1-(2-хлорбензоил)циклопентана с бромом в щелочной среде и последовательных взаимодействий полученного продукта с водой и метиламином.

#### 10. Синтез этоמידата

- а) Приведите и назовите механизм реакции этилового эфира 1-(фенилэтил)аминоуксусной кислоты с муравьиной кислотой.
- б) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с этилформиатом в присутствии этилата натрия. Назовите тип конденсации. Как выделить продукт реакции?
- в) Приведите механизмы реакций полученного соединения с тиоцианатом калия в соляной кислоте.

#### 11. Синтез лопразолама

- а) Приведите механизм реакции 5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она с серно-азотной нитрующей смесью и пентасернистым фосфором. Объясните направление реакции нитрования. Зачем нужно заменять кислород на серу?
- б) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с аминоуксусной кислотой. Роль дициклогексилкарбодиимида.
- в) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с диэтилацеталем диметилформамида.

#### 12. Синтез бротизолама

- а) Приведите механизм реакции 2-хлорбензоилацетонитрила с 2,5-дигидрокси-1,4-дитианом.
- б) Приведите механизмы реакций 5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-2Н-тиено[2,3-е][1,4]diazепин-2-она с бромом и пентасернистым фосфором. Почему бромирование идет в тиофеновое кольцо, а не бензольное? Зачем нужно заменять кислород на серу?
- в) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с гидразингидратом и триэтилортоацетатом.

### 13. Синтез мидазолама

- а) Приведите механизм реакции 7-хлор-5-(2-фторфенил)-1,3-дигидро-2Н-бензодиазепин-2-тиона с метиламином и азотистой кислотой.
- б) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с нитрометаном. Роль трет-бутилата калия.
- в) Приведите механизм реакции нитровинильного производного с триэтилортоацетатом.

### 14. Синтез этилбромизовалерианата и бромизовала

- а) Приведите наиболее оптимальную схему синтеза бромизовала из изовалериановой кислоты
- б) Приведите и назовите механизм реакции изовалериановой кислоты с тионилхлоридом в присутствии диметилформамида.
- в) Приведите и назовите механизм реакции хлорангидрида изовалериановой кислоты с бромом.
- г) Приведите и назовите механизм реакции ацилирования мочевины бромангидридом  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты.

### 15. Синтез золпидема

- а) Приведите и назовите механизм реакции бромирования 4-метилацетофенона бромом в уксусной кислоте.
- б) Приведите и назовите механизмы реакции полученного производного с 2-амино-5-метилпиридином и последующей циклизации. Объясните последовательность реакций. Роль соды.
- в) Приведите и назовите механизм реакции 6-метил-2-(п-толил)имидазо[1,2-а]пиридина с метиламином и формальдегидом в среде уксусной кислоты.
- г) Приведите и назовите механизм реакции замены триметиламиногруппы на нитрильную группу. Зачем диметиламиногруппу предварительно метилируют метилиодидом?
- д) Приведите и назовите механизм реакции гидролиза нитрильной группы в этанольном растворе гидроксида калия. Как выделяют продукт реакции?
- е) Приведите и назовите механизм реакции 2-(6-метил-2-(п-толил)имидазол[1,2-а]пиридин-3-ил)уксусной кислоты с диметиламином в присутствии карбонилдиимидазола. Роль карбонилдиимидазола.
- ж) Приведите и назовите механизм реакции 2-(6-метил-2-(п-толил)имидазол[1,2-а]пиридин-3-ил)уксусной кислоты с  $PCl_5$ .

### 16. Синтез баклофена

- а) Приведите и назовите механизм реакции 4-хлорбензальдегида с ацетоуксусным эфиром в присутствии этилата натрия.
- б) Приведите механизм реакции щелочного расщепления диэтилового эфира 2,4-диацетил-3-(4-хлорфенил)пентандиовой кислоты. Объясните направление реакции.
- в) Приведите и назовите механизм реакции ангидрида 3-(4-хлорфенил)глутаровой кислоты с аммиаком.
- г) Приведите и назовите механизм реакции 4-(4-хлорфенил)пиперидин-2,6-диона с щелочным раствором брома.

### 17. Синтез тизанидина

- а) Приведите механизм реакции 4-хлорбензол-1,2-диамина с тионилхлоридом в присутствии ДМФА.
- б) Приведите механизм реакции 5-хлорбензо[с][1,2,5]тиадиазол-4-амина с 1-бензоилимидазолин-2-оном в присутствии тионилхлорида.

### 18. Синтез тримеперидина

- а) Приведите механизм реакции Фаворского (взаимодействие винилацетилена с ацетоном) и дегидратации полученного продукта в кислой среде. Какие соединения используются в реакции Фаворского в качестве катализаторов?
- б) Приведите механизм реакции гидратации винилизопренилацетилена по методу Кучерова в присутствии солей двухвалентной ртути. Объясните направление реакции.
- в) Приведите и назовите механизмы реакций 2-метилгекса-1,4-диен-3-она с метиламином, фениллитием и хлорангидридом пропионовой кислоты.

2. Решите задачу на тему:

1. Реакция Фаворского. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
2. Реакция Кучерова. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
3. Реакция Эшвайлера-Кларка. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
4. Реакция Манниха. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
5. Реакция Марквальда. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
6. Сшивающие агенты. Типы агентов, механизмы реакций.
7. Литийорганические реагенты. Способы получения. Реакции литийорганических соединений.
8. Магнийорганические реагенты. Способы получения. Реакции магнийорганических соединений.
9. Электрофилы и нуклеофилы.

По результатам ответа на вопрос и решения задачи выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям..

1. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

2. Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

*Тема 1.2. Противозлаптические и противопаркинсонические средства. Анксиолитики. Антидепрессанты. Нейролептики. Психомоторные стимуляторы. Ноотропы.*

Форма контроля/оценочное средство: Письменный опрос

Вопросы/Задания:

1. Дайте развернутый ответ на один вопрос из списка:

5. Синтез прегабалина

- а) Приведите механизмы реакций 3-метилбутанала с диэтилмалонатом, цианистым калием и хлоридом натрия.
- б) Приведите механизмы реакций L-лейцина с нитритом натрия в кислой среде, бромидом натрия и трет-бутилацетатом. Роль борана.
- в) Приведите механизмы реакций трет-бутил-2-бром-4-метилпентаноата с натриймалоновым эфиром и муравьиной кислотой. Почему в первой реакции происходит обращение конфигурации?
- г) Приведите механизмы реакций продукта восстановления 2-(1,3-диэтокси-1,3-диоксопропан-2-ил)-4-метилпентановой кислоты комплексом борана с диметилсульфидом с соляной кислотой, триметилсилилиодидом и этанолом.

6. Синтез ацетазоламида

- а) Приведите и назовите механизм реакции гидразина с тиоцианатом аммония и последующей циклизации.

7. Синтез леводопы

- а) Приведите механизмы реакций 2-(3,4-диметоксифенил)ацетальдегида с NaCN и NH<sub>4</sub>OH и последующего деметилирования под действием HBr.

8. Синтез пирибедила

- а) Приведите механизмы реакций пирокатехина с дихлорметаном и смесью формальдегида и хлороводорода в присутствии хлорида цинка. В какой среде следует вести первую реакцию?

9. Синтез ропинирола

- а) Приведите механизм реакции 2-(2-метил-3-нитрофенил)-N,N-дипропилацетамида с дибораном.
- б) Приведите механизм реакции N-(2-метил-3-нитрофенил)-N-пропилпропан-1-амина с диэтилоксалатом в присутствии этилата калия.
- в) Приведите механизм реакции этил-3-(2-(2-(дипропиламино)этил)-6-нитрофенил)-2-оксопропаноата с щелочным раствором перекиси водорода.

#### 10. Синтез ротиготина

- а) Приведите механизмы реакций восстановления 1,6-диметоксинафталина натрием в этаноле и последующего взаимодействия полученного полупродукта с HCl. Объясните, как заместитель в кольце влияет на направление реакции восстановления.
- б) Приведите механизм реакции 5-метокси-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила с DIBAL. Как получают альдегид? Приведите механизм этой реакции.
- в) Приведите механизмы реакций 6-(пропиламино)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ола с 2-тиофенил-2-илуксусной кислотой и бораном.
- г) Приведите механизм реакции 5-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоновой кислоты с дифенилфосфорилазидом и бутанолом. Роль триэтиламина.
- д) Приведите механизмы реакций 5-метокси-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она с цианистым натрием, триметилсилилхлоридом и соляной кислотой.
- е) Приведите механизмы реакций 2-гидрокси-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонитрила с мезилхлоридом в присутствии пиридина и пиридином.
- ж) Приведите механизмы реакций деметилирования 5-метокси-N-пропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-амин HBr и VBr<sub>3</sub> и гидрохлорида 5-метокси-N-пропил-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-амин AlCl<sub>3</sub>.
- з) Приведите механизмы реакций 5-метокси-2-(пропиламин)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ола с ди-трет-бутилдикарбонатом и хлорным железом.

#### 11. Синтез алпрозолама

- а) Приведите механизмы реакций 7-хлор-5-фенил-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-2(3H)-тиона с ацетилгидразидом и последующей циклизации.

#### 12. Синтез изокарбоксазида

- а) Приведите механизм реакции диэтилоксалата с ацетоном, гидроксиламином и гидразином. В какой среде желательно вести каждую из реакций?

#### 13. Синтез имипрамина

- а) Приведите и назовите механизмы реакции конденсации 1-хлорметил-2-нитробензола в присутствии амида натрия. Приведите механизмы реакций элиминирования и объясните, по какому механизму идет реакция в данном случае.
- б) Приведите механизм реакции циклизации 2,2'-(этан-1,2-диил)дианилина.

#### 14. Синтез амитриптилина

- а) Приведите механизмы реакций фталевого ангидрида с фенилуксусной кислотой и фталида с бензальдегидом.
- б) Приведите механизм реакции получения дибензциклогептанона. Роль фосфорной кислоты и фосфорного ангидрида.

#### 15. Синтез доксепина

- а) Приведите механизм реакции циклизации 2-(феноксиметил)бензойной кислоты в присутствии полифосфорной кислоты.

#### 16. Синтез пипофезина

- а) Приведите механизмы реакции 2-аминофенола с мочевиной в кислой среде, метилирования ДМС и щелочного расщепления цикла.
- б) Приведите и назовите механизм реакции 3-метилбензоксазолон с 3,4,6-трихлорпиридазином в щелочной среде. Объясните, какой из атомов хлора будет замещаться в первую очередь и почему?

#### 17. Синтез мапротилина

- а) Приведите механизм реакции антрацена-9-она с этилакрилатом. В какой среде следует вести эту реакцию?
- б) Приведите механизмы реакций, протекающих при последовательной обработке 3-(10-оксо-9,10-дигидроантрацен-9-ил)пропановой кислоты цинком в щелочной среде и HCl.
- в) Приведите механизм реакции восстановления 3-(9,10-этанантрацен-9(10H)-ил)-N-метилпропанамида алюмогидридом лития.

18. Синтез миансерина

а) Приведите механизмы реакций ацилирования 2-бензиланилина и последующей циклизации в присутствии хлорокиси фосфора. Роль пиридина.

б) Приведите механизмы реакции восстановления 2-метил-1,2,10,14b-тетрагидробензо[с, f]пиразино[1,2-а]азепин-3,4-диона бораном и 1,2,10,14b-тетрагидробензо[с, f]пиразино[1,2-а]азепин-3,4-диона алюмогидридом лития. Сравните хемоселективность борана и алюмогидрида лития. В каком случае какой из реагентов лучше использовать?

