

Министерство образования и науки Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт природных ресурсов

Направление подготовки «Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств»

Кафедра ФАХ

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы	
Химическая модификация бетулина и его производных действием арилиодозокарбоксилатов.	

УДК 661.12:633.878.43:577.15/.19

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д2Г	Нурпейис Енлик Едилкызы		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ассистент кафедры ФАХ ИПР	Мамаева Елена Андреевна	К.Х.Н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент кафедры менеджмента	Рыжакина Татьяна Гавриловна	К.ЭК.Н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
профессор кафедры ЭБЖ	Ахмеджанов Рафик Равильевич	д.б.н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ФАХ	Пестряков Алексей Николаевич	Профессор, д.х.н		

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ

(ООП «Химическая технология»18.03.01)

Планируемые результаты обучения

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)	Требования ФГОС ВПО, критериев и/или заинтересованных сторон
<i>Профессиональные компетенции</i>		
P1	Применять базовые и специальные, математические, естественнонаучные, социально-экономические и профессиональные знания в профессиональной деятельности	Требования ФГОС (ПК-1,2,3,19,20), Критерий 5 АИОР (п.1.1), CDIO(п. 1.1, 4.1, 4.3, 4.8)
P2	Применять знания в области современных химических технологий для решения производственных задач	Требования ФГОС (ПК-7,11,17,18, ОК-8), Критерий 5 АИОР (пп.1.1,1.2), CDIO (п. 1.1, 3.2, 4.2, 4.3, 4.5, 4.6)
P3	Ставить и решать задачи производственного анализа, связанные с созданием и переработкой материалов с использованием моделирования объектов и процессов химической технологии	Требования ФГОС (ПК-1,5,8,9, ОК-2,3), Критерий 5 АИОР (пп.1.2), CDIO (1.2, 2.1, 4.5)
P4	Разрабатывать <i>новые</i> технологические процессы, проектировать и использовать новое оборудование химической технологии, <i>проектировать объекты химической технологии в контексте предприятия , общества и окружающей среды</i>	Требования ФГОС (ПК-11,26,27,28), Критерий 5 АИОР (п.1.3) CDIO (п.1.3, 4.4, 4.7)
P5	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в области современных химических технологий	Требования ФГОС (ПК-4,21,22,23,24,25, ОК-4,6), Критерий 5 АИОР (п.1.4), CDIO (п. 2.2)

P6	Внедрять, эксплуатировать и обслуживать современное высокотехнологичное оборудование, обеспечивать его высокую эффективность, выводить на рынок новые материалы , соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химико-технологическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды.	Требования ФГОС (ПК-6,10,12,13,14,15, ОК-6,13,15), Критерий 5 АИОР (п.1.5) CDIO (п. 4.1, 4.7, 4.8, 3.1, 4.6)
<i>Общекультурные компетенции</i>		
P7	Демонстрировать знания социальных, этических и культурных аспектов профессиональной деятельности.	Требования ФГОС (ОК-5,9,10,11), Критерий 5 АИОР (пп.2.4,2.5), CDIO (п. 2.5)
P8	Самостоятельно учиться и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности.	Требования ФГОС (ОК-1,2,7,8,12), Критерий 5 АИОР (2.6), CDIO (п. 2.4)
P9	Активно владеть иностранным языком на уровне, позволяющем разрабатывать документацию, презентовать результаты профессиональной деятельности.	Требования ФГОС (ОК-14) , Критерий 5 АИОР (п.2.2), CDIO (п. 3.2, 3.3)
P10	Эффективно работать индивидуально и в коллективе, демонстрировать лидерство в инженерной деятельности и инженерном предпринимательстве , ответственность за результаты работы и готовность следовать корпоративной культуре организации.	Требования ФГОС (ОК-3,4) , Критерий 5 АИОР (пп.1.6, 2.3) CDIO (п. 4.7, 4.8, 3.1)

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт природных ресурсов

Направление подготовки «Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств»

Кафедра ФАХ

УТВЕРЖДАЮ:

Зав. кафедрой

(Подпись) _____
(Дата) Пестряков А.Н.
(Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Бакалаврской работы

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
2Д2Г	Нурпейис Енлик Едилкызы

Тема работы:

ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕТУЛИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ ДЕЙСТВИЕМ АРИЛИДОЗОКАРБОКСИЛАТОВ	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе <i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид</i>	Главными объектами исследования являются бетулин и диацетат бетулина – вещества, с которыми проводили преобразования с представителями поливалентного иода в
---	--

<i>сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i>	разных условиях, с разной периодичностью. Эксперименты проводились с целью получения продуктов окисления. Бетулин и его производные не являются токсичными веществами и относятся к 4 классу опасности.
---	---

Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i>	1. Литературный обзор; 2. Объекты и методы исследования; 3. Результаты; 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение; 5. Социальная ответственность; 6. Выводы;
---	--

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i>	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсо-эффективность и ресурсосбережение	Рыжакина Т.Г.
Социальная ответственность	Ахмеджанов Р.Р.

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	
---	--

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ассистент каф. ФАХ	Мамаева Е.А.	к.х.н		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д2Г	Нурпейис Енлик Едилкызы		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
2Д2Г	Нурпейис Енлик Едилкызы

Институт	Природных ресурсов	Кафедра	ФАХ
Уровень образования	Бакалавр	Направление/специальность	Химическая технология

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Работа с информацией, представленной в российских и иностранных научных публикациях, аналитических материалах, статических бюллетенях и изданиях, нормативно-правовых документах; анкетирование; опрос.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Выполнение SWOT-анализа проекта
2. Определение возможных альтернатив проведения научных исследований	Определение целей и ожиданий, требований проекта.
3. Планирование процесса управления НИИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок	Составление календарного плана проекта. Определение бюджета НИИ
4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности	Проведение оценки экономической эффективности исследования реакций окисления бетулина и его производных.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Матрица SWOT
3. График проведения и бюджет НИИ
4. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НИИ
5. Сравнительная эффективность разработки

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
--	--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Рыжакина Татьяна Гавриловна	Кандидат экономических наук		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д2Г	Нурпейис Енлик Едилкызы		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
2Д2Г	Нурпейис Енлик Едилкызы

Институт	Природных ресурсов	Кафедра	ФАХ
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	Химическая технология

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Объект исследования – бетулин и его производные. Материал – береста. Приборы – электрические плиты, перемешивающие устройства. Методика – Извлечение бетулина проводили из измельченной коры березы этиловым спиртом и раствором щелочи, на водяной бане. Синтез ДАБ проводили в круглодонной колбе, путем обработки бересты уксусной кислотой. Рабочая зона – лабораторное помещение кафедры ФАХ ТПУ. Область применения бетулина и его производных – химико-фармацевтическая промышленность.
--	---

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Производственная безопасность 1.1. Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования. 1.2. Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований.	1.1 Вредные и опасные факторы, которые может создать объект исследования: в процессе синтеза выделяются пары уксусной кислоты. ГОСТ 12.1.007–76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. 1.2 Вредные и опасные факторы, которые могут возникнуть в лаборатории: электромагнитное излучение (источником является компьютер и лабораторная установка), шум и вибрация лабораторной установки, опасность возникновения взрыва или пожара при работе на установке, поражение электрическим током, микроклимат, освещение. ГОСТ Р 12.1.019-2009 ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты; 22.07.2013 г. №123 – ФЗ. Технический регламент о требованиях пожарной
---	--

	безопасности; СанПиН 2.2.4.548–96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений; СП 52.13330.2011 Естественное и искусственное освещение; ГОСТ 12.1.003–83 ССБТ. Шум. Общие требования безопасности.
2. Экологическая безопасность: – анализ воздействия объекта на атмосферу (выбросы); – анализ воздействия объекта на гидросферу (сбросы); – анализ воздействия объекта на литосферу (отходы).	вредные вещества (уксусная кислота, уксусный ангидрид, серная кислота, щелочь), которые выделяются или используются во время производства; химическое загрязнение водотоков в результате удаления неорганических и органических отходов в канализационную сеть; - отходы;
3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях: Безопасность в чрезвычайных ситуациях: – перечень возможных ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения; – выбор наиболее типичной ЧС; – разработка превентивных мер по предупреждению ЧС; – разработка действий в результате возникшей ЧС и мер по ликвидации её последствий.	перечень возможных ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения – пожар, взрыв, разрушения зданий в результате разрядов атмосферного электричества, ураган, землетрясения; - разработка действий в результате возникшей ЧС и мер по ликвидации её последствий: 1.использование огнетушителя, песка, асбестового одеяла 2.в случае стихийных бедствий отключение воды и электричества 3.организационная эвакуация работающих;
4. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:	Правовые нормы трудового законодательства, регулирующие соблюдение безопасности при работе в производственных помещениях. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 31.12.2014)

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
профессор	Ахмеджанов Рафик Равильевич	д.б.н		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д2Г	Нурпейис Енлик Едилкызы		

Реферат

Выпускная квалификационная работа содержит 108 страниц, 11 рисунков, 7 схем, 16 таблиц, 109 источников литературы, список публикаций, 17 приложений.

Ключевые слова: модификация, окисление, бетулин, диацетат бетулина, фенилиодозоацетат.

Объектами исследования являются: бетулин, диацетат бетулина, фенилиодозоацетат.

Цель работы – исследование реакций окисления бетулина и его производных действием арилиодозокарбоксилатов.

В процессе работы проводились исследования химической трансформации природных тритерпеноидов (бетулина и диацетат бетулина), а также идентификация продуктов окисления с помощью различных методов контроля.

В результате исследования был получен продукт окисления – 20,29-эпоксид диацетат бетулина

Выпускная бакалаврская работа выполнена на кафедре ФАХ под руководством к.х.н. Е.А. Мамаевой, студенткой группы 2Д2Г Е.Е.Нурпейис.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ, НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

а.с.б. – абсолютно сухая береста

ДАБ – диацетат бетулина

АИК – арилиодозокарбоксилаты

ФИА – фенилиодозоацетат

ФИТФА – фенилиодозотрифторацетат

ГПК – гетерополикислоты

БАС – биологически активные соединения

ФХМА – физико-химический метод анализа

ТСХ – тонкослойная хроматография

ПМР – протонный магнитный резонанс

ИК – инфракрасная спектроскопия

ГХМС – газовая хроматография-масс-спектрометрия

МС – масс-спектрометрия

Приставка НПВО – приставка нарушенного полного внутреннего отражения

п-ТСК – пара-толуолсульфокислота

ГЭБ – гексановый экстракт бересты

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

НТИ – научно-техническое исследование

ФАХ – физическая и аналитическая химия

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	15
1 Литературный обзор.....	17
1.1 Тритерпеноиды коры березы.....	17
1.2 Методы выделения бетулина и ДАБ.....	19
1.3 Химические превращения бетулина и его производных.....	22
1.4 Фармакологическая активность бетулина и его производных.....	27
2 Экспериментальная часть.....	30
2.1 Методика извлечения бетулина из коры березы.....	30
2.1.1 Способ очистки тритерпеноида лупанового ряда (бетулина).....	30
2.1.2 Анализ бетулина физико-химическими методами.....	31
2.2 Методика получения диацетата бетулина.....	34
2.2.1 Способы очистки диацетата бетулина.....	34
2.3 Синтез иодозильных реагентов для трансформации бетулина и его производных.....	38
2.4 Химическая трансформация бетулина и его производного (ДАБ) с соединениями поливалентного йода.....	40
2.4.1 Исследование реакции бетулина с ФИА(1:1).....	40
2.4.2 Окисление ДАБ под действием ФИА(1:1).....	40
3 Результаты и обсуждение.....	43
4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	45
4.1 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	46
4.1.1 Оценка готовности проекта к коммерциализации.....	48
4.1.2 SWOT-анализ.....	49
4.2 Планирование научно-исследовательской работы.....	50

4.2.1	Структура работ в рамках научного исследования.....	50
4.2.2	Разработка графика проведения научного исследования.....	50
4.3	Бюджет НТИ.....	51
4.3.1	Расчет материальных затрат НТИ.....	52
4.3.2	Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ.....	52
4.3.3	Основная заработная плата исполнителей темы.....	52
4.3.4	Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта.....	54
4.4	Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.....	55
5	Социальная ответственность.....	58
5.1	Производственная безопасность.....	59
5.1.1	Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования.....	59
5.1.2	Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении испытаний.....	60
5.2	Экологическая безопасность.....	69
5.2.1	Защита гидросферы.....	69
5.2.2	Защита литосферы.....	70
5.3	Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	70
5.3.1	Правила пожарной безопасности в лаборатории.....	70
5.3.2	Безопасность жизнедеятельности при чрезвычайных ситуациях.....	71
5.4	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности.....	72
	Выводы.....	73

Список публикаций.....	74
Список использованных источников.....	75
Приложения.....	89

Введение

В настоящее время актуальной проблемой остается разработка лекарственных препаратов на основе природного сырья. Рост числа исследований, посвященных этому направлению, обусловлен химическим разнообразием природных средств, широким спектром их биологических свойств и возобновляемостью сырьевой базы. Во всем мире увеличивается объем производства лекарственных средств, посредством синтетических трансформаций веществ, выделяемых из некультивируемых растений. Широкое применение в качестве биологически активных добавок находят вещества растительного происхождения.

