

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

Институт природных ресурсов
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
Кафедра физической и аналитической химии

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Синтез и исследование азагетероциклов на основе гликолурилов и аминотиазолов УДК 547,7'117 -047.37

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ5Г	Паньшина Светлана Юрьевна		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент кафедры ФАХ	Мамаева Е. А.	К.Х.Н., ассистент		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры менеджмента	Креницына З. В.	к.т.н., доцент		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ЭБЖ	Немцова О. А.	ассистент		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ФАХ	Пестряков А. Н.	Д.Х.Н., профессор		

Планируемые результаты по программе

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<i>Профессиональные компетенции</i>	
P1	Применять <i>глубокие</i> естественно-научные, математические и инженерные <i>знания</i> для создания <i>новых</i> материалов
P2	Применять <i>глубокие знания</i> в области современных технологий химического производства для решения <i>междисциплинарных</i> инженерных задач
P3	Ставить и решать <i>инновационные</i> задачи <i>инженерного анализа</i> , связанные с созданием материалов и изделий, с использованием системного анализа и моделирования объектов и процессов химической технологии
P4	Разрабатывать химико-технологические процессы, <i>проектировать</i> и использовать <i>новое</i> оборудование для создания материалов, конкурентоспособных на <i>мировом</i> рынке
P5	Проводить теоретические и экспериментальные <i>исследования</i> в области создания <i>новых</i> материалов, современных химических технологий, нанотехнологий
P6	Внедрять, <i>эксплуатировать</i> современные высокотехнологичные линии автоматизированного производства, обеспечивать их <i>высокую эффективность</i> , соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды
<i>Универсальные компетенции</i>	
P7	Использовать <i>глубокие знания</i> по <i>проектному менеджменту</i> для ведения <i>инновационной</i> инженерной деятельности с учетом юридических аспектов защиты интеллектуальной собственности
P8	<i>Активно</i> владеть <i>иностранным языком</i> на уровне, позволяющем работать в иноязычной среде, разрабатывать документацию, презентовать и защищать результаты инновационной инженерной деятельности
P9	Эффективно работать индивидуально, в качестве <i>члена и руководителя группы</i> , состоящей из специалистов различных направлений и квалификаций, демонстрировать ответственность за результаты работы и готовность <i>следовать корпоративной культуре</i> организации
P10	Демонстрировать <i>глубокие знания</i> <i>социальных, этических и культурных аспектов</i> инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах <i>устойчивого развития</i>
P11	<i>Самостоятельно учиться</i> и непрерывно <i>повышать квалификацию</i> в течение всего периода профессиональной деятельности

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

Институт природных ресурсов
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
Профиль инжиниринг в биотехнологических и фармацевтических производствах
Кафедра физической и аналитической химии

УТВЕРЖДАЮ:
Зав. кафедрой
Пестряков А.Н.
(Ф.И.О.)

(Подпись) (Дата)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ5Г	Паньшиной Светлане Юрьевне

Тема работы:

Синтез и исследование азаетероциклов на основе гликолурилов и аминотиазолов	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№ 2657/с от 20.04.2017

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 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>	Соединения ряда бициклических бисмочевин (гликолурил, тетраол, тетраацетилгликолурил, тетраметилгликолурил) и 2-аминотиазола (2-амино-4-фенилтиазол, 2-амино-4-тиазолинон).
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>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></p>	<p>Аналитический обзор литературы Объекты и методы исследования Экспериментальные результаты и их обсуждение Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение Социальная ответственность Заключение по работе</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	<p>Графический материал полученных результатов</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы
(с указанием разделов)

Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Креницына Зоя Владимировна, к.т.н., доцент менеджмента
Социальная ответственность	Немцова Ольга Александровна, к.х.н., ассистент кафедры ЭБЖ
Раздел на иностранном языке	Рыманова Ирина Евгеньевна, старший преподаватель кафедры ИЯПР,

Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:

<p>На русском: 1.3 Имидазолидины как производные мочевины: получение, особенности строения и химические превращения 1.3.1 Особенности реакций N-ацилирования имидазолидин-2-она 2.1 Синтез и изучение некоторых бисгалогенацильных производных гликолурила 2.2 Синтез новых производных гликолурила на основе реакций с галогенпроизводными фосфора</p> <p>На английском языке: 1.3 Imidazolidine-2-one and imidazolin-2-one as derivatives of urea: preparation, structure and chemical properties 1.3.1 Features of reactions of N-acylation of imidazolidin-2-one 2.1 Synthesis of new acyl derivatives of glycoluril 2.2 Synthesis of new derivatives of glycoluril on the basis of reactions with halogenderivatives of phosphorus</p>

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

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Учебная степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент кафедры ФАХ	Мамаева Е. А.	к. х. н., ассистент		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ5Г	Паньшина С.Ю.		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ5Г	Паньшиной Светлане Юрьевне

Институт	ИПР	Кафедра	ФАХ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

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

<i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	<i>Бюджет научного исследования составляет 246023,541 руб.</i>
<i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	<i>Коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды – 30%</i>

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<i>Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ</i>	<i>1.1 Потенциальные потребители результатов исследования 1.2. Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения 1.3 Диаграмма Исикава 1.4. Оценка готовности проекта к коммерциализации результатов научно технического исследования</i>
<i>Разработка устава научно-технического проекта</i>	<i>2.1. Организационная структура проекта</i>
<i>Планирование управления научно-техническим проектом</i>	<i>3.1 План проекта (календарный план НТИ) 3.2 Бюджет проекта исследования (планируемые затраты на выполнения НТИ) 3.3 Организационная структура проекта (выбор организационной структуры научного проекта)</i>
<i>Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности</i>	<i>4.1 Оценка сравнительной эффективности исследования</i>

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Диаграмма Исикава
3. Оценка степени готовности проекта к коммерциализации
4. Организационная структура проекта
5. Календарный план-график проведения НИОКР
6. Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры менеджмента	Креницына Зоя Васильевна	к.т.н, доцент		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ5Г	Паньшина Светлана Юрьевна		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ5Г	Паньшиной Светлане Юрьевне

Институт	Институт природных ресурсов	Кафедра	ФАХ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

<p>1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения</p>	<p><i>Синтез новых производных гликолурила и 2-аминотиазола, в изучении механизмов протекающих реакций, а также в изучении строения, химической модификации полученных соединений и возможности их практического использования. Органический синтез веществ проводился на кафедре ФАХ НИ ТПУ</i></p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<p>1. Производственная безопасность 1.1. Анализ выявленных вредных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения в следующей последовательности. 1.2. Анализ выявленных опасных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения в следующей последовательности. 1.3. Рекомендации по минимизации влияния</p>	<p><i>1.1. В качестве вредных факторов выделены: повышенный уровень шума и электромагнитных излучений, повышенная температура поверхностей оборудования, материалов, отклонение показателей микроклимата, повышенная загазованность воздуха рабочей зоны. 1.2. В качестве опасных факторов выделены: возможность поражения электрическим током и возникновение пожара.</i></p>
<p>2. Экологическая безопасность: 2.1. Анализ воздействия на окружающую среду 2.2. Рекомендации по минимизации влияния на окружающую среду</p>	<p><i>2.1. Деятельность организации не связана с производством, следовательно, влияние на окружающую среду минимально. Рассмотрены возможные воздействия на атмосферу, гидросферу, литосферу 2.2. Рассмотрена утилизация химических растворов и реактивов. Рассмотрены решения по обеспечению экологической безопасности со ссылками на НТД по охране окружающей среды.</i></p>
<p>3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях: 3.1. Перечень возможных ЧС в лаборатории 3.2. Меры по ликвидации ЧС и последствий</p>	<p><i>3.1. Основные ЧС в лабораторном помещении является возникновение пожара, и загазованность химическими веществами 3.2. Приведены способы защиты от пожара и разработка действий в результате возникшей ЧС и мер по ликвидации её последствий.</i></p>
<p>4. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: 4.1. Психологические факторы. 4.2. Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 4.3. Обеспечение гарантий защиты конфиденциальных данных граждан</p>	<p><i>4.1. Рассмотрены психофизиологические факторы, 4.2. Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны</i></p>

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент кафедры ЭБЖ	Немцова О.А.			

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ5Г	Паньшина Светлана Юрьевна		

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

Институт природных ресурсов
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
Профиль Инжиниринг в биотехнологических и фармацевтических производствах
Уровень образования Магистратура
Кафедра Физической и аналитической химии
Период выполнения (осенний / весенний семестр 2016/2017 учебного года)

Форма представления работы:

Магистерская диссертация

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	14.06.2017
------------------------------------------	------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
.	Основная часть	20
	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	20
	Социальная ответственность	20
	Обязательное приложение на иностранном языке	20
	Корректировка разделов ВКР с учетом замечаний руководителя	20

Составил преподаватель:

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

СОГЛАСОВАНО:

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ФАХ	Пестряков А. Н.	д.х.н., профессор		

Реферат

Выпускная квалификационная работа изложена на 149 страницах, содержит 3 рисунка, 32 таблицы, 137 источников литературы, приложения А, Б, В, Г.

Ключевые слова: мочевины, имидазолы, азаетероциклы, гликолурил, N-ацилирование, бисмочевины, фосфорилирование, аминотиазолы, олигомеры, синтез Ганча.

Объект исследования: соединения ряда бициклических бисмочевин (гликолурил, тетраол, тетраацетилгликолурил, тетраметилгликолурил) и 2-аминотиазола (2-амино-4-фенилтиазол, 2-амино-4-тиазолинон).

Предмет исследования: изучение реакций N-ацилирования гликолурила и синтез тиазолсодержащих бициклических бисмочевин по реакции Ганча; изучение процесса синтеза N-фосфорилированных производных трех- и пятивалентного фосфора на основе 2-аминотиазолов; изучение возможности проведения реакций по карбонильному кислороду N-алкилгликолурилов; изучение процесса синтеза N-фосфорилированных производных гликолурилов; синтез тиазольных производных мочевины.

Цель работы – является поиск новых методов синтеза циклических азотсодержащих соединений, содержащих гликолурильный и тиазольный фрагмент, а также синтез новых производных гликолурила, 2-амино-4-тиазолинона и 2-амино-4-фенилтиазола, оптимизация методов их получения, изучение строения полученных соединений с использованием современных спектральных методов исследования: элементный анализ, ИК- и ЯМР ^1H -, ^{13}C -, ^{31}P –спектроскопии.

Выпускная квалификационная работа выполнена на кафедре ФАХ НИ ТПУ.

Руководитель: к.х.н., ассистент кафедры ФАХ ИПР ТПУ Мамаева Е.А.

Выполнил: магистрант группы 2ДМ5Г С.Ю. Панышина

Условные обозначения и сокращения

ФОС – фосфоорганические соединения;

ИК-спектр – инфракрасный спектр;

ЯМР-спектр - спектр ядерного магнитного резонанса;

ПМР-спектр – спектр протонного магнитного резонанса;

ДИНГУ (DINGU) – 2,6-динитро-2,4,6,8-тетразабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион;

СОРГУИЛ (SORGUIL) – 2,4,6,8-тетранитро-2,4,6,8-тетразабицикло-[3,3,0]октан-3,7-дион;

м.д. – миллионная доля;

ГУ – гликолурил

ДГИ – дигидроксиимидазолидин

Т.пл. – температура плавления

Содержание

Введение	12
Глава 1 Синтез и некоторые свойства мочевины и азаетероциклов на их основе (литературный обзор)	17
1.1 Синтез и свойства ациклических и циклических мочевины	17
1.2 Реакции мочевины с бифункциональными соединениями	21
1.3 Имидазолидин-2-оны и имидазолин-2-оны как производные мочевины: получение, особенности строения и химические свойства	24
1.3.1 Особенности реакций N-ацилирования имидазолидин-2-онов	29
1.4 Синтез и свойства гликолурилов как представителей циклических бисмочевины	33
1.4.1 Синтез незамещенных по атомам азота гликолурилов	34
1.4.2 Синтез дизамещенных по атомам азота гликолурилов	36
1.4.3 Методы N-ацилирования гликолурилов	40
1.5 2-Аминотиазолы как циклические производные тиомочевины	42
1.5.1 Общие способы получения тиазолов	42
1.5.2 Синтез и свойства фосфорилированных производных тиазола	46
1.6 Заключение по литературному обзору	52
Глава 2 Синтез и исследование азаетероциклов на основе гликолурилов и аминотиазолов. Обсуждение результатов	54
2.1 Синтез и изучение некоторых бисгалогенацильных производных гликолурила	54
2.2 Синтез новых производных гликолурила на основе реакций с галогенпроизводными фосфора	61
2.3 Исследование реакций фосфорилирования тетра-N-метилолгликолурила	64
2.4 Синтез новых тиазольных производных гликолурила на основе реакции Ганча	67
2.5 Синтез новых олигомеров диазодифосфетидина на основе взаимодействия 2-амино-4- фенилтиазола с хлоридами фосфора	69
2.6 Получение комплекса на основе взаимодействия 2-амино-4-тиазолинона, триэтиламина и хлорида фосфора (V)	75
2.7 Получение бис(4-фенилтиазол-2ил)мочевины реакцией переаминирования	77
2.8 Оценка потенциальной биологической активности синтезированных соединений по версии программы PASS C&T	79
Глава 3 Экспериментальная часть	81
3.1 Методы исследования	81
3.2 Синтез исходных, промежуточных и основных продуктов реакций	81
Глава 4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	91
4.1 Потенциальные потребители результатов исследования	91
4.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	92
4.3 Диаграмма Исикавы	94
4.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации	96
4.5 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования	97

4.6 Инициация проекта.....	98
4.7 Рабочая группа проекта.....	99
4.8 Планирование управления научно-техническим проектом.....	101
4.8.1 Организационная структура проекта.....	101
4.8.2. Контрольные события проекта.....	101
4.8.3 План проекта.....	103
4.9 Бюджет научного исследования.....	105
4.9.1 Сырье и материалы.....	105
4.9.2 Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ.....	107
4.9.3 Расчет основной заработной платы.....	108
4.9.4 Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала.....	110
4.9.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления).....	111
4.10 Оценка ресурсоэффективности.....	112
4.10.1 Определение ресурсной, финансовой, бюджетной социальной и экономической эффективности исследования.....	112
Глава 5 Социальная ответственность.....	117
5.1 Производственная безопасность. Анализ вредных факторов проектируемой производственной среды.....	118
5.1.1 Отклонения показателей микроклимата.....	119
5.1.2 Вредные вещества.....	120
5.1.3 Повышенный уровень шума.....	122
5.1.4 Недостаточная освещенность рабочей зоны.....	124
5.1.5 Повышенный уровень электромагнитных излучений.....	125
5.2 Анализ опасных факторов проектируемой производственной среды.....	127
5.2.1 Электробезопасность.....	127
5.2.2 Пожарная безопасность.....	128
5.3 Экологическая безопасность.....	129
5.4 Защита в чрезвычайных ситуациях.....	131
5.4.1 Оценка пожарной безопасности помещения.....	132
5.4.2 Мероприятия по устранению пожара.....	132
5.5. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности.....	132
Заключение.....	134
Список используемых источников.....	136
Список публикаций студента.....	148
Приложение А.....	150
Приложение Б.....	167
Приложение В.....	188
Приложение Г.....	189

Введение

Общая характеристика диссертационного исследования. Работа посвящена синтезу и исследованию свойств новых производных бициклических бисмочевин – гликолурилов и циклических производных тиомочевины – 2-аминотиазолов с широким кругом реагентов, приводящих к соединениям, значимым с позиции их практического применения.

Актуальность темы. В настоящее время химия гетероциклических соединений является одной из наиболее развивающихся областей органической химии. Особенно интересен класс азотсодержащих циклических соединений, которые могут выступать как биологически активные вещества, лекарства, так и высокоэнергетические соединения – это производные гликолурила и 2-аминотиазола.

Бициклические бисмочевины октанового ряда – гликолурилы (тривиальное название), являются перспективным новым классом нейротропных веществ, среди которых используется в клинической практике такой препарат как мебикар (адаптол). В ряду предшественников гликолурилов – производных имидазолидин-2-онов выявлены биологически активные соединения, например, противосудорожный препарат – дифенин, в то время как нитропроизводные тетразабицикло[3,3,0]октан-3,7-диола (ДИНГУ, СОРГУИЛ) являются взрывчатыми веществами.

Соединения ряда 2-аминотиазола, являющиеся циклическими производными тиомочевины, имеют огромное значение для фармацевтического производства, биохимии, техники, клинической и экспериментальной медицины. В числе практически значимых производных 2-аминотиазола в промышленных масштабах получают меркаптотиазолы – ускорители вулканизации в резинотехнической промышленности. Также производные 2-аминотиазола используются для синтеза различных сульфаниламидных и противотуберкулезных препаратов.

Однако, до сих пор не синтезированы, и, следовательно, не изучены соединения, в которых присутствуют бициклический и тиазольный фрагменты в одной молекуле.

Объекты исследования. Соединения ряда бициклических бисмочевин (гликолурил, тетраол, тетраацетилгликолурил, тетраметилгликолурил) и 2-аминотиазола (2-амино-4-фенилтиазол, 2-амино-4-тиазолинон).

Предмет исследования:

1. изучение реакций N-ацилирования гликолурила и синтез тиазолсодержащих бициклических бисмочевин по реакции Ганча;
2. изучение процесса синтеза N-фосфорилированных производных трех- и пятивалентного фосфора на основе 2-аминотиазолов;
3. изучение возможности проведения реакций по карбонильному кислороду N-алкилгликолурилов
4. изучение процесса синтеза N-фосфорилированных производных гликолурилов;
5. синтез тиазольных производных мочевины.

Степень разработанности проблемы. Сведения о синтезе, строении и биологической активности гликолурилов и аминотиазолов имеются в работах отечественных и зарубежных авторов, таких как: Б.С. Драч, О.П. Лобанов, А.А. Бакибаев, А.Ю. Яговкин, С.И. Завьялов, И.В. Ситкарева, Г.А. Газиева, А.Н. Кравченко, N.D. Dawson, Yasutaka Hoashi, Tomotaka Okino и других.

Среди авторов, активно занимающихся исследованиями условий синтеза, физико-химических свойств и практического применения данного ряда соединений, следует отметить российских ученых (Бакибаева А.А., Ахмеджанова Р.Р., Яговкина А.Ю. и др.)

Цель работы: поиск новых методов синтеза циклических азотсодержащих соединений – новых производных гликолурила и 2-аминотиазолов.

Для осуществления поставленной цели были определены следующие **задачи:**

- проведение реакций N-ацилирования гликолурилов и установление закономерностей и зависимости направления протекания реакций от различных параметров и условий протекания реакций;

- синтез новых фосфорилированных производных гликолурила;

- синтез новых иминов на основе реакции гликолурила с галогенпроизводными фосфора;

- получение новых производных гликолурила на основе тетрацетилгликолурилов и тиомочевины по реакции Ганча;

- синтез новых N-фосфорилированных производных соединений трех- и пятивалентного фосфора на основе 2-аминотиазолов;

- исследование реакции переаминирования мочевины с 2-амино-4-фенилтиазолом в синтезе тиазольных производных мочевины;

- изучение биологических свойств некоторых синтезированных соединений на предмет практической значимости.

Научная новизна работы определяется тем, что впервые:

- разработаны наиболее удобные методы синтеза N-галогенацилпроизводных гликолурила и установлен ряд закономерностей протекания реакций, влияющих на выход целевых продуктов;

- изучен синтез новых дииминов на основе реакции по карбонильному кислороду N-алкилгликолурилов;

- исследована реакция фосфорилирования производных гликолурила и определены закономерности протекания реакций;

- изучен синтез новых тиазольных производных гликолурила на основе тетрацетилгликолурилов по схеме реакции Ганча;

- получены новые N-фосфорилированные производные соединений трех- и пятивалентного фосфора на основе 2-аминотиазолов;

- исследована реакция переаминирования мочевины с 2-амино-4-фенилтиазолом, предложен оптимальный метод получения известного соединения – 1,3-бис(4-фенилтиазол-2ил)мочевины;

- синтезированы 12 ранее неизвестных соединений.

Научно-практическая значимость исследования состоит в разработке методов синтеза новейших азот-, серо- и фосфорсодержащих гетероциклов на основе гликолурила и 2-аминотиазола и исследования возможностей химической модификации синтезированных соединений, которые найдут применение в препаративной химии циклических производных мочевины и в получении биологически активных и других полезных продуктов.

Полученные результаты представляют определенный теоретический и практический интерес и вносят значительный вклад в решение ряда актуальных вопросов современной химии гетероциклических и элементоорганических соединений.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии при проведении экспериментов на всех ее этапах, интерпретации и обсуждении полученных результатов, и их анализе и сопоставлении с известными литературными данными, обобщении и написании выводов диссертации.

Достоверность результатов подтверждается использованием современных методов анализа структуры полученных соединений и воспроизводимостью результатов. Достоверность и обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечивается внутренней непротиворечивостью результатов исследования, их соответствием теоретическим положениям органической химии.

Методологическая база исследования. В процессе исследования были применены следующие физико-химические методы анализа: ИК-, ЯМР ^1H -, ^{13}C -, ^{31}P – спектрометрия, элементный анализ.

Основные положения, выносимые на защиту.

Методы синтеза галогенацилированных производных гликолурила на основе ацилирования по схеме реакции Шоттена-Баумана и установление ряда закономерностей протекания реакций, влияющих на выход целевых продуктов.

Реакция фосфорилирования производных гликолурила.

Синтез новых иминов – производных гликолурила на основе реакций по карбонильному кислороду N-алкилгликолурилов.

Получение производных гликолурила на основе тетрацетилгликолурила с тиомочевинной по схеме реакции Ганча.

Синтез N-фосфорилированных производных соединений трех- и пятивалентного фосфора на основе 2-аминотиазолов.

Результаты реакции переаминирования мочевины с 2-амино-4-фенилтиазолом, оптимизация метода получения известного соединения – 1,3-бис(4-фенилтиазол-2ил)мочевины.

Сведения о публикациях. По результатам диссертационного исследования опубликовано 9 работ, имеется 1 авторское свидетельство на изобретение.

Апробация работы. Результаты работы были представлены в материалах XV (Томск, 2014), XVII (Томск, 2016), XVIII (Томск, 2017) Международных научно-практических конференций студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва «Химия и химическая технология в XXI веке»; в материалах конференции «Научное и творческое наследие академика Е.А. Букетова» (Караганда, 2015); на XIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск, 2017); на Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017, статья принята в печать). Также результаты опубликованы в журналах: «Вестник Карагандинского университета» (Серия химия №2 (78), 2015, ISSN 0142-0843); «Интер-медикал» (2015, № 11(17), С.42-46, ISSN 0370-1069D).

По результатам совместных исследований Бакибаева А.А., Салькеевой Л.К., Тайшибековой Е.К., Сугралиной Л.М., Паньшиной С.Ю. выдан патент на изобретение №96086 (Республика Казахстан): «4,8-Бис(1-бромацетил)-2,4,6,8-тетраазабицикло [3.3.0] октан-3,7-дион, в качестве синтона в синтезе новых азотсодержащих гетероциклов, потенциально обладающих нейрорепрессивной, антидепрессивной и психостимулирующей активностями».

Глава 1 Синтез и некоторые свойства мочевины и азагетероциклов на их основе (литературный обзор)

В соответствии с поставленными задачами диссертационного исследования проведен анализ имеющихся литературных данных, посвященных синтезу и реакционной способности различных мочевины, в том числе ациклического и циклического строения.

1.1 Синтез и свойства ациклических и циклических мочевины

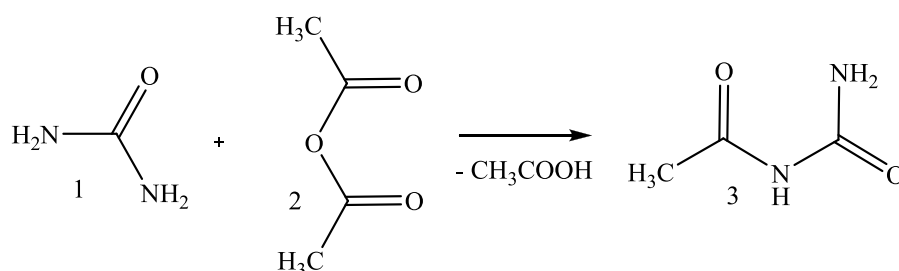
Мочевина является важнейшим продуктом азотистого обмена, конечным продуктом обмена аминокислот. Синтезируется мочевина из аммиака, который постоянно образуется в организме при окислительном и неокислительном дезаминировании аминокислот [1], при гидролизе амидов глутаминовой и аспарагиновой кислот, а также при распаде пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. Часть аммиака образуется в кишечнике в результате действия бактерий на пищевые белки (гниение белков в кишечнике) и поступает в кровь воротной вены [2].

У млекопитающих основным путем, отвечающим за удаление этих продуктов, является синтез мочевины в печени в так называемом цикле Кребса-Гензелейта (другое название – орнитиновый цикл мочевинообразования Кребса). Его активность контролируется для поддержания концентрации аммиака в печени в строго определенных пределах. Это позволяет исключить попадание аммиака в системный кровоток, поскольку повышение его концентрации в плазме крови более 50 мкмоль/л приводит к нарушению функций центральной нервной системы [3].

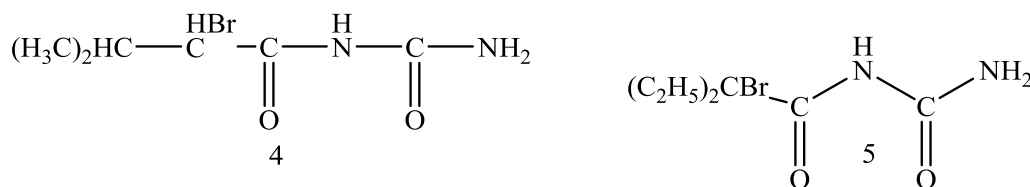
Производными мочевины насчитывают многие сотни представителей, которые встречаются среди алифатических, ароматических, ациклических, гетероциклических соединений [4]. Производные мочевины входят в наиболее

важную и широко применяемую группу современных гербицидов, таких как сульфонилмочевины, монурон, диурон, бетанал, дихлоральмочевина, бензтиазурон и другие[5].