в) Приведите механизм реакции этил-2-(6-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-6,11-дигидро-5H-добензо[б, е]азепин-5-ил)-2-оксоацетата с гидразином.

19. Синтез флуоксетина

а) Приведите механизм реакции ацетофенона с формальдегидом и диметиламином. В какой среде следует вести эту реакцию?

б) Приведите и назовите механизм реакции 3-(диметиламино)-1-фенилпропанола-1 с тионилхлоридом.

в) Приведите механизмы реакции Брауна, гидролиза нитрильной группы и последующего декарбоксилирования в щелочной среде.

20. Синтез сертралина

а) Приведите и назовите механизм реакции 3,4-дихлорбензофенона с диэтилсукцинатом. В какой среде следует вести эту реакцию?

б) Приведите и назовите механизм реакции циклизации хлорангидрида 4-(3,4-дихлорфенил)-4-фенилбутановой кислоты. Как выделить продукт реакции?

21. Синтез циталопрама

а) Приведите механизмы реакций 2-(4-фторбензоил)-5-гидроксипивалата с диметиламинопропилмагнийхлоридом и последующей циклизации. Роль метансульфохлорида и триэтиламина.

22. Синтез милнаципрана

а) Приведите механизмы реакций цианистого бензила с амидом натрия, эпихлоргидрином и водным раствором гидроксида калия.

б) Приведите механизм реакции 1-фенил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-она с бутиллитием и диэтиламино.

23. Синтез хлорпротиксена

а) Приведите и назовите механизмы реакций 2-(4-хлорфенилтио)бензойной кислоты с пятихлористым фосфором и последующей циклизации в присутствии хлористого алюминия.

б) Приведите механизм реакции 2-хлортиоксантона с аллилмагнийбромидом. Почему в этой реакции используют аллилмагнийбромид, а не аллилбромид? Каким образом полученный продукт переводят в 9-аллил-2-хлортиоксантен-9-ол? Назовите достоинства и недостатки магнийорганического синтеза.

в) Приведите механизм реакции 9-аллил-2-хлортиоксантен-9-ола с тионилхлоридом.

24. Синтез тиотиксена

а) Приведите механизм реакции циклизации 5-(N,N-диметилсульфамоил)-2-(фенилтио)бензойной кислоты в присутствии серной кислоты и взаимодействия полученного полупродукта с метилпиперазином и формальдегидом. В какой среде желательно вести вторую реакцию?

б) Приведите механизм реакции восстановления N,N-диметил-9-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноил)тиоксантен-2-сульфамида боргидридом натрия.

г) Приведите механизм реакции 9-(1-гидрокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-N,N-диметилтиоксантен-2-сульфамида с хлорокисью фосфора.

25. Синтез локсапина

а) Приведите механизм циклизации N-(2-(4-хлорфеноксифенил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид) в присутствии хлорокиси фосфора и фосфорного ангидрида. Роль фосфорного ангидрида.

## 26. Синтез азенапина

- а) Приведите механизм реакций циклизации этил-N-(2-(5-хлор-2-феноксифенил)ацетил)-N-метилглицината в присутствии трет-бутилата калия и полифосфорной кислоты.
- б) Предложите механизм реакции восстановления амидной группы в полученном полупродукте алюмогидридом лития.

## 27. Синтез рисперидона

- а) Приведите механизмы реакций 1-(4-(2,4-дифторбензоил)пиперидин-1-ил)этан-1-она с соляной кислотой, гидроксиламином гидрохлоридом в присутствии ацетата натрия и гидроксидом калия.
- б) Приведите механизм реакции 3-бензилоксипиперидин-2-амин с 2-ацетилбутиролактоном в присутствии хлорокиси фосфора.

## 28. Синтез пиритинола

- а) Приведите и назовите механизм реакции пиридоксина гидрохлорида с тионилхлоридом в присутствии диметилформамида.
- б) Приведите и назовите механизм реакции селективного гидролиза 4,5-бис(хлорметил)-2-метилпиперидин-3-ола. С помощью граничных структур объясните, почему гидролизуется только одна хлорметильная группа.
- в) Приведите и назовите механизм реакции 3-гидрокси-2-метил-4-метоксиметил-5-хлорметилпиперидина с тиосульфатом натрия и кислотного гидролиза полученного продукта.

### 2. Решите задачу на тему:

1. Реакция Бишлера-Напиральского. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
2. Реакция Штреккера. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
3. Реакция Блана. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
4. Реакция гидроксиметилирования. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
5. Реакция хлорметилирования. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
6. Реакция цианометилирования. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
7. Реакция Байера-Виллигера. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
8. Реакция Кневенагеля. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
9. Восстановление гидридами. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.

По результатам ответа на вопрос и решения задачи выставляется оценка “не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

1. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

## **Раздел 2. Вегетотропные средства.**

*Контролируемые ИДК: ПК-4.2*

*Тема 2.1. Вегетотропные средства.*

Форма контроля/оценочное средство: Письменный опрос

Вопросы/Задания:

1. Дайте развернутый ответ на один вопрос из списка:

### 1. Синтез карведилола

- а) Приведите механизм реакции синтеза 4-гидроксикарбазола из фенилгидразина по методу Борше-Дрекслея.
- б) Приведите и назовите механизм реакции 4-гидроксикарбазола с эпихлоргидрином в присутствии щелочи. Объясните направление реакции.

### 2. Синтез теразозина и алфуозина

- а) Приведите механизм реакции гетероциклизации 2-амино-4,5-диметоксибензойной кислоты в присутствии цианата натрия. В какой среде идет эта реакция?
- б) Приведите механизмы реакций 6,7-диметоксихиназолин-2,4-диола с тионилхлоридом и аммиаком. Почему в последней реакции замещается только один атом хлора?

### 3. Синтез тамсулозина

а) Приведите механизм реакции 1-(4-метоксифенил)пропан-2-амина с бромуксусной кислотой. Роль пивалоилхлорида и триэтиламина.

### 4. Синтез силодозина

а) Приведите механизмы реакций 1-(7-амино-5-(2-бромпропил)индолин-1-ил)этан-1-она с нитритом натрия в кислой среде и цианистым натрием в присутствии цианида меди (I).

б) Приведите механизмы реакций трет-бутил-(1-(7-цианиндолин-5-ил)пропан-2-ил)(2-(2-(2,2,2-трифторэтоксифеноксид)этил)карбамата с перекисью водорода в водной щелочи. Почему амид получают не гидролизом нитрила?

в) Приведите механизмы реакций трет-бутил-(1-(1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-7-карбамолиндолин-5-ил)пропан-2-ил)(2-(2-(2,2,2-трифторэтоксифеноксид)этил)карбамата с тетрабутиламмоний фторидом и трифторуксусной кислотой.

г) Приведите механизм реакции деметилирования 1-метокси-2-(2,2,2-трифторэтоксид)бензола трибромбораном.

д) Приведите механизм реакции 3-(5-формилиндолин-1-ил)пропилбензоата с нитроэтаном.

е) Приведите механизм реакции 3-(7-формил-5-(2-нитропропил)индолин-ил)пропилбензоата с гидроксиламином и уксусным ангидридом.

### 5. Синтез пророксана

а) Приведите механизмы реакций акрилонитрила с соляной кислотой.

б) Приведите и назовите механизм реакции цианистого бензила с окисью этилена. Какие побочные продукты образуются на этой стадии?

### 6. Синтез бутироксана

а) Приведите и назовите механизмы реакций  $\gamma$ -бутиролактона с тионилхлоридом в присутствии хлорида цинка и ацилирования бензо-1,4-диоксана 4-хлорбутаноилхлоридом в присутствии алюминия хлорида. Какие побочные продукты образуются на последней стадии? Приведите механизмы их образования.

### 7. Синтез пропранолола

а) Приведите и назовите механизмы реакции 1-нафтола с эпихлоргидрином в нейтральной и щелочной среде.

### 8. Синтез небиволола

а) Приведите механизм реакции 6-фторхроман-2-карбоновой кислоты с карбонилдиимдазолом и диизопропилалюмогидридом.

### 9. Синтез эфедрина

а) Приведите и назовите механизм реакции 2,2-дихлорпропановой кислоты с тионилхлоридом в присутствии ДМФА.

б) Приведите и назовите механизмы реакции 2,2-дихлорпропиофенона с метанолом в щелочной среде и гидролиза полученного продукта разбавленной серной кислотой.

### 10. Синтез эpineфрина и норэpineфрина

а) Приведите механизм реакции пирокатехина с хлорацетилхлоридом и последующей перегруппировки.

### 11. Синтез фенилэфрина

а) Приведите механизм реакции 1-(м-аминофенил)-2-метиламиноэтанола с нитритом натрия и разложения полученной соли диазония. В каких условиях надо вести реакцию, чтобы не затронуть алифатическую аминогруппу?

б) Приведите механизм реакции восстановления 2-бром-1-(3-нитрофенил)-1-этанона изопропилатом алюминия в изопропиловом спирте.

### 12. Синтез клонидина

а) Приведите механизм реакции N-(2,6-дихлорфенил)метилтиомочевины с этилендиамином.

### 13. Синтез нафазолина

а) Приведите механизм реакции нафтилуксусной кислоты с этилендиамином в кислой среде.

б) Приведите механизм реакции нафтилацетонитрила с этилендиамином в кислой среде.

### 14. Синтез ксилометазолина

а) Приведите механизм реакции 1-(трет-бутил)-3,5-диметилбензола с формальдегидом в присутствии  $ZnCl_2$  и  $HCl$ .

б) Приведите механизмы реакций 2-(4-(трет-бутил)-2,6-диметилфенил)ацетонитрила с этанолом в кислой среде и этилендиамином.

15. Синтез гексопреналина

а) Приведите механизмы реакций хлоруксусной кислоты с хлорокисью фосфора и хлорангидрида хлоруксусной кислоты с пирокатехином в присутствии хлорокиси фосфора.

16. Синтез салбутамола

а) Приведите и назовите механизм реакции 1-(4-гидроксифенил)этан-1-она с формальдегидом в присутствии HCl. С помощью граничных структур объясните, как взаимодействуют электронные облака заместителя и арена в молекуле исходного субстрата.

б) Приведите механизм реакции ацетилсалициловой кислоты с хлоридом алюминия.

в) Приведите механизм реакции восстановления 5-(N-бензил-N-(трет-бутил)глицил)-2-гидроксibenзойной кислоты алюмогидридом лития.

17. Синтез атропина

а) Приведите механизм реакции малеинового альдегида с метиламином и ацетондикарбоновой кислотой.

18. Синтез тиотропия бромида

а) Приведите механизм реакции малеинового альдегида с метиламином и ацетондикарбоновой кислотой.

19. Синтез метоциния йодида

а) Приведите схему синтеза бензиловой кислоты из бензальдегида и механизмы протекающих реакций.

б) Приведите и назовите механизм реакции бензиловой кислоты с  $\beta$ -хлорэтилдиметиламином. Почему сложный эфир получают O-алкилированием, а не реакцией ацилирования?

20. Синтез клидиния бромида

а) Предложите схему синтеза хинуклидин-3-ола из этилового эфира 1-(этоксикарбонилметил)-4-пиперидинкарбоновой кислоты и приведите механизмы протекающих реакций.

б) Предложите схему синтеза бензиловой кислоты из бензальдегида и приведите механизмы протекающих реакций. Какие реагенты и катализаторы могут быть использованы для получения хлорангидрида бензиловой кислоты?

21. Синтез умеклидиния бромида

а) Приведите и назовите механизмы реакций этилового эфира 4-пиперидинкарбоновой кислоты с 1-бром-2-хлорэтаном в присутствии карбоната натрия и диизопропиламида лития и полученного выше полупродукта с фениллитием.