В этом плане перспективным является получение препаратов на основе производных бетулина – пентациклического тритерпеноида группы лупана. Бетулин обладает широким спектром биологической активности: исследования показали его антисептические, противоопухолевые, противовирусные, гепатопротекторные, антималярийные, антибактериальные, противогрибковые, гиполипидемические, антиоксидантные свойства. В связи с этим, большое значение имеет изучение данного соединения для дальнейших его модификаций.

Целенаправленная трансформация природных биологически активных веществ приводит к появлению совершенно новых соединений, обладающие широким спектром действия и представляющие большой интерес для химико-фармацевтической промышленности. В данной работе предметами исследования являются тритерпеноиды лупанового ряда – бетулин и его производные. Биологическая активность природных тритерпеноидов ставят их в ряд значимых природных источников для использования в качестве различных продуктов трансформации, что в свою очередь, делает актуальным разработку лекарственных препаратов на его основе.

Целью бакалаврской работы является химическая модификация бетулина и его производных действием арилиодозокарбоксилатов – соединений поливалентного йода.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

- 1 Выделить, очистить тритерпеноид лупанового ряда и идентифицировать структуру бетулина на основании данных ИК-спектрометрии, ПМР-спектроскопии, ГХМС и сравнением $T_{пл}$ с литературными данными.
- 2 Синтезировать, выделить и очистить производное бетулина – диацетат бетулина, идентифицировать его структуру с помощью методов ИК-спектрометрии, ПМР-спектроскопии, ГХМС.
- 3 Получить и идентифицировать с помощью ФХМА представителей соединений поливалентного йода.
- 4 Исследовать реакции бетулина и его производных с АИК в различных средах.
- 5 Установить структуры соединений, полученных в результате взаимодействия бетулина и его производных с АИК.

Научная новизна

На сегодняшний день известны множество публикаций, в которых изложены подробные описания химической трансформации бетулина и его производных, тем не менее, преобразования бетулина с ФИА и ФИТФА не были детально изучены, вследствие чего, продукты окисления, полученные в данной работе, несомненно представляют научный интерес. Впервые нами была проведена химическая трансформация бетулина и его производных с АИК.

Глава 1. Литературный обзор

1.1 Тритерпеноиды коры березы

Кора березы была предметом уважения и восхищения на протяжении всей истории человечества [1-3], а также предметом исследования в науке и промышленности в современном мире [4-12].

Кора берёзы содержит в себе две разные части – внешнюю и внутреннюю. Наиболее богата экстрактивными веществами внешняя часть коры. Бетулин **1** (3 β ,28-дигидрокси-20(29)-лупен или луп-20(29)-ен-3 β ,28-диол) (рис 1.1.1) – основной компонент всех экстрактов, вызывающий белый цвет коры [13].

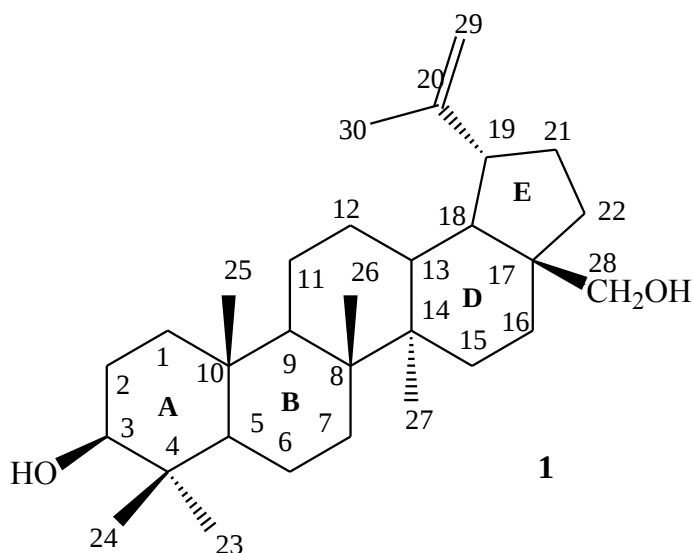


Рис. 1.1.1. Структурная формула бетулина

Внешняя часть коры содержит этот вид тритерпеноида в пределах от 10 до 35 % в зависимости от вида берёзы, места и условий её произрастания, возраста дерева и других факторов [14]. Помимо бетулина, в экстрактах коры могут содержаться окисленные производные природного соединения: бетулиновый альдегид **2**, бетулоновый альдегид **3**, бетулиновая кислота **4**, метиловый эфир бетулиновой кислоты **5**, бетулоновая кислота **6** (рис1.1.2) [11].

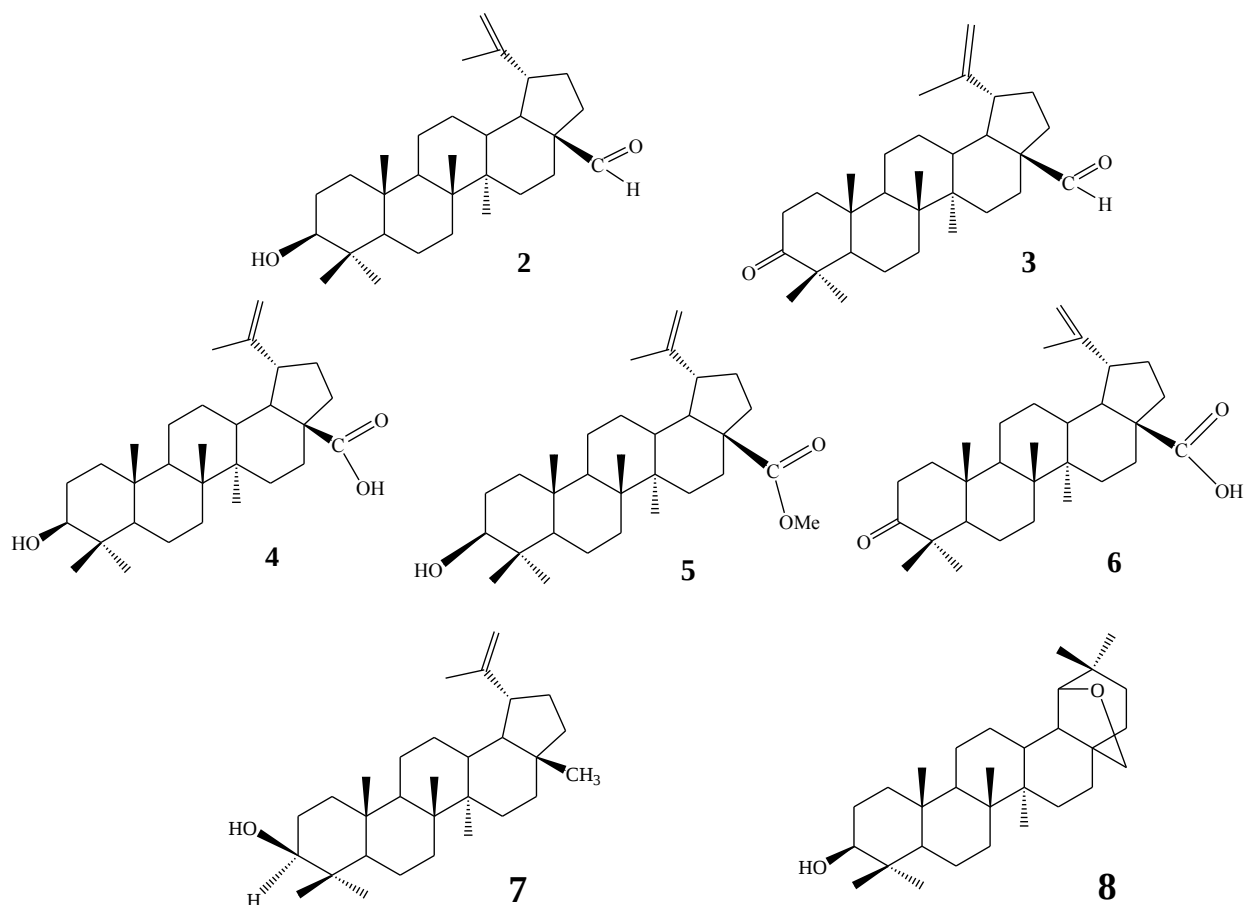


Рис. 1.1.2. Структурные формулы тритерпеноидов, содержащихся в коре березы

Постоянным спутником бетулина в коре березы является лупеол **7**. В работе [15] отмечено высокое содержание лупеола, близкое к массе бетулина. Лупеол – тритерпеноид, который впервые выделили из побегов кормового растения люпина. [16].

Наравне с производными лупана, кора березы также содержит тритерпены ряда урсана и олеанана. В некоторых березах, как например в чернокорой березе (*Betula dahurica* Pall.), преимущественно преобладают олеановая кислота и ее производные [17]. Также следует отметить, что в коре березы в незначительных количествах содержится продукт перегруппировки бетулина – аллобетулин **8**, который легко можно синтетически получить при действии кислотных агентов на бетулин [18].

1.2 Методы выделения бетулина и ДАБ

Основным источником выделения бетулина является кора березы. Впервые в 1788г Ловицом было обнаружено, что при нагревании коры происходит сублимация. В 1831г. известный химик Мэзон дал название «бетулин» и в дальнейшем предложил выделять бетулин экстракцией. Экстракцию бересты проводили различными растворителями (диэтиловым эфиром, метил-трет-бутиловым эфиром, толуолом и т.д), после чего полученный экстракт обрабатывали 20%-ным раствором щелочи. При экстракции уайт-спиритом выход сухих остатков и массовая доля в них бетулина при обработке щелочью составляет 14,3% от веса а.с.б. с долей бетулина 88-95% [19]; метил-трет-бутиловым эфиром – 20% от веса а.с.б. [20-21]; диэтиловым эфиром – 11% от веса а.с.б. [22-24]; толуолом – 8,3% от веса а.б.с. [25-26].

Для интенсификации процессов переработки растительного сырья используют различные способы активации, которые облегчают экстракцию и увеличивают выход продуктов. Механический способ активации повышает степень извлечения сырья без изменения химического состава. Вследствие чего возрастает поверхность контакта сырья с растворителем [27-28]. С целью увеличения выхода бетулина из бересты используются различные методы активации коры березы: активация в условиях неизобарного парокрекинга, ультразвуковая экстракция измельченной бересты, ударно-акустическая активация [29-34].

На данный момент, все доступные методы получения бетулина являются трудоемкими и требуют больших затрат на очистку полученного продукта от примесей, поэтому разрабатываются различные эффективные способы получения чистого вещества для применения их медицине. На сегодняшний день появились много работ, посвященные методам получения и способам очистки бетулина [35-39]. Запатентованы несколько способов выделения бетулина с использованием как неполярных углеводородов уайт-спирита [19], гексана [40], толуола [41], смеси

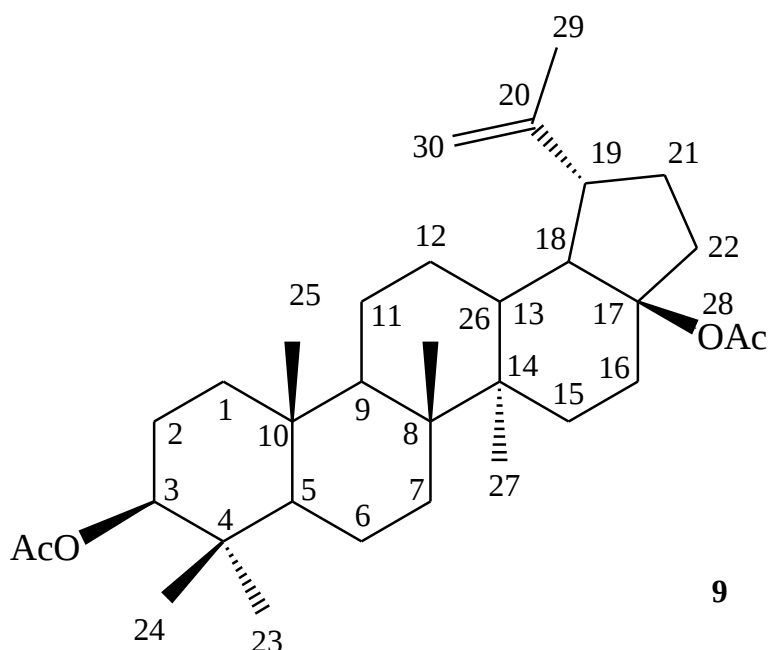
неполярных растворителей, например смесь толуола с петролейным эфиром [42], так и полярных растворителей – этанола и других спиртов [43]. Недостатком экстракционных методов получения бетулина является то, что помимо бетулина и различных тритерпеноидов, из бересты попутно извлекаются и другие классы соединений. Увеличивая температуру кипения и полярности растворителя, увеличивается общий выход экстракта и доля бетулина в экстракте снижается [44]. В результате для достижения 96-98% чистоты бетулина требуется многократная (не менее 3х раз) перекристаллизация экстракта, что значительно снижает выход и усложняет весь процесс получения бетулина.

Известные способы получения бетулина можно разделить на две основные группы. Одна из них основана на экстракции внешнего слоя коры различными растворителями и выделении из полученных экстрактов бетулина.