При замещении атомов водорода аминогрупп мочевины на кислотные остатки получают замещенные мочевины, в частности, уреиды – ацильные производные мочевины. Ацетилмочевина (3) – простейший уреид, который получают ацелированием мочевины (1) с помощью уксусного ангидрида (2) [6].



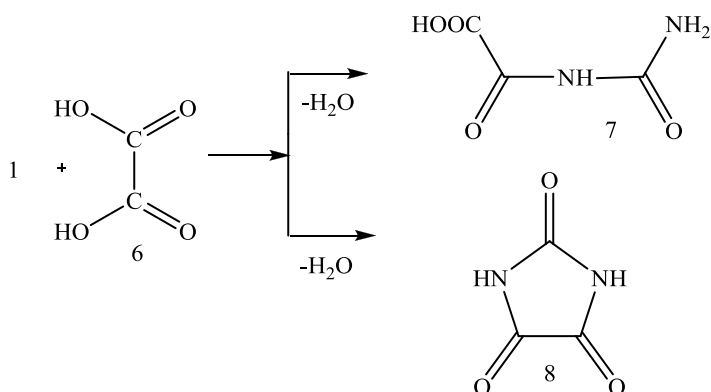
Некоторые галоидзамещенные в α -положении уреиды кислот, применяются как психотропные, снотворные средства, например уреид α -бромизовалериановой кислоты (бромурал) (4) и уреид α -бромдиэтилуксусной кислоты (адалин) (5) [6].



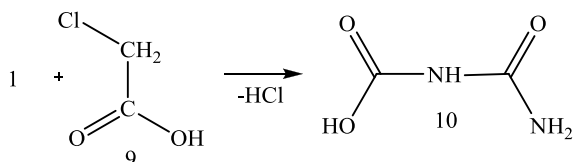
Уреиды двухосновных кислот имеют большое значение вследствие близкого отношения к некоторым физиологически важным веществам ряда гетероциклов. При взаимодействии мочевины (1) с двухосновными кислотами в отношении 1:1 могут образоваться два ряда уреидов:

1. Кислые уреиды с одним незамещенным карбоксилем. Их часто называют уровыми кислотами, к примеру, соединение (7) – уреидошавелевой или оксалуровой кислотой [7].

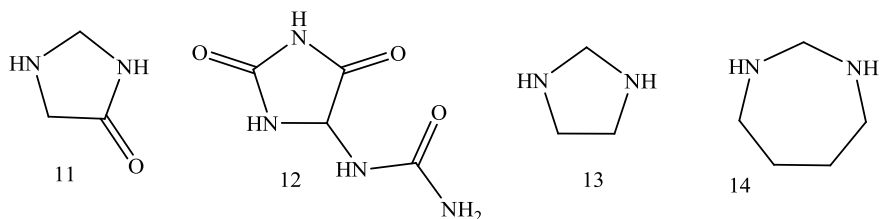
2. Средние циклические уреиды – легко получают из кислот, способных образовывать цикл пяти- или шестичленный цикл. Например: парабановая кислота (оксалилмочевина) (8), образующаяся из щавелевой кислоты (6) [7].



Гидантоиновая кислота (10) получается действием хлоруксусной кислоты (9) на мочевины:



К классу уреидов относятся также производные мочевины, замещенные остатками оксокислот и альдегидокислот. Эти уреиды также могут содержать свободную карбоксильную группу (гидантоиновая кислота 10) или заключать циклическую группировку амидного характера с циклами из пяти или шести атомов. Важнейшие уреиды последнего типа: гидантоин (11), а также аллантаин (12), которые содержат остатки гликолевой кислоты и остатки двух молекул мочевины [7]:

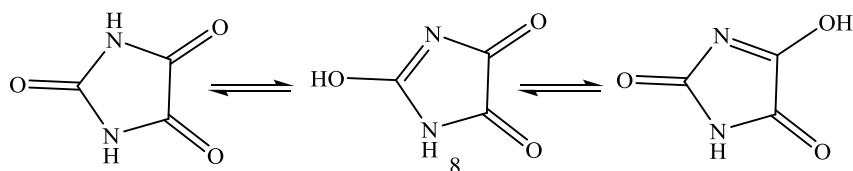


Циклические уреиды могут состоять как из имидазолидинового (глиоксалинового) (13) гетероциклического кольца, так и из гидрированного пиримидинового цикла (14).

Циклические уреиды получают нагреванием урвых кислот, а осторожное омыление циклических уреидов вновь приводит к урвым

кислотам. При менее осторожном омылении уреидов (в присутствии кислот или щелочей), они могут распадаться на кислоты и мочевины, и, наконец, окончательными продуктами омыления (вместо мочевины) могут стать аммиак и углекислый газ [7].

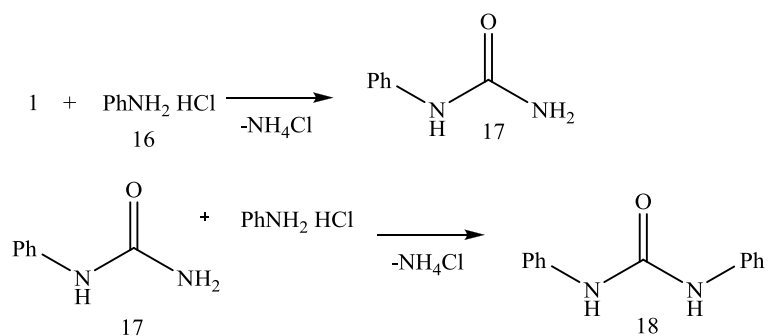
Циклические уреиды проявляют амфотерные свойства, например, циклическая оксалилмочевина – парабановая кислота (8). Образование солей основано на способности этих уреидов, реагировать в таутомерных формах. Таутомерия уреидов аналогична таутомерии тиазольных производных и циановых кислот. Так, для парабановой кислоты (8) возможны следующие таутомерные формы [7]:



Наиболее простым способом получения циклических уреидов является нагревание мочевины с бифункциональными соединениями, например, с глиоксалем (15) или определенной двухосновной кислотой. Вместо кислот также могут применяться хлорангидриды или сложные эфиры [7].

Мочевины вступают в реакцию переаминирования, что представляет важную группу методов синтеза замещенных мочевины [8]

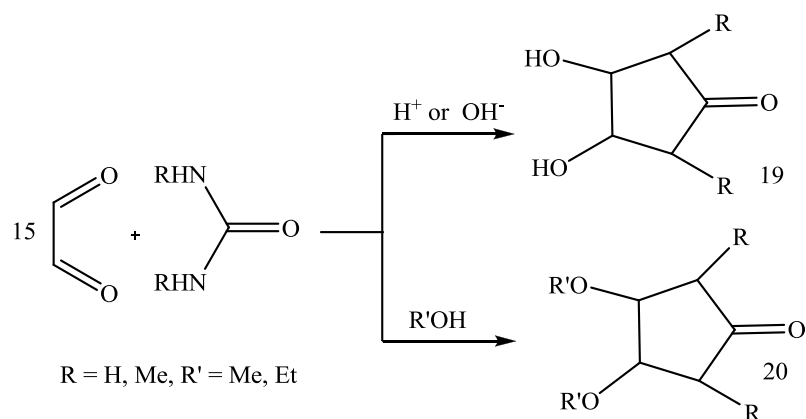
Мочевина при повышенных температурах диссоциирует на аммиак и изоциановую кислоту, которая при взаимодействии с первичным амином дает монозамещенную мочевины. В реакцию можно вводить как сами амины, так и их соли. К примеру, реакция преаминирования мочевины 1 анилином (16) в виде гидрохлорида, в результате образуется монозамещенная фенилмочевина (17), при использовании избытка амина – образуется дизамещенный продукт – дифенилмочевина (18) [8]



При переаминировании незамещенной мочевины недостатком первичного амина образуется монозамещенная мочеви́на (для вторичных аминов- 1,1-дизамещенная), а при использовании избытка амина - 1,3-дизамещенная (для вторичных аминов 1,1,3,3-тетразамещенная) [9,10]. Реакциям переаминирования подвергаются также монозамещенные мочевины [11].

1.2 Реакции мочеви́н с бифункциональными соединениями

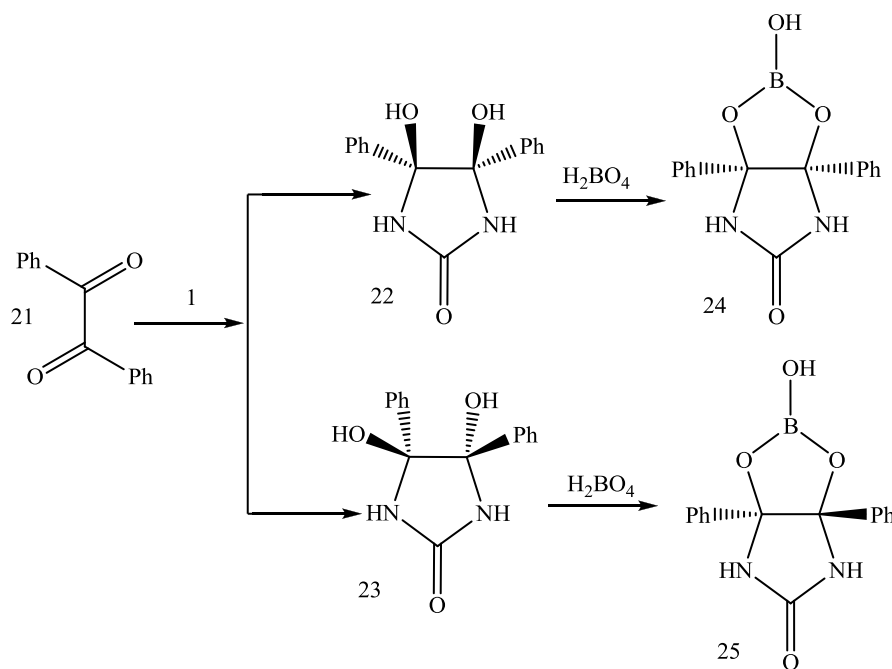
Реакции мочеви́н с бифункциональными соединениями обычно проходят в полярных растворителях, что приводит к соединениям с карбамидным фрагментом в цикле – имидазолидинонам и их родственными соединениями. Так, реакция эквимольных количеств глиоксаля (15) с мочеви́нами в щелочной или кислой среде приводит к 4,5-ди-гидроксиимидазолидин-2-онам (19) [12, 13]. При реакции мочеви́н с глиоксалем в спиртовых растворах в присутствии катионитов образуются 4,5-диалкилоксипроизводные (20).



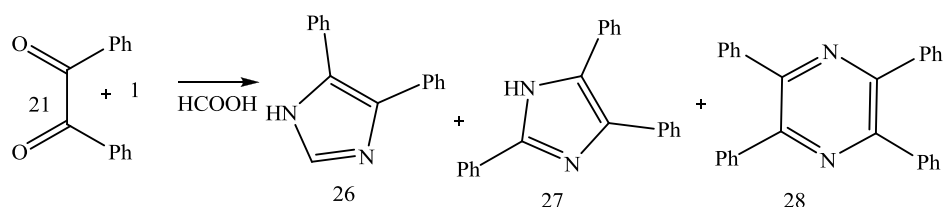
Вицинальные диолы (19) и их эфиры (20) являются удобными исходными веществами для получения разнообразных бициклических гетеросистем, что особенно важно – для получения бициклических соединений несимметричной структуры [14].

Ароматические 1,2-дикетоны в кислотно-катализируемой реакции с эквимолярным количеством мочевины дают соответствующие 4,5-диарил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-оны [15-20].

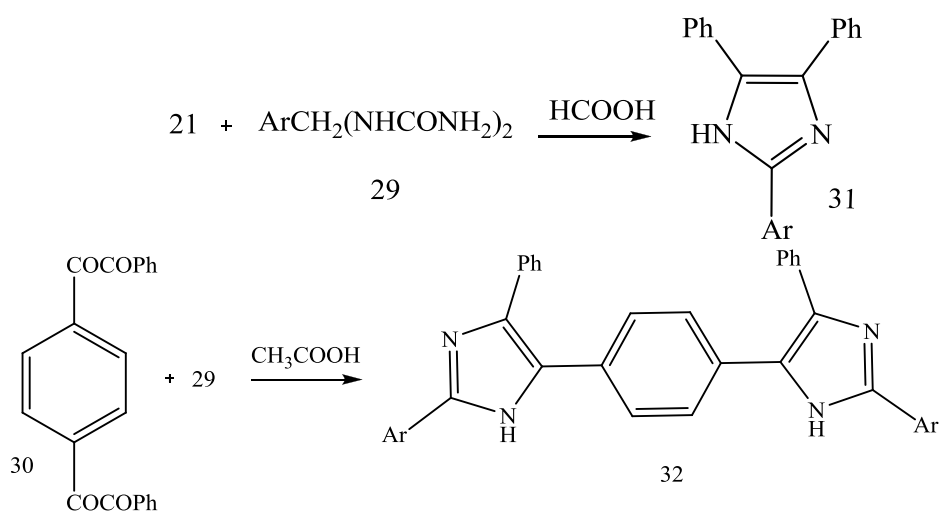
В работе [16] было установлено, что в процессе реакции 1,2-дикарбонильных соединений с мочевиной образуется смесь цис- и трансизомеров, на примере получения 4,5-дигидроксиимидазолидинонов (22) и (23). На основании данных спектров ЯМР ^{13}C и ^{15}N и хроматографических исследований показано, что взаимодействие бензила (21) с мочевиной (1) приводит к смеси цис- (22) и трансдиолов (23) в соотношении 65:35. В работе [17] для разделения диастереомеров таких диолов было удачно использовано образование циклических эфиров (24, 25) с борной кислотой.



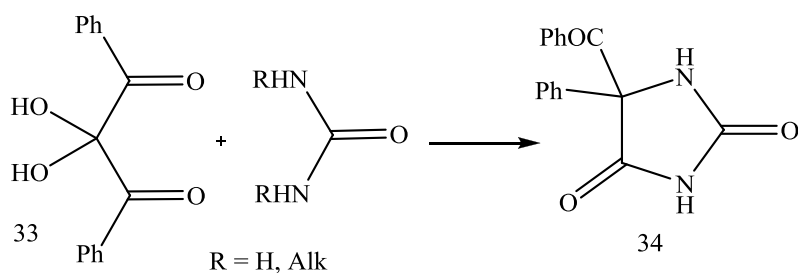
Взаимодействие бензила (21) с мочевиной (1) в муравьиной кислоте при высокой температуре приводит к смеси имидазолов (26, 27) и тетрафенилпиразина (28) [18].



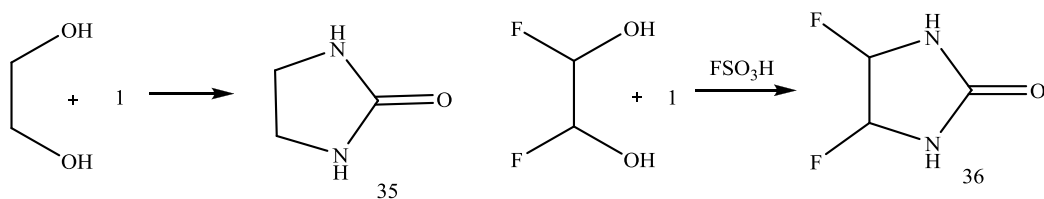
Арилиденбисмочевины (29) в муравьиной кислоте с бензилом (21) или в уксусной кислоте с тетракетонем (30) дают исключительно 2-арил-4,5-дифенилимидазолы (31) и фениленбисимидазолилы (32) соответственно [18, 19].



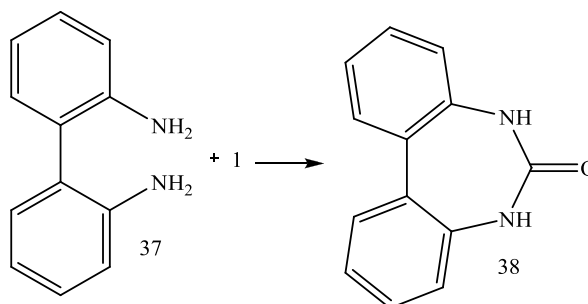
Производные гидантоина (34) образуются при взаимодействии гидрата дифенилпропантриона (33) с мочевиной в кислой или нейтральной среде [20].



Конденсация алифатических 1,2-диолей с мочевиной приводит к имидазолидин-2-онам (35, 36) [21]. Наличие атома фтора в положениях 1 и 2 исходного этиленгликоля существенно облегчает образование 4,5-дифторимидазолидин-2-она (36) [22].



В работе [23] сообщалось, что 2,2-диаминобифенил (37) при кипячении с мочевиной в среде амилового спирта легко образует дибензодигидроди-1,3-азепин-2-он (38).



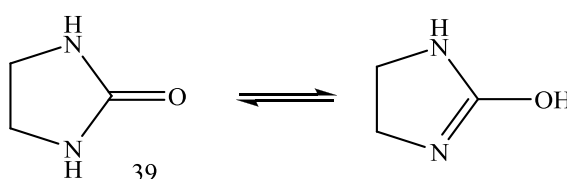
В реакцию конденсации с мочевиной (1) при 200–260°C вступают и алифатические 1,2-диамины в полярных растворителях с образованием гетероциклических производных [24–25]. При температуре выше 180°C с диаминами, типа RNH(CH₂)_nNHR (n=3,4), мочевины также образует циклические продукты [26].

1.3 Имидазолидин-2-оны и имидазолин-2-оны как производные мочевины: получение, особенности строения и химические свойства

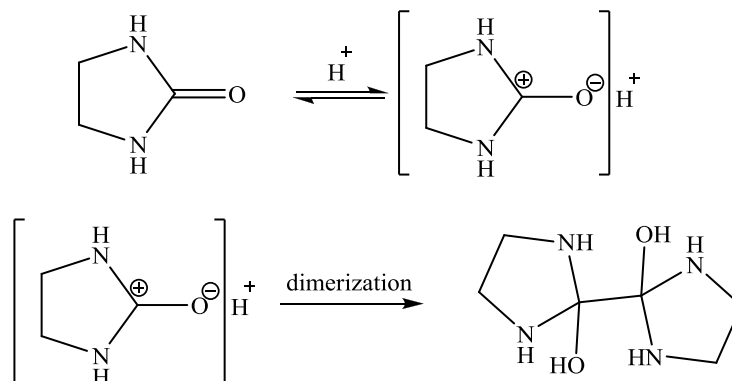
При изучении новых свойств бициклических бисмочевин и их реакционной способности за основу рассмотрения был взят имидазолидин-2-он (39) и его производные, как пятичленные азаетероциклы с карбамидным фрагментом в структуре. Были изучены свойства и реакционная способность последних.

Производные имидазолидин-2-она проявляют противосудорожную, анальгезирующую, гербицидную и другие виды активности [27–29].

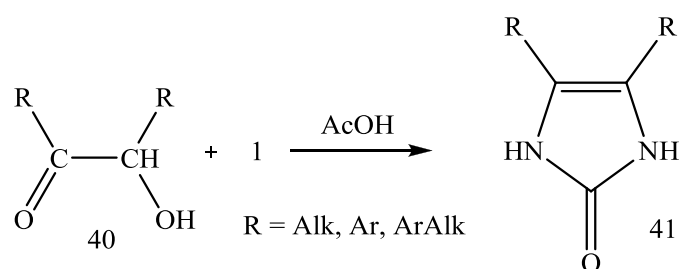
Имидазолидин-2-оны обладают слабыми амфотерными свойствами. Для них характерна таутомерия:



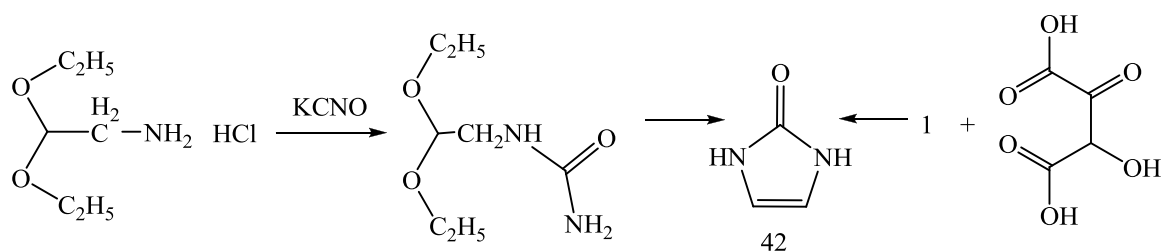
Для имидазолин-2-онов, замещенных по атомам азота, образование таутомерии наблюдается при наличии в кольце сильного электроноакцепторного заместителя. Имидазолин-2-оны в разбавленных кислотах легко димеризуются.



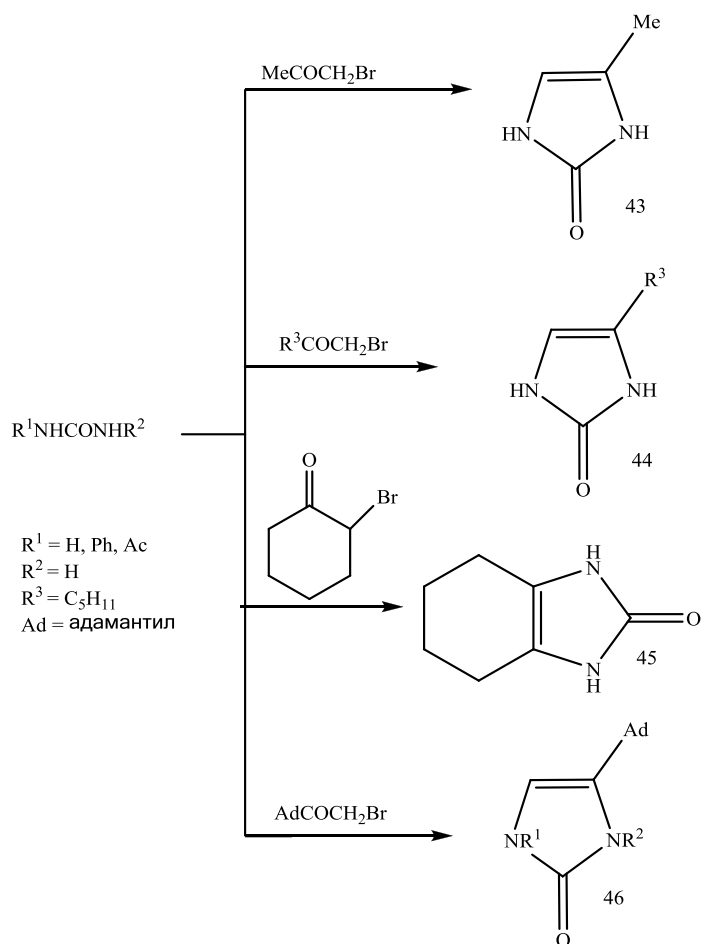
Одной из распространенных реакций для синтеза имидазолин-2-онов (41) является циклизация ацилоинов (40) с мочевиной (1) [30].



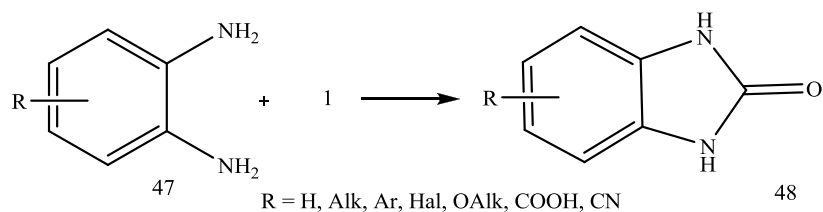
4-Имидазолин-2-он (42) получают следующими реакциями:



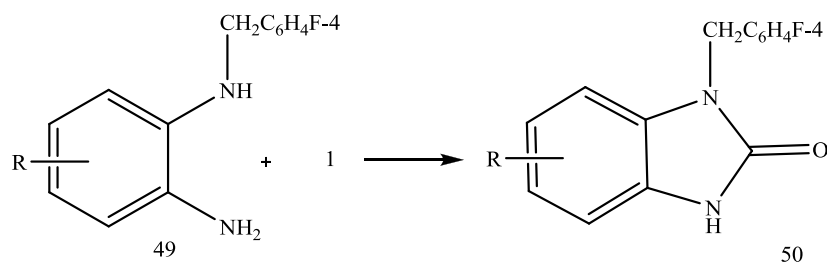
Удобными исходными веществами для синтеза имидазолин-2-онов (43–46) оказались алифатические и циклоалифатические α -бромкетоны [31–35].



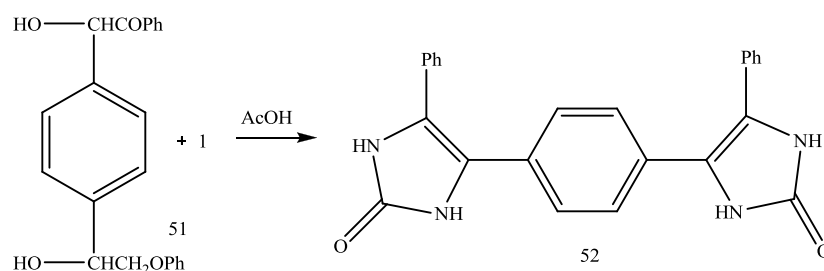
Наиболее общим способом получения бензимидазол-2-онов (48) является циклоконденсация мочевины (1) с *o*-фенилендиаминами (47) [36–38].



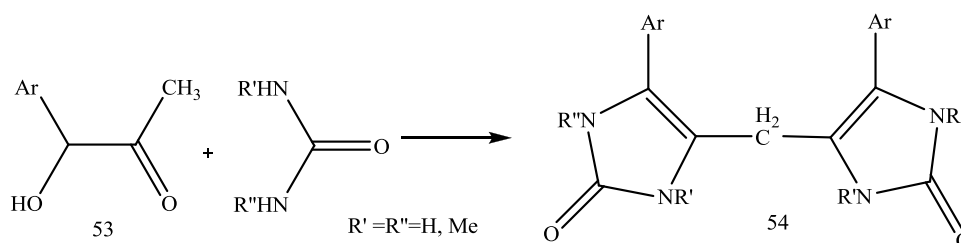
Гетероциклические 1,2-диамины могут реагировать с мочевиной аналогичным образом [36]. В работе [37] показано, что продуктом взаимодействия *N*-(4-фторбензил)-*o*-фенилендиамина (49) с C^{14} -меченой мочевиной является 2-[^{14}C]-1-(4-фторфенил)-2,3-дигидробензимидазол-2-он (50).