22. Синтез аклидиния бромида

а) Предложите схему синтеза хинуклидин-3-ола из этилового эфира 1-(этоксикарбонилметил)-4-пиперидинкарбоновой кислоты и приведите механизмы протекающих реакций.

б) Приведите механизм реакции диметилосалата с тиофен-2-илмагнийбромидом. Объясните, почему в реакцию вступает только одно сложноэфирная группа и образуется дизамещенный продукт.

23. Синтез оксибутина

а) Приведите механизм реакции пропаргилового эфира 2-гидрокси-2-фенил-2-циклогексилуксусной кислоты с формальдегидом и диэтиламином.

б) Приведите механизм реакции синтеза метилового эфира 2-гидрокси-2-фенил-2-циклогексилуксусной кислоты с метиловым эфиром 3-диэтиламинопроп-2-ин-1-илуксусной кислоты. Роль метилата натрия.

24. Синтез циклопентолата

а) Приведите механизм реакции натриевой соли фенилуксусной кислоты с изопропилбромидом и циклопентаноном в присутствии магния. Каким образом выделяют продукт реакции?

б) Приведите и назовите механизмы реакций диметиламиноэтанола с тионилхлоридом и 2-(1-гидроксициклопентил)-2-фенилуксусной кислотой.

25. Синтез толтеролина

а) Приведите механизм реакции конденсации п-крезола и коричной кислоты в кислой среде.

б) Приведите механизм реакции восстановления полученного выше полупродукта диизобутилалюмогидридом.

в) Приведите механизмы реакций 6-метил-4-фенилхроман-2-ола с метилиодидом в присутствии поташа и алюмогидридом лития.

г) Приведите механизм реакции 3-(2-метокси-5-метилфенил)-3-фенилпропан-1-ола с тозилхлоридом в присутствии пиридина и изопропиламина.

д) Приведите механизмы реакций деметилирования 2-(4-изопропил-5-метил-1-фенилгексил)-1-метокси-4-метилбензола бромоводородом; трехбромистым фосфором.

е) Приведите механизм реакции восстановительного аминирования 6-метил-4-фенилхроман-2-ола.

26. Синтез фезотеродина

а) Приведите механизм реакции 4-гидроксиметилфенола с коричным альдегидом в присутствии метилпиперазина.

27. Синтез дифенилтропина

а) Приведите схему синтеза дифенилуксусной кислоты из бензиловой и механизм реакции.

б) Приведите механизмы реакций фурана с бромом и метанолом в присутствии карбоната натрия и гидролиза 2,5-диметокситетрагидрофурана водой в присутствии уксусной кислоты.

в) Приведите механизм реакции янтарного альдегида с ацетондиянтарной кислотой и метиламином в присутствии уксусной кислоты и ацетата натрия.

28. Синтез неостигмина метилсульфата

а) Приведите и назовите механизм реакции получения м-диметиламинобензолсульфокислоты из N,N-диметиланилина. Объясните направление реакции.

б) Приведите и назовите механизм реакции получения м-диметиламинофенолята натрия из м-диметиламинобензолсульфокислоты. Как природа заместителя в арене влияет на скорость реакции?

29. Синтез пилокарпина

а) Приведите механизм реакции 4-(2-оксопропил-3-хлор)-3-этилгидрофуран-2(3H)-она с фталимидом калия и кислотного гидролиза полученного производного.

б) Приведите механизм реакции 4-(3-амино-2-оксопропил)-3-этилдигидрофуран-2(3H)-она с тиоцианатом калия в кислой среде.

2. Решите задачу на тему:

1. Перегруппировка Фриса. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.

2. Реакция Меервейна-Понндорфа-Верлея. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.

3. Синтез карбазолов по методу Борше-Дрекслея. Механизм, условия реакции, реагенты.

4. Синтез индолов по методу Фишера. Механизм, условия реакции, реагенты.

5. Синтез индолов по методу Бишлера. Механизм, условия реакции, реагенты.

6. Реакции электрофильного замещения в ароматическом ряду. Механизм, условия реакции, реагенты.

7. Применение мезилхлорида в органическом синтезе. Механизм, условия реакции, применение.

8. Применение тозилхлорида в органическом синтезе. Механизм, условия реакции, применение.

9. Ацилирующие агенты.

По результатам ответа на вопрос и решения задачи выставляется оценка “не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям..

1. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

2. Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

### **Раздел 3. Ненаркотические анальгетики и интермедянты.**

Контролируемые ИДК: ПК-4.2

#### **Тема 3.1. Ненаркотические анальгетики. Интермедянты**

Форма контроля/оценочное средство: Письменный опрос

Вопросы/Задания:

1. Дать развернутый ответ на один вопрос из списка:

1. Синтез индометацина

а) Приведите механизм реакции циклизации метил-4-(2-(4-метоксифенил)-гидразон)пентаноата в присутствии хлористого водорода (реакция Фишера).

б) Приведите механизмы реакции третбутирования 2-метил-5-метокси-3-индолилуксусной кислоты и термического расщепления полученного третбутилового эфира. Роль хлорида цинка и дициклогексилкарбодиимида.

2. Синтез диклофенака

а) Приведите механизмы реакций diazotирования N-(4-амино-2,6-дихлорфенил)ацетамида и восстановления полученного diazosоединения изопропиловым спиртом в щелочной среде. Какой побочный продукт образуется на этой стадии? Каким образом от него избавляются? Приведите механизм его образования.

б) Приведите и назовите механизм реакции стрептоцида с хлороводородом в присутствии перекиси водорода и гидролиза полученного продукта в кислой среде. С помощью граничных структур объясните, как взаимодействуют электронные облака в молекуле стрептоцида.

в) Приведите и назовите механизм циклизации N-хлорацетил-2,6-дихлордифениламина в присутствии хлористого алюминия.

3. Синтез кеторолака

а) Приведите механизм реакции пиррола с N-хлорсукцинимидом и диметилсульфидом. Объясните, почему для хлорирования используют N-хлорсукцинимид, а не хлор?

б) Приведите механизм реакции 2-метилтиопиррола с N,N-диметилбензамидом и хлорокисью фосфора.

в) Приведите механизмы реакций (5-(метилсульфонил)-1H-пиррол-2-ил)фенилкетона с 6,6-диметил-5,7-диоксапирооктан-4,8-дионом, метанольным раствором хлороводорода и гидридом натрия.

4. Синтез этодолака

а) Приведите механизм реакции 2-этилфенилгидразина гидрохлорида с 2,3-дигидрофураном.

б) Приведите механизм реакции 2-(7-этил-1H-индол-3-ил)этан-1-ола с метил-3-оксопентаноатом. В какой среде следует вести эту реакцию?

5. Синтез непафенака

а) Приведите механизмы реакций 2-аминобензофенона с N-хлорсукцинимидом и 2-метилтиоацетамидом. Роль триэтиламина.

6. Синтез пироксикама

а) Приведите и назовите механизмы реакций сульфохлорирования толуола и взаимодействия полученного продукта с аммиаком. В каком соотношении должны быть взяты толуол и хлорсульфоновая кислота? Какая реакция пойдет при эквимолярном соотношении реагентов?

б) Приведите механизм реакции сульфохлорирования 2-(метоксикарбонил)бензолдiazонийхлорида двуокисью серы и однохлористой медью.

в) Приведите и назовите механизмы реакций метил-2-(1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)ацетата с метилатом натрия и продукта их взаимодействия с метилиодидом.

7. Синтез лорноксикама

а) Приведите и назовите механизмы реакций сульфохлорирования 2,5-дихлортиофена, взаимодействия полученного продукта с метиламином и карбоксилирования 2,5-дихлор-N-метилиофен-3-сульфамида в присутствии бутиллития. Роль бутиллития. В каком соотношении должны быть взяты 2,5-дихлортиофен и хлорсульфоновая кислота? Какая реакция пойдет при эквимолярном соотношении реагентов?

б) Приведите и назовите механизмы реакций метилового эфира 5-хлор-3-(N-метилсульфамойл)тиофен-2-карбоновой кислоты с 2-иодуксусной кислотой и последующей циклизации в присутствии метилата натрия. Как выделить продукт реакции?

#### 8. Синтез ибупрофена

- а) Приведите и назовите механизмы реакций изобутилбензола с хлорангидридом уксусной кислоты в присутствии хлористого алюминия и взаимодействия полученного продукта с цианидом натрия.
- б) Приведите механизмы реакций, приводящих к получению 2-(4-изобутилфенил)пропановой кислоты, из 2-гидрокси-2-(4-изобутилфенил)пропаннитрила, йодистоводородной кислоты и фосфора.
- в) Приведите механизм реакции изобутилбензола с формальдегидом и хлороводородом. Роль хлорида цинка.

#### 9. Синтез кетопрофена

- а) Приведите и назовите механизм реакции 3-цианометилбензофенона с диэтиловым эфиром угольной кислоты в присутствии этилата натрия. Как выделяют продукт реакции? В каком соотношении берут этилат натрия?

#### 10. Синтез фенопрофена

- а) Приведите механизмы реакций 3-феноксифенилметилкетона с боргидридом натрия, трехбромистым фосфором и цианистым натрием.

#### 11. Синтез цефекоксиба

- а) Приведите механизм реакции 4-метилацетофенона с этиловым эфиром трифторуксусной кислоты в присутствии метилата натрия. Назовите тип конденсации. В каком соотношении надо брать метилат натрия?
- б) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с гидрохлоридом 4-сульфамидофенилгидразина. Роль кислоты.

#### 12. Синтез парекоксиба

- а) Приведите механизмы реакции 1,2-дифенилэтан-1-она с гидрохлоридом гидроксилamina в присутствии ацетата натрия, бутиллитием и ацетоацетатом.
- б) Приведите механизм реакции ацилирования 4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)бензолсульфамида пропиононовым ангидридом. Роль триэтиламина и диметиламинопиридина.

#### 13. Синтез парацетамола

- а) Приведите механизм реакции восстановления нитрогруппы цинком в кислой среде. Составьте окислительно-восстановительное уравнение. Почему в результате реакции образуется п-аминофенол, а не анилин? Приведите механизм перегруппировки Бамбергера.
- б) Приведите механизмы реакций восстановления п-нитрозофенола сульфит-бисульфитной смесью и гидролиза натриевой соли N-(п-гидроксифенил)сульфаминовой кислоты в кислой среде.

#### 14. Синтез валсартана

- а) Приведите механизмы последовательных реакций 2-метоксибензойной кислоты с 2-амино-2-метилпропан-1-олом и п-толилмагнийбромидом. Что облегчает вторую реакцию?
- б) Приведите и механизмы последовательных реакций 4,4-диметил-2-(4'-метил-[1,1'-бифенил]-2-ил)-4,5-дигидрооксазола с хлорокисью фосфора и N-бромсукцинимидом. Какие вещества используют в последней реакции в качестве инициаторов? Почему используется НБС, а не бром?
- в) Приведите механизм реакции 2-R-бензонитрила с азидом натрия. В каких условиях следует вести эту реакцию?

#### 15. Синтез ирбесартана

- а) Приведите механизм реакции этил-1-аминоциклопентан-1-карбоксилата с метилпентанимидатом.
- б) Приведите и назовите механизм реакции 4'-метил-(1,1'-бифенил)-2-карбонитрила с N-бромсукцинимидом. Какие вещества используют в данной реакции в качестве инициаторов? Почему используется НБС, а не бром?
- в) Приведите механизм реакции 2-R-бензонитрила с азидом натрия. В каких условиях следует вести эту реакцию?