Ко второму способу получения бетулина относится щелочной гидролиз бересты и последующая экстракция спиртом [45]. Максимальный выход бетулина достигается только при исчерпывающем щелочном гидролизе измельченной бересты (1-3мм), протекающий в достаточно жестких условиях: продолжительность гидролиза до 6-8 ч и концентрация щелочи 20-25% и [31, 35].

Недостатками всех методов экстракционного извлечения БАВ из древесного сырья является многостадийность, продолжительность процесса выделения, необходимость применения легковоспламеняемых и токсичных реагентов и высокая стоимость [31, 46-49].

Диацетат бетулина **9** (3 β ,28-диацетокси-луп-20(29)-ен) – сложный эфир уксусной кислоты и бетулина. ДАБ (C₃₄H₅₄O₄) (рис.1.4.3) – после перекристаллизации представляет собой белые игольчатые кристаллы. Кристаллическая и молекулярная структура ДАБ впервые изучена в работе [50], более детальное исследование проведено авторами [51]



9

Рис. 1.2.3. Структурная формула ДАБ

Температура плавления ДАБ, приводимая в литературе, равна 222 С [52]. Диацетат бетулина растворим в этилацетате, ацетоне, хлороформе, бензоле, пиридине, тетрагидрофуране, слабо растворим в этаноле и совсем нерастворим в воде.

Один из способов получения диацетата бетулина – это ацетилирование бетулина уксусным ангидридом. По этому способу к бетулину добавляют уксусный ангидрид и нагревают до полного растворения. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . После перекристаллизации из изопропилового спирта получают диацетат бетулина в виде белых игольчатых кристаллов [53].

Известен метод выделения ДАБ, позволяющий вести процесс ацетилирования в присутствии катализатора при нагревании смесью уксусной кислоты и ацетатов спиртов C_1-C_4 с одновременным избирательным удалением воды из реакционной смеси [54]. Для катализирования процесса ацелирования используют один из кислотных катализаторов – пара-толуолсульфокислоту. В качестве ацетатов спиртов используют метилацетат, этилацетат, пропилацетат, изопропилацетат, бутилацетат, изобутилацетат и вторичный бутилацетат.

В ИХХТ СО РАН разработан способ синтеза диацетата бетулина из коры березы, позволяющий совместить стадии экстракции бетулина и его ацетилирования [55].

1.3 Химические превращения бетулина и его производных

Синтетические трансформации природных соединений, стали основой активно развивающегося научного направления тонкого органического синтеза и медицинской химии для разработки биологически активных веществ. Соединениями, сочетающими доступность с ценной биологической активностью, богат класс тритерпеноидов, при этом в большей степени приоритетным является такое вещество, как бетулин.

Бетулин **1** (см. рис.1.1.1.) в своей структуре содержит три функциональные группы, по которым возможны химические преобразования: гидроксигруппы в 3-и 28-положениях и изопропенильную группу в 29 положении.

Бетулин способен вступать в реакции, характерные для спиртов (этерификации, окисление) и реакции с участием изопропенильной группы (изомеризации, восстановления, окисления).

И.В. Бурловой экспериментально доказано, что окисление бетулина системой $K_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$ в водно-ацетоновой среде приводит к единственному продукту окисления – к бетулоновой кислоте **6** (Схема 1.3.1) [56].

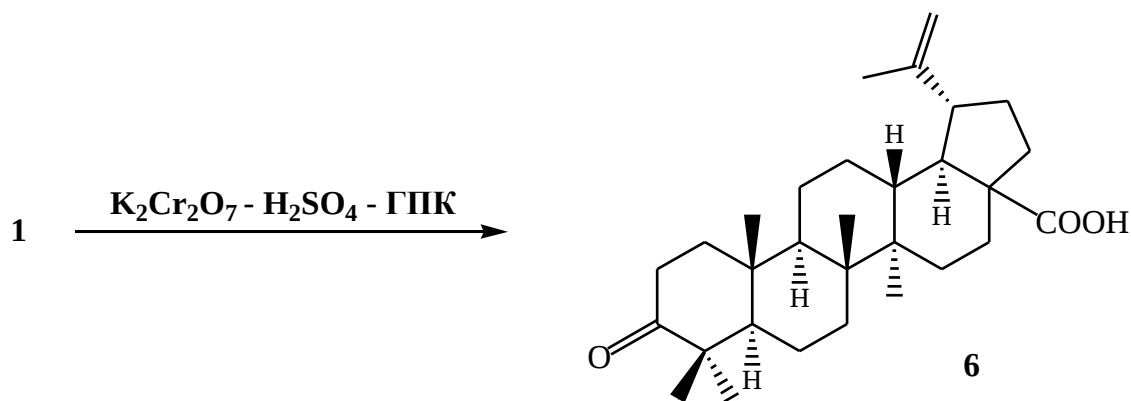


Схема 1.3.1. Окисление бетулина системой $K_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$ в водно-ацетоновой среде

В работе Денисенко представлена реакция окисления бетулина **1** каталитическим количеством RuO_4 , который регенерировался *in situ* из $\text{RuO}_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$ под действием NaIO_4 , в двухфазной системе растворителей $\text{EtOAc-H}_2\text{O}$ привело к образованию 3 β -гидрокси-20-оксо-норлупан-28-овой кислоты (схема 1.3.2) [57].

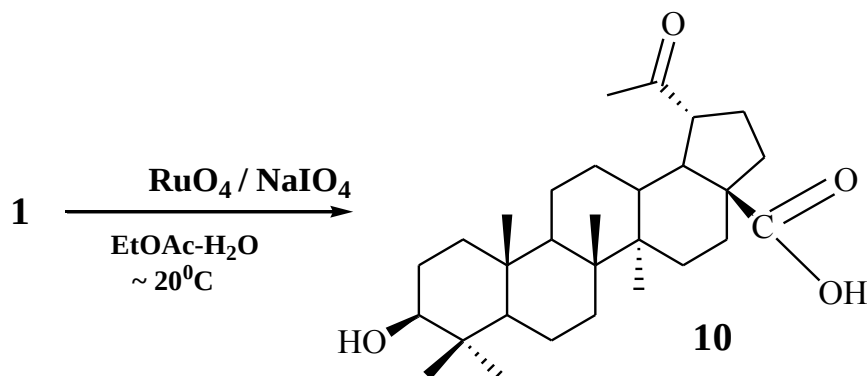


Схема 1.3.2. Окисление бетулина **1** тетраоксидом рутения

В работе [58] установлено, что окисление диацетата бетулина с использованием наноструктурированного катализатора, приводит к образованию 20,29-эпоксида диацетата бетулина с выходом 82 %. (Схема 1.3.3).

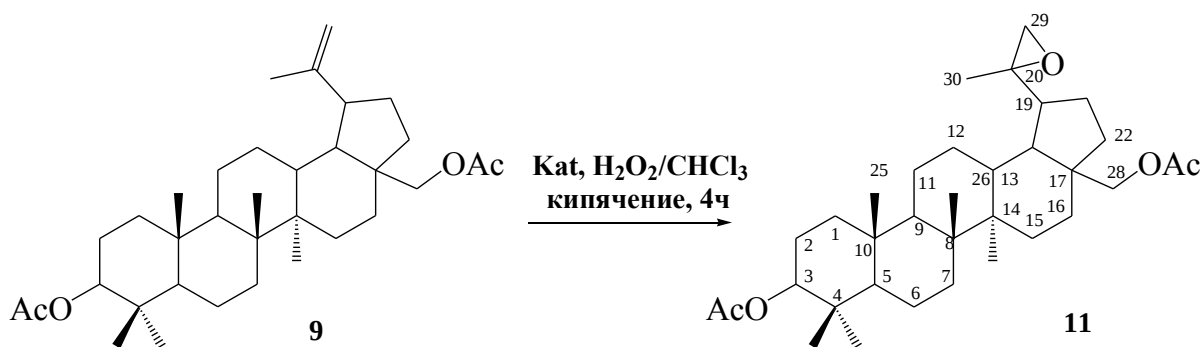


Схема 1.3.3. Каталитическое окисление ДАБ с использованием металлокомплексного гомогенного катализатора

Существуют различные варианты этерификации бетулина **1** с образованием эфиров 12-15 в зависимости от условий проведения реакции (схема 1.3.4, таблица 1.3.1).

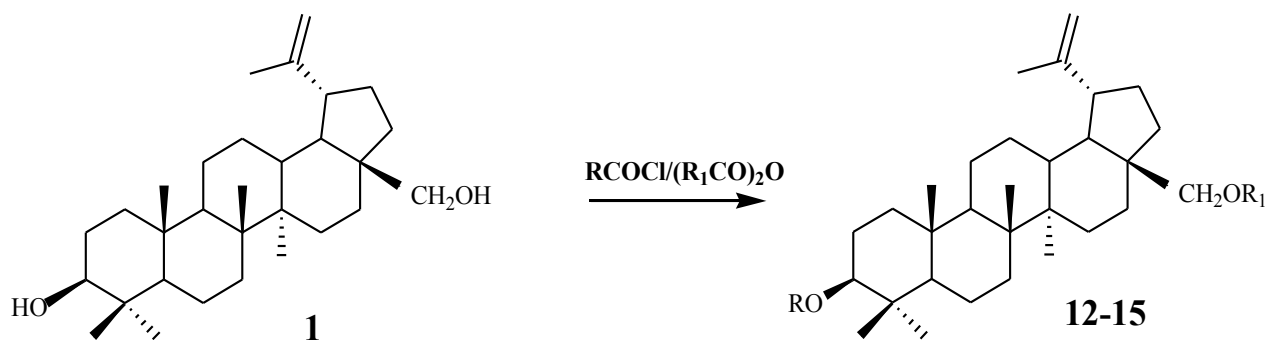
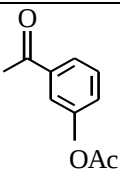
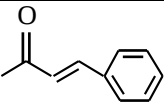
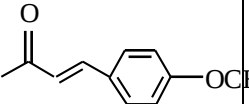


Схема 1.3.4. Реакции этерификации бетулина

Таблица 1.3.1. Данные реакции этерификации бетулина

№ соедине-ния	R	R1	Условия реакции	Выход, %	Ссылка
12	H	Ac	Ac ₂ O, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0÷200C, 22 ч	69	59
			Ac ₂ O, DMAP, пиридин, CH ₂ Cl ₂ , ~250C, 18 ч	60	60
			Ac ₂ O, имидазол, CHCl ₃ , кип, 1 ч	82	61
13	H		Хлорангидрид кислоты, Py, Bu ₃ N, 0÷200C, 4 ч	64	62

14	H		Хлорангидрид кислоты, Py, Bu ₃ N, 0÷250С, 4 ч	61	62
15	H		Хлорангидрид кислоты, Py, Bu ₃ N, 0÷250С, 4 ч	58	62

Наиболее простой и эффективный способ для придания растворимости бетулину и его производных, является их сульфатирование с получением соответствующих сульфатов [63]. Известные методы сульфатирования тритерпеноидов основаны на использовании серной кислоты и серного альдегида [64]. Сульфатирование бетулиновой кислоты, полученной известным способом из бетулина, осуществляли комплексом SO₃-диоксан в 1,4-диоксане или SO₃-диметилформамид в N,N-диметилформамиде. Синтез бетулиновой кислоты проводили путем окисления бетулина хромовым ангидридом в уксусной кислоте до бетулиновой, с последующим восстановлением бетулиновой кислоты боргидридом натрия в тетрагидрофуране. Экспериментально доказано, что обработка бетулиновой кислоты комплексами SO₃-диоксан в 1,4 - диоксане или SO₃ - диметилформамид в N,N - диметилформамиде при температуре 30-50 °С в течение 3-4 часов приводит к образованию 3-сульфата бетулиновой кислоты **16** с выходом 95-97 % (Схема 1.3.5).