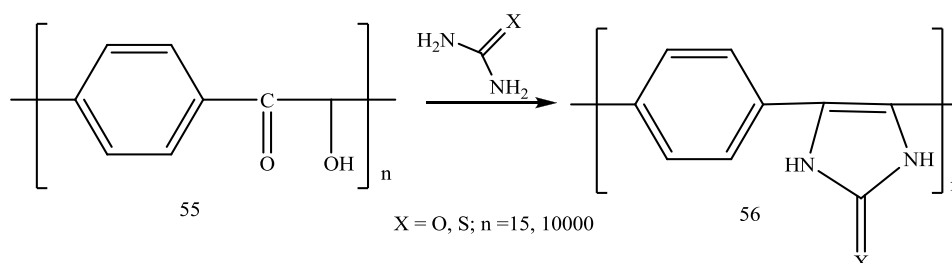
Ариленбисгидроксикетоны (51) реагируют в атмосфере аргона с мочевиной, давая ариленбисимидазолины (52) [38].



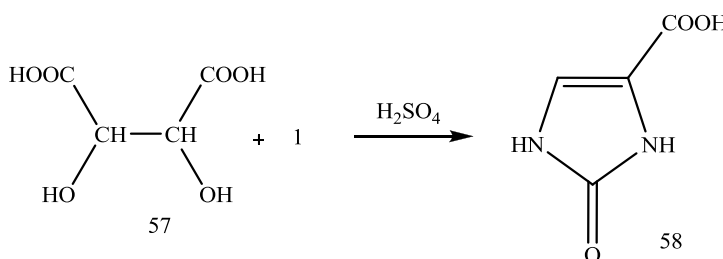
Некоторые арилалкилацетоны (53) реагируют с мочевиной в условиях кислотного катализа, образуя метиленбисимидазолины (54), синтез которых происходит с участием активированной CH₃-группы [39].



Полиацилоины (55) также реагируют с мочевиной и тиомочевиной, приводя к полиимидазолинам (тионам) (56) – важным ингредиентам полимерных композиционных материалов [40].

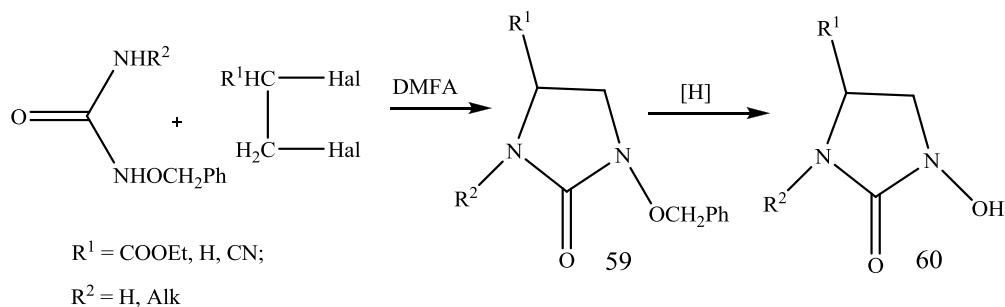


Циклизация винной кислоты (57) с мочевиной (1) в концентрированной серной кислоте происходит с участием только гидроксильных групп и завершается образованием 2-оксо-4-имидазолинкарбоновой кислоты (58) [41].

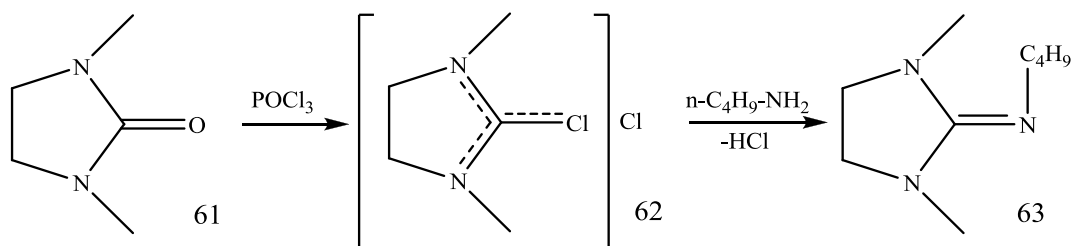


Алкилированием алкоксизамещенных мочевиных дигалогеналканами в ДМФА получают алкоксиимидазолидин-2-оны (59). Гидрогенолиз последних

(HCOONH₄-Pd/C) приводит к соответствующим N-гидроксиимидазолидин-2-онам (60) (n=1) [42].



В работе [43] говорится о циклическом пентаалкилгуанидине (63), полученном реакцией соответствующего производного 2-имидазолидинона (61) с хлорокисью фосфора в толуоле или ацетонитриле с образованием соли Вильсмейера (62) на первой стадии и дальнейшим взаимодействием с н-бутиламином.



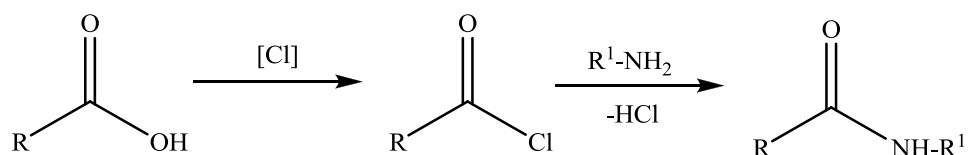
Синтез лигандов, подобных солям Вильсмейера (62), выполняется в обычных условиях, что позволяет конденсировать с ними почти все виды аминов, образуя производные соединения гуанидина. Отделение образующихся побочных продуктов осуществляется путем добавления одного эквивалента концентрированного раствора NaOH в реакционную среду [43].

Благодаря наличию нескольких реакционных центров, 2-имидазолидинон является удобным синтоном для синтеза новых азотсодержащих гетероциклов, обладающих самыми различными практически полезными свойствами. Производные имидазолинона находят применение как лекарственные препараты (например, галазолин, нафтизин, фентоламин и др.), фунгициды, ускорители вулканизации, катионные ПАВ для масло- и грязеотталкивающей обработки тканей и волокон [44].

1.3.1 Особенности реакций N-ацилирования имидазолидин-2-онов

Реакции N-ацилирования известны с 1853 года, когда Герхардт сообщил об ацилировании анилина. N-Ацилирование используется как метод введения защитной группы в многоступенчатых синтетических процессах. Данный подход является важной–стадией в синтезе многих биологически активных соединений, таких как витамины, агрохимикаты, ксантены, а также используется в комбинаторном синтезе пептидов.

В типичной реакции N-ацилирования активируют карбоновую кислоту сначала путем превращения в хлорангидрид кислоты, а затем подвергают взаимодействию с амином.



В работе [45] были изучены впервые полученные N-ацилциклические производные мочевины (65a-1), которые были синтезированы реакцией 1-(2-хлорацетил)-3-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-имидазолидин-2-она (63) с различными ацилхлоридами (64), выход продуктов составил 35–95%. Впоследствии, N-ацилциклические производные мочевины, содержащие α-третичные амино-группы были синтезированы по реакции нуклеофильного замещения из 1-(2-галоацетил)-3-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-имидазолидин-2-она (65e или 65f) с различными вторичными аминами с выходом 49–86%.

В целях оптимизации условий реакции N-ацилирования 1-(6-хлорпиридин-3-ил)метил)имидазолидин-2-она (63), в работе [45] было изучено влияние растворителей, времени и добавок основания на ход реакции с бензоилхлоридом (64g) (таблица 1.1).

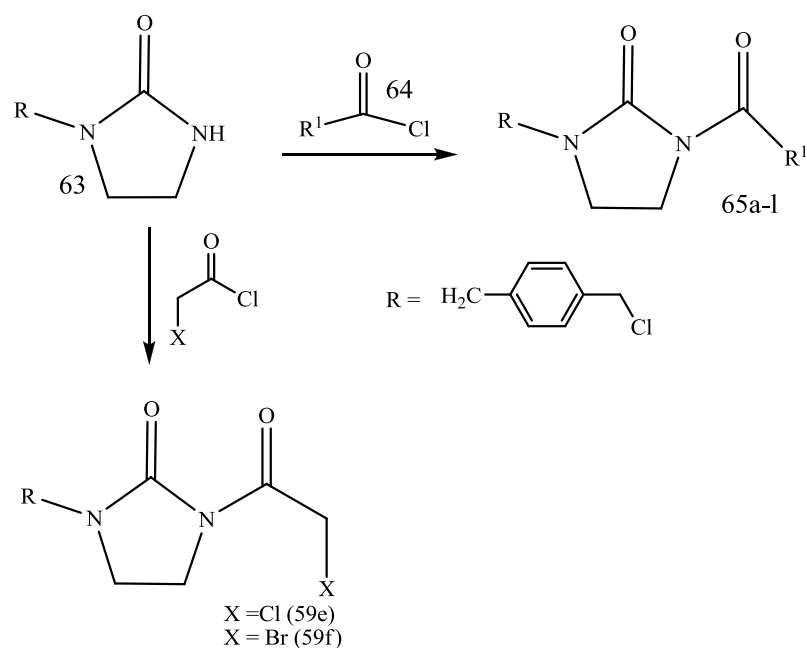


Таблица 1.1 - Оптимизация реакции N-ацилирования.

№	Растворитель	Время, ч	Основание	Температура, °С	Выход, %
1	Толуол	22	-	70	30
2	Толуол	12	-	90	67
3	Толуол	9	-	110	73
4	Толуол	4	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	110	80
5	Толуол	1	Et_3N	110	89
6	ТГФ	1	Et_3N	66	83
7	CH_2Cl_2	5	Et_3N	40	78

Изначально реакцию ацилирования проводили при разных температурах в толуоле без какого-либо основания (таблица 1.1, строки 1-3). Повышение температуры реакции от 70°С до 110°С значительно увеличивает выход 1-бензоил-3-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)имидазолидин-2-она (65g) и сокращает время реакции. В присутствии пиридина ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), выход соединения (65g) значительно вырос – до 80% за 4 часа (строка 4). В аналогичных условиях, но при добавлении триэтиламина (Et_3N), выход (65g) достиг 89% всего за 1 час реакции (таблица 1.1, строка 5).

Таким образом, добавление Et_3N показало большую эффективность для рассматриваемого типа реакций. Далее был изучен эффект растворителей,

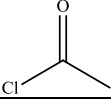
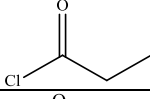
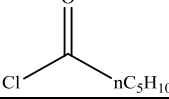
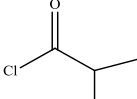
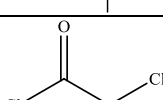
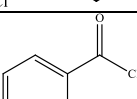
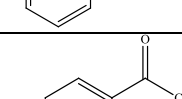
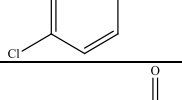
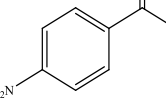
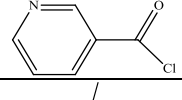
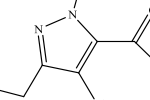
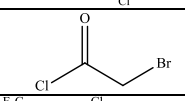
таких как толуол, ТГФ и CH_2Cl_2 (таблица 1.1, строки 5–7). Выход соединений (65g) составил 89%, 83% и 78% соответственно. Не смотря на самый высокий выход (65g), который был показан при проведении реакции в толуоле при более высокой температуре, учитывая уровень токсичности растворителей, энергосбережение, простоту эксперимента, ТГФ был выбран в качестве оптимального растворителя для реакции.

В качестве дополнительного исследования были рассмотрены реакции соединений (63) с различными ацилхлоридами в присутствии Et_3N (таблица 1.2).

В результате реакции имидазолидин-2-онов (63) с различными алифатическими ацилхлоридами получились N-ацильные производные циклической мочевины (65a-f) с прекрасными выходами 84–95% (таблица 1.2, строки 1-6). Галоацетилхлориды реагировали с соединениями (63), до получения желаемых продуктов (65e) и (65f) без каких-либо оснований с выходами 95% и 89% соответственно (таблица 1.2, строки 5, 6). Аналогично в реакциях имидазолидин-2-онов (63) с ароилхлоридами (65g-i) выход достиг 53–94% соответственно (таблица 1.2, 7-9 строки). Так как 4-нитробензоилхлорид имеет плохую растворимость в ТГФ, для получения 65i в качестве растворителя использовался толуол (таблица 1.2, строка 9).

Другие ацилхлориды (64j-1), полученные реакцией с соответствующей карбоновой кислоты и тионилхлоридом, реагировали с соединением (63) в CH_2Cl_2 с образованием (65j-1) со средними выходами 53%, 35% и 58% соответственно (таблица 1.2, строки 10-12).

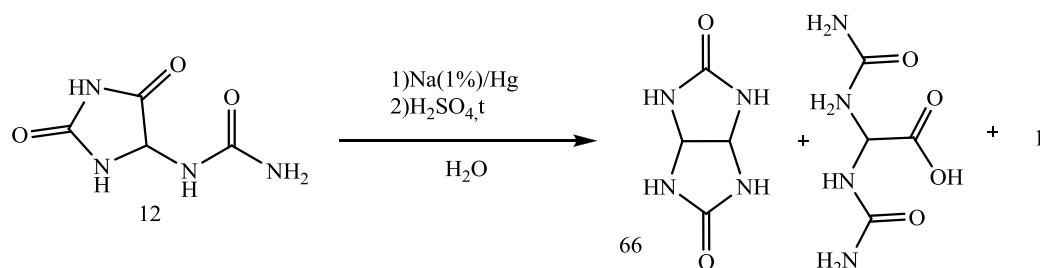
Таблица 1.2 - Синтез N-ацилциклических производных мочевины 65a-1

№	Ацилхлорид (64a-l)	Продукт	Выход, %
1		65a	93
2		65b	84
3		65c	89
4		65d	87
5		65e	95
6		65f	89
7		65g	91
8		65h	94
9		65i ^b	53
10		65j ^c	53
11		65k ^c	35
12		65l ^c	58

В этой же работе [45] авторы обратили внимание на возможность использования N-ацильных производных циклической мочевины (65e или 65f) в качестве каркаса для синтеза N-ацилциклических производных мочевины, содержащих α -третичные аминогруппы в реакции нуклеофильного замещения.

1.4 Синтез и свойства гликолурилов как представителей циклических бисмочевин

Гликолурил – 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0.]октан-3,7-дион – это продукт бициклизации мочевины с глиоксалем, но, в отличие от мочевины – гликолурил полифункционален. Первый синтез гликолурила (66) был осуществлен взаимодействием мочевины с аллантаином (12) еще в 1877 году [46]. Полученный ранее незамещенный по атомам азота гликолурил (66) – родоначальник обширного класса бициклических мочевинок октанового ряда.



Гликолурил имеет четыре донорные группы (-NH) и две акцепторные (C=O) группы. По химическим свойствам гликолурил является типичным N-нуклеофилом. Он вступает в реакции алкилирования, ацилирования, галогенирования, нитрования, нитрозирования, гидроксиалкилирования и т.д. Однако, наличие связи (NH-C=O) с электроноакцепторной карбонильной группой делает его менее активным основанием. Поэтому, он с трудом протонируется, его продукты, образованные в результате электрофильной атаки по атому азота, способны распадаться. Еще более слабым электрофилом гликолурил является по атому углерода карбонильной группы. Такое свойство объясняется влиянием двух не поделенных пар электронов от атомов азота, которые компенсируют электроноакцепторный эффект карбонильной группы.

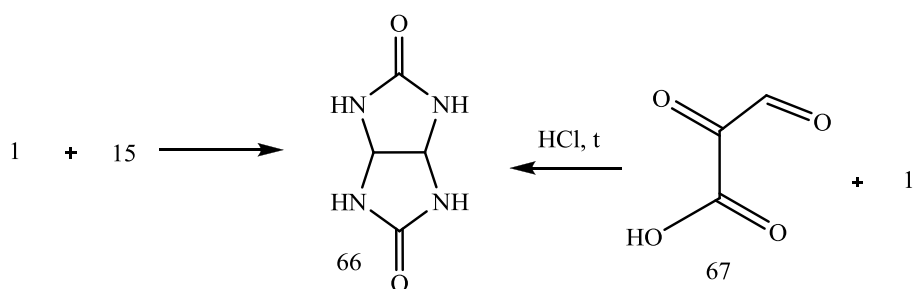
В дальнейшем синтез молекул бисмочевин развивалось в двух направлениях – введением заместителей к атомам азота и мостиковым атомам углерода. В результате был получен и изучен широкий диапазон не замещенных по атомам азота, моно-, ди-, три- и тетразамещенных

гликолурилов, как без заместителей при мостиковых атомах углерода, так и с различными заместителями.

1.4.1 Синтез незамещенных по атомам азота гликолурилов

Был открыт более удобный путь получения гликолурила (66) – взаимодействием мочевины (1) с глиоксалем (15) [47–52] и мезоксальвым семиальдегидом (67) [53].

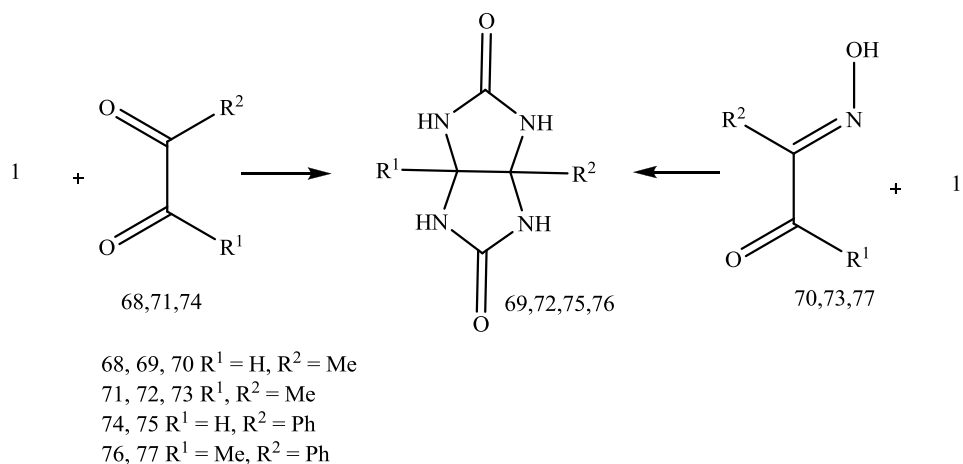
Все синтезы осуществлялись в условиях кислотного катализа [48-50, 52]. Способ получения гликолурила конденсацией мочевины (1) с глиоксалем (15) в присутствии серной кислоты при температуре 65°C и давлении 200 мбар. запатентован как промышленный способ [51].



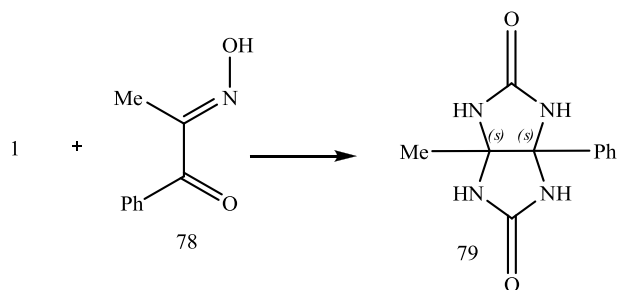
1-Метилгликолурил (69) получен конденсацией мочевины с метилглиоксалем (68) [54] или с его монооксимом (70) [55].

Для получения 1,5-диалкилгликолурила (72) используют два подхода: конденсацию мочевины (1) ведут с диацетилом (71) [52], и с монооксимом диацетила (73) [55, 56].

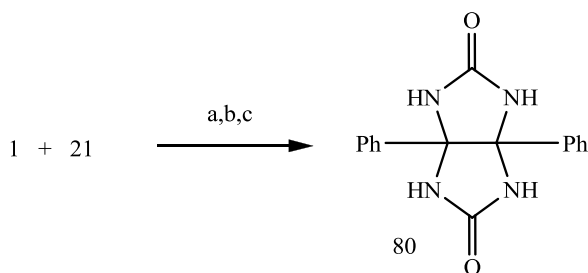
1-Фенилгликолурил (75), был синтезирован конденсацией мочевины с фенилглиоксалем (74). Так же был получен 5-метилзамещенный аналог 1-фенилгликолурила (77), который синтезирован из мочевины с монооксимом метилфенилглиоксаля (76) [55].



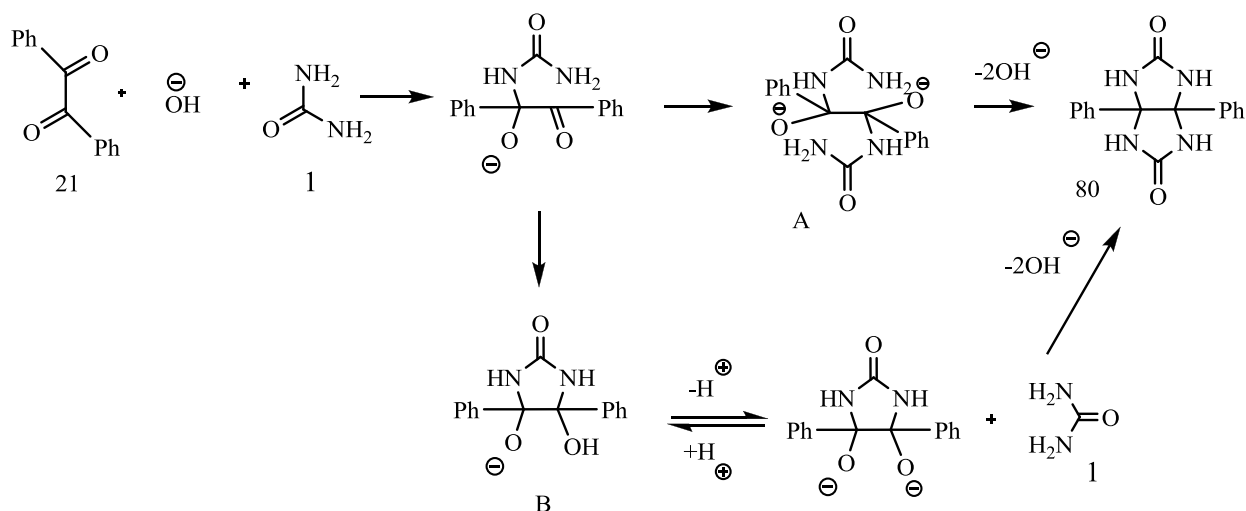
1-Метил-2-пропилгликолурил (79) получен из мочевины с монооксимом метилпропилглиоксаля (78) [55].



1,5-Дифенилгликолурил (80) получен конденсацией бензила (21) с мочевиной (1) в среде этанола в запаянной колбе (метод а). В дальнейшем эту реакцию циклоконденсации осуществили как с КОН (метод b) [57, 58], так и в муравьиной кислоте (метод с) [52].



Авторами работы [58] предложен возможный механизм реакции образования молекулы дифенилгликолурила (80) в присутствии щелочи. Этот механизм, согласно кинетическим расчетам, может протекать по 2 возможным путям: 1) через образование ациклического интермедиата А, 2) через моноциклический интермедиат В.



Таким образом, в данном разделе были рассмотрены некоторые синтезы бициклических бисмочевин – гликолурилов, незамещенных по атомам азота, а также возможный механизм их образования.

1.4.2 Синтез дизамещенных по атомам азота гликолурилов

Ранее в работах [49, 50, 52, 59, 60-68] рассматривался и предельно изучался синтез 2,6- и 2,8-дизамещенных гликолурилов, который проводили конденсацией α -дикарбонильных соединений (глиоксаля (15), диацетила (71), бензила (21) и его производного (81) с монозамещенными мочевинами (82а-е, g-j, 83а, g) (табл. 1.3). Данные реакции протекают региоселективно и региоспецифично, также были рассмотрены и изучены условия и возможности оптимизации этих реакций.

Региоселективные синтезы 2,6- и 2,8-дизамещенных гликолурилов описываются в литературе, [50, 52, 59, 63, 64, 66], причем, соотношения изомеров указаны только в отдельных работах [50, 52, 59, 65, 66]. Конденсации с глиоксалем (15) изучались с 1-метил (этил, пропил, изопропил, бутил, третбутил, циклогексил, фенил, бензил) мочевинами (82а-ж). В результате были получены соответствующие 2,6- и 2,8-дизамещенные гликолурилы (84а-ж и 85а-ж) в различных соотношениях [50, 52, 59].