#### 16. Синтез азилсартана

- а) Приведите механизмы реакций метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-нитробензоата с 4'-(бромметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрилом и трифторуксусной кислотой.

б) Приведите механизм реакции метил-3-амино-2-(((2'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)амино)бензоата с тетраэтилортокарбонатом. Почему используется этот реагент, а не триэтилортоформиат?

в) Приведите механизмы реакций метил-2-этокси-1-((2'-(N'-гидроксикарбамимидоил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата с этилхлоркарбонатом; CDI и DBU.

г) Приведите механизмы реакций азилсартана с 4-(гидроксиметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-оном в присутствии TsCl, DMAP; DCC, DMAP. Объясните, для чего нужен каждый из этапов процесса.

17. Синтез дифенгидрамина

а) Приведите механизмы реакций получения бензофенона из бензола, восстановления бензофенона изопропиловым спиртом и алкилирования полученного продукта 2-диметиламиноэтилхлоридом гидрохлоридом в щелочной среде.

18. Синтез олопатадина

а) Приведите и назовите механизм реакции этилового эфира 2-бромметилбензойной кислоты с этил-2-(4-гидроксифенил)ацетатом. Роль йодида и карбоната калия.

19. Синтез лоратадина

а) Приведите механизмы реакций 3-метилпиколиннитрила с трет-бутанолом в кислой среде и 1-хлор-3-хлорметилбензолом в присутствии н-бутиллития.

б) Приведите механизм реакции N-(трет-бутил)-3-(3-хлорфенетил)пиколинамида с хлорокисью фосфора.

в) Приведите механизм реакции окиси 3-(3-хлорфенетил)пиридина с хлорокисью фосфора.

20. Синтез дезлоратадина

а) Приведите механизм реакции N-(трет-бутил)-3-(3-хлорфенетил)пиколинамида с хлорокисью фосфора.

б) Приведите механизм реакции циклизации (3-(3-(хлорфенетил)пиридин-2-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)метанона в присутствии смеси фтороводорода и трифторида бора. Роль трифторида бора.

в) Приведите механизм реакции гидролиза лоратадина до дезлоратадина.

г) Приведите механизм реакции окиси 3-(3-хлорфенетил)пиридина с хлорокисью фосфора.

21. Синтез рупатадина

а) Приведите механизм реакции N-(трет-бутил)-3-(3-хлорфенетил)пиколинамида с хлорокисью фосфора.

б) Приведите механизм реакции гидролиза лоратадина до дезлоратадина.

22. Синтез хифенадина

а) Приведите механизмы реакций 3-гидроксихинуклидин-3-карбонитрила с этанолом в присутствии серной кислоты и дегидратации полученного продукта в присутствии тионилхлорида.

б) Приведите механизм реакции этилового эфира 3-хинуклидинкарбоновой кислоты с фениллитием. Как выделяют продукт реакции?

23. Синтез мебгидролина

а) Приведите механизм реакции 1-бензил-1-фенилгидразина с 1-метилпиперидин-4-оном.

24. Синтез циметидина

а) Приведите механизм реакции 2-хлорацетоуксусного эфира с формамидом.

б) Приведите механизм реакции восстановления карбэтоксильной группы натрием в жидком аммиаке.

в) Приведите и назовите механизмы реакций 4-(2-аминометил)тиометил-5-метилимидазола с N-цианимидо-5,8-диметилдитиокарбонатом и метиламином. Сравните скорость обеих реакций.

25. Синтез фамотидина

а) Приведите механизм реакции 1,3-дихлорацетона с мочевиной.

б) Приведите механизм реакции (2-аминотиазол-4-ил)метилкарбамимидотиоата с 2-хлорпропионитрилом в щелочной среде.

в) Приведите механизмы реакций гидролиза N-(((4-(((2-цианоэтил)тио)метил)тиазол-2-ил)карбамотиоил)бензотиоамида в щелочной среде и последовательного взаимодействия образовавшегося продукта с метилиодидом и аммиаком. Зачем нужна стадия S-метилирования?

## 26. Синтез ранитидина

а) Приведите механизм реакции 5-диметиламинометил-2-(2'-аминоэтил)тиометилфурана с N-метил-1-метилтио-2-нитроэтенамином.

## 27. Синтез кетотифена

а) Приведите механизмы реакций бензоциклогептатиофен-4-она с N-бромсукцинимидом и последующего дегидробромирования. Объясните направление реакции бромирования. Приведите механизмы реакций элиминирования и объясните, по какому механизму идет гидролиз полученного выше полупродукта в присутствии основания.

б) Приведите механизм реакции гидролиза «бромпроизводного», приводящей к получению кетотифена.

2. Решите задачу на тему:

1. Перегруппировка Бамбергера. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
2. Синтез эфиров по Вильсмайеру. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
3. Восстановление по методу Буво-Блана. Механизм, условия реакции, реагенты.
4. Реакция Пикте-Шпенглера. Механизм, условия реакции, реагенты.
5. Альдольная, кротоновая и сложноэфирная конденсация. Механизм, условия реакции, реагенты.
6. Реакция Робинсона-Шёпфа. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
7. Радикальное галогенирование. Механизм, условия реакции, реагенты, применение. Специфические переносчики галогена.
8. Реакция сопряженного присоединения. Механизм, условия реакции, реагенты.
9. Реакции элиминирования. Механизм, условия реакции, применение.

По результатам ответа на вопрос и решения задачи выставляется оценка “не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям..

1. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

## **Раздел 4. Органотропные средства.**

*Контролируемые ИДК: ПК-4.2*

*Тема 4.1. Органотропные средства.*

Форма контроля/оценочное средство: Письменный опрос

Вопросы/Задания:

1. Дайте развернутый ответ на один вопросов из списка:

### 1. Синтез миноксидила

а) Приведите и назовите механизмы реакций барбитуровой кислоты с хлорокисью фосфора и аммиаком. Почему замещаются только два атома хлора?

б) Приведите и назовите механизм реакции N-окиси 2,6-диамино-4-хлорпиримидина с пиперидином. С помощью граничных структур объясните, как взаимодействуют электронные облака заместителя и арена в молекуле окиси пиридина.

### 2. Синтез адапалена

а) Приведите механизм реакции адамантан-1-ола с 4-бромфенолом.

### 3. Синтез метоксалена

а) Приведите механизм реакции пирогаллола с хлоруксусной кислотой в присутствии хлорокиси фосфора и карбонатом калия. Почему ацилирование идет в кольцо, а не атому кислорода?

б) Приведите механизм реакции 2,3-дигидробензофуран-6,7-диола с 2-гидроксиянтарной кислотой. В какой среде надо вести эту реакцию?

### 4. Синтез омепразола

а) Приведите механизмы реакций нитрования 2,3,5-триметилпиридин-1-оксида и нуклеофильной замены нитрогруппы на метоксигруппу С помощью граничных структур

объясните, как взаимодействуют электронные облака заместителя и арена в молекуле окиси пиридина.

б) Приведите механизм реакции ацилирования 4-метокси-2,3,5-триметилпиридин-1-оксида уксусным ангидридом.

5. Синтез пантопразола

а) Приведите механизм реакции нитрования окиси 3-метокси-2-метилпиридина и замены нитрогруппы на метоксигруппу. С помощью граничных структур объясните, как взаимодействуют электронные облака заместителя и арена в молекуле окиси пиридина.

б) Приведите механизмы реакций, протекающих при последовательной обработке окиси 3,4-диметокси-2-метилпиридина уксусным ангидридом, водной кислотой, тионилхлоридом.

6. Синтез лоперамида

а) Приведите механизмы реакций бензиламина с этилакрилатом и последующей внутримолекулярной циклизации в присутствии этилата натрия.

б) Приведите механизмы реакций этилового эфира дифенилуксусной кислоты с окисью этилена в присутствии гидроксида натрия и взаимодействия полученного продукта с бромоводородом.

в) Приведите механизмы реакции 4-бром-2,2-дифенилбутаноилхлорида с диметиламином и взаимодействия полученного продукта с 4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидином.

7. Синтез ондансетрона

а) Приведите механизмы реакций фенилгидразина с циклогексан-1,3-дионом и с метилиодидом в присутствии поташа.

б) Приведите механизм реакции 9-метил-1,2,3,9-тетрагидро-4Н-карбазол-4-она с формальдегидом и диметиламином.

8. Синтез палоносетрона

а) Приведите механизмы реакций метилового эфира 2-(4-бромфенил)уксусной кислоты с метилхлорформиатом и метилакрилатом.

б) Приведите механизмы реакций 6-бром-4-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбоновой кислоты с п-толуолсульфокислотой и фосфорной кислотой.

в) Приведите механизм реакции 6-бром-1,2-дигидронафталин-1-карбоновой кислоты с хинуклидин-3-амином в присутствии DCC и DMAP.

г) Приведите механизмы реакций, приводящих к получению палоносетрона из N-((1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метил)хинуклидин-3-амин.

9. Синтез сибутрамина

а) Приведите механизмы реакций 2-(4-хлорфенил)ацетонитрила с 1,3-дибромпропаном в присутствии гидрида натрия и изобутилмагнийбромидом. Как выделяют продукт реакции?

б) Приведите механизмы реакций 1-(1-(4-хлорфенил)циклобутил)-3-метилбутан-1-имина с боргидридом натрия и формальдегидом в присутствии муравьиной кислоты.

10. Синтез фенолфталеина

а) Приведите механизм реакции фталевого ангидрида с фенолом.

11. Синтез оксифенизатина

а) Приведите механизм реакции изатина с фенолом.

12. Синтез бисакодила

а) Приведите механизм реакции 2-пиридинальдегида с фенолом. Какие побочные продукты могут образовываться на этой стадии?

13. Синтез лубипростона

а) Приведите механизмы реакций этил-2,2-дифтор-3-гидроксигексаноата с трифторметансульфоновым ангидридом в присутствии DBU.

б) Приведите механизмы реакций этил-2,2-дифторгекс-3-еноата с триметилсилилэтинилитием в присутствии трифторида бора и метилатом натрия.

14. Синтез бетагистина

а) Приведите механизм реакции  $\alpha$ -пиколина с фениллитием и хлоралем и гидролиза образовавшегося продукта в кислой среде.

б) Приведите механизмы последовательных реакций 3-(пиридин-2-ил)пропанамида с гипобромитом натрия и метанолом.

15. Синтез амиодарона

а) Приведите и назовите механизм реакции ацилирования бензофурана ангидридом масляной кислоты в присутствии фосфорной кислоты. Чем обоснован выбор катализатора? В какое положение и почему идет реакция?

б) Приведите механизмы реакций восстановления карбонильной группы в 1-(бензофуран-2-ил)бутан-1-оне по Вольфу-Кижнеру и деметилирования (2-бутилбензофуран-3-ил)(4-метоксифенил)кетона гидроклоридом пиридина. В каких условиях ведут последнюю реакцию?

16. Синтез амлодипина

а) Приведите механизм реакции Ганча на примере взаимодействия этилового эфира 4-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)-3-окособутаноата, 2-дихлорбензальдегида и метил-3-аминобут-2-еноата.

б) Приведите механизм реакции снятия фталимидной защиты.

17. Синтез нифедипина

а) Приведите механизм реакции Ганча на примере взаимодействия метилового эфира ацетоуксусной кислоты и 2-нитробензальдегида.

18. Синтез фелодипина

а) Приведите механизм реакции Ганча на примере взаимодействия метилового эфира ацетоуксусной кислоты и 2,3-дихлорбензальдегида.

19. Синтез дилтиазема

а) Приведите механизм реакции 4-метоксибензальдегида с метилхлорацетатом в присутствии метилата натрия.