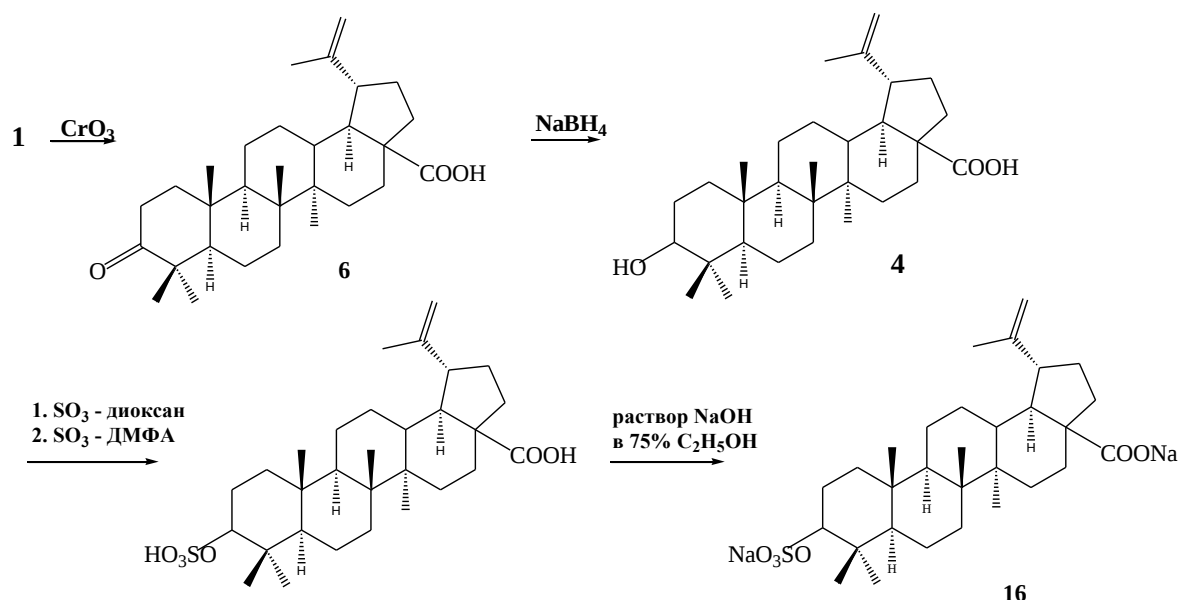


Схема 1.3.5. Сульфатирование бетулиновой кислоты

Предложены различные варианты этерификации бетулина **1**, бетулиновой кислоты **4** и их производных [65–76]. Так, в работе [62], рассмотрены способы получения с высокими выходами моно- и диэфиров бетулина с фталевой, никотиновой, янтарной, О-ацетилсалициловой, коричной и п-метоксикоричной кислотами, а также с кислотами пиретроидного ряда [75]. В работах [72, 73, 77] описаны способы синтеза моно-, ди-, и триацилатов бетулина, 30-гидроксиизобетулина, 3-кетобетулина, 2,3-дегидробетулина, 30-гидроксибетулина и дигидробетулиновой кислоты с использованием производных янтарной и глутаровой кислот, а также камфоловой кислоты, обладающих противовирусной и противоопухолевой активностью.

Ацилаты 2,2-диметил-янтарной кислоты оказались весьма перспективными анти-ВИЧ-агентами, что стимулировало разработку методов получения индивидуальных соединений [72].

В работах [71, 62, 77] описаны эфиры аллобетулина, бетулиновой и 2-галоидбетулиновых кислот и их фармакологическая активность. Известны способы получения 3-О-ацилатов $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ -алкиловых эфиров бетулиновой кислоты с 2,2-диметил-янтарной, 3,3-диметилглутаровой и 3-оксапентандикарбоновой кислотами, также описаны их свойства [74, 78].

Разрабатываются новые пути синтеза амидов и пептидов бетулиновой кислоты и ее производных, обладающих анти-ВИЧ активностью [79, 80]. Однако, способы получения производных бетулина и бетулиновой кислоты с противоопухолевой и анти-ВИЧ активностью достаточно сложны.

1.4 Фармакологическая активность бетулина и его производных

Бетулин и его производные обладают широким спектром биологической активности, поэтому представляют интерес для фармацевтической промышленности. Экстракты коры березы, основным компонентом которых является бетулин, обладают ранозаживляющей, противовоспалительной, желчегонной, гепатопротекторной активностью [81-82].

Бетулин активен для подавления развития вирусов герпеса [83-85]. Найдена туберкулостатическая активность бетулина, проявляющаяся в ингибировании развития микобактерий. Бетулин был классифицирован как активный анти-ВИЧ-агент [73, 86].

Бетулин и бетулиновая кислота представляют интерес для медицины в качестве основы для разработки новых противовирусных агентов. Бетулин и его производные активны в отношении вируса гриппа типа А [78, 87].

Гепатопротекторная активность производных бетулина выше, чем самого бетулина [64,67,88,89]. Бетулиновая кислота обладает противовоспалительной активностью, а бетулоновая – противоязвенной [90-91]. Производные бетулоновой кислоты также проявляют антиоксидантные свойства [92].

Диацетат бетулина обладает гипополидемическим и желчегонным действием [14,81]. Кроме того, диацетат бетулина служит сырьем для многих органических синтезов, таких как получение бетулиновой кислоты, серопроизводных бетулина, синтез аминопроизводных диацетата бетулина и других [51].

Сравнительная оценка гипохолестеринемической активности тритерпеноидов у животных с «твиновой» моделью гиперлипидемии показала, что наибольшая активность присуща бетулину и его диацетату в дозах 75 и 150 мг/кг, и что их активность превосходит таковую официальных противоатеросклеротических препаратов цетамифена и полиспонина, вводимых в максимальных терапевтических дозах [13].

Исследование антиоксидантных свойств диацетата бетулина на белых крысах показало, что систематическое введение диацетата при физической нагрузке приводит к понижению интенсивности процесса перекисного окисления липидов в организме белых крыс. Под влиянием этого процесса в исследованных образцах тканей опытной группы крыс по сравнению со стрессовой существенно уменьшается уровень малонового диальдегида, повышается активность антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы. Наблюдаемый эффект объясняется антирадикальной активностью диацетата бетулина, что подтверждает его антиоксидантные свойства [51].

В настоящее время на основе бетулина и его производных разрабатываются новые биологически активные пищевые добавки и новые препараты. Существующие методы получения и очистки бетулина и его производных являются достаточно трудоемкими и энергетически затратными [47], что существенно повышает их стоимость и ограничивает области применения в качестве биологически активного вещества [93].

Наружная часть бересты издавна использовалась для получения берестового дегтя, который применяется в фармакологии и ветеринарии, как антисептик и противочесоточное средство. Береста в народной медицине сама по себе также использовалась в качестве антисептика при лечении гнойных ран и различных кожных заболеваний. Ученый Велер отметил, что бетулин обладает антисептическими свойствами, который в дальнейшем могли использовать для стерилизации пластырей и бинтов. [94].

Цитотоксическая активность производных бетулина исследована по отношению к различным раковым клеткам. Наиболее выраженной противоопухолевой активностью обладает бетулиновая кислота, являющаяся селективным ингибитором роста клеток меланомы человека, ингибитором роста раковых клеток [14,95,96], так же может подавлять вирус ВИЧ-инфекции.

Постоянным спутником бетулина является лупеол (10% от бетулина). Ранее было установлено, что он является активным цитостатиком. Описано сильное ингибирующее действие лупеола в отношении лейкоцитарной эластазы человека. Показано также, что лупеол обладает свойствами супрессора роста клеток человеческой лейкемии [81].

Ценность тритерпеноидов лупанового ряда заключается и в их доступности в природе, что выгодно для внедрения в фармацевтическую промышленность. Бетулин и его производные открывают широкие возможности для их применения в медицине, парфюмерно-косметической, пищевой, фармацевтической и других отраслях промышленности.

Глава 2. Экспериментальная часть

Данный раздел содержит описание проведенных исследований.

2.1 Методика извлечения бетулина из коры березы

Бетулин получали из бересты, предварительно измельченной в водной щелочи и экстрагировали этиловым спиртом.

В колбу, снабженную обратным холодильником, помещали 10 г бересты и 300 мл этилового спирта и раствор щелочи, приготовленный растворением 18 г гидроксида калия в 70 мл воды. После кипячения в течение 4ч, реакционную массу отфильтровывали от бересты и получившийся фильтрат оставляли на ночь для кристаллизации бетулина в холодном месте при температуре +5° С. На следующий день осадок отфильтровывали, неоднократно промывая водой до нейтральной реакции промывной воды. Полученный бетулин выгружали на чашку Петри и оставляли сушиться в сушильном шкафу при 100-105°С. Масса не очищенного бетулина – 1.6293 г, что в пересчете на сухую бересту составляет 16,3%.

2.1.1 Способ очистки тритерпеноида лупанового ряда (бетулина)

Очистку природного тритерпеноида (бетулина) проводили фильтрованием его ацетонового раствора через слой Al_2O_3 .

На предварительно смоченную ацетоном и набухшую окись алюминия «садили» ацетоновый раствор бетулина и промывали окись алюминия ацетоном, собирая фракции. Контроль фракций проводили методом ТСХ, с использованием элюирующей системы этилацетат : гексан = 1 : 4, детектирование пятен осуществляли модифицированным реактивом Эрлиха (п-диметиламино-бензальдегид : H_2SO_4 : CH_3COOH = 1г: 2мл: 100мл). Фракции объединяли, растворитель отгоняли на водяной бане до полного прекращения отгонов ацетона. Остаток растворяли в этаноле и охлаждали в холодном месте при температуре +5° С. На следующий день

фильтровали, сушили, получили белое кристаллическое вещество (Рис. 2.2.4).



Рис.2.2.4. Внешний вид бетулина

2.1.2 Анализ бетулина физико-химическими методами

Основной объект исследования – бетулин, был получен лабораторным методом, поэтому для достоверности его структуры с целью дальнейших экспериментальных работ потребовалось установить его подлинность.

Идентификацию бетулина проводили следующими методами контроля:

- 1 Температуру плавления определяли с помощью прибора для автоматического определения точки плавления Melting Point System MP50 Mettler Toledo (рисунок 2.2.5).

Нами была зафиксирована $T_{пл}$ бетулина – 255-262°C



Рис. 2.2.5. Внешний вид прибора для определения точки плавления Melting Point System MP50 Mettler Toledo.

2 Регистрацию ИК-спектров бетулина проводили на спектрометре фирмы Agilent Technologies марка Cary 600 Series FTIR Spectrometr (рисунок 2.2.6) и на приставке НПВО (рис. 2.2.7). Измерение проводили в диапазоне от 3600 до 400 см^{-1} (приложение А).



Рис.2.2.6. Спектрометр Agilent Technologies Cary 600 Series FTIR Spectrometr



Рис.2.2.7. Приставка НПВО

В ИК-спектре бетулина наблюдается полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям спиртовым гидроксильным группам 3226–3509 см^{-1} . Валентные колебания С-Н группы проявляется при 2936 см^{-1} (=C-H), 1010 см^{-1} (C-O), 1642(C=C). (см. Приложение А).

3 Результаты ЯМР ^1H проводили на ЯМР-Фурье-спектрометре AvanceAV 300 фирмы Bruker (Германия) (рис. 2.2.8).



Рис. 2.2.8. Внешний вид ЯМР-Фурье-спектрометра

^1H ЯМР – спектр бетулина (растворитель CDCl_3) содержит следующие химические сдвиги: 4.59с, 4.71с ($2\text{H}, \text{C}^{29}\text{H}_2$), 3.10д, 3.25д ($2\text{H}, \text{C}^{28}\text{H}_2\text{-OH}$), 3.21-3.15м (CH-OH , 1H), 2,35м (1H, C^{19}H), 0.7-2.0м ($6\text{CH}_3, 10\text{CH}_2, 5\text{CH}$) (Приложение Б).

4 Для более детального анализа бетулина был использован метод масс-спектрометрии (МС). Количественный анализ структуры бетулина проводился на масс-спектрометре AutoSpec (ESI, EI) (рисунок 2.2.9).



Рис.2.2.9. Внешний вид масс-спектрометра AutoSpec (ESI, EI)

Основным ионом, совпадающим с его молекулярной массой, является m/z 442. Характер фрагментации исследуемого вещества (m/z 442 (6%), 363 (9%), 245 (14%), 203 (56%), 189 (100%), 147 (45%), 121 (75%), 95 (88%), 79 (68%), 55(66%)) (приложение В), свидетельствует о принадлежности данного соединения к лупановому ряду.

Результаты ГХМС показали, что содержание бетулина в полученном нами образце, составляет 97%.

2.2 Методика получения диацетата бетулина

В качестве сырья использовали верхний слой березы – бересту. Синтез диацетата бетулина проводили в круглодонной трехгорлой колбе, снабженной обратным холодильником и перемешивающим устройством, путем обработки измельченной бересты (частицы размером 4–8 мм) ледяной уксусной кислотой.

В колбу, снабженную обратным холодильником и перемешивающим устройством, помещали 15 г измельченной бересты и 350 мл ледяной уксусной кислоты. Нагревание проводили при температуре 110°C песчаной бани в течение 4 ч. После окончания реакции реакционную массу отфильтровывали от остатков бересты. Фильтрат концентрировали путем отгонки уксусной кислоты. После отгонки остаток выливали в пятикратное количество (200 мл) воды. Выпавший осадок (серо-розового цвета) отфильтровывали, многократно промывали дистиллированной водой и высушивали в сушильном шкафу. Масса не очищенного ДАБ составила 5.5 г. Выход – 31,25%.

2.2.1 Способы очистки диацетата бетулина

1 Способ. Очистка с помощью активированного угля

Перекристаллизацию полученного продукта проводили из этанола с применением активированного угля марки МС.

Высушенную субстанцию диацетата бетулина массой 2.5 г растворяли в 50 мл этанола при нагревании. Затем добавили 2.5 г активированного угля марки МС, суспензию нагревали при перемешивании и далее проводили горячее фильтрование на воронке Бюхнера, фильтрат перелили в стакан и поставили в холодильник. Выпавшие желтые кристаллы фильтровали и сушили при комнатной температуре. Вес полученного ДАБ составил 0,7392г.

Идентификация диацетата бетулина после очистки углем:

1. Температуру плавления определяли с помощью прибора для автоматического определения точки плавления MeltingPointSystemMP50 MettlerToledo (см. рисунок 2.2.5).

