

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

Навчально науковий інститут високих технологій

кафедра супрамолекулярної хімії

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Заступник директора  
з навчальної роботи  
Грабчук Г.П.  
« 24 » 2022 року  
Протокол №

«  
РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

**Комбінаторна хімія та технологія пошуку біологічно активних речовин**  
(повна назва навчальної дисципліни)

для студентів  
галузь знань 10 Природничі науки  
(шифр і назва)  
спеціальність 105 Прикладна фізика та наноматеріали  
(шифр і назва спеціальності)  
освітній рівень магістр  
(молодший бакалавр, бакалавр, магістр)  
освітня програма Високі технології (прикладна фізика та наноматеріали)  
(назва освітньої програми)

вид дисципліни **вибіркова**

Форма навчання денна  
Навчальний рік 2021/2022  
Семестр третій  
Кількість кредитів ECTS 3  
Мова викладання, навчання  
та оцінювання українська  
Форма заключного контролю екзамен

Викладач: д.х.н., проф. Рябухін С. В.

(Науково-педагогічні працівники, які забезпечують викладання даної дисципліни у відповідному навчальному році)

Пролонговано: на 20\_\_/20\_\_ н.р. \_\_\_\_\_ («\_\_» 20\_\_ р.  
(підпис, ПІБ, дата)

на 20\_\_/20\_\_ н.р. \_\_\_\_\_ («\_\_» 20\_\_ р.  
(підпис, ПІБ, дата)

КИЇВ – 2022

**Розробники:** д.х.н., проф. Рябухін С.В.

**ЗАТВЕРДЖЕНО:**

Зав. кафедри Рябухін С.В.

  
\_\_\_\_\_

(підпис)

(\_\_\_\_\_)

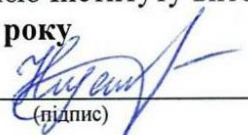
(прізвище та ініціали)

Протокол № 5 від «08» 04 2022 року

Схвалено науково - методичною комісією Інституту високих технологій

Протокол 4 від «13» 05 2022 року

Голова науково-методичної комісії

  
\_\_\_\_\_

(підпис)

(Вусінець Н.М.)

(прізвище та ініціали)

## ВСТУП

### 1. Мета дисципліни :

Ознайомлення студентів з сучасним хімічним інструментарієм економічно та ресурсно ефективного синтезу великих та надвеликих бібліотек хімічних сполук, що є ключовою складовою раннях етапів відкриття нових лікарських засобів та інших речовин з корисною дією. Створення у студентів теоретичної бази для розуміння передумов виникнення та можливостей методів комбінаторної хімії щодо вирішення синтетичних задач, що пов'язані з синтезом великих кількостей сполук, оптимізацією реакційних умов, пошуком нових реагентів та каталізаторів, тощо. Введення в синтетичну хімію на полімерній підложці. Розуміння еволюції дисципліни і її сучасної ролі в процесах пошуку речовин з корисними властивостями. Визначення зв'язків з іншими, суміжними дисциплінами. Ознайомлення з загальними підходами організації роботи лабораторій та наукових груп, що займаються комбінаторною хімією.

### 2. Попередні вимоги до опанування або вибору навчальної дисципліни:

*Студент повинен знати:*

*фундаментальні основи загальної та органічної хімії, фізики, хімії високомолекулярних сполук, нанофізики, фізичної хімії, методів розробки лікарських засобів (drug development), молекулярного дизайну, медичної хімії, а також основ фізичних методів дослідження.*

*Студент повинен вміти:*

*Користуватися сучасними електронними базами даних в галузі хімії і біології, іншими Інтернет-ресурсами.*

### 3. Анотація навчальної дисципліни

В курсі спочатку розповідається про передумови виникнення комбінаторної хімії та причини її відокремлення в окремий напрям. Пояснюється відмінність між звичайним хімічним синтезом і комбінаторним, обговорюються технологічні переваги та недоліки його застосування. Визначається місце комбінаторної хімії, як інструменту дослідження, в сучасному ланцюгу пошуку речовин з корисними властивостями (на прикладі лікарських засобів). Пояснюються концептуальні розбіжності між комбінаторним та звичайним синтезом, а також принципи взаємозв'язку між ними. Далі більш детально розглядаються методи комбінаторної хімії: твердофазовий синтез, рідиннофазовий синтез, комбінаторний синтез у розчині, використання комбінаторних допоміжних реагентів (так званих скавенджерів) та каталізаторів привитих на полімерну основу. Розбираються переваги і недоліки кожного методу. Пояснюються основні принципи побудови сучасної групи комбінаторної хімії, її відмінності від звичайної синтетичної групи. Детально розглядаються особливості контролю процесу синтезу та контролю якості фінальних сполук. Окремим елементом курсу є розгляд сучасного місця комбінаторної хімії в хімічній науці та пошуку лікарських засобів, а також виникненню на її основі нових напрямків (динамічна комбінаторна хімія, днк-кодовані бібліотеки, тощо).