б) Приведите механизм реакции метилового эфира 3-(4-метоксифенил)глицидиловой кислоты с 2-аминотиофенолом и смесью уксусный ангидрид—пиридин. Почему первая реакция идет по тиольной группе?

20. Синтез папаверина

а) Приведите механизм реакции хлорметилирования вератрола (о-диметоксибензола).

б) Приведите механизм реакции гетероциклизации N-(3,4-диметоксифенил)-2-(3,4-диметоксифенил)ацетамида в присутствии хлорокиси фосфора.

21. Синтез эналаприла

а) Приведите механизм реакции этилового эфира 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты с 2-аланилциклопентан-1-карбоновой кислотой в присутствии цианборгидрида натрия. Почему используется цианборгидрид, а не боргидрид натрия?

22. Синтез хинаприла

а) Приведите механизм реакции 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты с (1-этокси-1-оксо-4-фенилбутан-2-ил)аланином. Роль DCC и HOBT.

23. Синтез рамиприла

а) Приведите механизм реакции (1-этокси-1-оксо-4-фенилбутан-2-ил)аланина с бензилотагидроциклопентапиррол-2-карбоксилатом в присутствии этил(метил)фосфинового ангидрида.

24. Синтез беназеприла

а) Приведите механизм реакции 3,4-дигидронафтален-1-она с бромом, гидроксиламином и фосфорной кислотой.

25. Синтез фозиноприла

а) Приведите механизмы реакций 2-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты со спиртом в кислой среде, боргидридом натрия и бензальдегидом.

б) Приведите механизмы реакций 3-фенилтетрагидропирролооксазол-5-она с 3-бромциклогекс-1-еном и алюмогидридом лития.

в) Приведите механизм реакции 2-(2-метил-1-(пропионилокси)пропокси)(4-фенилбутил)фосфорил)уксусной кислоты с дициклогексилкарбодимидом и 1-гидроксибензтриазолом.

26. Синтез молсидомина

а) Приведите механизм реакции N-аминоморфолина с формальдегидом и циановодородом, нитритом натрия в кислой среде и этиловым эфиром хлоругольной кислоты. Роль пиридина.

27. Синтез амбризентана

- а) Приведите механизмы реакций бензофенона с метилхлорацетатом и трифторидом бора.  
б) Приведите механизм реакции 2-гидрокси-3-метокси-3,3-дифенилпропаноата 1-(3-метоксифенил)этан-1-аминия с 4,6-диметил-2-(метилсульфонил)пиримидином в присутствии трет-бутилата натрия.

28. Синтез амилорида

- а) Приведите механизм реакции диамида пиразин-2,3-дикарбоновой кислоты с бромом в щелочной среде.  
б) Приведите механизмы реакций амида 3-аминопиразин-2-карбоновой кислоты с этанолом, сульфурилхлоридом и аммиаком. Объясните выбор хлорирующего агента и направление реакции нуклеофильной замены хлора.

29. Синтез риоцигуата

- а) Приведите механизм реакции 2-фторбензилгидразина с 1-циано-3-этокси-3-оксопропен-1-ен-2-олятом натрия в присутствии TFA.  
б) Приведите механизмы реакций этил-5-амино-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-3-карбоксилата с 3-диметиламиноакрилатальдегидом и аммиаком.  
в) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с трифторуксусным ангидридом.

30. Синтез гидрохлоротиазида

- а) Приведите механизмы реакций 3-хлоранилина с хлорсульфоновой кислотой и аммиаком.

31. Синтез хлорталидона

- а) Приведите механизмы реакций, протекающих при последовательной обработке 2-(4-амино-3-хлорбензоил)бензойной кислоты нитритом натрия, оксидом серы, аммиаком.

32. Синтез триамтерена

- а) Приведите механизмы реакций гуанидина с динитрилом малоновой кислоты в присутствии метилата натрия и нитритом натрия в кислой среде.  
б) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с бензилцианидом в присутствии метилата натрия.

33. Синтез тадалафила

- а) Приведите механизм реакции метилового эфира D-триптофана с пипероналем в присутствии трифторуксусной кислоты. С помощью граничных структур объясните направление реакции циклизации.  
б) Приведите механизмы реакций метил-(бензо[d][1,3]диоксол-5-карботиоил)триптофаната с метилиодидом и последующей циклизации.

34. Синтез варденафила

- а) Приведите механизмы реакций аланина с бутирилхлоридом и этоксиоксалилхлоридом. Роль триметилсилилхлорида, триэтиламина, пиридина и DMAP.  
б) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с 2-этоксибензим

2. Решите задачу на тему:

1. Перегруппировка Бекмана. Механизм, условия реакции, реагенты.
2. Реакция Дарзана. Механизм, условия реакции, реагенты.
3. Восстановление по Вольфу-Кижнеру. Механизм, условия реакции, реагенты.
4. Синтез 1,4-дигидропиридинов по методу Ганча. Механизм, условия реакции, реагенты.
5. Перегруппировка Гофмана. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
6. Реакции N-окиси пиридина (нуклеофильная и электрофильная замена). Механизм реакции.
7. Нуклеофильная замена в алифатическом ряду. Механизм, условия реакции, реагенты.
8. Нуклеофильная замена в ароматическом ряду. Механизм, условия реакции, реагенты.
9. Нуклеофильная замена гидроксильной группы в алифатическом и ароматическом ряду и синтез галогенангидридов из карбоновых кислот. Механизм, условия реакции, реагенты (тионилхлорид, тионилхлорид + ДМФА, оксалилхлорид, оксалилхлорид + ДМФА, галогениды фосфора).

По результатам ответа на вопрос и решения задачи выставляется оценка “не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям..

1. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

## **Раздел 5. Гематотропные средства. Метаболики.**

*Контролируемые ИДК: ПК-4.2*

*Тема 5.1. Гематотропные средства. Метаболики*

Форма контроля/оценочное средство: Письменный опрос

Вопросы/Задания:

1. Дайте развернутый ответ на один вопрос из списка:

1. Синтез алпростадила

а) Приведите механизм реакции 4-((бензилокси)метил)-5-гидроксигексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-она с 3,4-дигидро-2H-пираном в кислой среде и диизобутилалюмогидридом. Каким образом снимают тетрагидропирановую защиту? Приведите механизм этой реакции.

2. Синтез клопидогрела

а) Приведите механизмы реакций 2-хлорбензальдегида с цианистым натрием и карбонатом аммония и гидролиза полученного продукта в щелочной среде.

б) Приведите механизмы реакций тиофена с хлорокисью фосфора и ДМФА.

в) Приведите механизм реакции тиофен-2-карбальдегида с изопропил-2-хлорацетатом в присутствии изопропилата натрия и схему реакций, протекающих при дальнейшей обработке полученного полупродукта гидроксиламином и водородом на катализаторе.

г) Приведите механизм реакции 2-(тиофен-2-ил)этан-1-амин с формальдегидом. С помощью граничных структур объясните направление реакции.

д) Приведите механизмы реакций тиофена с этиленоксидом и бензолсульфохлоридом. Роль бутиллития и пиридина.

е) Приведите механизмы реакций метил-2-амино-2-(2-хлорфенил)ацетата с 2-(тиофен-2-ил)этилбензолсульфонатом и формальдегидом. Роль гидрокарбоната натрия и муравьиной кислоты. С помощью граничных структур объясните направление реакции циклизации.

3. Синтез тикагрелора

а) Приведите механизм реакции 4-метиланилина с нитритом натрия в кислой среде и 2-(пропилтио)пиримидин-4,6-диола. Объясните, в какой среде и почему надо вести вторую реакцию.

б) Приведите механизм реакции циклизации 2-((6-((5-амино-6-хлор-2-(пропилтио)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)этан-1-ола в присутствии нитрита натрия.

в) Приведите механизмы реакций 2-меркаптопиримидин-4,6-диола с иодпропаном, диазосоединением и хлорокисью фосфора.

г) Приведите механизмы реакций 3,4-дифторбензальдегида с малоновой кислотой и тионилхлоридом. Роль пиридина.

4. Синтез оротовой кислоты

а) Приведите механизмы реакций малеинового ангидрида с бромом и дибромянтарного ангидрида с мочевиной.

б) Приведите механизмы реакций гидролиза уреида дибромянтарной кислоты и циклизации полученного продукта в щелочной среде.

5. Синтез диоксометилтетрагидропиримидина

а) Приведите механизмы реакций дикетена и ацетоуксусного эфира с мочевиной. Роль уксусной кислоты, уксусного ангидрида и пиридина.

6. Синтез вилдаглиптина

- а) Приведите механизм реакции гидрохлорида адамантан-1-амина с трет-бутил-2-бромацетатом и щелочного гидролиза полученного продукта. Почему на первом этапе протекает реакция алкилирования, а не ацилирования?
- б) Приведите механизм реакции (3-гидроксиадамантан-1-ил)глицина с пирролидин-2-карбонитрилом. Роль дициклогексилкарбодиимида и диметиламинопиридина.
- в) Приведите механизмы реакций пирролидин-2-карбоксамидов с ди-трет-бутилдикарбонатом и трифторуксусной кислотой. Как получают ди-трет-бутилдикарбонат? Для каких целей его используют?
- г) Приведите механизмы реакций 3-аминоадамантан-1-ола с глиоксиловой и муравьиной кислотами и пирролидин-2-карбоксамидом. Роль карбонилдиимидазола.
- д) Приведите механизм реакции получения 1-аминоадамантана из бромадамантана.

7. Синтез саксаглиптина

- а) Приведите механизмы реакций 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3-гидроксиадамантан-1-ил)уксусной кислоты с 2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидом и последующей дегидратации в присутствии трифторуксусного ангидрида. Роль EDC и HOBT.
- б) Приведите механизмы реакций 1-адамантанкарбоновой кислоты с тионилхлоридом, малоновым эфиром в присутствии натрия и серной кислотой.

8. Синтез ситаглиптина

- а) Приведите механизмы реакций 2-(2,4,5-трифторфенил)уксусной кислоты с кислотой Мельдрума в присутствии CDI и метанолом.
- б) Приведите механизмы реакций метил-3-оксо-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноата с ацетатом аммония и цианборгидридом натрия.
- в) Приведите механизм реакции L-гомосерина с трет-бутилдиметилсилилхлоридом и ди-трет-бутилдикарбонатом. Каким образом снимают TBS- и Вос-группы? Приведите механизмы этих реакций на примере N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(трет-бутилдиметилсилил)-L-гомосерина. Роль DBU и Et<sub>3</sub>N.
- г) Приведите механизмы реакций N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(трет-бутилдиметилсилил)-L-гомосерина с N-гидроксисукцинимидом и боргидридом натрия; трет-бутил-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксибутан-2-ил)карбамата с мезилхлоридом и гидридом натрия. Роль пиридина, DCC.

9. Синтез гемиглиптина

- а) Приведите механизмы реакций трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутаноата с трифторуксусной кислотой и Вос<sub>2</sub>O.
- б) Приведите механизм реакции 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты с 2,4-бис(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидином. Роль EDC, HOBT и DIPEA.
- в) Приведите механизмы реакций полученного выше полупродукта с тионилхлоридом, этанолом и водной щелочью.
- г) Приведите механизмы реакций 4-(трет-бутокси)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутановой кислоты с трет-бутилхлорформиатом и боргидридом натрия. Объясните, почему конечным продуктом реакции является спирт.
- д) Приведите механизмы реакций трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата с метил-3,3,3-трифторпропаноатом, 2,2,2-трифторацетимидамидом и соляной кислотой.