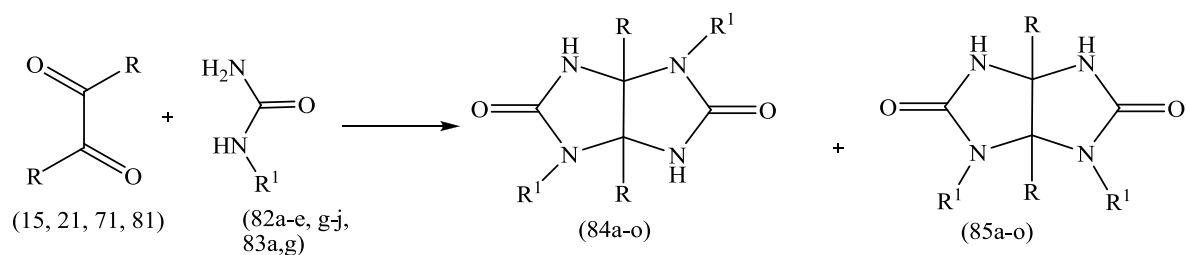


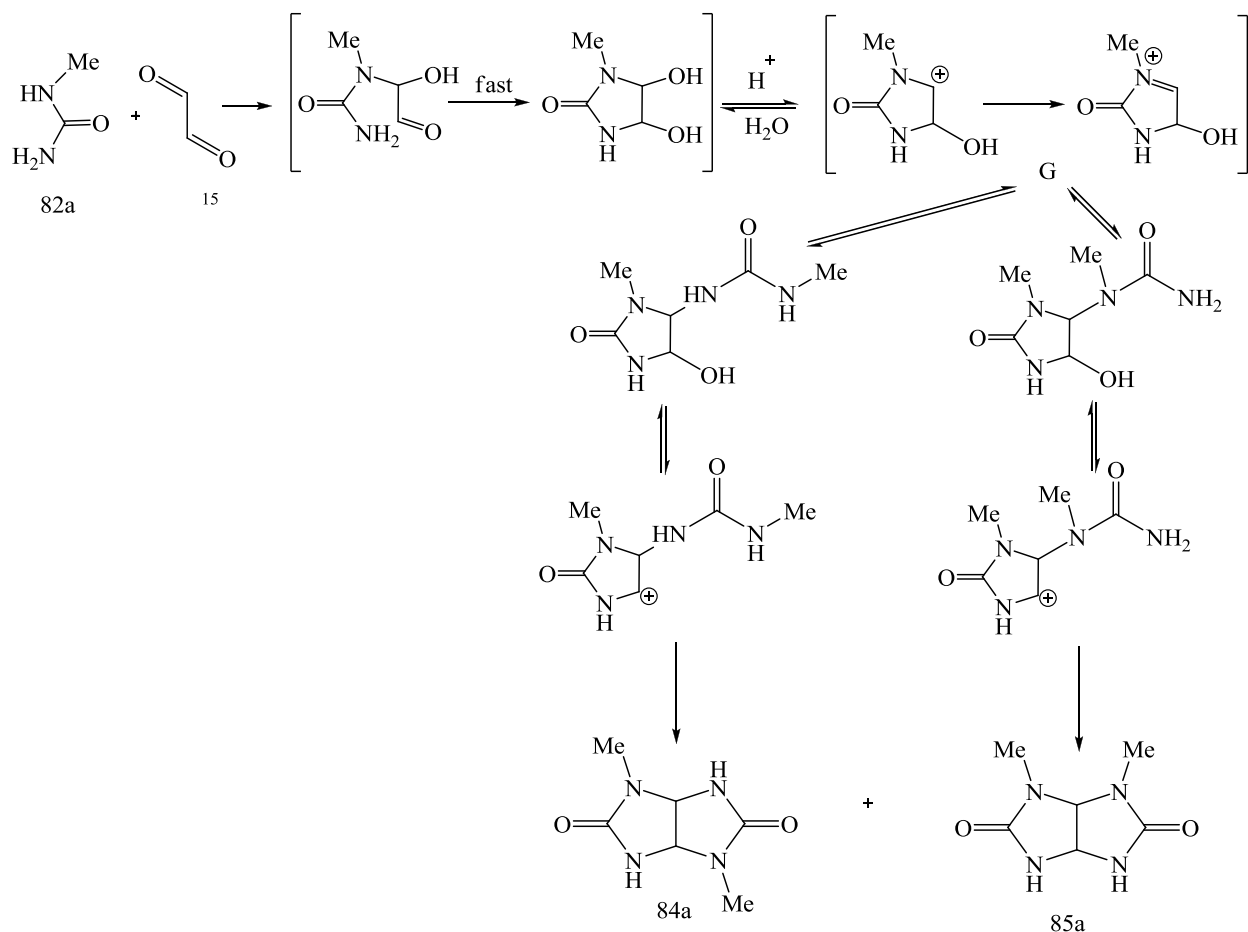
Таблица 1.3 – Радикальные заместители монозамещенных мочевины (82a-e,g-j, 83a,g) и продуктов реакции - 2,6- и 2,8-дизамещенных гликолурилов (84a-j и 85a-j)

R	R ¹	82, 83, 84, 85	R	R ¹	82, 83, 84, 85	R	R ¹	82, 83, 84, 85
H	Me	a	H	t-Bu	f	Me	Me	k
H	Et	b	H	c-C ₆ H ₁₁	g	Ph	Me	l
H	Pr	c	H	Ph	h	Ph	Bn	m
H	i-Pr	d	H	Bn	i	Ph	CH ₂ COOBn	n
H	Bu	e	H	CH ₂ COOH	j	Ar	CH ₂ COOBn	o

Имеющаяся информация по соотношениям изомеров и выходам продуктов реакций представлена в работах [50, 52, 59, 65, 66].

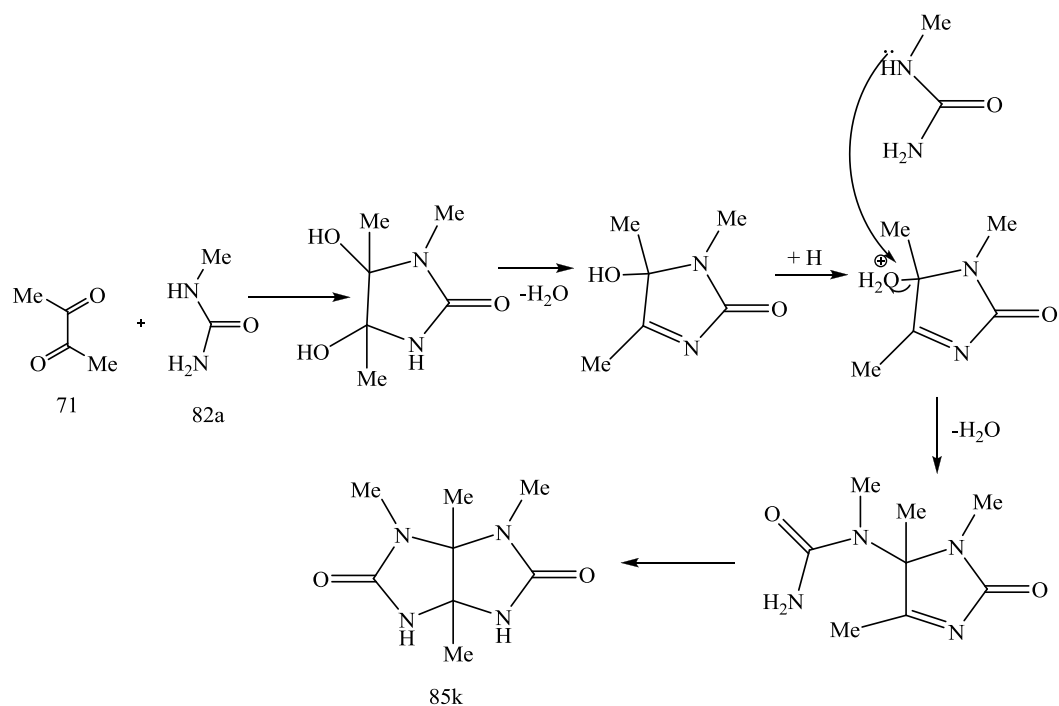
Авторы работы [59] объясняют возможный механизм образования 2,6- (84) и 2,8-изомеров (85) на основании квантово-химических расчетов, объясняющих предпочтительное образование 2,6-изомеров (84).

В таком случае монометилмочевина (82a) вступает в реакцию с карбкатионом G по первичной NH₂-группе, на этом основана меньшая вероятность образования 2,8-изомера (85a), так как это должно происходить при менее выгодной конденсации монометилмочевины (82a) с глиоксалем по вторичной NH-группе. Региоспецифично получены 2,6-(ди(трет-бутил), дифенил, дибензил) гликолурилы (84f,h,i) с выходами 41–62% [52].

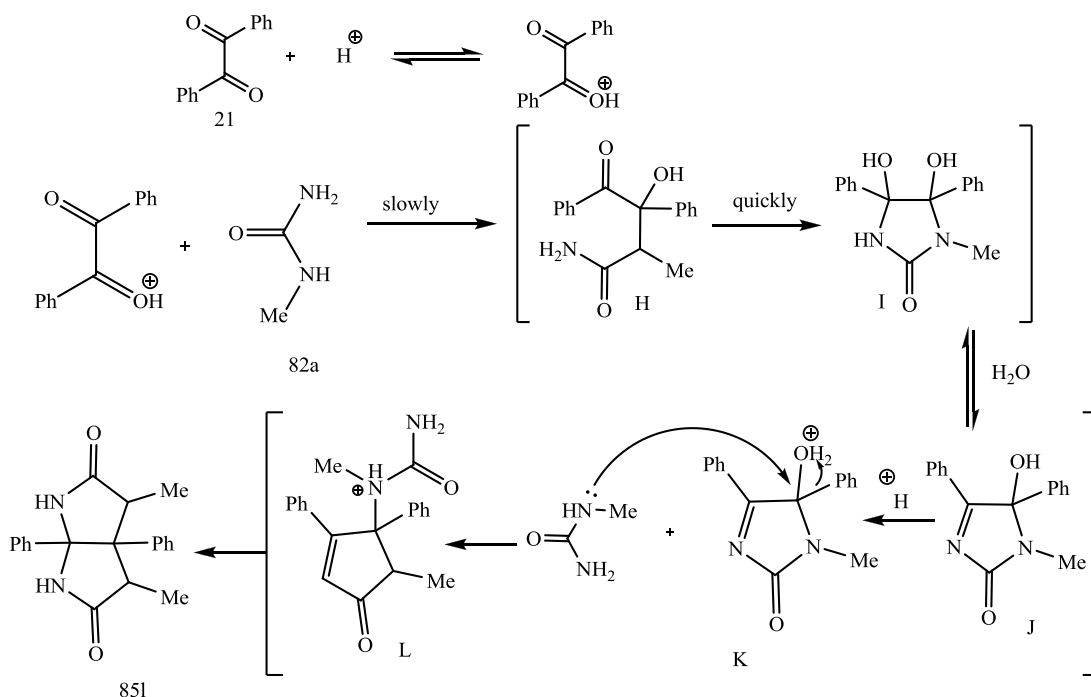


В работах [62, 63] изучена реакция 1-метилмочевины (82a) с диацетилом (71), где впервые осуществлен синтез изомерных продуктов (84k и 85k) (табл. 1.3) [62]. В работе [63] автор утверждает, что 2,8-изомер (85k) является основным продуктом реакции и предлагает механизм его образования.

Цис- и трансизомеры 1,5-дифенилгликолурилов (84l-n и 85l-n) соответственно получают реакцией бензила (21) с 1-метил-(бензил, бензилоксикарбонилметил)мочевинной (82a,j, 83g) [64-66], при этом, с мочевиной (82a, 83g) конденсация протекает преимущественным с образованием 2,8-гликолурилов (85l и 85n) [64, 66], тогда как с 1-бензилмочевинной (82j) выделяют 2,6- и 2,8-продукты реакции (84m и 85m) в соотношении 1:1 [65].



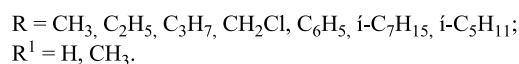
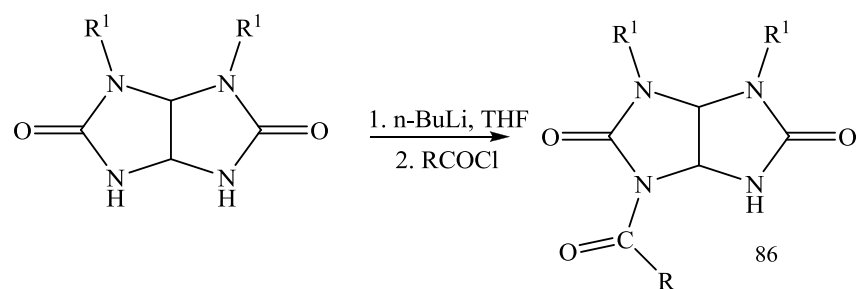
В работе [64] предложен возможный механизм региоселективного образования 2,8-изомера гликолурила (85l) в реакции 1-метилмочевины (82a) с бензолом (21). Авторы считают, что на первой стадии реакции образуется ациклический интермедиат H, который быстро циклизуется до дигидроксиимидазолидин-2-она I, и после элиминирования молекулы воды образуется интермедиат J. Далее происходит протонирование по гидроксильной группе интермедиата J с последующей конденсацией интермедиата K с ещё одной молекулой мочевины. В результате образуется аддукт L, циклизация которого приводит к гликолурилу (85l).



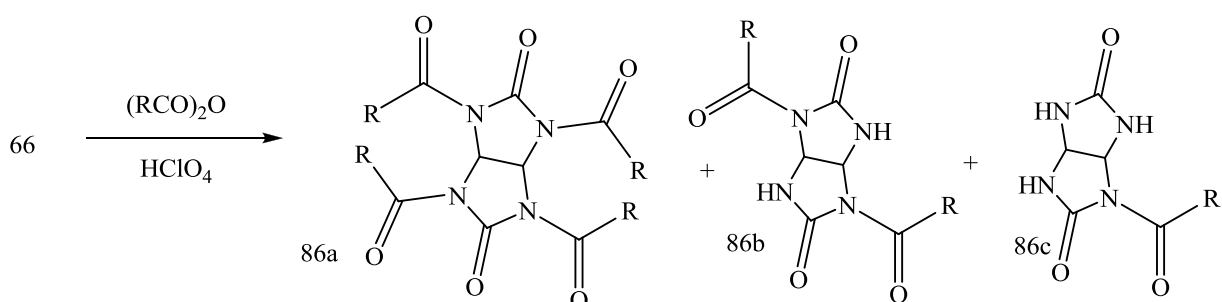
Таким образом, 2,6- и 2,8-дизамещенные гликолурилы получают конденсацией α -дикарбонильных соединений с монозамещенными мочевинами. Эти реакции могут протекать региоселективно и региоспецифично.

1.4.3 Методы N-ацилирования гликолурилов

Методы N-ацилирования непосредственно веществ ряда гликолурила можно разделить на 2 группы. Согласно первой группе методов гликолурил вступает во взаимодействие с н-бутиллитием в среде ТГФ при кипячении с обратным холодильником и после охлаждения смеси до комнатной температуры добавляется хлорангидрид соответствующей кислоты. Такой метод дает оптимальные выходы целевых продуктов, при варьировании условий реакции получают моно-, ди-, три- и тетрапроизводные гликолурилов [67].



Одним из самых продуктивных методов является N-ацилирование гликолурила уксусным ангидридом в присутствии хлорной кислоты. Условия реакции хорошо варьируются, таким методом получают моно-(86с), ди- (86b) и тетрапроизводные (86a) гликолурила. Продукты реакций имеют различную растворимость, соответственно хорошо разделяются при дробном осаждении. К примеру, метод ацилирования гликолурила уксусным ангидридом в присутствии хлорной кислоты проводится с 2,5 моль ацилирующего агента, что приводит к замещению соответственно только двух атомов азота [68].



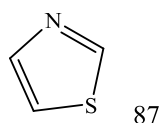
К гликолурилам с успехом применяют методы, разработанные для ацилирования аминов. В работах [69, 70] N-ацилирование было достигнуто путем обработки гликолурилов ангидридами карбоновых кислот или хлорангидридами в присутствии оснований. Введение основания в реакционную смесь в процессе ацилирования, к примеру, анилина, повышает выход продукта и скорость реакции. В зависимости от условий реакции получают либо диацилированные, либо тетраацилированные производные.

Имеются работы [71] в которых было показано, что ацилированные гликолурилы сами по себе являются хорошими ацилирующими агентами.

1.5 2-Аминотиазолы как циклические производные тиомочевины.

1.5.1 Общие способы получения тиазолов

Известно много лекарственных субстанций, имеющих в своей структуре тиазольный фрагмент (87).



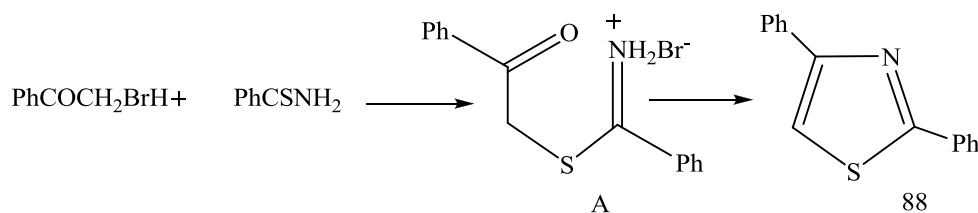
Многие лекарственные получают из производных тиазолов, к примеру: сульфамидный препарат – сульфотиазол (норсульфозол), обладающий сильным бактерицидным действием [72]; препарат против глистных инфекций – тиабендазол, синтезированный в 1961 г. химиками фирмы Merck [73]. Тиазольный цикл также входит в состав пенициллинов: ампицилина и метицилина. [73].

Тиазольный фрагмент является весьма распространенной структурой в живой природе. Так, например, молекула важнейшего природного соединения – тиамина (витамин В₁) включает фрагмент соли тиазолия. Блеомициновые антибиотики, которые проявляют противоопухолевую активность, являются сложными аминогликозидными структурами, содержащими тиазольные фрагменты. Люциферин светлячков – биолюминесцентное вещество, производное бензотиазола. Люминесценция обусловлена фотоокислением по асимметрическому центру. Некоторые полусинтетические β-лактамы, к примеру – цефотаксим, содержат фрагменты 2-аминотиазола в боковой цепи.

Химия тиазола, и его производных в литературе [74] достаточно подробно изучена. Интерес к изучению этой группы веществ обусловлен специфичностью свойств последних.

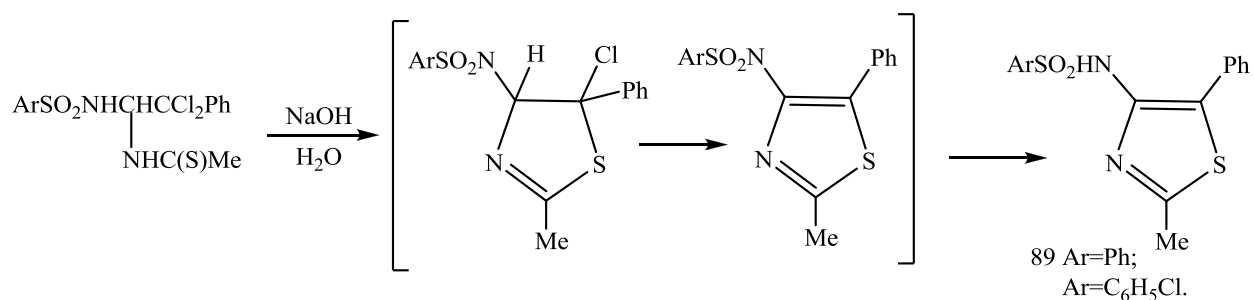
2-Аминотиазолы – циклические производные тиомочевины, так же являются весьма привлекательными субстратами для получения биологически активных веществ.

Способы синтеза производных тиазола, так же и аминотиазолов основаны на использовании замещенных карбонильных соединений. Наиболее распространенным и важным среди этих методов— метод Ганча, разработанный им в 1888 г. и основанный на взаимодействии α -галогидкарбонильных соединений с тиаамидами. Реакцию проводят с соединениями, содержащими структурный фрагмент $-N-C=S:$ амидами, тиаамидами, тиомочевинами, тиосемикарбазидами и другими соединениями. В процессе реакции происходит нуклеофильная атака атома серы по галогензамещенному атому углерода; в результате образуется ациклический интермедиат А, образование которого в некоторых случаях удавалось выделить [72]. Схематично это показано на примере синтеза 2,4-дифенилтиазола (88).



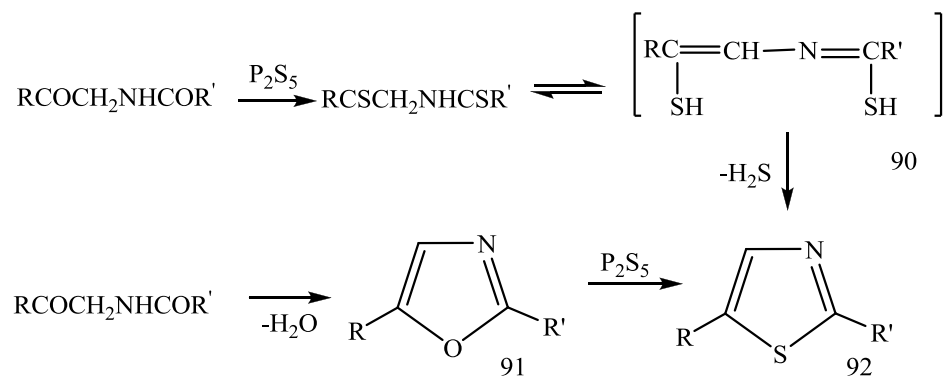
С помощью указанного метода Ганча удается получать моно-, ди- и тризамещенные тиазолы с любой комбинацией замещающих групп. Чаще всего данный метод применяется для синтеза тиазолов, содержащих алкильные, арильные и гетероциклические заместители. Наибольший интерес представляет синтез различных 2-аминотиазолов из тиомочевины, а также из N-замещенных тиомочевин [72].

К описанному методу циклизации тесно примыкает реакция дитиокарбамата аммония с α -галогидкетонами, лежащая в основе лучшего метода синтеза 2-меркаптотиазола, а также синтез 4-(арилсульфонил)амино-2-метил-5-фенил-1,3-тиазолов (89) из полифункциональных галогенсодержащих аренсульфон-амидов, которые легко можно получить из N,N-дихлораренсульфонамидов, фенилацетилена и тиаоацетамида [75, 76].



Третий, важный с препаративной точки зрения, метод синтеза тиазолов состоит во взаимодействии α -ациламинокарбонильных соединений с пятисернистым фосфором. С формальной точки зрения, указанная реакция аналогична известному синтезу тиофенов из 1,4-дикетонов и представляет собой удобный способ получения ди- и триалкил- (или арил-)тиазолов, а также 5-алкоксизамещенных производных [77].

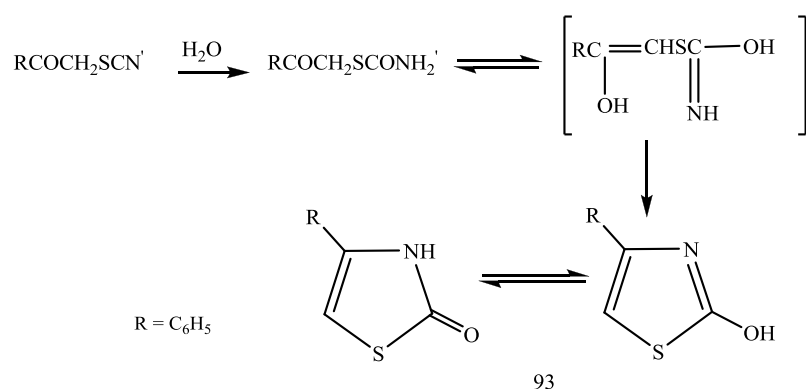
Существуют два заслуживающих внимания предположения относительно механизма образования ядра тиазола при взаимодействии ациламинокарбонильных соединений с пятисернистым фосфором. Согласно первому из них, атом кислорода карбонильной группы замещается на атом серы, после чего продукт реакции (90) подвергается циклизации с потерей молекулы сероводорода и образованием соединения (92). Согласно второму предположению, сначала происходит замыкание цикла (в результате отщепления воды), а затем образовавшийся оксазол (91) реагирует с пятисернистым фосфором [78].



Первое предположение более правдоподобно по следующим двум причинам. Во-первых, пятисернистый фосфор очень медленно реагирует с водой [79], и поэтому трудно ожидать, чтобы под действием столь слабого

агента дегидратации из ациламинокарбонильного соединения мог непосредственно образоваться оксазол. Во-вторых, при проведении других реакций, в которых образование оксазола должно предшествовать образованию тиазола (например, при взаимодействии смеси ацетамида и хлорацетона с пятисернистым фосфором) [80], наличие оксазола доказать не удалось. В пользу первого предположения о механизме реакции говорит также известное превращение амидов и кетонов в их сернистые аналоги, которое происходит под действием пятисернистого фосфора [81].

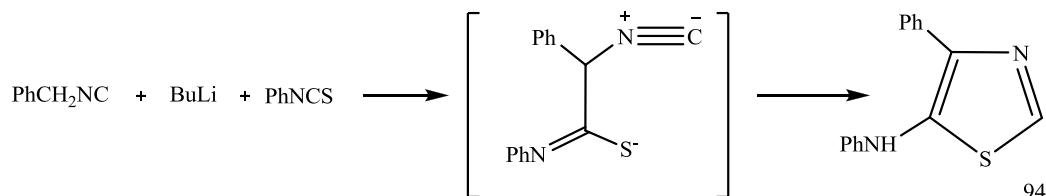
Другим методом получения замещенных тиазолов служит перегруппировка α -роданкетонов в водных растворах, позволяющая получать 2-окситиазолы (93), замещенные в положениях 4 или 4 и 5. Перегруппировка происходит в водных растворах и в сильной степени зависит от присутствия кислот или щелочей. Выбор условий реакции имеет существенное значение, так как в результате перегруппировки часто образуется несколько соединений. В ряде случаев при должном подборе условий можно достигнуть превосходных выходов [82].



Ввиду наличия небольшого числа примеров, описанных в литературе, трудно сделать заключение о том, насколько рассматриваемая реакция является общей. Она была подробно изучена только на примере роданацетона и роданацетофенона. В случае последнего соединения применение концентрированной соляной кислоты в качестве гидролизующей среды дало возможность выделить промежуточно образующийся фенацилтиокарбамат

$C_6H_5COCH_2SCONH_2$. При использовании разбавленной соляной кислоты образуется 2-окси-4-фенилтиазол (93) с количественным выходом [83].

Существует еще ряд удобных методов синтеза тиазолов. Тиазолы, не замещенные по положению 2, в частности соединение (94), можно получать циклизацией изонитрилов [84].