Нами была зафиксирована $T_{пл}$ 208,3-213,8°C

ТСХ в системе хлороформ-этанол = 50:1.

Анализируемые растворы нанесли на линию старта с помощью капилляр и поместили пластинку в стеклянную камеру со слоем элюента толщиной около 0,5 см после ее насыщения. Элюент поднимался по пластинке под действием капиллярных сил, пока не достиг линии финиша, после чего пластинку извлекли из контейнера, сушили и обрабатывали специальным проявителем, в составе которого присутствовал п-диметиламинобензальдегид (реактив Эрлиха – п-диметиламино-бензальдегид : H_2SO_4 : CH_3COOH = 1г: 2мл: 1000мл) после чего пластинку нагревали на плитке. При этом, на пластинке проявлялись темные пятна тритерпеноидов (Рисунок 2.2.11).



Расчетная формула R_f :

$$R_f = \frac{l}{L}$$

где L – расстояние, пройденное элюентом от линии старта до линии финиша, в см;

l – расстояние, пройденное веществом, в см

Рис. 2.2.10. Вид ТСХ ДАБ

Сравнили величины R_f бетулина и R_f ДАБ.

R_f бетулина – 0,4;

R_f ДАБ – 0,66

По величинам R_f можно сделать вывод о том, что полученное вещество является производным бетулина, полученного нами ранее (см. гл. 2.1, 2.1.1 и 2.1.2).

2. Регистрацию ИК-спектров ДАБ проводили на спектрометре фирмы Agilent Technologies марка Cary 600 Series FTIR Spectrometer (рисунок 2.2.6) на приставке НПВО (рисунок 2.2.7). Измерение проводили в диапазоне от 3900 до 400 см^{-1} (приложение Г).

В ИК-спектре ДАБ наблюдается полоса поглощения, соответствующая валентным колебаниям С-Н группы 2946,2869 см^{-1} , 3066 (C=C), 2946,2869 (C-H), 1731 (C=O), 1457, 1367 (C-C), 1242 (C-O-C) см^{-1} .

3. Результаты ЯМР ^1H проводили на ЯМР-Фурье-спектрометре AvanceAV 300 фирмы Bruker (Германия) (рисунок 2.2.8)

^1H ЯМР- спектр ДАБ (растворитель CDCl_3) содержит следующие химические сдвиги: 4.62с, 4.71с ($\text{C}^{30}\underline{\text{H}}_2$), 4,5м ($\text{C}^3\underline{\text{H}}$), 3.8д, 4.25д ($\text{C}^{28}\underline{\text{H}}_2$), 2,5д ($\text{C}^{19}\underline{\text{H}}$), 0.78-2.0 м($8\text{CH}_3, 10\text{CH}_2, 4\text{CH}$) (Приложение Д).

4 Для более детального анализа ДАБ был использован метод масс-спектрометрии (МС). Количественный анализ структуры ДАБ проводился на масс-спектрометре AutoSpec (ESI, EI) (См. рис.2.2.9).

Основным ионом, совпадающим с его молекулярной массой, является m/z 526. Характер фрагментации исследуемого вещества (m/z 526 (0,94%), 466 (36,79%), 363 (30,19%), 227 (20,75%), 203 (32,08%), 189 (100%), 161 (47,17%), 135 (68,87%), 121 (83,02%), 91 (73,58%), 67 (42,45%), 53 (11,32%)) (приложение Е).

Содержание ДАБ в полученном образце составило 91%.

По ТСХ, температуре плавления ИК- и ПМР спектрам можно сделать вывод о том, что полученное вещество представляет собой диацетат бетулина.

2 Способ: Очистка ДАБ с помощью окиси алюминия

Очистку полученного продукта проводили при пропускании ацетонового раствора ДАБ через слой Al_2O_3 . На предварительно смоченную ацетоном и набухшую окись алюминия «садили» ацетоновый раствор ДАБ и промывали окись алюминия ацетоном, собирая фракции. Контроль фракций проводили методом ТСХ, с использованием элюирующей системы этилацетат : гексан = 1 : 4, детектирование пятен осуществляли модифицированным реактивом Эрлиха (п-диметиламино-бензальдегид : H_2SO_4 : CH_3COOH = 1г: 2мл: 100мл). Фракции объединяли, растворитель отгоняли на водяной бане до полного прекращения отгонов ацетона. Остаток растворяли в этаноле и охлаждали в холодном месте при температуре $+5^\circ\text{C}$. На следующий день фильтровали, сушили, получили белое кристаллическое вещество (Рис. 2.2.12).

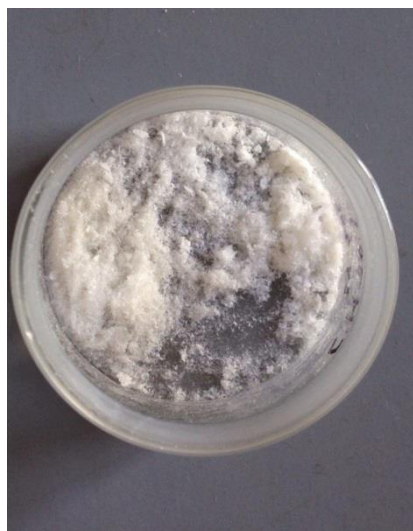


Рис.2.2.11. Внешний вид ДАБ

Масса осадка после очистки составила 0,2360 г. $T_{пл}$ 215–219°C.

Для более детального анализа ДАБ был использован метод масс-спектрометрии (МС). Количественный анализ структуры ДАБ проводился на масс-спектрометре AutoSpec (ESI, EI) (рисунок 2.2.9). Основным ионом, совпадающим с его молекулярной массой, является m/z 526. Характер фрагментации исследуемого вещества (m/z 526 (2%), 466 (36%), 423 (19%), 203 (39%), 189 (100%), 135 (53%), 79 (39%), 55 (29%), 79 (68%)) (приложение Ж).

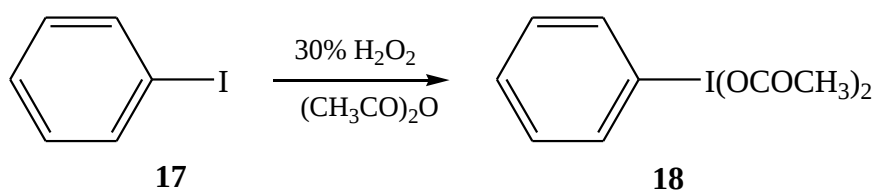
Согласно данным ГХМС содержание ДАБ в пробе составило 95%, поэтому можно сделать вывод о том, что 2-ой способ очистки более предпочтителен.

2.6 Синтез иодозильных реагентов для трансформации бетулина и его производных

Для проведения химической трансформации с бетулином и ДАБ нами были использованы АИК – представители поливалентного иода.

Схема 2.6.6. Методика получения ФИА

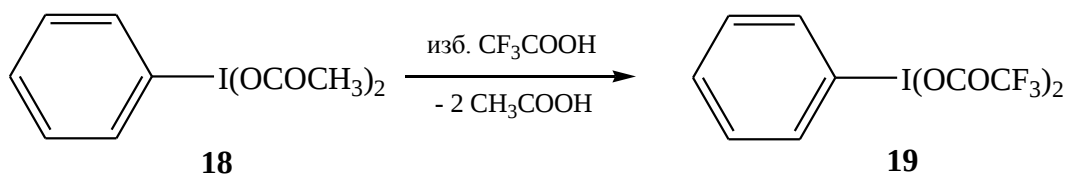
ФИА получали по методике, приведенной [97].



В погруженной в водяную баню колбе, снабженной мешалкой, обратным холодильником и термометром, осторожно смешали 150 мл уксусного ангидрида и 35 мл 30%-ную перекись водорода, довели температуру бани до 40°C и выдерживали реакционную смесь при этой температуре 2,5ч. Затем добавляли 14 мл йодбензола, перемешивали еще 1ч и после этого оставляли на ночь при комнатной температуре. На следующий день реакционную смесь разбавляли двойным объемом воды со льдом, выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Получили белые кристаллы в количестве 13,4781 г. Выход ФИА – 33%. Нами была зафиксирована $T_{пл}$ 163,7–174,5°C. Спектральные характеристики ФИА приведены в Приложении 3.

Схема 2.6.7. Методика получения ФИТФА

ФИТФА получали по методике, приведенной [97].



В колбе Эрленмейера 6.44 г ФИА и 15 мл трифторуксусной кислоты смешивали и растворяли при интенсивном перемешивании магнитной мешалкой и при нагревании до 60°C, затем выдерживали 1 ч при этой температуре и медленно охлаждали до 0–5°C, выпавший обильно белый осадок фильтровали с последующей сушкой на воздухе. Получили продукт массой 6,2315 г. Выход ФИТФА составил 72%. $T_{пл}$ 127,6–217,8°C. Спектральные характеристики ФИТФА приведены в приложении И.

2.4 Химическая трансформация бетулина и ДАБ под действием ФИА

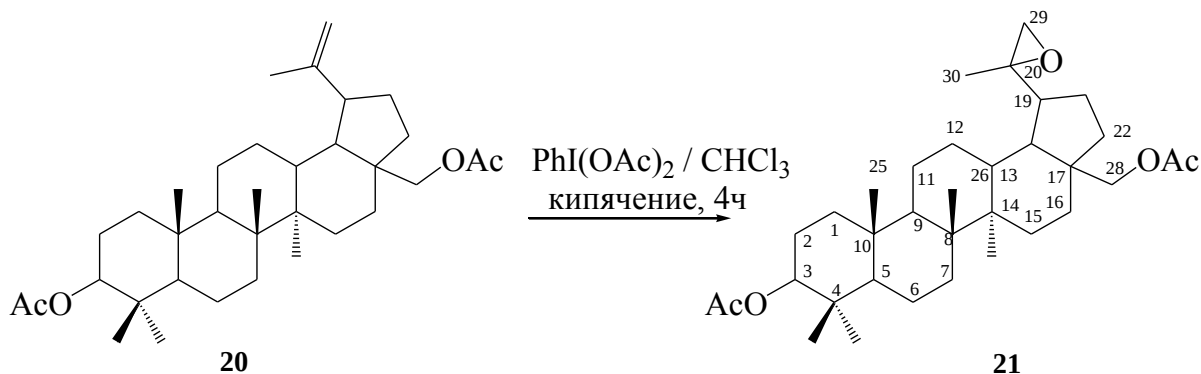
2.4.1 Исследование реакции бетулина с ФИА (1:1).

В таблице 2.4.1.2 представлены условия проведенных синтезов бетулина и с ФИА.

№ п/п	Соотношение загруженных веществ		Время реакции, ч	Растворитель	Температурный режим, °С	Конверсия бетулина
	бетулин	ФИА				
1	1	1	2	ИПС	кипячение	40
2	1	1	3	этанол	кипячение	49
3	1	1	29,5	метанол	кипячение	41
4	1	1	20ч	ацетонитрил	кипячение	9

Выделить продукт окисления бетулина с использованием ФИА в спиртовых средах и ацетонитриле не удалось в связи с низкой конверсией бетулина. Было установлено, что реакции бетулина с ФИА в спиртовых средах имеют не селективный характер и завершаются при наличии исходного бетулина в реакционной массе, что связано с конкурирующими процессами окисления спиртов под действием ФИА.

2.3.3 Окисление диацетата бетулина под действием ФИА(1:1).



В колбу, содержащую 0,5 г (0,95 ммоль) диацетата бетулина и 0,3056 г (0,95 ммоль) ФИА, добавили 10 мл хлороформа. Смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Далее смесь кипятили 4ч, при этом, в реакционной массе зафиксировали отсутствие количеств ФИА. По завершении процесса из реакционной массы удаляли растворители, в т.ч иодбензол и уксусную кислоту. Остаток растворяли в этаноле и осаждали продукт при низких температурах. Перекристаллизацию продукта окисления проводили дважды. Получили продукт с неоптимизированным выходом 43%.

Образование продукта окисления на основе диацетата бетулина установлено с использованием физико-химических методов анализа:

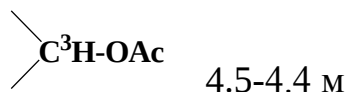
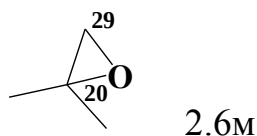
ТСХ, ИК-спектроскопии, ПМР-спектроскопии, ГХМС.

1. Температуру плавления определяли с помощью прибора для автоматического определения точки плавления Melting Point System MP50 Mettler Toledo (рисунок 2.2.5).

$T_{пл}$ эпоксида диацетата бетулина 178–180° С

2. Результаты ЯМР 1H проводили на ЯМР-Фурье-спектрометре AvanceAV 300 фирмы Bruker (Германия) (рисунок 2.2.8).

1H ЯМР- спектр эпоксида ДАБ (растворитель $CDCl_3$) содержит следующие химические сдвиги: 2.4м ($C^{19}H$), 4.2д, 3.7д ($C^{28}H_2-OAc$),



В спектре ЯМР 1H продукта реакции отсутствуют сигналы протонов при двойной связи (4,62 и 4,71 м.д. в спектре исходного диацетата бетулина). Таким образом, на основании полученных данных в спектре ЯМР 1H продукта реакции можно сделать заключение о том, что в исследованных

условиях реакция окисления диацетата бетулина проходит по пути эпексидирования терминальной двойной связи.