10. Синтез эвоглиптина

- а) Приведите механизмы реакций 4-(трет-бутокси)-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутановой кислоты с трет-бутилхлорформиатом и боргидридом натрия.
- б) Приведите механизмы реакций метил-O-(трет-бутил)-D-серината с бензил-(2-оксоэтил)карбаматом и цианборгидридом натрия.
- в) Приведите механизм реакции 3-(неопентилокси)пиперазин-2-она с 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(3,4-дифторфенил)бутановой кислотой. Роль EDC, HOBT и DIPEA.
- г) Приведите механизмы реакций трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноата с трифторуксусной кислотой, бензилсукцинимидилкарбонатом, изобутил-хлорформиатом и 3-(трет-бутоксиметил)пиперазин-2-оном. Объясните направление последней реакции.
- д) Приведите механизм реакции метил-((бензилокси)карбонил)-D-серината с изобутиленом.

11. Синтез пиоглитазона

а) Приведите механизм реакции 4-(2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси)бензальдегида с

12. Синтез аллопуринола

а) Приведите механизмы реакций цианацетамида с гидрохлоридом амидина, гидразином и формамидом.

тиазолидин-2,4-дионом. Роль пиперидина.

б) Приведите механизм реакции 4-(2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси)анилина с метилакрилатом в присутствии нитрита натрия, бромоводорода и оксида меди (I).

13. Синтез эмпаглифлозина

а) Приведите механизм реакции 5-бром-2-хлорбензойной кислоты с анизолом в присутствии оксалилхлорида и хлористого алюминия.

б) Приведите механизмы реакций 4-(5-бром-2-хлорбензил)фенола с трет-бутилдиметилсилилхлоридом, (TMS)4-глюконолатоном и метанолом. Роль DMAP и BuLi. Почему используют именно трет-бутиллитий и часто берут его в двойном избытке?

14. Синтез холина фенофибрата

а) Приведите механизм реакции (4-хлорфенил)(4-гидроксифенил)кетона с хлороформом, ацетоном и NaOH.

15. Синтез ципрофибрата

а) Приведите механизмы реакции 4-(2,2-дихлорциклопропил)анилина с азотистой кислотой и водой.

б) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с ацетоном, хлороформом и NaOH.

16. Синтез флувастатина

а) Приведите механизмы реакций 1-хлорметил-4-фторбензола с магнием, диэтилоксалатом и фенилгидразином.

б) Приведите механизмы реакций 3-(4-фторфенил)-1-метил-1H-индол-2-карбальдегида с три-н-бутилстаннилвинилэтоксидом и метилацетоацетатом.

в) Приведите механизм реакции 1-(4-фторфенил)-2-(изопропил(фенил)амино)этанола с хлоридом цинка.

г) Приведите механизм реакции 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-1H-индола с 3-(метил(фенил)амино)акриловым альдегидом и хлорокисью фосфора.

17. Синтез розувастатина

а) Приведите механизмы реакций 4-фторбензальдегида с этилбутирилацетатом и метилизотиомочевинной. Роль DDQ.

б) Приведите механизмы реакций диэтил-3-гидроксипентаноата с трет-бутилдиметилсилилхлоридом, метанольным раствором щелочи и уксусным ангидридом.

в) Приведите механизмы реакций 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентандиоата натрия с уксусным ангидридом и 2-(бензилокси)-2-оксо-1-фенилэтанолятом лития.

18. Синтез питавастатина

а) Приведите механизмы реакций антралиловой кислоты с тозилхлоридом, пятихлористым фосфором и фторбензолом.

б) Приведите механизмы реакций циклопропилметилкетона с диэтилкарбонатом и 2-аминофенил-4-фторфенилкетонам.

в) Приведите механизмы реакций диэтилартрата с ацетоном в кислой среде и алюмогидридом лития.

г) Приведите механизмы реакций 4-((бензилокси)метил)-5-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолана с амидом лития в аммиаке, трет-бутилдиметилсилилхлоридом и трибромидом бора.

д) Приведите механизмы реакций 2-бром-4-(трет-бутилдиметилсилил)бут-3-ин-1-ола с карбонатом калия, цианистым калием, трет-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты в присутствии цинка и HCl.

е) Приведите механизмы реакций трет-бутил-7-(трет-бутилдиметилсилил)-3,5-дигидроксигепт-6-иноата с тетрабутиламмоний фторидом и 2,2-диметоксипропаном.

19. Синтез фебуксостата

а) Приведите механизмы реакций 3-бром-4-изобутоксibenзальдоксима с тионилхлоридом, сульфидом аммония и этил-2-хлор-3-оксобутаноатом.

б) Приведите механизмы реакций 2-(этоксиметил)малоннитрила с гидразином; этил-2-цианацетата с триэтилортоформиатом.

20. Синтез налоксона

а) Приведите механизмы реакций, приводящих к синтезу налоксона из оксикодона.

2. Решите задачу на тему:

1. Реакция Бухерера-Бергса. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
2. Арилирование по Меервейну. Механизм, условия реакции, реагенты.
3. Реакция Риттера. Механизм, условия реакции, реагенты.
4. Реакция Баргеллини (Барджеллини). Механизм, условия реакции, реагенты.
5. Реакция Блейза. Механизм, условия реакции, реагенты.
6. Диазотирование, нитрозирование, азосочетание, замена диазогруппы. Реакция Зандмейера. Механизм, условия реакции, реагенты.
7. Дегидратация амидов, оксимов и спиртов. Дегидратирующие агенты (ангидриды, мезилхлорид, тионилхлорид, галогениды фосфора). Механизм реакции.
8. Реакция сульфохлорирования. Механизм, условия реакции, реагенты.
9. Реакции метилирования (метилирующие агенты) и деметилирования (деметилирующие агенты: бромиды фосфора, бора, галогенводороды, хлорид алюминия, гидрохлорид пиридина). Механизм реакции.

По результатам ответа на вопрос и решения задачи выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям..

1. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

## ***Раздел 6. Противомикробные средства. Противоопухолевые средства. Гормоны и их антагонисты. Диагностические средства.***

*Контролируемые ИДК: ПК-4.2*

*Тема 6.1. Антибиотики. Противовирусные средства.*

Форма контроля/оценочное средство: Письменный опрос

Вопросы/Задания:

1. Дайте развернутый ответ на один вопрос из списка:

1. Синтез оксациллина

а) Приведите и назовите механизмы реакции бензальдегида с гидроксиламином, хлором и ацетоуксусным эфиром. Роль щелочи.

2. Синтез ампициллина

а) Приведите механизмы реакций бензальдегида с цианистым натрием и карбонатом аммония.

б) Приведите механизмы реакций фенилглицина с ацетоуксусным эфиром, метиловым эфиром хлоругольной кислоты и 6-АПК. Приведите механизм образования побочного продукта в последней реакции.

3. Синтез цефрадина

а) Приведите механизм реакции восстановления фенилглицина литием в жидком аммиаке. Объясните, как заместители в бензольном кольце влияют на направление и скорость реакции.

б) Приведите механизмы реакций полученного выше полупродукта с метиловым эфиром ацетоуксусной кислоты и этиловым эфиром хлоругольной кислоты.

в) Приведите механизм реакции цефалоспорина С с нитрозилхлоридом и гидролиза полученного соединения до 7-АЦК.

4. Синтез цефазолина

а) Приведите механизм реакции тетразолилуксусной кислоты с 7-аминоцефалоспоровой кислотой в присутствии пивалиновой (триметилуксусной) кислоты. Роль триэтиламина. Почему используется именно триметилуксусная кислота?

б) Приведите механизмы реакций, приводящих к получению 7-аминоцефалоспоровой кислоты из цефалоспорина С.

#### 5. Синтез цефотаксима

- а) Приведите и назовите механизмы реакций нитрозирования, метилирования и бромирования ацетоуксусного эфира. Объясните выбор метилирующего агента. Роль п-ТСК.
- б) Приведите механизм реакции 4-бром-2-метоксиминоацетоуксусного эфира с тиомочевинной.
- в) Приведите и назовите механизм реакции этилового эфира 2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиминоуксусной кислоты с трифенилхлорметаном. Роль триэтиламина. Зачем нужна эта стадия? Каким образом снимают тритильную защиту? Приведите механизм этой реакции.
- г) Приведите механизм реакции производного 7-АЦК с 2-(метоксимино)-2-(2-(третиламино)тиазол-4-ил)уксусной кислотой. Роль DCC.

#### 6. Синтез цефтазидима

- а) Приведите механизмы реакций нитрозирования и хлорирования ацетоуксусного эфира. Почему используется сульфурилхлорид, а не хлор?
- б) Приведите и назовите механизм реакции этилового эфира 2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиминоуксусной кислоты с трифенилхлорметаном. Роль триэтиламина. Зачем нужна эта реакция? Каким образом осуществляют снятие тритильной (трифенилметильной) группы? Приведите и назовите механизм этой реакции.

#### 7. Синтез цефтриаксона

- а) Приведите и назовите механизмы реакции нитрозирования, метилирования и бромирования ацетоуксусного эфира. Объясните выбор метилирующего агента. Роль карбоната калия. Роль п-ТСК.
- б) Приведите механизм реакции конденсации тиомочевины с 4-бром-2-метоксиминоацетоуксусным эфиром.
- в) Приведите механизмы реакций метилгидразина с тиоцианатом калия и конденсации полученного продукта с диметилноксалатом в присутствии метилата натрия.
- г) Приведите механизм реакции снятия хлорацетильной защиты последовательной обработкой «хлорацетилцефтриаксона» тиомочевинной в присутствии бикарбоната натрия и муравьиной кислотой.

#### 8. Синтез цефаклора и цефтизоксима

- а) Приведите механизм реакции циклизации 4-нитробензил-2-(2-(хлорсульфонил)-4-оксо-3-(2-фениоксиацетида)азетидин-1-ил)-3-метилбут-3-еноата в присутствии хлорида цинка.
- б) Приведите механизмы реакций фенилглицина с ди-трет-бутилдикарбонатом и последующего снятия БОК-группы трифторуксусной кислотой. Как получают ди-трет-бутилдикарбонат? Для каких целей его используют?
- в) Приведите и назовите механизм реакции этилового эфира 2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиминоуксусной кислоты с трифенилхлорметаном в присутствии триэтиламина. Зачем нужна эта реакция? Каким образом осуществляют снятие тритильной (трифенилметильной) группы? Приведите и назовите механизм этой реакции.
- г) Приведите механизм реакции производного 7-АЦК с 2-(метоксимино)-2-(2-(третиламино)тиазол-4-ил)уксусной кислотой. Роль DCC.

#### 9. Синтез азитромицина

- а) Приведите механизм реакции перегруппировки оксима эритромицина в кислой среде.
- б) Приведите механизмы реакций полученного выше полупродукта с гидразином и смесью формальдегида и муравьиной кислоты.

#### 10. Синтез левомецетина

- а) Приведите механизм реакции стирола с гипохлоритом кальция. Объясните направление реакции. Какие побочные продукты образуются на этой стадии? Приведите механизм их образования.
- б) Приведите механизмы реакций нитрования хлоргидрина стирола концентрированной азотной кислотой и гидролиза нитрата хлоргидрина п-нитростирола разбавленной азотной кислотой. Почему последнюю реакцию ведут в присутствии мочевины? Приведите схему реакций, протекающих с участием мочевины.
- в) Приведите механизм реакции восстановления  $\alpha$ -ацетиламино- $\beta$ -окси-п-нитроацетофенона изопропилатом алюминия.

11. Синтез ацикловира

а) Приведите механизм реакции диоксолана с уксусным ангидридом.