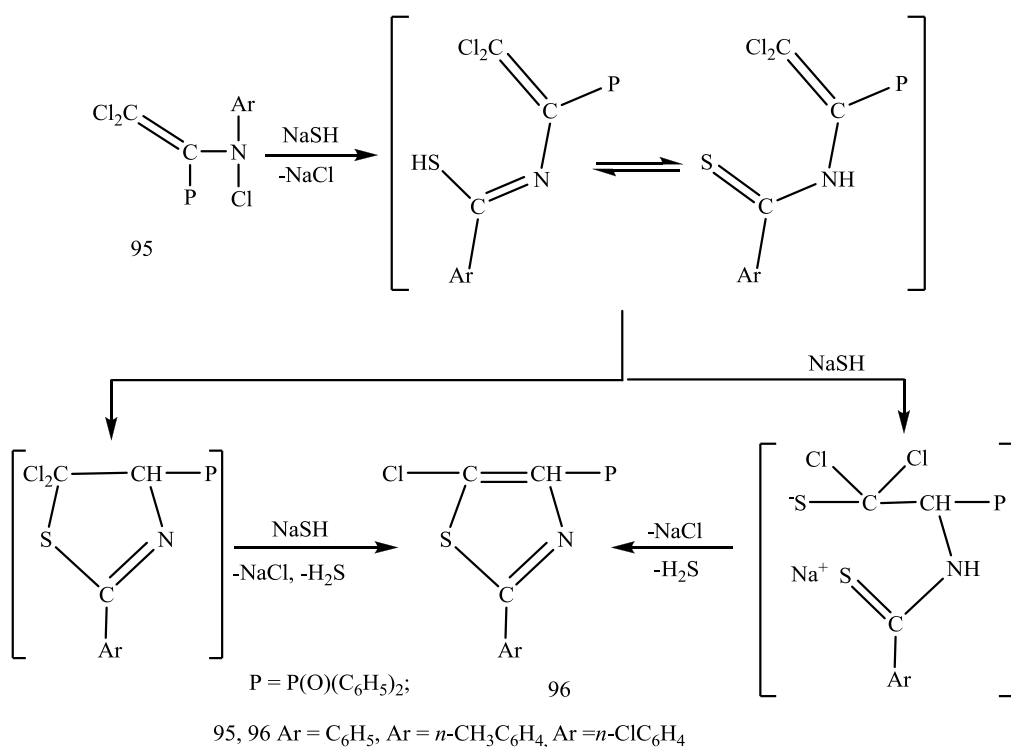
Таким образом, способы синтеза производных тиазола и аминотиазолов основаны на реакциях α -галогидкарбонильных соединений с тиамидами, также к данному методу циклизации примыкают реакция дитиокарбамата аммония с α -галогидкетонами. Реже используются методы синтеза, основанные на взаимодействии α -ациламинокарбонильных соединений с пентасернистым фосфором. Другим методом получения замещенных тиазолов служит перегруппировка α -роданкетонов в водных растворах, которая позволяет получать 2-окситиазолы. Тиазолы, не замещенные по положению 2, получают циклизацией изонитрилов.

1.5.2 Синтез и свойства фосфорилированных производных тиазола

Значительный практический и теоретический интерес представляют элементоорганические производные тиазола, а именно: органические соединения фосфора на основе самого тиазола и его функциональных производных [85].

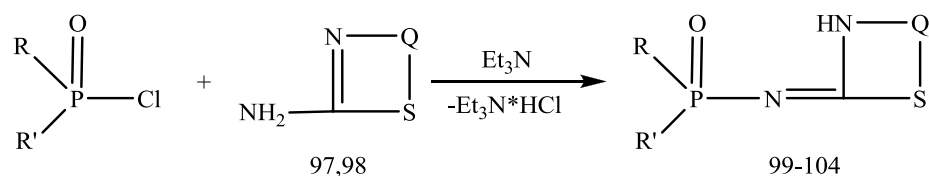
Ранее изученные вещества – фосфорилированные тиазолы (96), полученные реакцией циклизации фосфориламинов (95), – желтые кристаллические вещества, достаточно легко растворимые в полярных растворителях, амфотерные соединения с слабой кислотной (pK_a 11.7) и основной (pK_b 2.1) функцией. Растворы этих соединений в концентрированной

серной кислоте при 20–25°C вполне устойчивы, и после их разбавления водой соединения (96) выделяются в неизменном виде [86].



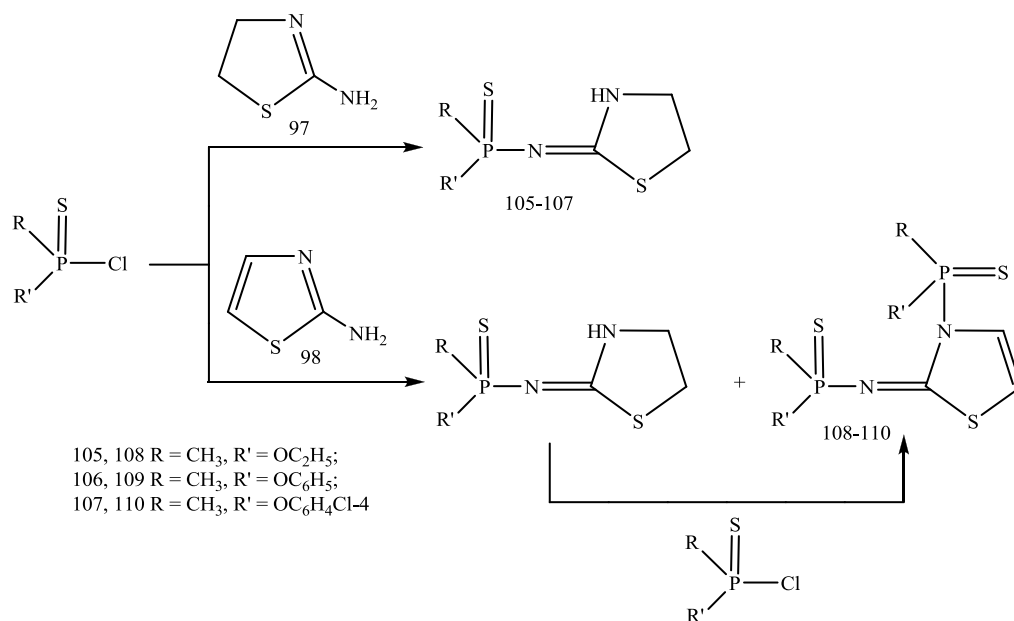
Основные методы фосфорилирования гетероциклических аминов заключаются в реакциях взаимодействия их с хлорангидридами и изоцианатами кислот фосфора, а также используют метод Тодда-Атертона [86]. Наиболее прост, и препаративно выгоден метод фосфорилирования аминотиазолов хлоридами фосфора.

Так, при взаимодействии 2-аминотиазола (98) или 2-аминотиазолина (97) с хлорангидридами фосфоновых кислот во всех случаях образуются только 2-фосфиниламинопроизводные (99–104).



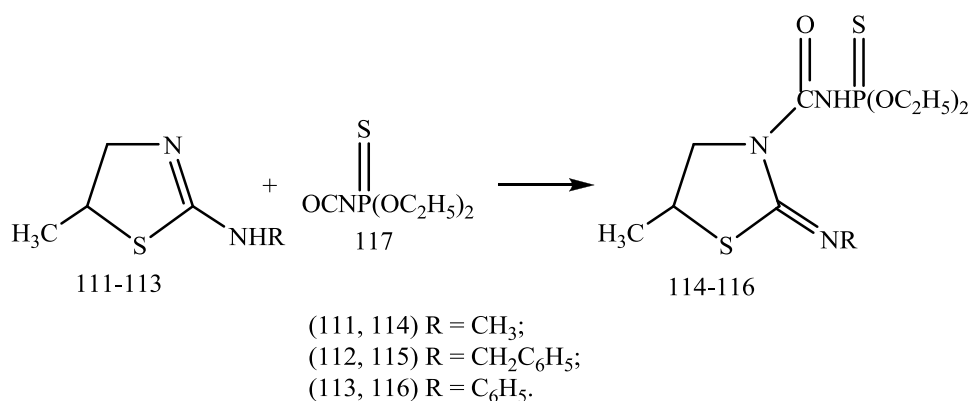
- 97 Q = CH₂CH₂;
 98 Q = CH=CH;
 99 Q = CH₂CH₂, R = CH₃, R' = OC₂H₅;
 100 Q = CH₂CH₂, R = CH₃, R' = OC₆H₅;
 101 Q = CH₂CH₂, R = CH₃, R' = OC₆H₄Cl-4;
 102 Q = CH=CH, R = CH₃, R' = OC₂H₅;
 103 Q = CH=CH, R = CH₃, R' = OC₆H₅;
 104 Q = CH=CH, R = CH₃, R' = OC₆H₄Cl-4

С хлорангидами тиокислот фосфора реакции протекают специфично для каждого амина. 2-Аминотиазолин (97) с хлорангидами тиофосфоновых кислот образует продукты тиофосфорилирования по экзоциклическому атому азота (105–107). В реакции с 2-аминотиазолом (98) получается смесь продуктов тиофосфорилирования (108–110) как по экзоциклическому, так и по обоим атомам азота. [87]:

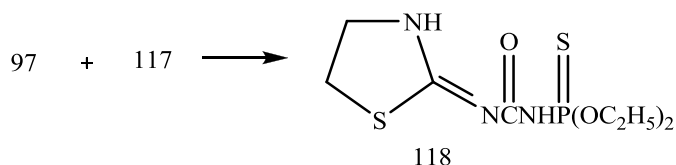


Продукты бисфосфорилирования (108–110) выделены также при действии хлорангида о-арилметилтиофосфоновой кислоты на 2-ароксиметил-тиофосфиниламинотиазол в присутствии триэтиламина [87].

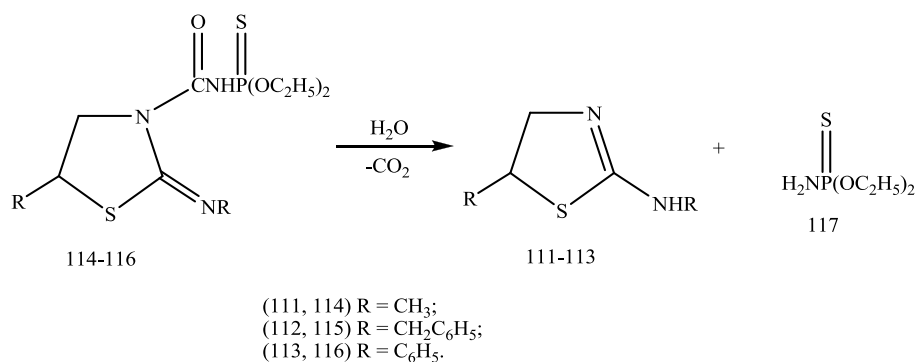
Замещенные 2-аминотиазолины (111–113) при взаимодействии с тиофосфорилизоцианатом (117) образуют продукты замещения по эндоциклическому атому азота гетероцикла (114-116).



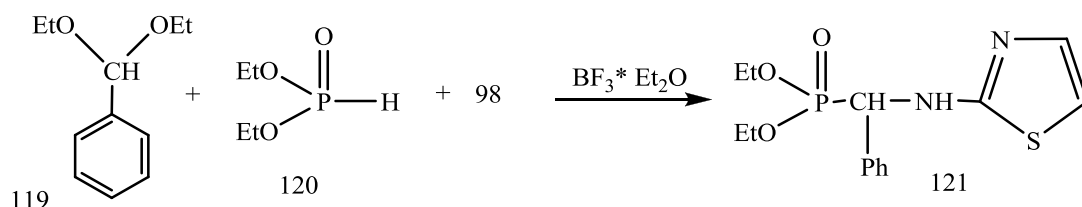
Незамещенный по аминогруппе 2-аминотиазолин (97) реагирует с тиофосфорилизоцианатом (117) по внециклическому атому азота с образованием продукта (118) [88].



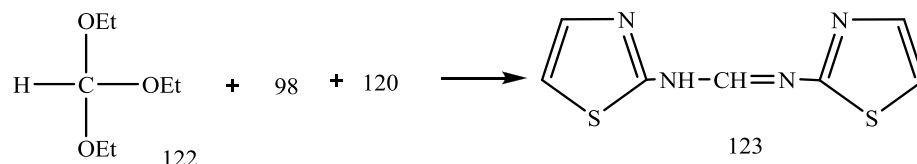
Мочевины (114–116) недостаточно стабильны и легко разлагаются под действием влаги.



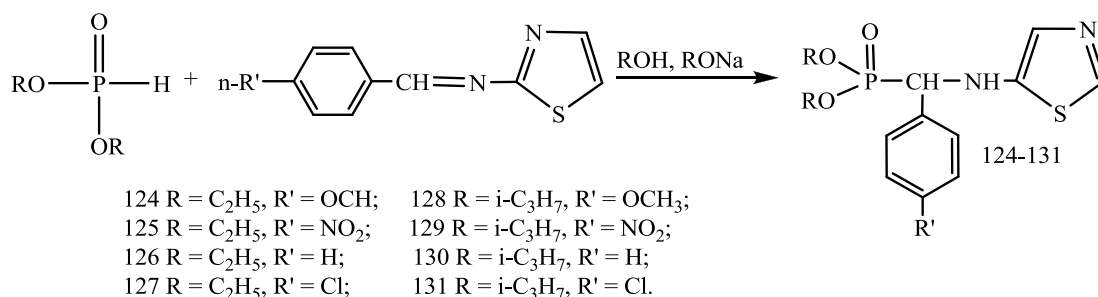
Так, Прокофьевой А.Ф. с сотрудниками установлено, что диэтилацеталь бензальдегида (119) реагирует с диэтилфосфитом (120) и 2-аминотиазолом (98) в спирте в присутствии эфира трехфтористого бора с образованием О-этил-α-(2-аминотиазолил)-бензилфосфоновой кислоты (121). В ИК-спектре соединения (121) присутствует широкая полоса поглощения катиона NH₂⁺ в области 2300–2400 см⁻¹, а также при 1610 см⁻¹, что свидетельствует о том, что соединение существует, по-видимому, в виде внутренней соли. Диэтилацеталь ацетальдегида в тех же условиях в реакцию не вступает [89].



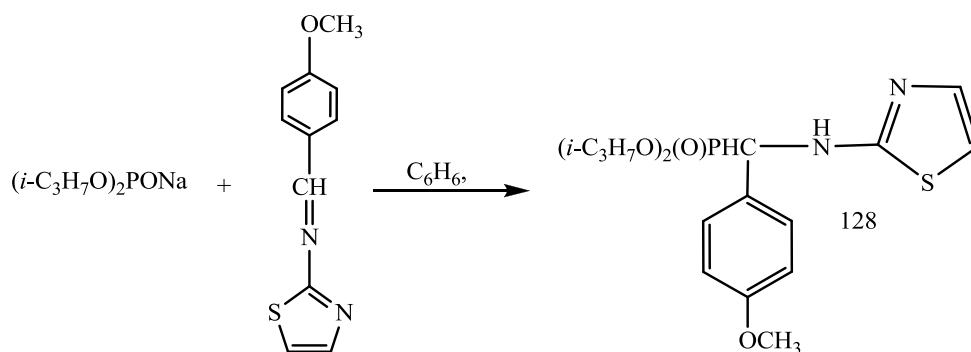
В результате конденсации диэтилфосфита (120), 2-аминотиазола (98) и 4-кратного количества ортоэфира (122) был получен только N,N'-бис(2-тиазолил)-формамидин (123) [90].



Синтез O,O-диалкил-α-(2-аминотиазолил)-бензилфосфонатов (124–131) удалось осуществить присоединением диалкилфосфитов к соответствующим основаниям Шиффа в среде спирта и в присутствии катализаторов – алкоголятов натрия [90].

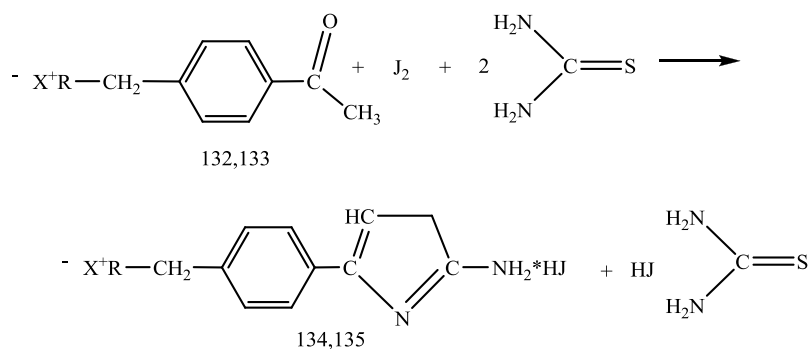


Низкие выходы тиазолиламинобензилфосфонатов (124–131), полученных по этой реакции, объясняются малой устойчивостью оснований Шиффа к действию алкоголятов натрия. Показано, что в некоторых случаях выход тиазолиламинобензилфосфонатов (128) удастся повысить до 58%, используя эквимолекулярные количества диалкилфосфита натрия и проводя реакцию в смеси абсолютного бензола и тетрагидрофурана [91].



Как известно, методики синтеза производных тиазола делят на несколько способов. Основные из них: метод Додсона-Кинга, реакция Ганча и алкилирование 2-аминотиазола четвертичными фосфониевыми соединениями, содержащими бром-ацетильную группировку.

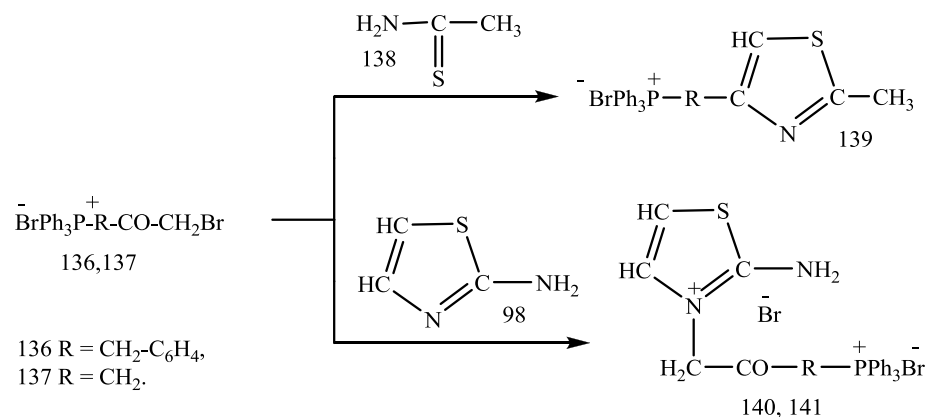
Так, в случае синтеза по методу Додсона-Кинга, Чернюк И.Н. с сотрудниками были использованы трифенилфосфониевая (132) и пиридиновая (133) соли аминотиазолов, которые получены взаимодействием п-бромметилацетофенона соответственно с трифенилфосфином или пиридином. Для синтеза производных тиазола (134, 135), содержащих трифенилфосфониевую и пиридиновую группировки, была проведена реакция конденсации полученных солей (132, 133) с йодом и тиомочевинной в среде абсолютного спирта [92].



132, 134 R⁺ = Ph₃P, X = J;
133, 135 R⁺ = C₅H₅N, X = ClO₄.

Ранее было установлено, что при проведении реакции Ортолева – Кинга с бромиды фосфониевых солей происходит обмен аниона брома на йод. Поэтому авторы для получения соединений (134) и (135) исходные соли вводили в реакцию в виде йодидов (132) или перхлоратов (133) [92].

В результате алкилирования 2-аминотиазола (98) фосфониевой солью (136), так и конденсацией бромида бромацетилметилентрифенилфосфония (137) с этантиамидом (138) были синтезированы фосфорсодержащие производные аминотиазола (139–141) [92].



Таким образом, введение в молекулу гетероциклического амина реакционноспособного трехвалентного и пятивалентного атома фосфора делает эти соединения уникальными синтонами для получения разнообразных классов фосфорорганических соединений (ФОС) с практически полезными свойствами. Однако, несмотря на большое внимание, уделяемое данной проблеме, многие простые типы фосфорилированных производных тиазола, особенно содержащие атом трехвалентного фосфора, труднодоступны или вообще не получены. В связи с этим, выявление общих закономерностей сложнопротекающих реакций, изучение факторов, обуславливающих реакционную способность полифункциональных систем, а также широкие возможности применения фосфорилированных производных тиазола обуславливают перспективность детального рассмотрения малоизученных аспектов данного научного направления.

1.6 Заключение по литературному обзору

В результате анализа литературных данных были рассмотрены ациклические мочевины, синтез и некоторые их свойства, а так же циклические

производные мочевины – представители моноциклических и бициклических бисмочевин, методы их синтеза и некоторые химические свойства в рамках рассматриваемой темы дипломной работы.

Мочевина и тиомочевина – диамиды угольной кислоты и тиоугольной кислоты соответственно. Молекулы мочевины и тиомочевины имеют подобное строение, однако, в состав молекулы мочевины входит атом кислорода, а тиомочевины – атом серы. Различия в строении молекул отражаются на свойствах этих веществ. Тиомочевину можно рассматривать как S-содержащее производное карбамида. При этом, в молекуле тиомочевины в качестве нуклеофильного (электронодонорного) центра выступает атом серы.

В литературном обзоре также были рассмотрены циклические производные тиомочевины –тиазолы, их синтез и свойства, в частности синтез и свойства фосфорилированных производных 2-аминотиазола.

Глава 2 Синтез и исследование азагетероциклов на основе гликолурилов и аминотиазолов. Обсуждение результатов.

Целенаправленный синтез новых соединений, обладающих различными видами биологической активности, является одним из приоритетных направлений современного тонкого органического синтеза. Также известно, что сочетанием различных фармакофорных фрагментов в соединениях иногда удается достичь их синергического эффекта или получить вещества с новыми полезными свойствами.

Химическая модификация новых биологически активных соединений учитывает влияние химического строения на биологическое действие. Направленный синтез различных классов соединений может базироваться на аналогии в строении уже известных биологически активных веществ. Сохраняет свое значение и первичный отбор, связанный с необходимостью изучения большого числа впервые синтезированных соединений.

Наличие в молекулах органических соединений атомов азота и серы обуславливает их высокую физиологическую активность, зачастую приводя к снижению токсичности [93]. Причем их гетероциклические производные, обычно характеризуются значительно более эффективным проявлением биологической активности, чем алифатические.

2.1 Синтез и изучение некоторых бисгалогенацильных производных гликолурила

Первые сообщения о взаимодействии гликолурила и уксусного ангидрида с образованием N-ацетилзамещенных производных гликолурила (66) относятся к началу прошлого столетия. В последующих работах было установлено, что наилучшие выходы тетра-N-ацетилгликолурила достигаются при использовании в качестве катализаторов этих процессов ацетата натрия, хлорной и серной кислот. Применение кислот Льюиса приводит к низким

выходам тетра-N-ацетилзамещенных бисмочевин, использование кетена и других ацетилирующих реагентов позволили получить широкий ряд N-ацетилзамещенных бициклических бисмочевин самого различного строения [94–100].

Известно, что N-алкилзамещенные гликолурилы обладают психофармацевтической активностью [94]. N-Ацильные производные гликолурила являются важными интермедиатами в синтезе лекарств, фармацевтической продукции, полимерных материалов, а также хиральных вспомогательных синтонов для асимметрического синтеза [95].

Несмотря на сравнительное многообразие ряда N-ацилзамещенных бициклических бисмочевин, необходимо отметить, что N-ацилирование гликолурила (66) ограничивается синтезом N,N-ди- и N,N,N,N-тетраацилированных производных [69], хотя, очевидно, что возможности реакции ацилирования гликолурила значительно больше и разнообразнее.

Наличие в структуре гликолурила свободной пары электронов у атомов азота (приложение Б, рисунок Б1), обуславливает основные и нуклеофильные свойства, поэтому незамещенный гликолурил способен вступать во взаимодействие с ацилирующими агентами – галогенангидридами по схеме реакции Шоттена – Баумана в присутствии пиридина или третичных аминов.

В работах [99-100] было показано, что реакция 2-пирролидинона с 1-галогенацетилгалогенидами завершается образованием соответствующих 1-галогенацетилпирролидонов-2. С точки зрения химической структуры, пирролидон – пятичленный лактам, он амбифилен и может проявлять как основные свойства, так и кислотные, при этом, имеет слабые нуклеофильные свойства, сравнимые с таковыми у гликолурила.

Таким образом, нами рассмотрены и оптимизированы реакции взаимодействия гликолурила (66) с галогенацилирующими агентами. Впервые получены 2,6-ди(1-бромацетил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (143b), 2,6-ди(1-хлорацетил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (143a), и 2,6-ди(3-хлорпропионил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (143c).

Необходимо отметить то обстоятельство, что, несмотря на 8-кратный избыток галогенацилгалогенида, нам не удалось получить сколько-нибудь заметное количество N,N,N,N-тетрацилгалогенида гликолурила в условиях данных реакций.

Кроме того, нами было обнаружено, что попытки получить тетраацилгалогениды гликолурила взаимодействием N,N-диацилгалогенидов (143a), (143b) и (143c) с 4 молями галогенацилирующих агентов также не увенчались успехом, так как в этом случае мы выделили соединения (143a), (143b) и (143c) в неизменном виде. По-видимому, невозможность образования целевых тетра-N,N,N,N-ацилгалогенидов гликолурила в исследуемых условиях реакции, очевидно, связана с наличием стерических препятствий, затрудняющих доступ ацилирующего реагента к следующему реакционному центру.

Синтезированные N-бис-ацилгалогениды гликолурила являются привлекательными субстратами, которые обладают активным электрофильным центром, удобным для реакций нуклеофильного замещения с различными реагентами.

2.2 Синтез новых производных гликолурила на основе реакций с галогенпроизводными фосфора.

Как известно из литературы [97], N-алкилзамещенные гликолурилы обладают широким спектром биологической активности, в частности, они проявляют психотропную активность. Некоторые из них влияют на цитохром-P-450-зависимую монооксигеназную систему печени – 2,6-дибутилгликолурил. 2,6-Диметилгликолурил применяется в синтезе производных глицидилов, проявляющих цитостатические эффекты [97].

Анализ литературных данных показал, что независимо от типа заместителя и места его расположения, практически все исследованные гетероциклические мочевины активны в качестве антигипоксантов [101]. Однако, несмотря на большое число публикаций по синтезу и биологическим свойствам N-алкилгликолурилов, количество представителей этого класса соединений ограничено. При этом, большинство из них описано в патентной литературе и в кратких сообщениях без приведения спектральных характеристик, а методики их синтеза не оптимизированы.

Также известно, что 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазоцикло[3.3.0]октандион-3,7 (2,4,6,8-тетраметилгликолурил) с коммерческим названием «Мебикар» (144) – новое нейротропное соединение, в частности, он используется в медицине как дневной транквилизатор [97]. Он хорошо растворим в воде и органических растворителях, химически инертен и устойчив при длительном хранении, не взаимодействует с лекарствами и компонентами пищи, что позволяет принимать его, не зависимо от характера питания и лечения другими препаратами [97].

Мебикар (144) получают конденсацией 1,3-диметилмочевины с глиоксалем в 70%-ном водном этаноле в присутствии соляной кислоты (схема 2) (pH 1–2) при 90–95°C с выходом до 80–85% [102].