3. Для более детального анализа эпексида диацетата бетулина был использован метод масс-спектрометрии (МС). Количественный анализ структуры эпексида диацетата бетулина проводился на масс-спектрометре AutoSpec (ESI, EI) (рисунок 2.2.9).

Основным ионом, совпадающим с его молекулярной массой, является m/z 542. Характер фрагментации исследуемого вещества (m/z $[M^+]$ 541.4 (4%), 400.3 (20%), 276.1 (15%), 221.1 (35%), 204.1 (16%), 189.1 (100%), 161.0 (63%), 135.1 (81%), 105.0 (89%), 81.0 (98%), 55.0 (67%) (Приложение К).

Получение продукта окисления ДАБ с использованием реагента поливалентного иода является более ресурсоэффективным и менее затратным методом по сравнению с известным методом [58], предполагающего применение наноструктурированного катализатора (см. гл. 1.3).

3. Результаты и обсуждение

В ходе описания литературного обзора по тематике бакалаврской работы мы показали, что на основе бетулина и его производных, получено большое количество биологически активных соединений с самыми различными свойствами.

Одним из преимуществ исследования бетулина и его производных для выявления БАС является их доступность. Кроме того, реакции окисления бетулина и его производных с представителями поливалентного иода не изучены. Учитывая вышесказанное, главной целью нашей работы было исследование реакций бетулина и его производных с арилиодозокарбоксилатами – представителями поливалентного иода.

Первоначально, получив объекты исследования, мы провели идентификацию химической структуры бетулина и его производных с помощью методов ИК-, ПМР- масс-, спектроскопии и температуры плавления. Данные анализов были направлены на установление подлинности структур полученных соединений. Методы контроля показали хорошее качество синтезированных веществ. Сопоставление полученных нами данных с литературными сведениями показало их полное соответствие.

На следующем этапе нашей работы мы получили реагенты, представители поливалентного иода – ФИА и ФИТФА, для окислительных превращений бетулина и его производных.

Далее мы изучили взаимодействие бетулина и его производных с представителями поливалентного иода в ряде растворителей. Однако, в связи низкой селективности и наличия конкурирующих реакций, нам не удалось выделить продукт окисления бетулина. При окислении диацетата бетулина с фенилиодозоацетатом нами был получен продукт окисления – эпоксид диацетата бетулина (см. главу 2.3.3).

Сравнивая физико-химические свойства эпоксида диацетата бетулина, полученного по известному методу [58], со свойствами эпоксида ДАБ,

синтезированного с использованием ФИА, мы установили идентичность этих веществ. Реакция окисления ДАБ по нашему методу завершается образованием эпоксида диацетата бетулина с выходом 43%.

Резюмируя проведенные исследования, необходимо отметить, что химическая трансформация бетулина и его производных с арилиодокарбоксилатами приводит к образованию продуктов окисления с сохранением лупаного остова – потенциальных носителей биологической активности.

4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Основным объектом научно - исследовательской работы является бетулин (пентациклический тритерпеноид ряда лупана), который пользуется большой популярностью по всей стране не только за счет своей доступности и натуральными свойствами, но прежде всего биологической активностью, которые широко применяются в медицине.

Бетулин получают из коры березы, таким образом, в этом случае можно выделить безотходное производство в получении чистой древесины с удалением внешнего защитного слоя растительности, что является ресурсоэффективно к промышленности и ресурсосберегательно к окружающей среде.

Бетулин по биологической активности очень богат своим разнообразием, в связи с этим в 20 веке по всей стране прошел «бетулиновый бум», который характеризовал вещество как лекарь против всех болезней, в том числе таких неизлечимых заболеваний, как СПИД и ВИЧ инфекции, гепатит С. Бетулин обладает антисептическими, противоопухолевыми, противовирусными (вирус герпеса и Эпштейн - Барра), противовоспалительными, иммуномодулирующими, антималярийными, антибактериальными, противогрибковыми, гиполипидемическими, антиоксидантными и другими ценными свойствами. Таким образом, бетулин обладает широким спектром фармакологических свойств, что делает их ценными и перспективными веществами для лечения и профилактики ряда заболеваний.

Кроме того, необходимо отметить, что на основе бетулина и его производных разрабатываются новые биологически активные пищевые добавки и новые препараты, которые делают его ценным и востребованным на рынке.

По данным экспортеров, стоимость 1 кг неочищенного бетулина составляет \$3,000 – 4,000. Бетулин со степенью очистки 90% стоит до

\$30,000 за 1 кг. Бетулиновая кислота такой же степени очистки - 90,000 – 110,000 \$ USA за один килограмм [98].

Необходимо понимать, что коммерческая привлекательность научного исследования по теме «Химическая модификация бетулина и его производных действием арилиодозокарбоксилатов для нужд медицины» определяется по нескольким пунктам:

1. Экологичность, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.
2. Ценовая политика.
3. Востребованность на рынке самого продукта и новых препаратов на основе бетулина.
4. Рассмотрение бетулина и его производных, как дальнейший глобальный проект против неизлечимых заболеваний.

4.1 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных сторон по отношению к научно-исследовательской работе можно рассматривать неоднозначно, так как в данных экспериментах проводилась лишь химическая трансформация и не раскрыта тематика биологических действий даже при доклинических исследованиях. Однако можно выделить конкурентов, которые проводят различные модификации и преобразования, касаясь главного объекта исследования – бетулин, а так же препаратов на основе этого вещества. Так как бетулин обладает огромной широтой биологической активности, то и здесь произойдет разделение их на группы по определенным фармакологическим эффектам.

Детальный анализ конкуренции биоаналогов можно провести среди производств, которые, непосредственно, работают в направлении разработок препаратов биологического и медицинского назначения на основе бетулина.

Рассмотрим следующие препараты конкурентов на основе бетулина: Бетулагепатит – препарат для лечения гепатита С и его профилактики,

Бевиримат -анти-ВИЧ препарат нового механизма действия, Бетулин-биодобавка.

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения проведем с помощью оценочной карты (таблица 4.1.3) .

Таблица.4.1.3. Оценочная карта сравнения конкурентных разработок

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы	Конкурентоспособность		
		Б1	К1	К2	К3
1	2	3	6	7	8
Критерии оценки эффективности					
1. Безопасность	0.1	2	3	3	3
2. Финансирование научной разработки	0.1	2	4	4	4
3. Побочные эффекты	0.2	2	4	4	5
4. Конкурентность разработки	0.2	5	5	5	4
5. Срок выхода на рынок	0.1	2	4	4	4
6. Стоимость сырья	0.1	5	5	5	5
7. Стоимость препарата	0.2	4	4	4	4
Итого	1	22	29	29	29

В качестве своих образцов взяты: производные продукты с бетулином(Б1).

Образцы конкурентов, существующие на данный промежуток времени: бетулагепатит (К1),бевиримат (К2), бетулин (К3).

Позиции разработки и конкурента оцениваются по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять 1.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot \text{Б}_i,$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_i – вес показателя (в долях единицы);

Б_i – балл i -го показателя.

Так как исследовательская работа находится на начальном этапе своего развития, то в принципе сложно судить о параметрах эффективности данных разработок, однако, многие показатели, такие как конкурентная графа является актуальной для дальнейшего их исследования и выхода совершенно нового продукта на рынок.

4.1.1 Оценка готовности проекта к коммерциализации

Для любого проекта, исследовательской работы важна его реализация и постоянное продвижение на новый этап, поэтому необходимостью является просчитывать заранее все составляющие части, в том числе степень проработанности проекта с позиции коммерциализации (таблица 4.1.1.4) (Приложение М).

Степень проработанности научного проекта оценивалась по пятибалльной шкале, со следующими значениями:

- 1 балл – не проработанность проекта,
- 2 балла – слабую проработанность,
- 3 балла – выполнено, но в качестве не уверен,
- 4 балла – выполнено качественно,
- 5 баллов – имеется положительное заключение независимого эксперта

Уровень имеющихся знаний у разработчика оценивался следующим образом:

- 1 – не знаком или мало знаю,
- 2 – в объеме теоретических знаний,
- 3 – знаю теорию и практические примеры применения,
- 4 – знаю теорию и самостоятельно выполняю,
- 5 – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется по формуле:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i ,$$

где $B_{\text{сум}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению;

B_i – балл по i -му показателю.

Значение $B_{\text{сум}}$ позволяет говорить о мере готовности научной разработки и ее разработчика к коммерциализации. Так, если значение $B_{\text{сум}}$ получилось от 75 до 60, то такая разработка считается перспективной, а знания разработчика достаточными для успешной ее коммерциализации.

Вывод данная разработка является перспективной. На данном этапе после проведенных химических трансформаций и биотрансформаций проект подготавливается к следующей стадии биологических исследований.

4.1.2 SWOT-анализ

SWOT – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта. Итоговая матрица представлена в таблице 4.1.2.5 (Приложение М).

На основе SWOT-анализа были показаны проблемы и возможности данной технологии. Для данного проекта, как и для любой продукции характерен баланс сильных сторон и возможностей (экологичность, обширная база дешёвого сырья и т.д.) а так же слабых сторон и угроз (высокие капитальные затраты, низкий спрос и др.), то есть разрабатываемая технология находится в достаточно стабильных условиях. Для получения дополнительных конкурентных преимуществ необходимо дальнейшее совершенствование технологии до тех пор, пока

рыночная цена получаемых продуктов не будет конкурировать с ценами на продукты, полученные из бересты.

4.2 Планирование научно-исследовательской работы

4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа, в состав которой могут входить научные сотрудники и преподаватели, инженеры, техники и лаборанты, численность групп может варьироваться. По каждому виду запланированных работ устанавливается соответствующая должность исполнителей.

В данном разделе необходимо составить перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования, провести распределение исполнителей по видам работ (Таблица 4.2.1.6) (Приложение Н).

4.2.2 Разработка графика проведения научного исследования

План проекта

При планировке исследовательской работы, необходимо, составить календарный график проекта (таблица 4.2.2.7) (Приложение О).

Таблица.4.2.2.8. Календарный план-график проведения НИОКР

Код рабо ты (из ИСР)	Вид работ	Исполнители	Т _к , кал, дн.	Продолжительность выполнения работ													
				февр.		март			Апрель			май			июнь		
				2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	
1	Составление техническог о задания	Руководитель	4														
2	Изучение литературы	дипломник	28														
3	Подготовка материалов	дипломник	6														
4	Проведение исследовани я	Руководител, дипломник	68														
																	
5	Обработка результатов	Руководител, дипломник	33														
																	

 – руководитель

 – исследователь

4.3 Бюджет НТИ

Бюджет затрат на выполнение исследований составлялся с учетом проведения НИР за один год (365 дней). Затраты рассчитывали по статьям калькуляции, которые включают две группы затрат прямые затраты и накладные затраты.

Прямые затраты – это затраты на сырье, энергию, амортизацию оборудования.

Накладные затраты включали лабораторные затраты, связанные с освещением, отоплением, содержанием персонала.

Основными статьями калькуляции являются:

- 1) Затраты на сырье и материалы;
- 2) Фонд заработной платы исполнителей;
- 3) Амортизация оборудования;
- 4) Накладные расходы, включающие затраты на содержание на административно-управленческого аппарата, по охране труда и.т.п.;
- 5) Прочие затраты.

4.3.1 Расчет материальных затрат НТИ

Сырье и материалы

Данный раздел включает в себя затраты на приобретение всех видов реактивов и материалов необходимых для выполнения научно-исследовательской работы по данной теме. Количество потребных материальных ценностей определяется по нормам расхода. Расчет стоимости материальных затрат производился по действующим прейскурантам. В стоимость материальных затрат включены транспортно-заготовительные расходы (5 % от цены). В эту же статью включаются затраты на оформление документации (канцелярские принадлежности). Результаты расчета затрат на сырье, материалы и покупные изделия в процессе проведения НИР представлены в таблице 4.3.1.9 (Приложение П).

4.3.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

Также в данную статью включаются затраты, связанные со специальным оборудованием (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, устройств и механизмов), необходимого для проведения НИР (Таблица 4.3.2.10) (Приложение Р).

К специальному оборудованию можно отнести роторный испаритель, аналитические весы, колбонагреватель, ИК-спектрометр, ЯМР-спектрометр. Оборудование находится как при университете, так и за его пределами.

4.3.3 Основная заработная плата исполнителей темы

Расчет затрат на электроэнергию определяется по формуле:

$$E_э = \sum N_i \cdot T_э \cdot Ц_э$$

где N_i – мощность электроприборов по паспорту, кВт; $T_э$ – время использования электрооборудования, час; $Ц_э$ – цена одного кВт·ч, руб.

$$E_э = \sum N_i \cdot T_э \cdot Ц_э = 1,28 \cdot 250 \cdot 1,82 = 582,4 \text{ руб.}$$

Линейная амортизация определяется по следующей формуле:

$$A = \frac{C}{T_{\text{оби}}}$$

где C – стоимость оборудования, $T_{\text{оби}}$ – норма использования оборудования, лет.

$$A = \frac{46626050,43}{25} = 1865042,0172 \text{ руб.}$$

Для расчета основной заработной платы используем месячный оклад руководителя и лаборанта.