### 4. Завдання (навчальні цілі)

Навчання дисципліни має на меті розвивати у студентів такі компетентності:

ІК. Здатність самостійно ставити та розв'язувати на інноваційному рівні наукові та науково-технічні задачі проблеми у галузі прикладної фізики, нанофізики, наноматеріалознавства та високих технологій, пов'язані із виготовленням, аналізом властивостей, використанням наноматеріалів, проектування та виготовлення наносенсорних систем, що передбачає застосування теоретичних знань та навичок з фізики, математики, інженерії, програмування, вибраних розділів хімії та біології.

ЗК1. Знання та розуміння предметної області та розуміння професійної діяльності.

ЗК2. Здатність спілкуватися державною та іноземною мовами як усно, так і письмово.

ЗК4. Навички використання інформаційних і комунікаційних технологій.

ЗК5. Здатність вчитися і оволодівати сучасними знаннями.

ЗК6. Здатність до пошуку, оброблення та аналізу інформації з різних джерел.

- ЗК7. Здатність працювати в команді.
- ЗК8. Навички міжособистісної взаємодії.
- ЗК9. Здатність працювати автономно.
- ЗК10. Навики здійснення безпечної діяльності.
- ЗК11. Здатність до подальшого навчання, яке значною мірою є автономним та самостійним.
- ЗК12. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу
- ЗК13. Здатність розв'язувати складні задачі і проблеми, що потребує оновлення та інтеграції знань, часто в умовах неповної/недостатньої інформації та суперечливих вимог.
- ЗК14. Здатність зрозуміло і недвозначно доносити власні висновки, а також знання та пояснення, що їх обґрунтовують, до фахівців і нефахівців, зокрема до осіб, які навчаються.
- ЗК16. Здатність генерувати нові ідеї.
- ЗК17. Володіння спеціалізованими концептуальними знаннями, набутими у процесі навчання та/або професійної діяльності на рівні новітніх досягнень, які є основою для оригінального мислення та інноваційної діяльності, зокрема в контексті дослідницької роботи.
- ФК2. Здатність оптимально визначити матеріальні засоби, необхідні для проведення наукового дослідження або науково-технічної розробки (матеріали, апаратура, обладнання, обчислювальна техніка та інше).
- ФК3. Здатність аналізувати отримані результати, презентувати їх фахівцям у даній галузі, оформлювати наукові статті та науково-технічні звіти.
- ФК6. Здатність встановлювати області застосування виробів електронної техніки.
- ФК7. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу, критичного осмислення проблем у професійній діяльності та на межі предметних галузей.
- ФК9. Здатність відслідковувати найновіші досягнення в області прикладної фізики та високих технологій, вивчаючи наукову літературу та взаємодіючи спілкуючись із колегами.

### 5. Результати навчання за дисципліною:

Результат навчання (1. знати; 2. вміти; 3. комунікація; 4. автономність та відповідальність)		Форми (та/або методи і технології) викладання і навчання	Методи оцінювання та пороговий критерій оцінювання	Відсоток у підсумковій оцінці з дисципліни
Код	Результат навчання			
1.	<b>Знати:</b> 1.1. основні поняття комбінаторної хімії, галузі та межі застосування паралельного синтезу, його складові, а також переваги і недоліки.	Лекції	Контрольні роботи	20%
	1.2. новітні концепції, що утворилися як результат еволюції комбінаторної хімії, галузі, межі та принципи їх застосування.	Лекції	Контрольні роботи	20%
2.	<b>Вміти:</b> 2.1. розв'язувати проблемні задачі з застосування методів комбінаторного (паралельного) синтезу та планувати шляхи синтезу та модифікації відповідних реагентів.	Практичні заняття	Контрольні роботи	20%
	2.2. розв'язувати проблемні задачі з застосування сучасних концепцій DCC, DEL, DOS, TOS, LOS в комбінаторному варіанті для вирішення задач пошуку речовин з корисними властивостями.	Практичні заняття	Контрольні роботи	20%
3.	<b>Комунікація:</b> 3.1. Працювати в групі на семінарах та практичних роботах.	Практичні заняття	Доповіді	10%
4.	<b>Автономність та Відповідальність:</b> 4.1. Самостійно працювати з науковою та навчально-методичною літературою, здійснювати пошук та узагальнення науково-технічної інформації для вирішення поставлених завдань.	Самостійна робота	Контрольна робота	10%