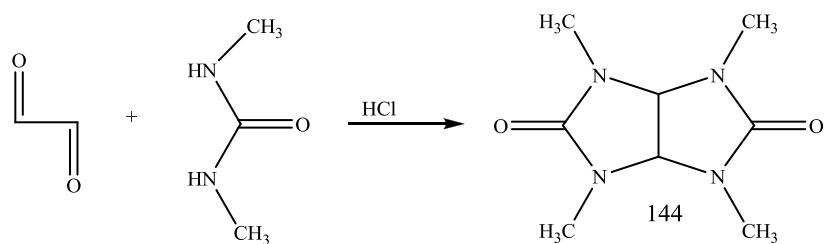


Схема 2. Получение 2,4,6,8-тетра-метилгликолурила

Следует отметить, что 1,3-диметилимидазолидин, являясь моноциклическим аналогом 2,4,6,8-тетраметилгликолурила (144) (структура (144) - приложение Б, рисунки Б10, Б11), широко используется в качестве субстрата для синтеза новых соединений. В литературе хорошо изучены реакции 1,3-диметилимидазолидина, в частности, он легко замещает водород метильной группы, а также взаимодействует по атому кислорода карбонильной группы [103]. Однако, сведения о проведении реакций по карбонильному кислороду N-алкилгликолурилов в литературе не были найдены.

2.3 Исследование реакций фосфорилирования тетра-N-метилолгликолурила

N-Метилолпроизводные бициклических бисмочевин привлекательны тем, что благодаря высокой реакционной способности могут выступать с одной стороны – синтонами для новых гетероциклических систем, а с другой – превосходными мономерами для новых полимеров [104].

N-гидроксиметилгликолурил (147) легко образуется взаимодействием гликолурила и формальдегида в щелочной среде [105].

Ранее [106–107] была показана возможность фосфорилирования 2-амино-4-фенилтиазола реакцией переамидирования тетраэтилдиамдотрет-бутилфосфитом. Проведение аналогичной реакции переамидирования с тетра-N-метилолгликолурилом представляло значительный интерес. Реакцию фосфорилирования тетра-N-метилолгликолурила (147) тетраэтилдиамдо-трет-бутилфосфитом проводили в среде этилацетата с одновременной отгонкой диэтиламина. В ходе исследования реакции (схема 5) нами были установлены условия фосфорилирования. Выделенный в процессе получения диэтиламин был идентифицирован с помощью пропускания сухого HCl. Полученный гидрохлорид диэтиламина соответствует стехиометрии реакции, это значит что реакция фосфорилирование протекает по двум атомам водородам.

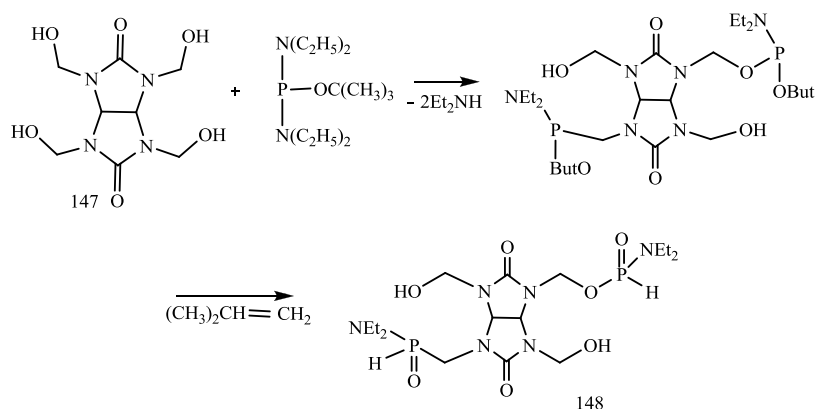


Схема 5. Получение 2,6-ди-(N-диэтиламидометиллолфосфато)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0.]октан-3,7-диона.

В результате был выделен маслянистый продукт 2,6-ди-(N-диэтиламидометиллолфосфато)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0.]октан-3,7-дион (148). В ходе выбора растворителя для кристаллизации была использована смесь этилацетата и этилового спирта в соотношении 1:1. В спектре ЯМР ^{13}C , снятом в CDCl_3 присутствуют следующие сигналы: 64,56 (CH), 167,57 (CO), 31,0 (CH_2), 1,0 м.д. (CH_3) (приложение Б, рисунок Б15). Спектр ЯМР ^1H , снятый в CDCl_3 , содержит следующие сигналы: синглет в области 7,17 м.д. (2H, NH), синглет в области 5,42 м.д. (2H, CH), сигналы : квадруплет 2,9 м.д. (4H, CH_2) и триплет 1,1 м.д. (6H, CH_3) соответствуют этильным заместителям (приложение Б, рисунок Б16). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3) имеет два сигнала: $-1,03$ (P), $-6,62$ (P) (приложение Б, рисунок Б14). В ИК-спектре соединения полученного вещества присутствуют полосы поглощения в области 1100 см^{-1} и 1274 см^{-1} , что соответствует валентным колебаниям C–O–C и P=O связей соответственно. Полоса поглощения C=O проявляется в области 1700 см^{-1} , а в области 2573 см^{-1} проявляется полоса поглощения P–H связи. Колебания N–H связи отнесена полоса поглощения в области 3109 см^{-1} , (приложение Б, рисунок Б17), температура плавления полученного соединения составляет 168°C .

Необходимо отметить, что взаимодействие хлорангидридов кислот трехвалентного фосфора и соединений типа $\text{P}^-\text{Э}$ (где Э = N, O, S) имеют противоположные зависимости легкости протекания от нуклеофильности реагента.

С целью дальнейшего изучения реакционной способности тетра-N-метилолгликолурила в реакциях фосфорилирования было проведено его взаимодействие с треххлористым фосфором (схема 6).

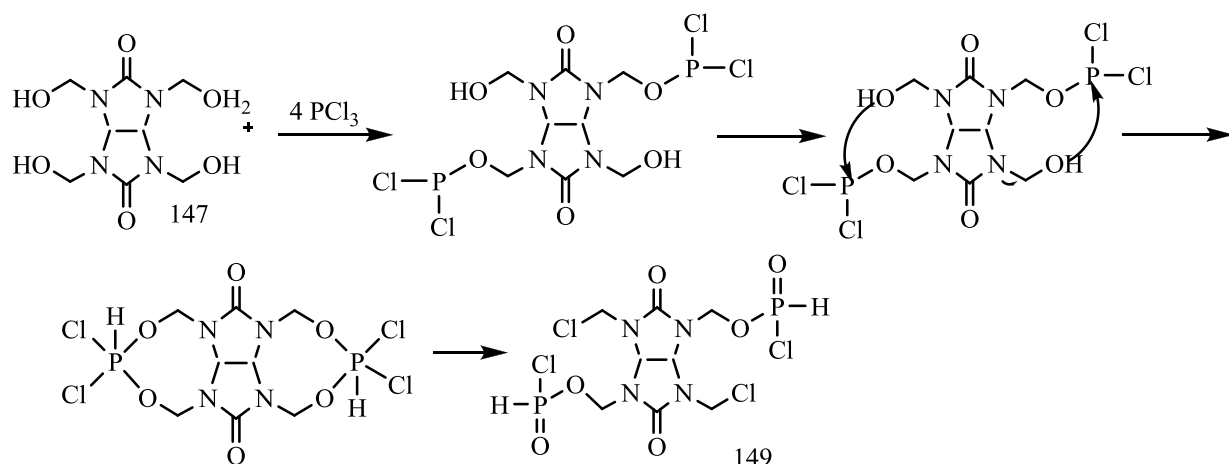


Схема 6. Получение 2,6-ди-(N-метилхлорфосфато)-4,8-хлорметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0.]октан-3,7-диона.

Фосфорилирование приводилось в достаточно мягких условиях в среде гексана при нагревании раствора. Учитывая предположительный экзотермический эффект, который возможен при реакциях такого типа, нами было принято решение начать прикапывание треххлористого фосфора в охлажденный от 0 до 10 °С раствор тетра-N-метилолгликолурила в гексане. В ходе реакций был замечен незначительный экзо-эффект. Реакцию проводили до полного растворения полученного вещества в гексане.

Контроль реакции проводили методом ТСХ. Более детальный подход к подбору условий реакции позволил нам провести реакцию в течение 2-х недель. Было выделено кристаллическое вещество желтого цвета 2,6-ди-(N-метилхлорфосфато)-4,8-хлорметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0.]октан-3,7-дион (149), температура плавления которого составляет 240 °С.

В ИК-спектре полученного вещества (149) присутствует полоса поглощения в области 1242 см^{-1} , что соответствует валентным колебаниям P=O. Полоса поглощения в области 1700 см^{-1} свидетельствует о присутствии C=O связи. В области 2250 см^{-1} обнаруживается полоса поглощения, соответствующая полосе поглощения, отнесенная к колебаниям P–H (приложение Б, рисунок Б18).

2.4 Синтез новых тиазольных производных гликолурила на основе реакции Ганча

Известно [72], что синтез Ганча является одним из наиболее часто используемых методов для получения соединений, имеющих 2-аминотиазольное кольцо. В эту реакцию вступают различные карбонильные соединения, тиомочевина и ее производные. В случае использования не галоидированных кетонов, необходимо ввести реакцию в присутствии, например, свободного йода.

Так, Кинг и Райден [109] сообщают, что формирование тиазола из ацетофенонов и тиомочевины является окислительным процессом. Таким образом, реакция проходит через взаимодействие йода с димером тиомочевины.

2.5 Синтез новых олигомеров диазодифосфетидина на основе взаимодействия 2-амино-4-фенилтиазола с хлоридами фосфора.

В последние годы получение и изучение гетероциклов, содержащих P–C, P–N, P–O и P–S связи, привлекает значительное внимание исследователей [110, 111]. Соединения, содержащие фосфор, азот и серу, связанные между собой ковалентной связью, имеют высокую биологическую активность и используются в качестве лигандов для создания катализаторов [112].

К таким гетероциклам относятся фосфорилированные 2-аминотиазолы, которые представляют значительный теоретический и практический интерес, оставаясь сравнительно мало изученной группой соединений.

Как показывает анализ литературных данных, очень мало сведений о взаимодействии соединений трех и пяти валентного фосфора с 2-аминотиазолами. Несомненно, отличительной характеристикой соединений фосфора является их уникальная реакционная способность, приводящая к не вполне очевидным результатам.

Поскольку, реакции 2-аминотиазолов с хлоридами фосфора в литературе не описаны, для анализа и подбора условий был рассмотрен известный алгоритм взаимодействия анилина с соединениями фосфора. Так, ранее в работе [113] изучались реакции взаимодействия анилина с трихлоридом фосфора по методу Чапмана и Кирсанова в различных соотношениях, где продуктами являлись фосфазаны – олигомеры линейного и циклического строения, архитектура которых зависит от соотношения исходных веществ. Данные фосфазаны [114] использовались как лиганды со связью P–N в качестве многофункциональных систем.

На основе литературных данных по анилину [113], нами была впервые предпринята попытка препаративного синтеза ранее неизвестных олигомерных соединений (153, 154) на основе взаимодействия 2-амино-4-фенилтиазола (152) с трихлоридом фосфора. На схеме 8 изображена реакция получения олигомера

в соотношении исходных реагентов: 2-амино-4-фенилтиазола (152) и трихлорида фосфора в соотношении 2:1.

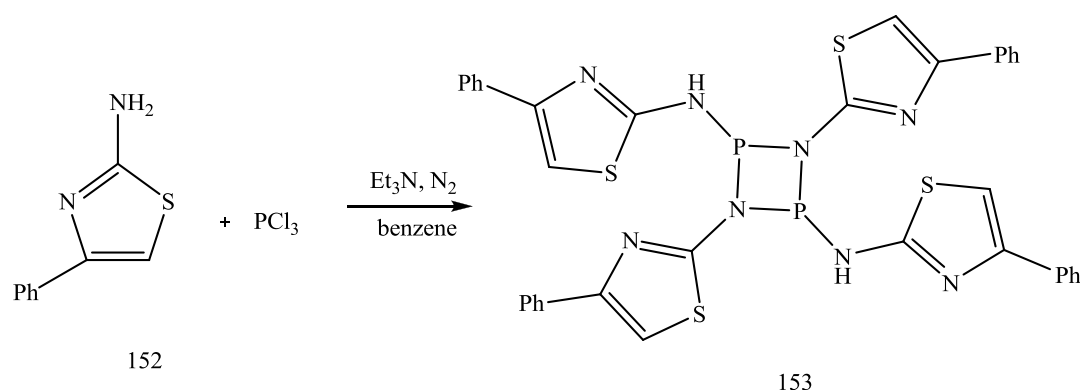


Схема 8. Получение N²,N⁴,1,3-тетракис(4-фенилтиазол-2-ил)-1,3,2,4-диазо-2,4-дифосфетидин-диамина (153)

Эксперимент проводился в среде сухого бензола в инертной атмосфере азота. При выборе растворителя мы руководствовались, наличием у него инертных свойств по отношению к реагирующим веществам. Реакции протекали экзотермично. В качестве акцептора выделяющегося гидрохлорида был выбран триэтиламин.

Данное взаимодействие приводит к смеси кристаллических олигомеров различного состава (C₁₈H₁₃N₄S₂P)_n, где n = 2,3,4 и зависит от мольного соотношения исходных реагентов, в основе формирования структуры олигомеров лежит образование фосфетидинового кольца. Так, из смеси были выделены и идентифицированы спектральными методами продукты (153, 154) (схема 9).

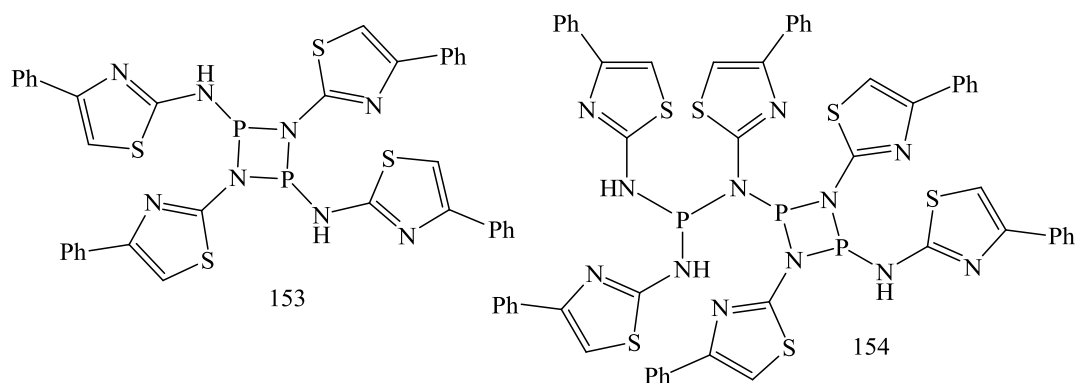


Схема 9. Структура выделенных соединений.

Вещества (153, 154) имеют различные термические характеристики. При проведении реакции образуется вещества различного олигомерного состава, которые разделяются дробной перекристаллизацией из изопропилового спирта: более массивные молекулы выпадают в первую очередь.

Реакцию проводили взаимодействием 2-амино-4-фенилтиазола (152) и трихлорида фосфора в течение 5 часов в присутствии триэтиламина в атмосфере азота (схема 8). Исходный субстрат (152) нагревали в растворителе до 50°C, далее в при перемешивании периодически добавляли PCl_3 , растворенный в бензоле.

Наличие свободной аминогруппы в молекуле 2-амино-4-фенилтиазола (152) (структура (152) – приложение Б, рисунки Б22, Б23) делает его достаточно активным субстратом в подобных реакциях. Процесс взаимодействия соединения (152) с PCl_3 является реакцией конденсации, протекающей, предположительно, по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения.

Выделенный из смеси продукт (153) – твердое вещество, очищенное перекристаллизацией из изопропилового спирта в виде белых кристаллов, растворимое в полярных и частично в неполярных органических растворителях. В воде продукт разлагается на исходный компонент (152) и фосфорную кислоту.

Структура продукта (153) доказана спектральными данными: в ИК-спектре соединения (154) присутствуют полосы поглощения в области 1441 и 1598 см^{-1} , отнесенные к колебаниям С=С связи, присутствует полоса поглощения при 1483 см^{-1} , соответствующая колебаниям эндоциклической связи С=N, колебания N–H связи резонируют в характерной области 3375 см^{-1} , поглощения связи P–NH проявляются при 2620 см^{-1} , а колебания связи P–N наблюдается в области 1223 см^{-1} (приложение Б, рисунок Б30).

В спектре ПМР соединения (153), растворенного в DMSO-d₆, протоны фенильного кольца проявляются в виде двух мультиплетов в областях 7,29–7,32 м.д. и 7,38–7,44 м.д. и в виде дуплета в области 7,8 м.д. Сигнал протонов N–H групп наблюдается в виде синглета в области 7,36 м.д., а сигнал протона С₅ тиазольного кольца проявляется в виде синглета в характерной области 7,08 м.д. (приложение Б, рисунки Б25, Б26).

В ЯМР спектре ³¹P, измеренного в растворе DMSO-d₆, с использованием стандарта – Н₃РO₄ (80%), имеется сигнал в области –3,98 м.д. слабой интенсивности, что соответствует двум атомам фосфора кольца (приложение Б, рисунок Б24).

Образовавшийся фосфорилированный олигомер (154) – твердое вещество в виде белых кристаллов, очищенное перекристаллизацией из изопропилового спирта и промытое хлороформом, растворимо в полярных и частично в неполярных органических растворителях. В воде продукт разлагается на исходный компонент (152) и фосфорную кислоту.

Структура продукта (154) доказана спектральными данными: в ИК-спектре соединения (154) присутствуют полосы поглощения в области 1442, и 1560 см^{-1} , отнесенные к колебаниям С=С связи, присутствует полоса поглощения при 1680 см^{-1} , соответствующая колебаниям эндоциклической связи С=N, колебания N–H связи резонируют в характерной области 3375 см^{-1} , поглощение связи P–N проявляются при 2622 см^{-1} , а колебания связи P–N наблюдается в области 1225 см^{-1} (приложение Б, рисунок Б30).

В спектре ПМР соединения (154), растворенного в DMSO-d_6 , протоны фенильного кольца проявляются в виде двух мультиплетов в областях 7,29–7,32 м.д. и 7,52–7,50 м.д. и в виде дуплета в области 7,82 м.д. Сигнал протонов N–H групп наблюдается в виде синглета в области 7,41 м.д., а сигнал протона C_5 тиазольного кольца проявляется в виде синглета в характерной области 7,31 м.д. (приложение Б, рисунки Б28, Б29).

В ЯМР спектре ^{31}P , измеренного в растворе DMSO-d_6 , с использованием стандарта – H_3PO_4 (80%), имеется три сигнала в областях 4,46, 2,80, 1.27 м.д. слабой и средней интенсивности, что соответствует трем атомам фосфора (приложение Б, рисунок Б27).

Фосфорилирование проводят соединениями фосфора как с валентностью 3, так и с валентностью пять. В качестве второго реагента был взят хлорид фосфора 5. Взаимодействие пятихлористого фосфора с нуклеофилами является одним из общих способов получения фосфорорганических соединений (ФОС).

Так, ранее [115] изучались циклические лиганды со связью P–N как многофункциональные системы, которые получали взаимодействием анилинов с пентахлоридом фосфора, что приводило к получению гексахлороциклоди(V)фосфозанов. В работе [110] изучалось взаимодействие последних с 2-амино-4-фенилтиазолом (152), где получались 1,3-дифенил-2,2,4,4-тетрахлоро,2,4-бис(2-амино-4-фенилтиазолил)циклоди(V)фосфозаны. Получение циклоди(V)фосфозанов на основе прямого взаимодействия 2-амино-4-фенилтиазола с пентахлоридом фосфора ранее не проводили.

2.6 Получение комплекса на основе взаимодействия 2-амино-4-тиазолинона, триэтиламина и хлорида фосфора (V)

В качестве другого объекта исследования нами был выбран 2-амино-4-оксотиазол (156), структура которого отличается присутствием экзоциклической карбонильной группы (структура (156) – приложение Б, рисунки Б35, Б36).

Вещество (156) является амфотерным соединением с очень слабой кислотной (pK_a 11.7) и основной (pK_b 2.1) функцией [117]. Низкая основность свидетельствует о том, что это соединение является очень слабым нуклеофилом. Основность свободной аминогруппы значительно снижена за счет существенного резонанса с НЭП циклического атома азота, которая в свою очередь делокализована с π -электронами $C=O$ связи [116]. Таким образом, резонанс с участием пары электронов свободной амино-группы оказывает наибольшее влияние на распределение электронной плотности в тиазольном цикле, что, очевидно, связано с ее повышенной донорной способностью, что является привлекательным для использования данного субстрата (156) в реакциях фосфорилирования и изучения его поведения в них [117, 118].

Систематическое исследование реакционной способности и особенностей строения фосфорилированных гетероциклических аминов показало, что структуры фосфорилированных 2-аминотиазолов и 2-аминотиазолинов преимущественно находятся в имино-форме. Однако, в случае фосфорилирования производных тиазола зафиксировано значительное смещение амин-иминного таутомерного равновесия в сторону амино-формы под влиянием среды [119].

2.7 Получение бис(4-фенилтиазол-2ил)мочевины реакцией переаминирования

Мочевины и тиомочевины вступают в реакцию переаминирования, что представляет важную группу методов синтеза замещенных мочевины [8]. 2-Амино-4-фенилтиазол (152) – циклическое производное тиомочевины, как первичный амин является привлекательным субстратом для реакции переаминирования с карбамидом с целью получения моно- и дизамещенного карбамидов как продуктов для последующих циклизаций.

Ранее в работе [122] был получен монозамещенный продукт переаминирования 2-амино-4-фенилтиазола (152) и мочевины (1), который синтезировали кипячением гидрохлорида 2-амино-4-фенилтиазола (152) с мочевиной в растворах полярных растворителей. Также известно [123], что дизамещенный продукт (158) ранее получали воздействием фосгена на молекулу 2-амино-4-фенилтиазола (152) в присутствии пиридина.

2.8 Оценка потенциальной биологической активности синтезированных соединений по версии программы PASS C&T

Биологическую активность синтезированных соединений была установлена с помощью компьютерной программы PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances Complex & Training), которая с достаточно высокой точностью оценивает вероятность проявления веществом различных видов биологической активности. Прогноз осуществляется по структурной формуле химического соединения и основан на анализе базы знаний, включающей структурные формулы и данные об активностях известных биологически активных соединений (приложение Г).

Глава 3 Экспериментальная часть.

3.1 Методы исследования

Спектры ЯМР записывали на спектрометре «Bruker AVANCE III HD» с рабочей частотой 400 МГц и спектрометре «Bruker DRX-300» с рабочей частотой 300 МГц в растворах DMSO-d₆, CDCl₃, D₂O.

Для ¹H и ¹³C ЯМР внутренний стандарт – ТМС, для ³¹P ЯМР внутренний стандарт – фосфорная кислота H₃PO₄ 80%.

ИК спектры синтезированных соединений записаны на Фурье-спектрометре «ФСМ-1201» от 450 см⁻¹ до 4000 см⁻¹ при разрешении 2 см⁻¹ и 1 сканировании в таблетках KBr и на приборе ИК Фурье-спектрометре ФТ-801 (FT-801) с использованием приставки.

Элементный анализ проводили на CHNS элементном анализаторе Thermo Flash EA 2000.

Температура плавления веществ определена на приборе MP50 Melting Point System.

Контроль реакции и индивидуальность соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии на стандартных пластинках «Silufol UV-254», пластинки детектировали парами йода и УФ лампой.

3.2 Синтез исходных, промежуточных и основных продуктов реакций

Синтез 2,4,6,8–тетраазабицикло[3.3.0.]октан–3,7–диона (гликолурила) (66).

К 60 г (1 моль) мочевины и 60 г воды при перемешивании добавляют 5,4 мл (0,1 моль) концентрированной серной кислоты (d=1,840) и 58 г 40%-ного водного раствора глиоксаля (0,4 моль). Нагревают до кипения и кипятят 20 мин. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, осадок

отфильтровывают, промывают 60 мл воды, сушат. Получают белый кристаллический порошок. Выход (66) 48,4 г (85%), т. пл. 360°C, ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3209 (NH), 1675 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO), δ , м.д.: 5.20 с (2H, CH), 7.13 с (4H, NH).

Синтез 2,6-ди(1-бромацетил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона (143b).

К 5,0 г (0,035 моль) гликолурила (66) и 39 мл (0,28 моль) триэтиламина в 100 мл ацетонитрила прибавляют при температуре 0°C 56,6 г (0,28 моль) бромацетилбромида (142b). Реакционную смесь нагревают при температуре 70°C в течение 12 часов, выливают в подкисленную воду (pH=3), осадок отфильтровывают, промывают водой и диэтиловым эфиром. Выход продукта (143b) 10,5 г (78%). Т. пл. 260°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 4.42–4.65 м (4H, 2CH₂Br), 5,72 с (2H, CHCH), 9.27 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 166.24 (COCH₂), 153.87 (CO), 63.18 (CH), 30.22 (CH₂Br).

Синтез 2,6-ди(1-хлорацетил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона (143a).

Синтез (143a) проводили аналогичным способом, как для (143b) с применением (142a) в толуоле, в присутствии пиридина. Реакционную смесь нагревают до 100°C в течение 16 часов, обрабатывают насыщенным раствором NaHCO₃, полученный осадок отфильтровывают и промывают MeOH. Выход соединения (142a) 7,12 г (69%). Т.нач.разл. 290°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 4.76-4.87 м (4H, 2CH₂Cl), 5.73 с (2H, CH-CH), 9.26 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 166.39 (COCH₂), 154.03 (CO), 63.32 (CH), 40.50 (CH₂Cl). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3209 (NH), 1675 (C=O), 1750 (COCH₂), 887(C-Cl),

Синтез 2,6-ди(1-хлор-хлорпропаноил)-2,4,6,8-тетраазабицикло [3.3.0]октан-3,7-диона (143с).

Синтез 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло [3.3.0.]октан-3,7-диона (мебикар) (144).