12. Синтез валганцикловира

а) Приведите механизмы реакций эпихлоргидрина с бензиловым спиртом в присутствии гидроксида калия и параформом в присутствии HCl.

б) Приведите механизм реакции 2-амино-9-(((1-(бензилокси)-3-гидроксипропан-2-ил)окси)метил)-1,4,5,9-тетрагидро-6H-пурин-6-она с ((бензилокси)карбонил)-L-валином. Роль DCC и DMAP.

в) Приведите механизм реакции ганцикловира с триметилортоформиатом в присутствии трифторуксусной кислоты и муравьиной кислотой.

13. Синтез симепревира

а) Приведите механизм реакции 3-оксо-2-оксабициклопентан-5-карбоновой кислоты с N-метилгекс-5-ен-1-амином и гидроксидом лития. Роль HATU и DIPEA.

б) Приведите механизм реакций бутан-1,2,3,4-тетракарбоновой кислоты этанолом, метилатом натрия и хлороводородом.

в) Приведите механизмы реакций 4-гидроксициклопентан-1,2-дикарбоновой кислоты с этилхлорформиатом, бензиловым спиртом и метанолом в присутствии метансульфоуксусной кислоты. Роль EDCI и DMAP.

г) Приведите механизм реакции VII с N-метилгекс-5-ен-1-амином. Роль EEDQ.

д) Приведите механизм реакции VI с циклопропансульфамидом. Роль CDI и DBU.

14. Синтез телапревира

а) Приведите механизмы реакций N-Вос-норвалина с диметилгидроксиламином, алюмогидридом лития и цианистым калием. Роль EDC.

б) Приведите механизм реакции 3-амино-2-гидроксигексановой кислоты с бензилоксикарбонилуксусинимидом и циклопропиламином. Роль PyBOP.

15. Синтез имихимода

а) Приведите механизмы реакций 3-нитрохинолин-4-ола с тионилхлоридом и 2-метилпропан-1-амином. Роль DMFA.

б) Приведите механизмы реакций N-изобутилхинолин-3,4-диамина с диэтоксиметилацетатом, надуксусной кислотой и гидроксидом аммония.

в) Приведите механизмы реакций 2-бромбензальдегида с этил-2-изоцианоацетатом и NBS.

г) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с хлорокисью фосфора и 2-метилпропан-1-амином.

д) Приведите механизм реакции 5-(2-бромфенил)-1-изобутил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты с оксалилхлоридом и аммиаком.

е) Приведите механизм реакции 1-изобутил-1,5-дигидро-4H-имидазохинолин-4-она с хлорокисью фосфора.

16. Синтез даклатасвира

а) Приведите механизмы реакций бисацетофенона с бромом, N-Вос-L-пролином и ацетатом аммония.

б) Приведите механизм реакции 2-амино-1-(4-бромфенил)этан-1-она с трет-бутоксикарбонил-L-пролином. Роль HATU и DIPEA.

17. Синтез энтекавира

а) Приведите механизмы реакций N-(6-амино-9-(4-(бензилокси)-3-((бензилокси)метил)-2-метиленилциклопентил)-9H-пурин-2-ил)ацетамида с нитритом натрия в кислой среде, аммиаком и трихлорбораном.

б) Приведите механизм реакции пропандиола с PMBCl. Роль TBAI.

в) Приведите механизм реакции 5-((4-метоксибензил)окси)-2-винилпентан-6,3-диола с TBSCl и DDQ.

18. Синтез бромнафтохинона

а) Приведите механизм реакции бромирования 2-нафтола. С помощью граничных структур объясните направление реакции.

19. Синтез амантадина

а) Приведите механизмы реакций адамантана с бромом и последующего карбонилирования с получением адамантанкарбоновой кислоты.

б) Приведите механизмы реакций получения 1-аминоадамантана из бромаадамантана.

## 20. Синтез осельтамивира

- а) Приведите механизм реакции этилового эфира шикимовой кислоты с 2,2-диметоксипропаном в присутствии п-толуолсульфокислоты, мезилхлоридом и пентан-2-оном.
- б) Приведите механизмы реакций метил-5-гидрокси-7-оксабицикло[4.1.0]гепт-3-ен-3-карбоксилата с метоксиметилхлоридом и азидом натрия. Роль диизопропилэтиламина и хлорида аммония. В чем заключается сложность работы с азидом натрия?
- в) Приведите механизмы реакций метил-4-амино-5-азидо-3-гидроксицилогекс-1-ен-1-карбоксилата с тритилхлоридом и мезилхлоридом. Роль триэтиламина,
- г) Приведите механизмы реакций полученного выше полупродукта с 3-пентаноном и уксусным ангидридом. Роль трифторида бора, ДМАП.

## 21. Синтез умифеновира

- а) Приведите механизмы реакции 1,4-бензохинона с метиламинокротоновым эфиром и реакции бромирования ацилированного димекарбина.
- б) Приведите и назовите механизм реакции диметиламинометилирования этилового эфира 1-метил-2-фенилтиометил-5-гидрокси-6-бром-3-индолкарбоновой кислоты.

### 2. Решите задачу на тему:

1. Восстановление по Берчу. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
2. Реакция Коха-Хаафа. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
3. Реакция Вильямсона. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
4. Декарбосилирование по Крапчо (Krapcho). Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
5. Сшивающие агенты (TBTU, TPTU, PyBOP). Механизм реакции.
6. Галогенирование кетонов. Механизм, условия реакции, реагенты.
7. Реакции карбосилирования и декарбосилирования. Механизм, условия реакции.
8. Применение ацеталей в синтезе (диэтилацеталь ДМФА, триэтилортоацетат, триэтилортоформиат, тетраэтилортокарбонат).
9. Алкилирование и ацилирование дикарбонильных соединений. Механизм, условия реакции.

По результатам ответа на вопрос и решения задачи выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям..

1. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

*Тема 6.2. Противомикробные средства. Противоопухолевые средства. Гормоны и их антагонисты. Диагностические средства.*

Форма контроля/оценочное средство: Письменный опрос

Вопросы/Задания:

1. Дайте развернутый ответ на один вопрос из списка:

1. Синтез ламивудина
  - а) Приведите механизм реакции 1,4-дигидрокси-2,5-диола с 2,2-дигидроксиуксусной кислотой.
  - б) Приведите механизмы реакций 5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновой кислоты с (-)-ментолом и ди(трет-бутилдиметилсилил)цитозином. Роль DCC, DMAP и TMSI.
2. Синтез эмтрицитабина
  - а) Приведите механизмы реакций 1,4-дигидрокси-2,5-диола с 2-оксоуксусной кислотой.
  - б) Приведите механизмы реакций полученного выше полупродукта с уксусным ангидридом и ментолом. Роль CDI и DMAP.
  - в) Приведите механизмы реакции 5-фторцитозина с трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонатом и полученным выше полупродуктом. Роль триметилсилилиодида и 2,4,6-коллидина.
  - г) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с алюмогидридом лития.

### 3. Синтез дарунавира

а) Приведите механизмы реакций (9H-флуорен-9-ил)метил(4-окособутил)карбоната с (9H-флуорен-9-ил)метил(2-оксоэтил)карбонатом в присутствии DBU и соляной кислотой и полученного полупродукта с 3-амино-1-хлор-4-фенилбутан-2-олом в присутствии CDI. Роль TEA. Объясните, почему DBU является сильным основанием.

### 4. Синтез атазанавира

а) Приведите механизм реакции 4-бромбензальдегида с триметилортоформиатом; 2-(4-(диметоксиметил)фенил)пиридина с соляной кислотой. Зачем нужна первая реакция?

б) Приведите механизмы реакций 3-амино-4-фенил-1-(1-(4-(пиридин-2-ил)бензил)гидразинил)бутан-2-ола тригидрохлорида с 2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислотой в присутствии TPTU и DIPEA и TBTU и DIPEA.

в) Приведите механизмы реакций трет-бутил-(3,4-дигидрокси-1-фенилбутан-2-ил)карбамата с трет-бутилдиметилсилилхлоридом и DMAP, мезилхлоридом, уксусной кислотой с фторидом аммония и трет-бутилатом калия.

г) Приведите механизм реакции 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-циано-3-фенилпропил-4-(пиридин-2-ил)бензоата с трет-бутилгидразинкарбоксилатом и цианборгидридом натрия. Роль п-ТСК.

д) Приведите механизмы реакций трет-бутил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-фенил-2-((4-(пиридин-2-ил)бензоил)окси)бутил)гидразин-1-карбоксилата с MTBD и DIBAL-H. Объясните, почему MTBD является очень сильным основанием.

### 5. Синтез ралтегравира

а) Приведите механизм реакции ацетонциангидрина с аммиаком.

### 6. Синтез тенофовира

а) Приведите механизмы реакций изобутил-2-гидроксипропаноата с 3,4-дигидро-2H-пираном, бис(2-метоксиэтокси)алюмогидридом и тозилхлоридом.

б) Приведите механизмы реакций 2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил-4-метилбензолсульфоната с 9H-пурин-6-амином, серной кислотой, триметилхлорсиланом и бензоилхлоридом.

### 7. Синтез кетоконазола

а) Приведите механизм реакции 2-бром-1-(2,4-дихлорфенил)этан-1-она с глицерином. В какой среде следует вести эту реакцию?

### 8. Синтез нитроксолина

а) Приведите механизм реакции о-аминофенола с глицерином в кислой среде в присутствии о-нитрофенола.

### 9. Синтез хиноксидина

а) Приведите механизм реакции бензофуроксана с метилэтилкетонном в присутствии аммиака, бромом и гидратом ацетата калия. Роль бромоводородной кислоты.

### 10. Синтез метронидазола

а) Приведите механизмы реакций нитрования и оксиэтилирования 2-метилимидазола; реакции глиоксаля с аммиаком и ацетальдегидом. Какие побочные продукты могут образовываться на этой стадии? С помощью граничных структур объясните направление реакции нитрования. Почему нитрование ведут азотной кислотой? Объясните, почему гидроксиэтильная группа присоединяется по атому азота, ближайшему к нитрогруппе.

б) Приведите механизм реакции глиоксаля с аммиаком и ацетальдегидом. Какие побочные продукты могут образовываться на этой стадии?

### 11. Синтез оксолиновой кислоты

а) Приведите механизмы реакций триэтилортоформиата с малоновым эфиром в присутствии хлорида цинка, 3,4-метилендиоксианилином и последующей циклизации.

### 12. Синтез офлоксацина

а) Приведите механизм реакции 7,8-дифтор-3-метил-3,4-дигидробензооксазина с этоксиметиленмалоновым эфиром и последующей циклизации в присутствии полифосфорной кислоты.

б) Приведите механизмы последовательных реакций этилового эфира 3-оксо-3-(2,3,4,5-тетрафторфенил)пропановой кислоты с триэтилортоформиатом, 2-аминопропанолом, гидридом натрия и метилпиперазином.

13. Синтез левофлоксацина

а) Приведите механизмы реакций 1,2,3-трифтор-4-нитробензола с (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанолом и соляной кислотой.

б) Приведите механизмы реакций 3-(2,3-дифтор-6-нитрофеноксипропан-1,2-диола с бромоводородом, уксусной кислотой и гидроксидом натрия.

14. Синтез моксифлоксацина

а) Приведите механизм реакции 2,4,5-трифтор-3-метоксибензоилхлорида с калиевой солью этилового эфира малоновой кислоты.

15. Синтез фуразидина

а) Приведите механизмы реакций синтеза 5-нитрофурфурола из фурфурола. Объясните выбор нитрующего агента. Роль уксусного ангидрида.

б) Приведите механизм реакции 5-нитрофурфурола с ацетальдегидом. Роль пиридина.