Таблица 4.3.3.11. Расчет основной заработной платы

Исполнители	Оклад, руб	Районный коэффициент	Месячная зарплата, руб./мес.	Общие затраты по заработной плате, руб. (5 месяцев)
Руководитель	34595,56	1,3	44974	224870
Лаборант	13058	1,3	16975	84875

Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления). В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС) от затрат на оплату труда работников.

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

$$З_{внеб} = k_{внеб} \cdot (З_{осн} + З_{доп}),$$

где $k_{внеб}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

Таблица 4.3.3.12. Социальные отчисления

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.		
	Исп.1	Исп.2	Исп.3
Руководитель проекта	44974	45600	45250
Лаборант	16975	14354	17020
Социальные отчисления ($k_{внеб} = 0,3$)			
Руководитель проекта	13492	13680	13575
Лаборант	5092	4306	5106
Всего	18584	17986	18681

4.3.4 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Величина накладных расходов, попавших в предыдущие статьи расходов (печать и ксерокопирование материалов исследования, оплата услуг связи, электроэнергия, почтовые расходы и др.), определяется по следующей формуле:

$$З_{\text{накл}} = (\text{сумма статей } 1 \div 7) \cdot k_{\text{нр}},$$

где $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы. Величину коэффициента накладных расходов можно взять в размере 16%.

Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта. Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.

Таблица 4.3.4.13. Расчет бюджета затрат научно-технического исследования

Наименование статьи	Сумма, руб.		
	Исп.1	Исп.2	Исп.3
1. Материальные затраты НТИ	7677	7677	7677
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	46626050,43	46626050,43	46626050,43
3. Затраты на электроэнергию	582,4	582,4	582,4
4. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	61949	59954	62270
5. Социальные отчисления	18584	17986	18681
6. Накладные расходы	7474375	7473960	7474442
7. Бюджет затрат НТИ	54189219	54186210	54189705

4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получают в ходе оценки бюджета затрат трех (или более) вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}},$$

где $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки; Φ_{pi} – стоимость i -го варианта исполнения; Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта.

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i,$$

где I_{pi} – интегральный показатель ресурсоэффективности для i -го варианта исполнения разработки; a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки; b_i^a, b_i^p – балльная оценка i -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания; n – число параметров сравнения.

Таблица 4.4.14. Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Исп .1	И сп.2	Ис п.3
1. Способствует росту производительности труда	0,1	5	5	3
2. Удобство в эксплуатации	0,15	4	4	3
3. Энергосбережение	0,15	4	4	4
4. Надежность	0,20	5	3	4
5. Воспроизводимость	0,25	4	4	4
6. Материалоемкость	0,15	5	5	5
ИТОГО	1	4,45	4, 05	3,9

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки ($I_{исп.i}$) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{исп.1} = \frac{I_{p-исп1}}{I_{финр}^{исп.1}}, \quad I_{исп.2} = \frac{I_{p-исп2}}{I_{финр}^{исп.2}} \text{ и т.д.}$$

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения разработки позволит определить сравнительную эффективность проекта и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных. Сравнительная эффективность проекта (Θ_{cp}):

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{исп.1}}{I_{исп.2}}$$

Таблица 4.4.15 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2	Исп.3
1	Интегральный финансовый показатель разработки	1	0,98	0,96
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,45	4,05	3,9
3	Интегральный показатель эффективности	4,45	4,13	4,06
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,93	0,91

В ходе выполнения данного раздела были определены финансовый показатель разработки, показатель ресурсоэффективности, интегральный показатель эффективности и, на основании сравнительной эффективности вариантов исполнения, оптимальным был выбран вариант исполнения 1.

5 Социальная ответственность

В настоящее время химия является одной из наиболее развитых отраслей народного хозяйства, оказывающее большое влияние не только на человека, но и на окружающую среду. Современная химия насыщена опасными факторами: использование электроэнергии, применения различного рода оборудования, высокого давления и глубокого вакуума, высоких и низких температур, разнообразных, агрессивных или токсичных соединений, большинство из которых обладают взрывоопасными и пожароопасными свойствами.

В данном разделе рассмотрены вопросы, касающиеся охраны и безопасности условия труда работы в химической лаборатории. Так как тематика связана с химизмом и различными синтезами, так же рассматривается воздействие опасных веществ на здоровье исследователя, проводящих эти испытания.

Выпускная квалификационная работа на тему «Химическая модификация бетулина и его производных действием арилидозокарбоксилатов.» проводилась в химической лаборатории при Томском исследовательском политехническом университете, где немало важным фактором является расположение лаборатории, количество реагентов и техники для проведения опытов, наличие средств безопасности, присутствие различных шумов, выброс летучих веществ при проведении экспериментов.

При синтезах различных соединений необходимо учитывать количество опасных веществ, влияющих как на здоровье человека, так и выброс их в атмосферу, которые непосредственно и косвенно находятся вблизи рабочего места, наличие спецодежды, противопожарных средств, средств первой помощи. Согласно конституции РФ каждый человек имеет право на безопасные условия труда [99].

Одной из основных задач является внедрение на всех предприятиях и рабочих местах совершенных средств техники безопасности и

безвредных условий труда, обеспечения санитарно-гигиенических условий, снижающих вероятность производственного травматизма и риск возникновения производственных заболеваний [100,101].

В специальной оценке условий труда говорится, что необходимо выявить все вредные и опасные факторы для оценки их влияния на работника. Выполнение научно-исследовательской работы по данной тематике требует четкого соблюдения правил по технике безопасности и охраны труда работников: при работе с химическими реактивами; едкими и ядовитыми веществами, при работе с электрооборудованием и т.п. [102].

Все вышеуказанные документы в полной мере относятся и к химическим лабораториям высших учебных заведений, и к факторам, влияющим на организм человека.

5.1 Производственная безопасность

5.1.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования

При выполнении исследовательской работы использовались вредные и опасные химические вещества, которые влияют на организм человека. Для того чтобы уменьшить риск угрозы здоровью, необходимо, соблюдать определенные меры безопасности в лабораторных условиях, а именно:

1. Использование средств индивидуальной защиты (халат, защитные очки и марлевые повязки, респираторы, перчатки)
2. Соблюдение санитарно - гигиенических норм (мытьё рук после проведенных опытов, исключение расположения пищевых продуктов рядом с реактивами и т.д.)
3. Регулярное проветривание помещений, присутствие вытяжных шкафов для поставленных синтетических реакций.
4. Правильное хранение реактивов (герметизация, срок годности)

Необходимые меры и специальная оценка условий труда является единым комплексом последовательно осуществляемых мероприятий по идентификации вредных и (или) опасных факторов производственной среды и трудового процесса.

На протяжении всего рабочего процесса использовались химикаты разной токсичности и класса опасности, которые напрямую воздействуют на человека, проводящего опыты. Вредные вещества проникают в организм человека главным образом через дыхательные пути, а также через кожу и с пищей. Действие этих веществ определяется как свойствами самого вещества, так и особенностями организма человека.

Данные по характеристикам используемых веществ представлены в таблице 5.1.1.16 (Приложение С) [103].

5.1.2 Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении испытаний

Проанализируем факторы рабочей зоны на предмет выявления их вредных проявлений. В данном исследовании к факторам рабочей зоны относятся производственные метеоусловия, электромагнитные поля, производственное освещение, шумы, вибрации.

Микроклимат производственных помещений – это климат внутренней среды этих помещений, который определяется действующими на организм человека сочетаниями температуры, влажности и скорости движения воздуха, а также температуры окружающих поверхностей.

Метеорологические условия рабочей среды (микроклимат) оказывают влияние на процесс теплообмена и характер работы. Микроклимат характеризуется температурой воздуха, его влажностью и скоростью движения, а также интенсивностью теплового излучения. Длительное воздействие на человека неблагоприятных метеорологических условий резко ухудшает его самочувствие, снижает производительность труда и приводит к заболеваниям. Высокая температура воздуха способствует быстрой утомляемости работающего, может привести к

перегреву организма, тепловому удару или профзаболеванию. Низкая температура воздуха может вызвать местное или общее охлаждение организма, стать причиной простудного заболевания либо обморожения [104].

Влажность воздуха оказывает значительное влияние на терморегуляцию организма человека. Высокая влажность при высокой температуре воздуха способствует перегреванию организма, при низкой же температуре она усиливает теплоотдачу с поверхности кожи, что ведет к переохлаждению организма. Низкая влажность вызывает пересыхание слизистых оболочек дыхательных органов работающего.

В помещении, где находится компьютер, средняя температура воздуха 22 °С, относительная влажность воздуха 55%, скорость движения воздуха – 0,1 м/с. Ориентируясь на оптимальные и допустимые показатели микроклимата на рабочих местах (СанПиН 2.2.2.542-96), можно сделать вывод о том, что метеоусловия являются оптимальными, то есть обеспечивают сохранение нормального функционального и теплового состояния организма без напряжения реакции терморегуляции и создают предпосылки для высокого уровня работоспособности.

Спектр электромагнитного излучения (источником является компьютер) природного и техногенного происхождения, оказывающий влияние на человека как в условиях быта, так и в производственных условиях, имеет диапазон волн от тысяч километров (переменный ток) до триллионной доли миллиметра (космические энергетические лучи). Есть два источника электромагнитного излучения: монитор и системный блок.

Длительное воздействие электромагнитного поля на организм человека может вызвать нарушение функционального состояния нервной и сердечно-сосудистой систем. Это выражается в повышенной утомляемости, снижении качества выполнения рабочих операций, изменении кровяного давления и пульса.

Допустимые уровни напряженности и требования к проведению контроля на рабочих местах нормы допустимых уровней напряженности электрических полей зависят от времени пребывания человека в контролируемой зоне. Время допустимого пребывания в рабочей зоне в часах составляет $T = 50/E - 2$. Работа в условиях облучения электрическим полем с напряженностью 20–25 кВ/м продолжается не более 10 минут. При напряженности не выше 5 кВ/м присутствие людей в рабочей зоне разрешается в течение 8 часов [104].

Особые требования к помещениям, в которых эксплуатируются компьютеры:

- не допускается расположение рабочих мест в подвальных помещениях;
- площадь на одно рабочее место должна быть не меньше 6 м^2 , а объем – не менее 20 м^3 ;

Для повышения влажности воздуха в помещениях с компьютерами следует применять увлажнители воздуха, ежедневно заправляемые дистиллированной или прокипяченной питьевой водой. Перед началом и после каждого часа работы помещения должны быть проветрены.

Наиболее важной областью оптического спектра электромагнитных излучений является видимый свет (излучение с длиной волны от 0,38–0,4 до 0,75–0,78 мкм). Он обеспечивает зрительное восприятие, дающее около 90 % информации об окружающей среде, влияет на тонус центральной и периферической нервной системы, на обмен веществ в организме, его иммунные и аллергические реакции, на работоспособность и самочувствие человека. Недостаточное освещение рабочего места затрудняет длительную работу, вызывает повышенное утомление и способствует развитию близорукости. Слишком низкие уровни освещенности вызывают апатию и сонливость, а в некоторых случаях способствуют развитию чувства тревоги. Длительное пребывание в условиях недостаточного освещения сопровождаются снижением интенсивности обмена веществ в

организме и ослаблением его активности. К таким же последствиям приводит длительное пребывание в световой среде с ограниченным спектральным составом света и монотонным режимом освещения.

Работа, связанная с документами, требует хорошего освещения. Излишне яркий свет снижает зрительные функции, приводит к перевозбуждению нервной системы, уменьшает работоспособность, нарушает механизм сумеречного зрения. Воздействие чрезмерной яркости может вызывать фотоожоги глаз и кожи, кератиты, катаракты и другие нарушения.

Гигиеническое нормирование искусственного и естественного освещения. Нормируемыми параметрами для систем искусственного освещения являются: величина минимальной освещенности $L_{\text{доп}}$, допустимая яркость в поле зрения $L_{\text{доп}}$, а также показатель ослепленности P и коэффициент пульсации K_p (СНиП 23–05–95) [137].

Шум лабораторной установки – это беспорядочное сочетание звуков различной частоты и интенсивности, возникающих при механических колебаниях в упругой среде (твердой, жидкой или газообразной). Длительное воздействие шума снижает остроту слуха и зрения, повышает кровяное давление, утомляет центральную нервную систему, в результате чего ослабляется внимание, увеличивается количество ошибок в действиях рабочего, снижается производительность труда. Воздействие шума приводит к появлению профессиональных заболеваний и может явиться причиной несчастного случая.

Органы слуха человека воспринимают звуковые колебания с частотой 16–20000 Гц. Колебания с частотой ниже 20 Гц (инфразвук) и выше 20000 Гц (ультразвук) не вызывают слуховых ощущений, но оказывают биологическое воздействие на организм. Гигиенические нормативы шума определены ГОСТ 12.1.003 - 83* «ССБТ. Шум. Общие требования безопасности» и СН 2.2.4/2.1.8.562-96 «Шум на рабочих местах, в помещениях жилых и общественных зданий».