К 200 мл метанола и 2.3мл (0.02моль) 40%-ного водного раствора глиоксаля добавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты, 3,6 г (0,0409 моль) 1,3-диметилмочевины в 200 мл метанола. Кипятят реакцию смесь в течение 2 часов, затем перемешивают при комнатной температуре 20 часов. Отгоняют растворитель, выпавшие кристаллы перекристализовывают из метилового спирта и промывают диэтиловым эфиром; полученные бесцветные кристаллы сушат при температуре 60°C при пониженном давлении. Выход (144) 2,228 г (56%), т. пл. 227°C. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 2.92 с (12H, CH_3); 4.89 с (2H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 158.49(CO), 71.40 (CH), 29.94 (CH_3).

Синтез 2-хлор-1,3,4,6-тетраметил-5-оксо-3,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазолиум-1 хлорид (145).

Синтез 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0.]октан-3,7-ди(N-пропил)имина (146).

Синтез 2,4,6,8-тетраметилол-2,4,6,8-тетраазабицикло [3.3.0.]октан-3,7-диона (тетра-N-метилолгликолурил) (147).

К суспензии 28,4 г (0,2 моль) гликолурила и 80 г 40 %-ного раствора формальдегида добавляют 20 %-ный гидроксида натрия до установления показателя рН 9-10, затем реакцию смесь перемешивают при температуре 50°С в течение 2 ч. Отгоняют 70% воды, выделяют тетра-N-гидроксиметилгликолурил, промывают ацетоном. Выход (147) 26,2 г (50%), т. пл. 136,5°С, ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1718,31 (C=O), 3337.39 (OH). Спектр ЯМР ¹H (DMSO), δ , м.д.: 5.47 с (2H, CH), 4.62-4.79 м (8H, CH₂).

Синтез 2,6-ди (N-диэтиламидометилолфосфато)-2,4,6,8-тетраазабицикло-[3.3.0.] октан-3.7 дион (148).

К 3,77 г (0,0152 моль) тетраэтилдамидо-трет-бутилфосфита добавляли 6 г (0,0076моль) тетра-N-метилолгликолурила (147) в 500 мл этилацетата.

Реакционную смесь нагревали до полной отгонки выделяющегося диэтиламина, количество которого соответствует стехиометрии реакции 1 г (93%). Выделяющийся диэтиламин был идентифицирован в виде гидрохлорида диэтиламина с т. пл. 222°C (справочные данные 221°C). Свободный диэтиламин был получен нейтрализацией щелочью с т. кип. 54-55°C, $n_d^{20}=1,3894$ (справочные данные т. кип. 55,5°C, $n_d^{20}=1,3873$). Полученное вещество (148) очищали перекристаллизацией из бензола. Выход продукта составил 2,6 г (80%), т. пл. 168°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1100 (C-O-C), 1274 (P=O), 1700 (C=O), 2573 (P-H), 3109 (N-H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 64,56 (CH), 167,57 (CO), 31,0 (CH₂), 11,0 (CH₃). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (CDCl_3): с 7,17 (2H, NH), с 5,42 (2H, CH), к 2,9 (4H, CH₂), т 1,1 (6H, CH₃). Спектр ЯМР ^{31}P δ , м.д. (CDCl_3): с -1,03 (P), -6,62 (P).

Синтез 2,6-ди(N-метилхлорфосфато)-4,8-хлорметил-2,4,6,8-тетраазобицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (149).

В трехгорбую колбу, снабженную механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и капельной воронкой, помещаем 8 г тетра-N-метилолгликолурила (147) (0,007 моль) и наливаем сухой гексан. Охлаждаем данную суспензию от 0 до 10°C и постепенно приливаем 8,296 г треххлористый фосфор (0,061 моль). Реакционную смесь греем в течение часа при перемешивании. Через час после того как температура реакционной смеси будет соответствовать комнатной температуре начинали нагревание при перемешивании. Реакцию проводили 70 часов до полного растворения полученного продукта в гексане. Было выделено кристаллическое вещество (149) желтого цвета с т.пл. 240 °C. Выход (149) 55%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1100 (C-O-C), 1242 (P=O), 1700 (C=O), 2250 (P-H).

Синтез 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-тетраазобицикло[3,3,0]октан-3,7-диона (1,3,4,6-диацетил-7,8-тетраацетилгликолурил) (150).

К 35 г (0,25 моль) гликолурила (66) добавляют 145 мл (153 г (1,5 моль) уксусного ангидрида и при перемешивании 1 мл (0,01-0,02 моль) 56%-й хлорной кислоты, смесь нагревают до начала саморазогрева. Сразу после полной гомогенизации в реакционную массу добавляют 20 г (0,20 моль) ацетата натрия и кипятят 1 час. Реакционную массу охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают уксусным ангидридом. Сушат, получают (150) 65,7 г (89%), т. пл. 244°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1695 (CO), 1780 (COCH₃). Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO), δ , м.д.: 2.34 с (12H, COCH₃), 6.33 с (2H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 59,95 (CH), 148,65 (CO), 167,57 (COCH₃). Найдено, %: C 46,93, H4,78, N 18,06. Вычислено, %: C 46,44, H 4,50, N 18,06.

Синтез 2,6-ди(2-амино-1,3-тиазолил-4)-4,8-диацетил-2,4,6,8-тетрааза-бицикло[3.3.0.]октан-3,7-диона (151).

Синтез 2-амино-4-фенилтиазола (152).

К смеси 24 г (0,2 моль) ацетофенона и 30,4 (0,4 моль) г тиомочевины добавляли 50,8 г йода. Смесь нагревали на водяной бане в закрытом сосуде в течение суток, разбавляли водой и нагревали до полного растворения. Образовавшуюся в ходе реакции серу отфильтровывали. Фильтрат охлаждали и подщелачивали водным аммиаком. Кристаллическое соединение отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход (152) 30,2 г (85%), т. пл. 148-150°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1635 (C=N), 3375, 3290 (NH₂).

Спектр ЯМР ^1H , (ДМСО) δ , м.д.: с 7,09 (2H, NH_2), д 7, 79, м 7,23 – 7,26, м 7,34–7,37 (5H, C_6H_5), с 6,99 (CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО): 168, 77 (N-C-S), 150,39 (C-Ph), 135,44 – 126,09 (C_6H_5), 102,08 (CH).

Синтез (4-фенилтиазол-2-ил)дiazодифосфетидиндиаминов (153, 154).

1 $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{P}_2\text{S}_4$ (153). В круглодонную трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, мешалкой, капельной воронкой, в атмосфере азота поместили 10,0 г (0,056 моль) соединения (152) и 1,90 мл (0,028 моль) триэтиламина в 100 мл сухого бензола. Смесь нагревали до 50°C , после добавили 3,9 г (0,028 моль) трихлорида фосфора, растворенного в сухом бензоле в соотношении 1:2. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 5 часов. Образовавшееся кристаллическое соединение отфильтровывали, промывали бензолом и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход (153) 2,82 г (52%), т. пл. 122°C . ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1441, 1598 (C=C), 1683 (C=N), 3375 (N-H), 2620 (P-NH), 1223 (P-N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (DMSO- d_6): м 7,29–7,32, м 7,38–7,44, д 7,80 (20H, C_6H_5), с 7,36 (2H, NH), с 7,08 (4H, CH). Спектр ЯМР ^{31}P δ , м.д. (DMSO- d_6): с -3,98 (2P, P-N).

2. $\text{C}_{54}\text{H}_{39}\text{N}_{12}\text{P}_3\text{S}_6$ (154). В круглодонную трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, мешалкой, капельной воронкой, в атмосфере азота поместили 12,2 г (0,069 моль) соединения (152) и 1,5 мл (0,012 моль) триэтиламина в 100 мл сухого бензола. Смесь нагревали до 50°C , после добавили 1 мл (0,012 моль) трихлорида фосфора, растворенного в сухом бензоле в соотношении 1:2. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 5 часов. Образовавшееся кристаллическое соединение отфильтровывали, промывали бензолом и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход (154) 7,61 г (58%), т. пл. $189\text{--}193^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1442, 1560 (C=C), 1680 (C=N), 3375 (N-H), 2622 (P-NH), 1225 (P-N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (DMSO- d_6): м 7,29–7,32, м 7,52–7,50, д 7,82 (24H, C_6H_5), с 7,41 (3H, NH), с 7,31 (6H, CH). Спектр ЯМР ^{31}P δ , м.д. (DMSO- d_6): с 4,46, 2,80, 1.27 (3P, P-N).

При проведении реакции образуются вещества различного олигомерного состава, которые разделяются дробной перекристаллизацией из изопропилового спирта: более крупные молекулы выпадают в первую очередь.

Синтез 1,3-ди(4-фенилтиазол-2-ил)-2,2,4,4-тетрахлоро,2,4-бис(2-амино-4-фенилтиазолил)циклоди(V)фосфозана (155).

Синтез 2-амино 4-тизолинона (156).

В колбу 500 мл с обратным холодильником поместили 38 г. (0,5 моль) тиомочевины растворяют в 250 мл. 95% этаноле при испарении в течение 10-15 минут. Затем 62,5 г (54 мл, 0,51 моль) этиловый эфир монохлоруксусной кислоты добавляют медленно (15-20 минут) через холодильник при умеренном кипении раствора. После того как смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часа, дают остыть до комнатной температуры. Полученный продукт отфильтровывают на воронке Бюхнера и промывают абсолютным спиртом. Полученный сырой гидрохлорид растворяют в 0,7 л. горячей кипяченой воде. В литровый стакан, кипящий раствор 60 г. натрия ацетат тригидрат в 75 мл. добавляют воду, смесь нагревают до кипения. Получившийся прозрачный раствор хранится во льду в течении ночи. Полученный кристаллический продукт фильтруют и высушивают до постоянной массы при 60 градусов. Продукт (156) не растворим в органических растворителях, растворим в воде. Выход (156): 79-82%, т. разл. 255-258°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1688 (C=O), 3375,

3290 (NH₂), 1540 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 8,99 – 9,17 (2H, NH₂), 3,89 (2H, CH₂). ¹³C, δ, м.д.: 40,53 (CH₂), 183,63(C=O), 188,69(C- NH₂).

Синтез комплекса триэтиламинохлорофосфорил–трис(азанодиил)триазол-4-он хлорида (157).

Синтез бис(4-фенилтиазол-2ил)мочевины (158).

Глава 4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

На сегодняшний день перспективность научного исследования определяется не только масштабом открытия, оценить который на первых этапах жизненного цикла высокотехнологического и ресурсоэффективного продукта бывает затруднительно, как коммерческой ценностью разработки. Оценивание коммерческого потенциала разработки является потребным условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов.

Коммерческая привлекательность научного исследования определяется не только превышением технических параметров над предшествующими разработками, но и насколько быстро разработчик сумеет найти ответы на такие вопросы – будет ли продукт востребован на рынке, какова будет его стоимость, чтобы удовлетворить потребителя, каков бюджет научного проекта, сколько времени потребуется для выхода на рынок и т.д.

Таким образом, целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является определение перспективности и успешности научно-исследовательского проекта, разработка механизма управления и сопровождения конкретных проектных решений на этапе реализации.

4.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Для анализа потребителей результатов научного исследования необходимо подвергнуть рассмотрению целевой рынок и провести его сегментирование.

Целевым рынком для внедрения различных объектов промышленного значения, медицинских изделий и лекарственных препаратов на основе модифицированных производных 2-аминотиазолов и гликолурилов.

Исходя из этого, можно выделить несколько групп потребителей данного продукта. С одной стороны, это различные изделия индустриального значения, а так же производства готовых лекарственных средств, которые будут выступать посредником в реализации продуктов.

Гликолурил и его производные находят широкое применение во многих отраслях промышленности: для очистки воды, в целлюлозной промышленности, при изготовлении бумаги, в качестве промежуточного продукта для синтеза в бытовой химии, в технологии бризантных веществ и многое др.

Соединения ряда тиазола и 2-аминотиазола, исходными соединениями для синтеза которых являются тиомочевины, имеют огромное значение для фармацевтического производства, биохимии, техники, клинической и экспериментальной медицины. В числе практически значимых производных тиазола в промышленных масштабах получают меркаптотиазолы, используемые в качестве ускорителей вулканизации в резинотехнической промышленности, для синтеза различных сульфаниламидных и противотуберкулезных препаратов.

Таким образом, проведено сегментирование потребителей разработки. Выделены следующие наиболее крупные сегменты рынка: физические лица, проходящие курс лечения и коммерческие или некоммерческие организации, производящие и реализующие данные продукты.

4.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Детальный анализ конкурирующих разработок, существующих на рынке, необходимо проводить систематически, поскольку рынки пребывают в постоянном движении.

Данный анализ проводился с помощью оценочной карты, таблица 4.1. В ней приведены баллы экспертной оценки образцов-разработок:

галогенацилпроизводных гликолурила (Б1), фосфорилированных 2-аминотиазолов (Б2), а так же продуктов-конкурентов – тетраацетилгликолурила (Б3), и 2-амино-4-фенилтиазола (Б4). К1, К2, К3, К4 – конкурентоспособность соответствующих продуктов.

Таблица 4.1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы				Конкурентоспособность			
		Б1	Б2	Б3	Б4	К1	К2	К3	К4
Критерии оценки эффективности									
1. Биосовместимость продукта с организмом человека	0,3	3	3	2	2	0,1	0,1	0,6	0,6
2. Время синтеза	0,2	5	5	2	4	1	1	0,4	0,8
3. Чистота	0,3	4	4	3	3	1,2	1,2	0,9	0,9
4. Уровень завершенности научного исследования	0,1	3	3	4	4	0,1	0,1	0,4	0,4
5. Уровень проникновения на рынок	0,1	2	2	4	4	0,1	0,1	0,4	0,4
Итого	1	17	17	15	17	3,3	3,3	2,7	3,1

Позиция разработок и конкурента оценивается 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:

$$K = \sum V_i \cdot B_i, \quad (1.1)$$

Где К – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

V_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

Уровень проникновения на рынок у продуктов-разработчиков 2 балла, у конкурента же – максимум, как и в показателе завершенности научного исследования, что само по себе понятно.

Таким образом, мы имеет общий балл общей конкурентоспособности по приведенным показателям продуктов-разработок по 3,3 и продукта-конкурента

– 2,7 и 3,1 что свидетельствуют о наличии явных преимуществ наших разработок, а, следовательно, их конкурентоспособности.

4.3 Диаграмма Исикавы

Диаграмма причины-следствия Исикавы (Cause-and-Effect-Diagram) - это графический метод анализа и формирования причинно-следственных связей, инструментальное средство для систематического определения причин проблемы и последующего графического представления.

Область применения диаграммы:

- Выявление причин возникновения проблемы;
- Анализ и структурирование процессов на предприятии;
- Оценка причинно-следственных связей.

Общий вид диаграммы Исикавы представлен на рис.4.1

Построение диаграммы начинают с формулировки проблемной области/темы, которая является объектом анализа и наносится на центральную горизонтальную стрелку диаграммы.

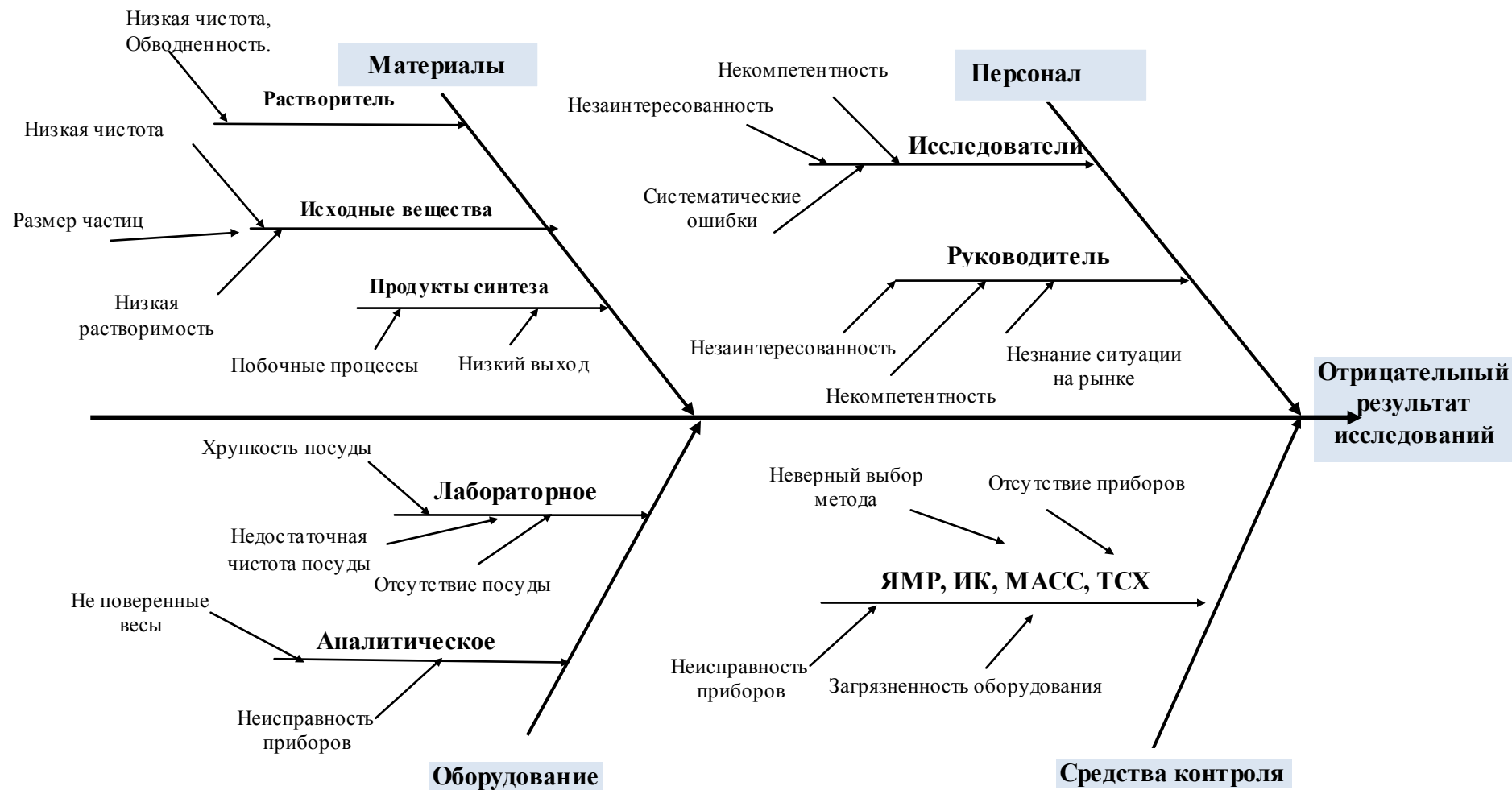


Рисунок 4.1 – Общий вид диаграммы Исикавы

4.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации

На данном этапе проводим оценку степени готовности проекта к коммерциализации с помощью таблицы 4.2.

Таблица 4.2 – Оценка степени готовности проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1	Определен имеющийся научно-технический задел	4	4
2	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	5	5
3	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	4	4
4	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	4	4
5	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	3	3
6	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	2	2
7	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	3	3
8	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	2	2
9	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	3	3
10	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	3	3
11	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	1	1
12	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	3	2
13	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	4	3
14	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	3	3
15	Проработан механизм реализации научного проекта	4	3
	ИТОГО БАЛЛОВ	48	45

При проведении анализа по таблице, приведенной выше, по каждому показателю ставится оценка по пятибалльной шкале. При этом система измерения по каждому направлению (степень проработанности научного проекта, уровень имеющихся знаний у разработчика) отличается. Так, при оценке степени проработанности научного проекта 1 балл означает 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. Для оценки уровня имеющихся знаний у разработчика система баллов принимает следующий вид: 1 означает 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:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i \quad (1.2)$$

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

B_i – балл по i -му показателю.

Вывод: Перспективность разработки выше среднего, требуется исправить слабо проработанные вопросы и улучшить показатель выхода на рынок разработки.

4.5 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

Для данного продукта существуют два метода коммерциализации научной разработки: торговля патентными лицензиями либо реализация готового продукта, как коммерчески доступного реагента.

Первый метод по продаже патента на технологию синтеза и определения биологически активных свойств производных гликолурила и 2-аминотиазола является наименее рискованным с точки зрения капиталовложений, однако это может оказаться нерентабельным бизнес-проектом из-за низкого спроса на данный продукт и появление других аналогов.

Второй метод является более сложным, поскольку реализация конечного продукта влечет за собой собственно его производство, сертификацию, вывод на рынок, и т.п. Но стоит отметить, что в настоящее время данная готовая продукция пользуется относительно высоким спросом даже при условии узкой специализации, а, значит, предложенный метод может оказаться наиболее перспективным.

Кроме того, в отрасли тонкого органического синтеза существует особая система продажи: лаборатории и мелкие фирмы продают свои продукты крупным фирмам, таким как Sigma-Aldrich, Merck и т.д., которые уже занимаются сертификацией, маркетингом и реализацией. При этом снижается прибыль, но значительно уменьшаются затраты по выводу продукта на рынок, что является важным преимуществом этого метода.

4.6 Инициация проекта

Группа процессов инициации состоит из процессов, которые выполняются для определения нового проекта или новой фазы существующего. В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать, и влиять на общий результат научного проекта. Данная информация закрепляется в Уставе проекта.

Устав проекта документирует бизнес - потребности, текущее понимание потребностей заказчика проекта, а также новый продукт, услугу или результат, который планируется создать.

Устав научного проекта магистерской работы имеет следующую структуру:

1. Цели и результат проекта. Информация по заинтересованным сторонам проекта представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3– Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидание заинтересованных сторон проекта
Министерство науки и образования РФ	оформление патентов; доклады на конференциях разного уровня; публикация статей в журналах с высоким Impact Factor.

В таблице 4.4 представлена информация об иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Таблица 4.4 – Цели и результат проекта

Цели проекта	Синтезировать и изучить новые азаетероциклические соединения на основе 2-аминотиазолов и гликолурилов, а так же найти полезное применение данных соединений.
Ожидаемые результаты проекта:	Получение новых производных соединений с комплексом полезных свойств
Критерии приемки результата проекта:	Получение твердых кристаллических веществ высокой чистоты.
Требования к результату проекта:	Получение новых, ранее не известных соединений; Высокий выход продукта; Чистота продукта; Низкая трудозатратность синтеза проявление биологически активных свойств соединениями

Организационная структура проекта представлена в таблице 8, которая предоставляет информацию о научной группе проекта, роли каждого и функциях его в проекте. А также указаны трудозатраты каждого члена группы в проекте.

4.7 Рабочая группа проекта

На данном этапе работы необходимо описать: кто входит в рабочую группу данного проекта, определить роль каждого участника в данном проекте, а также прописать функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в проекте. Эту информацию представить в табличной форме (табл. 4.5).

В ходе реализации научного проекта, помимо магистранта, задействован ряд специалистов:

- Руководитель проекта – отвечает за реализацию проекта в пределах заданных ограничений по ресурсам, координирует деятельность участников проекта. В большинстве случаев эту роль выполняет руководитель магистерской диссертации.

- Заказчик проекта – участник проекта, формирующий цели проекта, ограничения проекта по срокам и затратам (бюджету). Он осуществляет укрупненный анализ проектов по показателям сроков, освоению затрат и

финансированию. В магистерских научных проектах присутствует Заказчик проекта в случае, если работа выполняется в рамках хоз. договора, по заказу предприятия, по гранту.

– Исполнитель по проекту – специалист, выполняющий отдельные работы по проекту. В случае, если магистерская работа является законченным научным исследованием – исполнителем проекта является магистрант. В случае, если магистерская работа является частью научного проекта, исполнителей может быть несколько.

Таблица 4.5 – Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудо-затраты, час.
1	Мамаева Е.А., к.х.н, ассистент кафедры ФАХ НИ ТПУ	Руководитель проекта	Реализация проекта, координация действий участников проекта	91
2	Паньшина Светлана Юрьевна, магистрант кафедры ФАХ НИ ТПУ	Исполнитель по проекту	Выполнение основной и экспериментальной части по проекту	91
3	Министерство науки и образования РФ	Заказчик проекта	Формирует цели проекта	-
ИТОГО:				182

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а так же «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта (табл. 4.6)

Таблица 4.6 – Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/допущения
Бюджет проекта	
Источник финансирования	Министерство науки и образования РФ
Сроки проекта	
Дата утверждения плана управления проектом	01.10.2016
Дата завершения проекта	01.06.2017

4.8 Планирование управления научно-техническим проектом

4.8.1 Организационная структура проекта

В практике используется несколько базовых вариантов организационных структур: функциональная, проектная, матричная.

Наиболее подходящей организационной структурой данной работы является проектная, представленная на рисунке 4.2.



Рисунок 4.2 – Организационная структура проекта

4.8.2. Контрольные события проекта

В рамках данного раздела необходимо определить ключевые события проекта, определить их даты и результаты, которые должны быть получены по состоянию на эти даты. Эта информация представлена в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Контрольные события проекта

№	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1	Обсуждение плана проекта	01.09.16	Утверждение участников исследования
2	Литературный анализ статей	14.10.16	Отчет по изученной литературе
3	Подготовка необходимых реактивов и оборудования	16.10.16	Товарные накладные, сертификаты качества на заказанные реактивы
4	Собеседование с руководителем обсуждения всей имеющейся информации	16.10.16	Предварительные условия определения
5	Подбор рабочих условия для синтеза новых гетероциклов.	19.10.16- 15.02.17	Отчет о проделанной работе
5.1	Подбор условий процесса	17.12.16	Анализы в виде таблиц и кривых
5.2	Определение структур новых соединений	31.01.17	Анализы в виде таблиц, ИК и ЯМР-спектров
5.3	Подбор катализаторов и растворителей для выделения компонентов	15.02.17	Анализы в виде таблиц, ИК, ЯМР-спектров, графиков
6	Обработка и обсуждение полученных результатов, корректировка	20.03.17	Отчет
7	Оформление отчетов, представление результатов на конференциях, подготовка к защите	31.05.17	Отчет, сертификаты из конференции
8	Защита магистерской диссертации	14.06.17	Диплом

4.8.3 План проекта

В рамках планирования научного проекта необходимо построить календарный график проекта (табл. 4.8).