### 6. Співвідношення результатів навчання дисципліни із програмними результатами навчання

Результати навчання дисципліни	Програмні результати навчання			
	1	2	3	4
1. Володіти поглибленим рівнем знань у прикладній фізиці, наноматеріалознавстві, високих технологіях та споріднених областях, включаючи методики проведення експериментів і технології отримання наноматеріалів, рівень цих знань повинен бути достатнім для проведення наукових досліджень на рівні останніх світових досягнень і направленим на їх розширення та поглиблення.	+	+		
2. Використовувати знання в галузі прикладної фізики, математики, електроніки та інформаційних технологій для виконання наукових досліджень та розв'язання виробничих задач.		+		+
3. Знаходити та аналізувати наукову та науково-технічну інформацію в галузі прикладної фізики та наноматеріалів із вітчизняних та зарубіжних		+	+	+
4. Виконувати аналіз спеціальної літератури, формулювати постановку наукової або науково-технічної задачі, обирати методи та методики, складати програми наукових досліджень та науково-технічних розробок у галузі прикладної фізики та наноматеріалів.			+	+
5. Обговорювати та знаходити прогресивні та інноваційні рішення проблем і завдань при виконанні науково-технічних та виробничих проєктів.		+	+	
6. Встановлювати та аргументувати нові залежності між параметрами та характеристиками фізичних систем.	+	+	+	+
7. Ефективно працювати як індивідуально, так і в складі команди, оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт у галузі прикладної фізики та наноматеріалів.			+	+

8. Коректно формулювати професійні висновки, апробувати їх та доносити до аудиторії різного фахового рівня, використовуючи сучасні методики наукової та технічної комунікації українською та іноземними мовами.		+	+	
9. Визначати напрямки перспективних досліджень з урахуванням світових тенденцій розвитку науки, техніки й технологій.	+	+		+
10. Скласти описи виконаних досліджень і проектів, що розробляються, обробки, аналізу та інтерпретації результатів досліджень, підготовки даних для складання звітів і презентацій, написання доповідей, статей та іншої науково-технічної документації.			+	+

## 7. Схема формування оцінки.

### 7.1 Форми оцінювання:

#### - семестрове оцінювання:

1. Модульна контрольна робота 1 – РН 1-2. – 24 балів
2. Модульна контрольна робота 2 – РН 1-2. – 24 балів
5. Домашня контрольна робота. – РН 3-4. – 12 балів

#### - підсумкове оцінювання: у формі іспиту

Формою проведення іспиту є тестова контрольна робота та співбесіда на основі неї. Результатами навчання, які оцінюються в тестовій контрольній роботі, є РН 1-2. Максимальна кількість балів, які можуть бути отримані студентом, становить 40 балів.

#### - умови допуску до підсумкового іспиту:

Студент допускається до іспиту за умови виконання всіх передбачених планом практичних робіт. Студент не допускається до іспиту, якщо під час семестру набрав менше, ніж 36 балів.

### 7.2 Організація оцінювання:

Модульні контрольні роботи проводяться після завершення лекцій з відповідних розділів. Домашня контрольна робота проводиться у вигляді підготовки плану вирішення конкретного комбінаторного завдання. Підготовка до контрольних робіт та їх аналіз проводяться на практичних заняттях у формі вирішення задач та обговорення практичних питань.

### 7.3 Шкала відповідності оцінок

Відмінно / Excellent	90-100
Добре / Good	75-89
Задовільно / Satisfactory	60-74
Незадовільно / Fail	0-59