Для снижения шума в помещениях проводятся следующие основные мероприятия:

- уменьшение уровня шума в источнике его возникновения;
- звукопоглощение и звукоизоляция;
- установка глушителей шума;
- рациональное размещение оборудования.

Вибрация лабораторной установки – процесс распространения механических колебаний в твердом теле. Вибрация по способу передачи телу человека подразделяется на общую (воздействие на все тело человека) и локальную (воздействие на отдельные части тела). При воздействии общей вибрации наблюдаются нарушения сердечной деятельности, расстройство нервной системы, спазмы сосудов, изменения в вестибулярном аппарате. Локальная вибрация, возникающая при работе с ручным механизированным инструментом (в данном случае это мышь), вызывает спазмы периферических сосудов, различные нервно-мышечные и кожно-суставные нарушения.

Частотный диапазон расстройств зрительных восприятий лежит между 60 и 90 Гц, что соответствует резонансу глазных яблок.

Для снижения вибрации используют следующие методы:

- виброизоляция;
- вибродемпфирование, под которым понимают превращение энергии механических колебаний в тепловую.

Важным для снижения опасного воздействия вибрации на организм человека является правильная организация труда и отдыха, постоянное медицинское наблюдение, лечебно-профилактические мероприятия.

Оптимальные параметры микроклимата на рабочих местах соответствуют требованиям Санитарных правил и нормативов «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений» применительно к выполнению работ различных категорий в холодный и теплый период года.

В лаборатории предусмотрены следующие нормы производственной санитарии:

Температура в помещении:

в холодный период $(+15)-(+24)^{\circ}\text{C}$;

в тёплый период $(+16)-(+27)^{\circ}\text{C}$.

Влажность воздуха в помещениях:

в холодный период – не более 75 %;

в тёплый период – не более 55-75 %.

Скорость движения воздуха:

в холодный период – 0,1-0,4 м/с;

в теплый период – 0,1-0,5 м/с.

Электробезопасность. Электробезопасность установки должна обеспечиваться в любых возможных нормальных и аварийных эксплуатационных ситуациях. Источниками электрической опасности являются:

- оголенные части проводов или отсутствие изоляции;
- отсутствие заземления;
- замыкания;
- статическое напряжение.

Электробезопасность обслуживающего персонала и посторонних лиц должна обеспечиваться выполнением следующих мероприятий:

- соблюдение соответствующих расстояний до токоведущих частей или путем закрытия;
- ограждения токоведущих частей;
- применение блокировки аппаратов и ограждающих устройств для предотвращения ошибочных операций и доступа к токоведущим частям;
- применение предупреждающей сигнализации, надписей и плакатов;

- применение устройств для снижения напряженности электрических и магнитных полей до допустимых значений;
- использование средств защиты и приспособлений, в том числе для защиты от воздействия электрического и магнитного полей в электроустановках, в которых их напряженность превышает допустимые нормы.

Для контроля предельно допустимых значений напряжений прикосновения и токов измеряют напряжения и токи в местах, где может произойти замыкание электрической цепи через тело человека. Класс точности измерительных приборов не ниже 2,5.

Все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям электробезопасности при работе с электроустановками по ГОСТ 12.1.019-79.

Все электрооборудование с напряжением свыше 36 В, а также оборудование и механизмы, которые могут оказаться под напряжением, должны быть надежно заземлены.

Для отключения электросетей на вводах должны быть рубильники или другие доступные устройства. Отключение всей сети, за исключением дежурного освещения, производится общим рубильником.

В целях предотвращения электротравматизма запрещается:

- работать на неисправных электрических приборах и установках;
- перегружать электросеть;
- переносить и оставлять без надзора включенные электроприборы;
- работать вблизи открытых частей электроустановок, прикасаться к ним;
- загромождать подходы к электрическим устройствам.
- обо всех обнаруженных дефектах в изоляции проводов, неисправности рубильников, штепсельных вилок, розеток, а

также заземления и ограждений следует немедленно сообщить электрику;

- в случае перерыва в подаче электроэнергии электроприборы должны быть немедленно выключены;
- категорически запрещается прикасаться к корпусу поврежденного прибора или токоведущим частям с нарушенной изоляцией и одновременно к заземленному оборудованию (другой прибор с исправным заземлением, водопроводные трубы, отопительные батареи), либо прикасаться к поврежденному прибору, стоя на влажном полу;
- при поражении электрическим током необходимо как можно быстрее освободить пострадавшего от действия электрического тока, отключив электроприбор, которого касается пострадавший. Отключение производится с помощью отключателя или рубильника;
- при невозможности быстрого отключения электроприбора необходимо освободить пострадавшего от токоведущих частей деревянным или другим не проводящим ток предметом источник поражения;
- во всех случаях поражения электрическим током необходимо вызвать врача [105].

Пожарная безопасность.

Все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям пожарной безопасности по ГОСТ 12.1.004-91 и иметь средства пожаротушения по ГОСТ 12.4.009-83.

Лаборатория должна быть оснащена пожарными кранами (не менее одного на этаж) с пожарными рукавами. В каждом рабочем помещении должны быть в наличии огнетушители и песок, а в помещениях с огнеопасными и легковоспламеняющимися веществами – дополнительные средства пожаротушения.

В помещении лаборатории на видном месте должен быть вывешен план эвакуации сотрудников в случае возникновения пожара.

Распоряжением по лаборатории из числа сотрудников назначается группа (3–5 человек), которая организует все противопожарные мероприятия, получив инструктаж местной пожарной команды.

Все сотрудники лаборатории должны быть обучены правилам обращения с огне- и взрывоопасными веществами, газовыми приборами, а также должны уметь обращаться с противогазом, огнетушителем и другими средствами пожаротушения, имеющимися в лаборатории.

В помещениях лаборатории и в непосредственной близости от них (в коридорах, под лестницами) запрещается хранить горючие материалы и устанавливать предметы, загромождающие проходы и доступ к средствам пожаротушения.

Курить разрешается только в отведенном и оборудованном для этой цели месте.

Без разрешения начальника лаборатории и лица, ответственного за противопожарные мероприятия, запрещается установка лабораторных и нагревательных приборов, пуск их в эксплуатацию, переделка электропроводки.

Запрещается эксплуатация неисправных лабораторных и нагревательных приборов.

После окончания работы необходимо отключить электроэнергию, закрыть газовые баллоны и воду во всех помещениях.

Каждый сотрудник лаборатории, заметивший пожар, задымление или другие признаки пожара обязан:

немедленно вызвать пожарную часть по телефону;

принять меры по ограничению распространения огня и ликвидации пожара;

поставить в известность начальника лаборатории, который в свою очередь должен известить сотрудников, принять меры к их эвакуации и ликвидации пожара.

Для ликвидации небольших очагов пожара на территории объекта имеются первичные средства тушения пожара – огнетушители, ящики с песком, асбестовые одеяла (кошмы) [106].

5.2 Экологическая безопасность

Вредное воздействие установки распространяется главным образом на атмосферу. Для борьбы с загрязнением воздуха на установке следует использовать как можно меньшие значения расхода вредных веществ, так как выброс газообразных продуктов осуществляется напрямую в атмосферу.

Все работы должны проводиться в вытяжном шкафу, оснащенном фильтром, при включенной вентиляции. Также необходимо обеспечить герметичность тары, в которой находятся вредные вещества.

5.2.1 Защита гидросферы

Вредное воздействие на гидросферу может оказывать химическое и биологическое загрязнение водотоков в результате удаления биологических, неорганических и органических отходов в канализационную сеть населенных пунктов. Если сточные воды содержат вредные вещества в концентрациях, превышающих установленные нормы, то их следует подвергать предварительной очистке. Для предотвращения негативных воздействий проводится организации раздельного сбора и хранения биологических, неорганических и органических отходов, обезвреживание кислых и щелочных стоков, регенерация растворителей. Жидкий биоматериал поступает в дезинфицирующие растворы, где подвергается обезвреживанию.

5.2.1 Защита литосферы

В молекулярно- биологической лаборатории существуют твердые отходы в виде бытового мусора, который выбрасывается в урну, и твердый биоматериал класса Б (опасные / рискованные). Твердый биоматериал и контактирующие с ним предметы должны быть удалены в мягкую упаковку (одноразовые пакеты, маркированные желтым цветом с надписью «медицинские отходы», закрепленные в урнах). После заполнения пакета примерно на 3/4 из него удаляется воздух и сотрудник, ответственный за сбор отходов, осуществляет его герметизацию. Транспортирование всех видов отходов класса Б вне пределов медицинского подразделения осуществляется только в одноразовой упаковке после ее герметизации. Сбор и утилизацию отходов производят специальные службы.

5.3 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

5.3.1 Правила пожарной безопасности в лаборатории

При работе в лаборатории опасность пожаров и взрывов зависит от физико-химических свойств и количества имеющихся в лаборатории материалов, веществ, от конструктивных особенностей и режима работы оборудования, а так же от наличия источников загорания и условий для быстрого распространения огня. В лаборатории кафедры физической и аналитической химии, где проводились исследования, предприняты все необходимые по нормативным документам меры для предотвращения возникновения пожаров. При возникновении пожара необходимо, согласно нормативному документу, принять все меры по его локализации и тушению. Для этого всегда обеспечен проход между лабораторными столами, выходы не загромождены. При возникновении загорания все сотрудники знают инструкции и план эвакуации, в соответствии с заранее разработанной программой.

Для тушения возможного загорания и пожаров лаборатория оснащена специальным оборудованием:

1. Ручной пенный огнетушитель ОХП, применяемый для тушения установок, находящихся под напряжением.

2. Асбестовое одеяло, которое используется при тушении обесточенных электропроводов, горячей одежды.

3. Ящик с песком для тушения обесточенных горящих на горизонтальной поверхности проводов.

Таким образом, лаборатория, оснащена всеми противопожарными устройствами и соответствует требованиям пожарной безопасности.

5.3.2 Безопасность жизнедеятельности при чрезвычайных ситуациях

Одним из важнейших факторов в безопасности жизнедеятельности людей является подготовленность к чрезвычайным ситуациям.

Чрезвычайная ситуация (ЧС) – это совокупность таких обстоятельств, которые сопровождаются разрушениями зданий, сооружений, материальных ценностей, поражению и гибелью людей.

Чрезвычайную ситуацию можно квалифицировать следующим образом:

1. ЧС, связанная с производственными авариями (пожары, взрывы, выброс вредных веществ в окружающую среду);

2. ЧС, связанная со стихийными бедствиями (землетрясения, наводнения, ураганы, смерчи, снежные бури, заносы, оползни, обвалы, эпидемии, лесные и торфяные пожары);

3. ЧС конфликтного характера (вооруженное нападение, волнения в отдельных районах, вызванные выступлениями экстремистских групп, применения оружия массового поражения).

При выполнении дипломной работы может возникнуть чрезвычайная ситуация замыкание проводки и возгорание. По возможности, пламя необходимо потушить песком, но перед этим необходимо сообщить руководителю. Соблюдая все правила с электрическим оборудованием можно избежать ЧС.

5.4 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

При выполнении научно-исследовательской работы необходимо следовать требованиям ТК РФ. Согласно источнику [107], необходимо проводить обязательные предварительные (при поступлении на работу) и периодические медицинские осмотры (обследования) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда.

Необходимо руководствоваться источником [108], если работа предполагает использование некоторых мер предосторожности и средства индивидуальной защиты.

Во избежание несчастных случаев следует проводить обучение и проверять знания работников [109].

Выводы

1. В ходе работы были исследованы реакции бетулина и ДАБ с АИК в различных растворителях.
2. Было установлено, что реакции бетулина с ФИА в спиртовых средах имеют не селективный характер и завершаются при неполной конверсии исходного бетулина, что связано с конкурирующими процессами окисления спиртов под действием ФИА.
3. Было определено, что в результате окисления ДАБ действием ФИА (1:1) в хлороформе при кипячении в течение 4 часов был получен эпоксид диацетата бетулина с неоптимизированным выходом 43%.
4. На основе сравнения спектральных характеристик и $T_{пл}$, приведенных в литературе, и полученных нами данных, было надежно установлено, что продукт окисления в нашем методе идентичен эпоксиду диацетата бетулина.
5. Найден новый безкатализаторный способ получения продукта окисления с использованием соединений поливалентного иода.
6. Был произведен расчет финансового менеджмента, ресурсоэффективности и ресурсосбережения и социальной ответственности.

Список публикаций

1. **Нурпейис Е.Е.** *Превращение диацетата бетулина под действием арилидозокарбоксилатов* / Е.Е.Нурпейис, С.С.Калиева, М.К.Заманова // Химия и химическая технология в XXI веке: XVII Межд. научн-практ. конф.: материалы конф./ XVII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени Л.П. Кулёва. - Томск, 2016.-С. 177-178.
2. **Калиева С.С.** *Аллобетулин как основной продукт термической перегруппировки бетулина* / С.С.Калиева, **Е.Е.Нурпейис**, М.К.Заманова // Химия и химическая технология в XXI веке: XVII Межд. научн-практ. конф.: материалы конф./ XVII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени Л.П. Кулёва.-Томск,2016.-С. 167-168.