в) Приведите механизм реакции гидразидоуксусной кислоты с цианатом калия в кислой среде. Какие побочные продукты и почему образуются на этой стадии? Как можно избежать их образования?

16. Синтез метазиды

а) Приведите схему разделения β-пиколиновой фракции. Объясните, почему только γ-пиколин взаимодействует с формальдегидом и приведите механизм реакции. Приведите механизм реакции гидразида изоникотиновой кислоты с формальдегидом.

17. Синтез этионамида

а) Приведите механизм реакции хлорирования N-окиси 2-этилпиридина и нуклеофильной замены хлора на сульфогруппу.

б) Приведите механизм реакции диэтилоксалата с метилэтикетонем в присутствии этилата натрия и взаимодействия полученного продукта с цианацетамидом. Роль пиридина.

в) Приведите механизм реакции дегидратации 2-этилизоникотинамида фосфорным ангидридом.

18. Синтез аминосалициловой кислоты

а) Приведите механизм реакции карбоксилирования 3-аминофенола. Объясните, почему реакция идет в о-положение к гидроксильной группе.

19. Синтез бедаквилина

а) Приведите механизм реакции этил-3-(6-бром-2-метилхинолин-3-ил)акрилата с DIBAL-H.

20. Синтез хлорохина

а) Приведите механизмы реакций триэтилортоформиата с малоновым эфиром в присутствии хлорида цинка, 3-хлоранилином и циклизации полученного продукта при нагревании.

21. Синтез мефлохина

а) Приведите механизмы реакций 2-трифторметиланилина с этил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноатом, POBr<sub>3</sub>, углекислым газом и 2-пиридиниллитием.

22. Синтез хлорамбуцила

а) Приведите механизмы основной и побочной реакций, протекающих при взаимодействии γ-бутиролактона с бензолом в присутствии хлорида алюминия.

23. Синтез мелфалана

а) Приведите механизм реакции формилирования бис(2-хлорэтил)анилина по Вильсмайеру-Хааку. Приведите механизм реакции 4-(бис(2-хлорэтил)амино)бензальдегида с гипсуровой кислотой.

24. Синтез меркаптопурина

а) Приведите механизм реакции 5-аминобарбитуровой кислоты с изоциановой кислотой и пятихлористым фосфором.

б) Приведите механизм реакции 2,8-дихлор-6-гидроксипурина с иодоводородом.

25. Синтез пеметрекседа

а) Приведите механизмы реакций этил-4-(3-оксопропил)бензоата с нитрометаном и 2,6-диаминопиримидин-4-олом.

б) Приведите механизм реакции циклизации этил-4-(3-(2,4-диамино-6-гидроксипиримидин-5-ил)-4-нитробутил)бензоата, щелочного гидролиза и реакции полученного полупродукта с диэтиловым эфиром L-глутаминовой кислоты. Роль CDMT.

26. Синтез эрлотиниба

а) Приведите механизмы реакций этил-3,4-дигидроксibenзоата с метоксибромэтаном и гидрохлорида этил-2-амино-4,5-бис(2-метоксиэтокси)бензоата с формамидом и формиатом аммония. Роль ТВАI и поташа.

б) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с оксалилхлоридом и ДМФА.

27. Синтез афатиниба

а) Приведите механизмы реакций 2-амино-4-фтор-5-нитробензойной кислоты с формамидом и тионилхлоридом в присутствии ДМФА.

б) Приведите механизмы реакций N4-(3-хлор-4-фторфенил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-4,6-диамина с 4-бромбут-2-еновой кислотой. Роль оксалилхлорида и ДМФА.

в) Приведите механизм реакции 2-амино-4-хлорбензойной кислоты с формамидинацетатом.

г) Приведите механизмы реакций 4,7-дихлор-6-нитрохиназолина с 3-хлор-4-фторанилином, бензолсульфинатом натрия и тетрагидрофуран-3-олом.

28. Синтез бозутиниба

а) Приведите механизмы реакций метил-2-амино-4-(3-хлорпропокси)-5-метоксибензоата с диметилацеталем ДМФА, ацетонитрилом и уксусной кислотой.

б) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с хлорокисью фосфора.

29. Синтез сунитиниба

а) Приведите механизмы реакций дикетена с N,N-диэтилэтан-1,2-диамином и трет-бутил-3-оксобутаноатом в присутствии нитрита натрия и цинка.

б) Приведите механизм реакции N-(2-(диэтиламино)этил)-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид с хлорокисью фосфора и ДМФА.

в) Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с 5-фториндолин-2-оном.

30. Синтез траметиниба

а) Приведите механизмы реакций 2-фтор-4-иоданилина с циклопропиламинем, циануксусной кислотой и водным раствором гидроксида натрия.

б) Приведите механизмы реакций 6-амино-3-циклопропил-1-(2-фтор-4-иодфенил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона с DMF-DMA, боргидридом натрия и 2-метилмалоновой кислотой.

в) Приведите механизмы реакций 3-циклопропил-1-(2-фтор-4-иодфенил)-5-гидрокси-6,8-диметилхиназолин-2,4,7(1H,3H,8H)-триона с тозилхлоридом, N-(3-аминофенил)ацетамидом и метилатом натрия.

31. Синтез олапариба

а) Приведите механизмы реакций 2-фтор-5-((3-оксоизбензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензойной кислоты с гидразингидратом и N-Вос-пиперазином. Роль DIPEA и HBTU.

32. Синтез эстрадиола

а) Приведите механизм реакции окисления дигидроэпиандростерона изопропилатом алюминия, дегидробромирования полученного выше полупродукта и дальнейшего взаимодействия продукта реакции с пропиленгликолем. В какой среде желательно вести каждую из реакций?

33. Синтез дроспиренона

а) Приведите механизмы реакций андроста-5,15-диен-3-ол-17-она с 3-бром-1,1-диметоксипропаном в присутствии лития, п-толуолсульфокислотой и изопропилатом алюминия. Почему на последнем этапе происходит изомеризация двойной связи?

2. Решите задачу на тему:

1. Окисление по Опенауэру. Механизм, условия реакции, реагенты, применение.
2. Реакция Скраупа. Механизм, условия реакции, реагенты.
3. Реакция Нефа. Механизм, условия реакции, реагенты.
4. Защита аминогруппы, альдегидной и кетогруппы, гидроксильной группы. Реагенты, механизм, условия реакции.
5. Жесткие и мягкие электрофилы и нуклеофилы.
6. Восстановление иодом и иодоводородом. Механизм, условия реакции.
7. Органические основания (амины, DBU, MTBD, LDA, LiHMDS). Строение, свойства.
8. Окислители. Реагенты, условия реакции, механизм.
9. Реакция Дильса-Альдера. Механизм, реагенты, условия реакции.

По результатам ответа на вопрос и решения задачи выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям..

1. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

2. Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

Форма контроля/оценочное средство: Тест

Тестирование проводится в электронной информационно-образовательной среде СПХФУ. Тестирование проводится с ограничением по времени не более 1 минуты на одно тестовое задание закрытого типа и не более 3 минут на тестовое задание открытого типа. Студенту для получения положительного результата предоставляется 1 попытка для прохождения тестирования.

Оценивание осуществляется следующим образом:

60% и более правильных ответов - "зачтено"

менее 60% правильных ответов - "не зачтено"

Вопросы/Задания:

Вопросы теста формируют ПК-4.2

1. Если в 5-положении барбитуратов находится фенильный заместитель, их получают конденсацией

Выберите несколько ответов:

- 1) фенилмалонового эфира
- 2) дициандиамида
- 3) мочевины
- 4) фенилциануксусного эфира
- 5) барбитуровой кислоты

Ответ: 2, 4

2. Гексамидин (5-этил-5-фенилгексагидропиримидиндион-4,6) получают

Выберите один ответ:

- 1) восстановлением фенобарбитала водородом на никеле Ренея
- 2) конденсацией диамида фенилэтилмалоновой кислоты с муравьиной кислотой
- 3) конденсацией фенилэтилмалонового эфира с диаминометаном
- 4) конденсацией диамида фенилэтилмалоновой кислоты с мочевиной
- 5) конденсацией фенилэтилциануксусного эфира с диаминометаном

Ответ: 2

3. 5,5-Дифенилгидантоин получают конденсацией

Ответ: бензила и мочевины

4. Бензонал (1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровую кислоту) получают обработкой фенобарбитала

Ответ: бензоилхлоридом

5. 1-Фенилпропан-2-амин в синтезе сиднокарба получают восстановительным аминированием

Ответ: метилбензилкетона

6. Кофеин (1,3,7-триметилксантин) получают из теофиллина обработкой

Ответ: диметилсульфатом

7. Этерификацию 4-нитробензойной кислоты в синтезе анестезина (этиловый эфир 4-аминобензойной кислоты) ведут

Ответ: этиловым спиртом в присутствии конц. серной кислоты

8. Алкилирующие компоненты в синтезе фенотиазинов (алкилхлориды) обычно получают взаимодействием соответствующих спиртов с

Ответ: тионилхлоридом

9. Циклизацию дифениламина в фенотиазин ведут в присутствии

Ответ: серы и иода

10. При получении хлорангидридов из кислот обработкой их тионилхлоридом в качестве катализатора используют

Ответ: диметилформамид

11. «Аминоэфир» в синтезе дикаина (2-диметиламиноэтиловый эфир 4-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид) получают взаимодействием анестезина с

Ответ: 2-диметиламиноэтанолом

12. Исходным сырьем для получения 2-дипропиламиноэтантола в синтезе дипрофена является

Ответ: 2-дипропиламиноэтилхлорид

13. Хлоракон (бензиламид 3-хлорпропановой кислоты) получают ацилированием бензиламина

Ответ: хлорангидридом 3-хлорпропановой кислоты

14. Бензоиновую конденсацию бензальдегида ведут в присутствии

Ответ: цианистого калия

15. В синтезе триметина (3,5,5-триметилксазолидиндиона-2,4) реализуются следующие стадии:

Установите соответствие

этерификация ацетонциангидрина этанолом в присутствии хлороводорода; гидролиз иминоэтилового эфира водой; конденсация этилового эфира 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты с мочевиной; метилирование диметилсульфатом; перекристаллизация из воды

Ответ: 1 — этерификация ацетонциангидрина этанолом в присутствии хлороводорода

2 — гидролиз иминоэтилового эфира водой

3 — конденсация этилового эфира 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты с мочевиной

4 — метилирование диметилсульфатом

5 — перекристаллизация из воды

## 5. Оценочные материалы промежуточной аттестации

*Третий семестр, Зачет*

*Контролируемые ИДК: ПК-4.2*

Вопросы/Задания:

1. Портфолио

Портфолио формируется в ходе изучения дисциплины.

Портфолио, представляемое на промежуточную аттестацию, должно включать:

1. Оценка результатов текущего контроля знаний.

1) Результаты тестирования текущего контроля не менее 60% правильных ответов.

2) Результаты опросов на практических занятиях по следующим темам:

«Нейротропные средства»

«Вегетотропные средства»

«Ненаркотические анальгетики и интермедянты»

«Органотропные средства»

«Гематотропные средства. Метаболики»

«Противомикробные средства. Противоопухолевые средства. Гормоны и их антагонисты. Диагностические средства»

## 2. Итоговая рефлексивная работа.

Студенту необходимо выразить свое мнение в форме эссе (до 200 слов) относительно эффективности и качества реализации своей работы при освоении дисциплины.

Портфолио может быть представлено на бумажном носителе, либо в форме отчета по итогам освоения дисциплины в электронно-информационной среде.

По результатам оценивания портфолио выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”.

Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)