## 8. Структура навчальної дисципліни.

### Тематичний план лекцій та лабораторних занять

№ п/п	Номер і назва теми*	Кількість годин		
		лекції	практичні заняття	самостійна робота
1	<i>Тема 1. Комбінаторна хімія від зародження до сьогодення.</i> Вступ до предмету. Місце серед інших хімічних напрямків і зв'язок з ними. Методи та стратегії. Ключові положення комбінаторної хімії.	2		
	<i>Самостійна робота.</i> Реальні історії виникнення комбінаторних підрозділів на хімічних виробництвах і в наукових установах. Передумови їх виникнення.			6
2	<i>Тема 2. Твердофазний комбінаторний синтез (Solid Phase Synthesis – SPS).</i> Історія виникнення. Основні положення. Поняття про полімерну підложку. Структура полімерної підложки – лінкер, спейсер, функціональна група. Природа полімерної підложки та її вплив на властивості. Переваги та недоліки твердофазного синтезу порівняно зі звичайним.	2		
	<i>Практичне заняття 1.</i> Розгляд прикладів застосування твердофазного синтезу взагалі і в комбінаторному варіанті зокрема. Вирішення задач по плануванню твердофазного синтезу бібліотек сполук.		2	
	<i>Самостійна робота.</i> Твердофазний синтез для вирішення реальних синтетичних завдань.			8
3	<i>Тема 3. Полімери для твердофазного синтезу.</i> (Що таке полістірен? Поняття про пористість полімеру. Мікро- та Макропористі резини. Поняття крослінкеру. Гібридні полімери. Основні комерційні полімери. Методи модифікації полімерної підложки. Підходи до вибору лінкерів та спейсерів.	2		

	<b>Самостійна робота.</b> Вивчення типових полімерів для синтезу та методів їх модифікації.			8
4	<b>Тема 4. Комбінаторний (паралельний) синтез у розчині (SPPS Solution Phase Parallel Synthesis).</b> Передумови виникнення. Основні поняття. Переваги і недоліки порівняно з твердофазним синтезом. Реальні галузі застосування. Критерії придатності реакцій для використання в SPPS. Типи приданих реакцій. Створення сучасних валідованих баз даних реакцій для SPPS.	4		
	<b>Практичне заняття 2.</b> Розгляд прикладів застосування SPPS. Вирішення задач по плануванню синтезу бібліотек сполук методом SPPS. Вирішення задач по формуванню валідованих методологій для використання в SPPS.		2	
	<b>Самостійна робота.</b> Аналіз реакцій для SPPS. Планування синтезу бібліотек сполук методом SPPS.			8
5	<b>Тема 5. Реагенти на полімерній підложці в комбінаторному (паралельному) синтезі у розчині (SSPS - Solid Support Parallel Synthesis).</b> Реагенти на полімерній підложці, принципи одержання, методології та умови використання. Типи реагентів. Синтез реагентів. Придатні реакції. Концепція полімерної очистки (скавенджинг). Каталізатори на полімерній підложці. Реальні розробки в галузі.	4		
	<b>Практичне заняття 3.</b> Модульна контрольна робота 1 за темами 1-5.		2	
	<b>Самостійна робота.</b> Аналіз меж використання полімерних реагентів. Типи реагентів і особливості їх синтезу.			8
6	<b>Тема 6. Динамічна комбінаторна хімія.</b> Передумови виникнення. Основні концепції. Темплатний синтез. Цикл Гудвіна. Динамічні реакції. Приклади практичного застосування.	2		
	<b>Самостійна робота.</b> Аналіз прикладів застосування підходу до вирішення реальних задач.			8
7	<b>Тема 7. ДНК-кодовані бібліотеки (DNA-encoded libraries – DEL) як метод пошуку нових лікарських засобів.</b> ДНК-кодовані бібліотеки – результат еволюції комбінаторних методів. Передумови виникнення. Основні концепції. Критерії придатності реакцій щодо використання в DEL. Синтез спеціальних реагентів для DEL та вимоги до їх структури. Приклади практичного застосування.	2		
	<b>Практичне заняття 4.</b> Вирішення практичних задач з застосування динамічної комбінаторної хімії та методу DEL до пошуку нових лікарських засобів.		2	
	<b>Самостійна робота.</b> Аналіз прикладів застосування підходу до вирішення реальних задач.			8
8	<b>Тема 8. Методи DOS, TOS та LOS в комбінаторній хімії.</b> Пригадаємо що таке DOS, TOS та LOS. Зв'язок підходів з комбінаторною хімією. Використання для вирішення реальних задач.	2		
	<b>Практичне заняття 5.</b> Модульна контрольна робота 2 за темами 6-8.		2	
	<b>Самостійна робота.</b> Аналіз прикладів застосування підходу до вирішення реальних задач.			6

**Загальний обсяг 90 год., в тому числі:**

**Лекції – 20 год.**

**Практичні – 10 год.**



## Самостійна робота - 60 год.

### 9. Рекомендовані літературні джерела:

#### Основна:

1. Handbook of Combinatorial Chemistry: Drugs, Catalysts, Materials / K. C. Nicolaou, R. Hanco, W. Hartwig – Print ISBN:9783527305094, Online ISBN:9783527603039 DOI:10.1002/3527603034, Copyright © 2002 Wiley-VCH Verlag GmbH.
2. Combinatorial Chemistry A Practical Approach 1st Edition by W. Bannwarth and E. Felder (Editor). ISBN: 978-3-527-30186-7, Copyright © 2000 Wiley-VCH, Weinheim GmbH.
3. Combinatorial Chemistry: A Practical Approach (Practical Approach Series, 233) 1st Edition by H. Fenniri (Editor). ASIN:0199637547, ISBN-10:9780199637546, ISBN-13:978-0199637546, Copyright © 2000 Oxford University Press.

#### Додаткова:

4. P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto Dynamic Combinatorial Chemistry, Chem. Rev. 2006, 106, 9, 3652–3711. DOI:10.1021/cr020452p
5. A. Gironda-Martínez, E. J. Donckele, F. Samain\*, D. Neri DNA-Encoded Chemical Libraries: A Comprehensive Review with Successful Stories and Future Challenges, ACS Pharmacol. Transl. Sci. 2021, 4, 4, 1265–1279. DOI:10.1021/acspsci.1c00118

### 10. Додаткові джерела та інформація:

Приклади контрольних запитань до курсу:

1. Що таке комбінаторна хімія?
2. Передумови виникнення комбінаторної хімії.
3. Винахід Мерефілда.
4. Еволюція твердофазного синтезу (SPS – Solid Phase Synthesis) бібліотек сполук.
5. Pin strategy в твердофазному синтезі.
6. Tea bag strategy в твердофазному синтезі.
7. Split-and-pool strategy в твердофазному синтезі.
8. Multi-pin technology в твердофазному синтезі.
9. Рідиннофазний синтез (LPS – Liquid Phase Synthesis).
10. Синтези на фторовмісній підложці (FTM – Fluorous Tags Method).
11. Сучасне застосування комбінаторної хімії.
12. Наведіть ключові положення комбінаторної хімії.
13. Принцип дії твердофазного комбінаторного синтезу.
14. Особливості твердофазного комбінаторного синтезу.
15. Переваги та недоліки твердофазного комбінаторного синтезу в порівнянні з класичним синтезом у розчині.
16. Поняття про лінкер, спейсер та функціональну групу, як модифікатори полімерної підложки.
17. Вибір розчинника у твердофазному синтезі.
18. Природа полімеру для створення підложки. Що таке полістирен?
19. Основні характеристики полімерів.
20. Мікро- та макропористі резини.
21. Гібридні резини.
22. Поняття про крослінкер. Основні типи крослінкерів.
23. Комерційні полімерні резини. Властивості та межі застосування.
24. Методи модифікації комерційних резин.
25. Типи лінкерів і приклади використання.
26. Паралельний комбінаторний синтез у розчині (SPPS)
27. Основні концепції SPPS.
28. Критерії придатності реакцій до використання в SPPS.
29. Переваги та недоліки SPPS порівняно з SPS.

30. Типи та приклади реакцій, що використовуються в SPPS.
31. Реагенти на полімерній підложці в паралельному синтезі (SSPS).
32. Основні концепції SSPS та шляхи застосування.
33. Критерії придатності реакцій до використання в SSPS.
34. Переваги та недоліки SSPS порівняно з SPS.
35. Типи та приклади реакцій, що використовуються в SPPS.
36. Поняття про скавенджер.
37. Принципи і особливості використання скавенджерів.
38. Відмінності полімерів для скавенджування та синтезу.
39. Поняття про динамічну комбінаторну хімію.
40. Поняття про темплатний синтез.
41. Шляхи вибору специфічних членів динамічної комбінаторної бібліотеки.
42. Типи динамічних реакцій.
43. Приклади застосування динамічної комбінаторної хімії для вирішення реальних задач.
44. Поняття про DEL.
45. Основні концепції DEL.
46. Критерії придатності реакцій щодо використання в DEL.
47. Синтез спеціальних реагентів для DEL та вимоги до їх структури.
48. Приклади застосування DEL для вирішення реальних задач.
49. Зв'язок підходів DOS, TOS та LOS з комбінаторною хімією.
50. Приклади застосування комбінаторних підходів DOS для вирішення реальних задач.
51. Приклади застосування комбінаторних підходів TOS для вирішення реальних задач.
52. Приклади застосування комбінаторних підходів LOS для вирішення реальних задач.