Таблица 4.8 – Календарный план проекта

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя	Дата начала работ	Дата окончания работ
Проведение НИР					
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель	01.12.2016	10.12.2016
Выбор направления исследований	2	Поиск и изучение материалов по теме	Исполнитель	01.12.2016	20.12.2016
	3	Выбор направления исследований	Руководитель, Исполнитель	20.12.2016	30.12.2016
	4	Календарное планирование работ по теме	Исполнитель	20.12.2016	30.12.2016
Теоретические и экспериментальные исследования	5	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Исполнитель	31.12.2016	31.01.2017
	6	Проведение экспериментов	Исполнитель	09.01.2017	30.04.2017
	7	Анализ физико-химических свойств веществ	Исполнитель	09.01.2017	10.05.2017
Обобщение и оценка результатов	8	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, Исполнитель	10.05.2017	20.05.2017
	9	Определение целесообразности проведения ОКР	Руководитель	10.05.2017	20.05.2017
Проведение ОКР					
Разработка технической документации и проектирование	10	Подбор данных для выполнения экономической части работы	Исполнитель	20.05.2017	31.05.2017
	11	Оформление экономической части работы	Исполнитель, Консультант по вопросам менеджмента	20.05.2017	31.05.2017
Оформление отчета по НИР (комплекта документации по ОКР)	12	Составление пояснительной записки	Исполнитель	20.05.2017	31.05.2017
	13	Процесс рецензирования работы	Рецензент	05.06.2017	12.06.2017
	14	Предзащита	Исполнитель	05.06.2017	10.06.2017
	15	Защита магистерской диссертации	Исполнитель	14.06.2017	14.06.2017

Таблица 4.9 – Календарный план-график проведения НИОКР

№ работы	Вид работы	Состав участников	Т, кал · дн.	Продолжительность выполнения работ																				
				декабрь			январь			февраль			март			апрель			май			июнь		
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель	10	■																				
2	Поиск и изучение материалов по теме	Исполнитель	20	■	■																			
3	Выбор направления исследований	Руководитель, Исполнитель	11			■																		
4	Календарное планирование работ по теме	Исполнитель	11			■																		
5	Собеседование с руководителем, обсуждение всей имеющейся информации	Исполнитель	32				■	■	■															
6	Изучение синтеза новых азагетероциклов на основе 2-амино-4-фенилтиазолов и 2-амино-4-тиазолинонов	Исполнитель	111				■	■	■	■	■	■	■	■	■									
7	Изучение синтеза новых галогенацил производных на основе гликолурила	Исполнитель	121				■	■	■	■	■	■	■	■	■									
8	Анализ физико-химических свойств веществ Аналитические исследования соединений ИК-спектроскопией, ТСХ, ЯМР	Руководитель, Исполнитель	11															■	■					
9	Определение целесообразности проведения ОКР	Руководитель	11															■	■					
10	Подбор данных для выполнения экономической части работы	Исполнитель	12																■	■				
11	Оформление экономической части работы	Исполнитель, консультант по экономике	12																■	■	■			
12	Составление пояснительной записки	Исполнитель	12																■	■	■			
13	Процесс рецензирования работы	Рецензент	8																		■			
14	Предзащита	Исполнитель	6																	■	■			
15	Защита магистерской диссертации	Исполнитель	1																		■			

Таким образом, календарный план проекта показывает сроки каждого этапа проекта. Для наглядного рассмотрения сроков и участия каждого члена научной группы в проекте рассмотрим календарный план-график.

Диаграмма Ганта – это тип столбчатых диаграмм (гистограмм), который используется для иллюстрации календарного плана проекта, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ (табл. 4.9).

4.9 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения. В процессе формирования бюджета, затраты группируются по статьям, представленным в таблице 13.

4.9.1 Сырье и материалы

В эту статью включаются затраты на приобретение всех видов материалов, комплектующих изделий и полуфабрикатов, необходимых для выполнения работ по данной теме. Количество потребных материальных ценностей определяется по нормам расхода.

Таблица 4.10 – Сырье и материалы.

Наименование	Марка, ТУ, ГОСТ	Кол-во, кг	Цена за ед., руб., с НДС	Сумма, руб.
<i>Сырье и реагенты</i>				
Йод	7553-56-2	0,5	88000	44000
Ацетофенон	98-86-2	0,5	1700	850
Тиомочевина	ГОСТ 6344-73	0,2	1000	200
Гликолурил	496-46-8	0,3	380	114
Триэтиламин	121-44-8	0,2	553	110,6
Тионилхлорид	08.09.7719	0,2	686	137,2
β-хлорпропионовая кислота	542-76-7	0,2	8000	1600
Хлорацетилхлорид	79-04-9	0,1	174	17,4
Бромацетилбромид	598-21-0	0,1	8610,73	861,07
Этиловый эфир монохлоруксусной кислоты	105-39-5	0,2	550	110
Хлорид фосфора (III)	02.12.7719	0,1	6000	600
Хлорид фосфора (V)	10026-13-8.	0,1	5000	500
Этилацетат	ГОСТ 8981-78	1	400	400
Спирт этиловый, 96%	64-17-5	2	900	1800
Изопропиловый спирт	67-63-0	1	297,7	297,7
Бензол	71-43-2	1	538,6	538,6
Толуол	ГОСТ 5789-78	1	290	290
Кальция гидроксид	ГОСТ 2263-79	1	190	190
<i>Посуда химическая</i>				
Колба круглодонная, 100 мл	ГОСТ 23932-90	3	220	660
Аллонж	АС-29/32-14/23	1	190	190
Холодильник прямой	ХПТ-1-400-14/23-14/23	1	512	512
Холодильник обратный	ХСН-300-29/32	1	633	633
Мерные стаканы	Н-1-600	4	84	336
Насадка Вюрца	ГОСТ 25336-82	2	134	268
<i>Прочее</i>				
Средство, моющее д/посуды	Пемолокс	1	50	50
Халат белый х/б	-	1	650	650
Перчатки латексные	-	20	22	440
<i>Оформление документации</i>				
Бумага для офисной техники	Svetocopy	1	130	130
Ручка шариковая	Pilot	2	30	60
Всего за материалы				56545,57
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%)				2827,2786
Итого по статье См				59372,852

4.9.2 Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

В данную статью включают все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, стенов, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по конкретной теме. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам, а в ряде случаев по договорной цене. Сумма амортизационных отчислений определяются по формуле:

$$E_{ам} = (\sum K_{обі} * N_{амі} * T_{обі}) / (365 * 100),$$

где $K_{обі}$ – стоимость единицы прибора или оборудования, руб.; $N_{амі}$ – норма амортизации прибора или оборудования, %; $T_{обі}$ – время использования оборудования, дни (табл. 4.11).

Также в данную статью (табл. 4.12) расходов включили затраты на электроэнергию, согласно действующему тарифу (3,10 руб. за 1 кВт/ч).

Расчет суммы затрат на электроэнергию определяется по формуле:

$$E_э = \sum N_i * T_э * Ц_э ,$$

где N_i – мощность электроприборов по паспорту, кВт; $T_э$ – время использования электрооборудования, час; $Ц_э$ – цена одного кВт*ч, руб. $Ц_э = 3,10$ руб/ кВт*ч.

Таблица 4.11 – Расчет затрат по статье
«Спецоборудование для научных работ»

п/п	Наименование оборудования	$K_{обі}$, руб.	$T_{обі}$, дни	$N_{амі}$, %	N_i , кВт	$E_{ам}$, руб.	$E_э$, руб
1	ИК Фурье-спектрометр ФТ-801	559025	15	11	0,05	2527,099	55,8
2	Магнитное перемешивающее устройство Heidolph MR Hei-Тес Package	8000	30	10,4	0,6	68,3835	1339,2
3	«Bruker A VANCE III HD»	21966667	5	10	0,6	30091,32	223,2
4	Вакуумный насос Одноступенчатый 3CFM, 1/4 HP	4 420,61	20	10	1	24,223	1488
5	Электрическая плитка «Термия» ЕПЧ1-1,5/220	215,8	50	8	1,5	2,365	5580
6	Колбонагреватель LOIP LH-250	18 340	7	8,8	0,65	30,952	338,52
	Итого					32744,347	9024,72

Таблица 4.12 – Итого бюджет научного исследования составил:

Название статей расходов		Рублей	
Сырье и материалы	C_m	59372,852	
Электроэнергия	C_e	9024,72	41769,067
Амортизация оборудования	$C_{ам}$	32744,34688	
Итого		101141,9189	

4.9.3 Расчет основной заработной платы

В работе над проектом принимало прямое участие 2 человека: студент-магистрант и руководитель проекта.

Величина расходов по заработной плате определяется, исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы окладов и тарифных ставок в Томском политехническом университете.

Заработная плата:
$$C_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}$$
,

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата; $Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата ($Z_{осн}$):
$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_{раб}$$
,

где T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн. (таблица 16);

$Z_{дн}$ – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата:
$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d}$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года: при отпуске в 24 раб. дня $M = 11,2$ месяца, 5-дневная неделя; при отпуске в 48 раб. дней $M = 10,4$ месяца, 6-дневная неделя;

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (таблица 4.13, 4.14).

Таблица 4.13 – Расчёт основной заработной платы

№	Наименование этапов	Исполнители по категориям	Трудо-емк., чел.-дн.	Заработная плата, приходящаяся на один чел.-дн., руб.	Всего заработная плата по тарифу (окладам), руб.
1	Руководитель	Ассистент, к.х.н.	30	1721,730612	51651,91837
2	Исполнитель	Магистрант	183	96,57142857	17672,57143
3	Консультант по экономической части	Доцент, к.т.н.	8	2176,995918	17415,96735
4	Консультант по охране труда	Доцент, к.т.н.	8	2176,995918	17415,96735
ИТОГО					104156,4245

Таблица 4.14 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Исполнитель	Консультант по экономической части	Консультант по охране труда
Календарное число дней	365	365	365	365
Количество нерабочих дней:				
- выходные дни	58	58	58	58
- праздничные дни	14	14	14	14
Потери рабочего времени				
- отпуск	48	48	48	48
- невыходы по болезни	0	0	0	0
Действительный годовой фонд рабочего времени	245	245	245	245

Месячный должностной оклад работника: $Z_m = Z_б \cdot (1 + k_{пр} + k_d) \cdot k_p$

где $Z_б$ – базовый оклад, руб.; $k_{пр}$ – премиальный коэффициент, 30% от $Z_б$; k_d – коэффициент доплат и надбавок, 20%; k_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска) (табл. 4.15).

Таблица 4.15 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	З _б , руб.	k _{пр}	k _д	k _р	З _м , руб.	З _{дн} , руб.	T _р раб. дн.	З _{осн} , руб.
Руководитель	20800	0,3	0,2	1,3	40560	1721,73061	30	51651,918
Исполнитель (магистрант)	1750			1,3	2275	96,5714286	183	17672,571
Консультант по экономической части	26300	0,3	0,2	1,3	51285	2176,99592	8	17415,967
Консультант по охране труда	26300	0,3	0,2	1,3	51285	2176,99592	8	17415,967
ИТОГО								104156,424

4.9.4 Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала

В данную статью (табл. 4.16) включается сумма выплат, предусмотренных законодательством о труде (в среднем – 12 % от суммы основной заработной платы).

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}}$$

где $Z_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата, руб.; $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной зарплаты; $Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата, руб.

Таблица 4.16 – Дополнительная заработная плата исполнителей НТИ

Зарплата	Руководитель	Исполнитель	Консультант по эконом. части	Консультант по охране труда
Основная зарплата	51651,9184	17672,6	17416	17415,9673
Дополнительная зарплата	6198,23021	2120,71	2089,92	2089,916076
Всего	57850,14861	19793,28	19505,88	19505,88338
Итого по статье C _{зп}	116655,1953			

4.9.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

В данной статье расходов (табл. 4.17) отражаются обязательные отчисления, установленные законодательством Российской Федерации.

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}})$$

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

На 2017 г. в соответствии с НК РФ (часть вторая) от 05.08.2000 №117-ФЗ (ред. от 03.04.2017) (с изм. и доп., вступ. в силу с 07.04.2017) установлен размер страховых взносов равный 30%. Однако, поскольку место выполнения данной работы является учреждением, осуществляющим образовательную и научную деятельность, ставка отчислений на уплату во внебюджетные фонды составляет 27,1%.

Таблица 4.17 – Отчисления во внебюджетные фонды

Налогоплательщик	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.	Отчисления во внебюджетные фонды, руб.
Руководитель	51651,918	6198,2302	13997,66978
Исполнитель	17672,6	2120,712	4789,2746
Консультант по экономической части	17416	2089,92	4719,736
Консультант по охране труда	17416	2089,92	4719,736
Всего	104156,518	12498,782	28226,41638
ИТОГО			144881,717

Таблица 4.18 – Итоговые затраты на проект

Статьи	Сумма, руб.
Сырье и материалы	59372,852
Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	41769,067
Основная заработная плата	104156,424
Дополнительная заработная плата НИИ	12498,782
Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)	28226,41638
Итого плановая себестоимость	246023,541

4.10 Оценка ресурсоэффективности

Для оценки социальной эффективности научного проекта мы оценили предположительную степень влияния реализации проекта на различные критерии социальной эффективности.

Также провели сравнительную оценку эффективности продуктов-разработок в сравнении с уже известными азаетероциклами, изучаемыми ранее, (таблица 4.19) и выявили потенциальную конкурентоспособность наших разработок на рынке в будущем.

Таблица 4.19 – Критерии социальной эффективности.

До	После
Затрудненность производства лекарственных препаратов таргетированного действия. Более низкая биологическая активность.	Возможность создания новых лекарственных препаратов пролонгированного и таргетированного действия. Отсутствие необходимости у пациента регулярно принимать ЛС.

4.10.1 Определение ресурсной, финансовой, бюджетной социальной и экономической эффективности исследования

Для оценки эффективности представленного проекта воспользуемся сравнительной оценкой характеристик текущего проекта с его аналогами (табл. 4.20).

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 двух вариантов исполнения научного исследования (табл. 4.21). Для этого наибольший интегральный показатель

реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Таблица 4.20– Сравнительная оценка характеристик проектов

Критерии \ ПО	Весовой коэффициент параметра	Галогенац илпроизводные гликолурила	Фосфорированные 2-аминотиазолы	Тетраацетилгликолурил	2-амино-4-фенилтиазола
1. Способствует росту производительности труда пользователя	0,25	5	5	3	4
2. Удобство в эксплуатации	0,15	4	4	3	4
3. Надежность	0,20	5	5	4	5
4. Воспроизводимость	0,25	4	4	4	4
6. Материалоемкость	0,15	5	4	4	5
ИТОГО	1	4,6	4,5	3,8	4,35

Таблица 4.21 – Группировка затрат по статьям аналогов разработки

Вариант исполнения аналога №	Сырье, материалы (за вычетом возвратных отходов), покупные изделия и полуфабрикаты	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	Основная заработная плата	Отчисления на социальные нужды	Итого плановая себестоимость
1	58272,849	41769,07	104156	28226,416	232424,756
2	13422,848	41769,07	104156	28226,416	187574,756

1 - 2-амино-4-фенилтиазол

2 - тетраацетилгликолурил,

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}} \quad (1.3)$$

где I_{ϕ}^p - интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{pi} – стоимость i-го варианта исполнения;

Φ_{\max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

$$1 - I_{\phi}^p = \frac{232424,756}{246023,541} = 0,94 \quad 2 - I_{\phi}^p = \frac{187574,756}{246023,541} = 0,76$$

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение стоимости разработки.

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

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a, \quad I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p, \quad (1.4)$$

где I_m – интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов; a_i – весовой коэффициент i -го параметра;

b_i^a, b_i^p – бальная оценка i -го параметра для аналога и разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Аналоги

1 - 2-амино-4-фенилтиазол

$$5*0,25+4*0,15+5*0,20+4*0,25+5*0,15 = 4,6$$

2 – тетраацетилгликолурил

$$5*0,25+4*0,15+5*0,20+4*0,25+4*0,15 = 4,5$$

Проект

1 – галогенацилпроизводные гликолурила

$$3*0,25+3*0,15+4*0,20+4*0,25+4*0,15 = 3,8$$

2 - фосфорилированные 2-аминотиазолы

$$4*0,25+4*0,15+5*0,20+4*0,25+5*0,15 = 4,35$$

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет судить о приемлемости существующего варианта решения поставленной в магистерской диссертации технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности.

Интегральный показатель эффективности разработки $(I_{финр}^p)$ и аналога

$(I_{финр}^a)$ определяется на основании интегрального показателя

ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{финр}^p = \frac{I_m^p}{I_{ф}^p}$$

Галогенацилпроизводные

гликолурила

$$I_{финр}^p = \frac{4,35}{0,94} = 4,62$$

Фосфорилированные

2-аминотиазолы

$$I_{финр}^p = \frac{3,8}{0,76} = 5$$

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и аналогов позволит определить сравнительную эффективность проекта (табл. 4.22).

Галогенацилпроизводные

гликолурила

$$\mathcal{E}_{ср} = \frac{I_{финр}^p}{I_{финр}^a} = \frac{4,6}{3,8} = 1,21$$

Фосфорилированные

2-аминотиазолы

$$\mathcal{E}_{ср} = \frac{I_{финр}^p}{I_{финр}^a} = \frac{4,5}{4,35} = 1,03$$

где $\mathcal{E}_{ср}$ – сравнительная эффективность проекта;

Таблица 4.22 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Аналог	Разработка	Аналог	Разработка
1	Интегральный финансовый показатель разработки	1	0,94	1	0,76
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,6	4,5	3,8	4,35
3	Интегральный показатель эффективности	4,6	4,62	3,8	5
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,21		1,03	

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет судить о приемлемости существующего варианта решения поставленной технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности.

Вывод.

На основании проведенной сравнительной оценки характеристик проекта можно сделать вывод, что данный проект является более дорогостоящим, по

сравнению с предыдущими разработками, но достаточно перспективным и инвестиционно-привлекательным. По сравнению с аналогом текущий проект является более эффективным. Но стоит отметить, что проект нуждается в более детальной проработке, а также необходима более полная оценка возможных рисков и детализация затрат.

Глава 5 Социальная ответственность

Профессиональная социальная ответственность.

Научная работа проводилась в научно-исследовательской лаборатории Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Магистерская диссертация связана с синтезом и модификацией новых производных соединений на основе 2-аминотиазолов и гликолурилов.

Целью данной части магистерская диссертация является обеспечение социальной ответственности при выполнении экспериментальной части научно-исследовательской работы, а также и на производстве, заключающееся в создании безопасных, безвредных, благоприятных и комфортных условий труда.

В ходе работ с веществами используются различные растворители с разными классами опасности. Поэтому необходимо предусмотреть постоянный контроль условий труда и осуществление комплекса мероприятий по идентификации вредных и опасных факторов трудового процесса.

В разделе рассматриваются вопросы охраны труда и техники безопасности, связанные с работой в лаборатории, а также разрабатываются мероприятия по предотвращению воздействия на здоровье работников лабораторий опасных и вредных факторов.

5.1 Производственная безопасность. Анализ вредных факторов проектируемой производственной среды

Производственная безопасность определяется как комплекс мероприятий по обеспечению безопасности в случае возникновения опасных факторов и включает в себя электробезопасность, безопасную эксплуатацию оборудования, безопасное протекание технологических процессов. Согласно ГОСТ 12.0.003 – 74 [124] приведена классификация вредных и опасных факторов, выявленные в ходе выполнения работ по методикам. Результаты представлены в виде таблицы 5.1.

Таблица 5.1 – Классификация вредных и опасных факторов

Источник фактора, наименование видов работ	Факторы по ГОСТ 12.0.003-74		Нормативные документы, регламентирующие действие выявленных факторов
	Вредные	Опасные	
<i>Подготовка реактивов и растворителя</i>	-Повышенная температура поверхностей оборудования, материалов -Отклонение показателей микроклимата -Повышенная загазованность воздуха рабочей зоны -Утечка токсичных и вредных веществ в атмосферу	-Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека;	-ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения). -СанПиН 2.2.4.3359-16. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений. -Федеральный закон от 22.07.2013 г. №123 – ФЗ. Технический регламент о требованиях пожарной безопасности.
<i>Подготовка пробы</i>	-Повышенная температура поверхностей оборудования, материалов -Повышенная загазованность воздуха рабочей зоны -Утечка токсичных и вредных веществ в атмосферу		-ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения). -СанПиН 2.2.4.3359-16. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений. -Федеральный закон от 22.07.2013 г. №123 – ФЗ. Технический регламент о требованиях пожарной безопасности.
<i>Проведение анализа</i>	-Повышенный уровень вибрации и шума -Монотонность труда -Утечка токсичных и вредных веществ в атмосферу -Повышенный уровень электромагнитного излучения	-Повышенный уровень статического электричества	-ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения). -ГОСТ 12.1.003–83. Шум. Общие требования безопасности. -ГОСТ 12.1.006–84. Электромагнитные поля радиочастот. Общие требования безопасности. -ПБ 03-576-2003. Правила устройства и безопасной эксплуатации сосудов, работающих под давлением. -Федеральный закон от 22.07.2013 г. №123 - -ФЗ. Технический регламент о требованиях пожарной безопасности.

5.1.1 Отклонения показателей микроклимата

В лабораторных помещениях для соблюдения специальных норм микроклимата предусмотрены следующие в соответствии с СанПиН 2.2.4.548-96 [125] и ГОСТ 12.1005 – 88 (2000) [126] («Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны»): помещения оснащены, устройством для отопления; используется теплоизоляционные материалы (асбест).

Согласно нормативным документам [126] описанная работа относится. К категории Ia относятся работы с интенсивностью энергозатрат до 120 ккал/ч (до 139 Вт). Поэтому в лабораторных помещениях создаются оптимальные микроклиматические условия для нормального функционального состояния человека (табл.5.2).

Таблица 5.2 – Допустимые нормы микроклимата в рабочей зоне производственных помещений (категория работ Ia) [127]

Сезон года	Категория работ по уровню энергозатрата, ккал/ч	Температура воздуха, °С		Относительная влажность, %	Скорость движения воздуха, м/сек	
		Диапазон ниже оптимальных	Диапазон выше оптимальных		Если $t^0 < t^0_{\text{опт.}}$	Если $t^0 > t^0_{\text{опт.}}$
Теплый	Ia (до 139)	21,0-22,9	25,1-28,0	15-75	0,1	0,2
Холодный		20,0-21,9	24,1-25,0		0,1	0,1

Для обеспечения нормальных условий труда санитарные нормы СанПиН 2.2.1/2.1.1.1031-01 устанавливают, что на одного рабочего должно приходиться 4,5 м² площади помещения и 20 м³ объема воздуха.

Площадь данного помещения составляет 30м², объем 100м³. В данном помещении работают 4 человека, соответственно на одного человека приходится 6,6 м² и 25 м³ воздуха. Это соответствует санитарным нормам.

Фактическая температура воздуха в теплый период составляла 23-24°С, в холодный период 22-23°С что соответствует требуемым нормам.

5.1.2 Вредные вещества

При выполнении научной работы вредными факторами являются пары летучих используемых реактивов и растворителей, а так же сами объекты научного исследования.

2-Аминотиазолы и их производные – являются продуктами взаимодействия тиомочевины с α,β -дихлорэтиловым эфиром. 2-Аминотиазол применяется для синтеза норсульфазола. Вещества трудно растворимы в воде, спирте, легко - в горячем спирте.

Токсическое действие 2-аминотиазола на животных: при вдыхании пыли в концентрации $0,2 \text{ г/м}^3$ по 7 ч в сутки в течение 43 дней у кроликов - никаких заметных изменений; две морские свинки из пяти погибли при воздействии $0,025 \text{ г/м}^3$ в течение такого же времени. На вскрытии - раздражение бронхов, иногда пневмония, отек, полнокровие, эмфизема легких, жировая дегенерация печени; изменения в сердце и почках. Выявлены признаки проникания через кожу (Deichman et al.).

Токсическое действие вещества на человека: При вдыхании пыли 2-аминотиазола (концентрация $0,0036\text{-}0,11 \text{ мг/л}$) - потеря аппетита, тошнота, рвота. У рабочих, занимавшихся экстрагированием 2-аминотиазола, - понижение основного обмена, развитие зоба. У одного рабочего, страдавшего умеренным тиреотоксикозом, при работе с 2-аминотиазолом симптомы исчезли. 2-Аминотиазол угнетает продукцию гормона щитовидной железы и даже был испробован с этой целью в качестве лекарства, однако оказался ядовитым. В единичных случаях вызывает кожные заболевания.

Преобразование в организме. Быстро разрушается; не увеличивает у кроликов выделения глюкуроновой кислоты (Perrault, Bovet; Deichman, Thomas).

Гликолурил представляет собой продукт взаимодействия глиоксаля и мочевины. Используется при дезинфекции бассейнов, для улучшения свойств некоторых красок, моющих/отбеливающих средств, а также при изготовлении

бумаги. Даже в медицине гликолурилу найдено применение – его используют для синтеза фармацевтических составляющих. Представляет из себя порошок от белого до кремового цвета. Содержание основного вещества гликолурила: 97%. Молекулярная масса: 142 г/моль. Температура плавления, С: 300 рН (1%-ного водного раствора): 6.5-7.2. плохо растворим в воде, не растворим в органических растворителях.

Вещество относится к 4 классу опасности по ГОСТ 12.1.007 (вещества мало опасные). Может быть вредно при проглатывании. Средства индивидуальной защиты: защитные очки, резиновые перчатки, защитная одежда, респиратор РПГ-67 с патроном марки «А».

Для защиты от вредных и опасных факторов предусмотрены следующие меры предосторожности: работу ведут под тягой с вентиляцией. Все работники в лаборатории обязаны работать специальных одеждах и должны не реже 1 раза в год проходить инструктаж по требованиям, предъявляемым к нему при работе в указанных помещениях с соответствующей записью в журнале. Характеристики возможных вредных веществ, при проведении органического синтеза (табл. 5.3).

Таблица 5.3 – Характеристика вредных веществ по ГН 2.1.5.689-98 [128]

№	Наименования	Физические свойства	Величина ПДК*, мг/м ³	Класс опасности	Токсическое действие
1	Триэтиламин	Бесцветная жидкость, с резким рыбным запахом. Растворим в этаноле, эфире, ацетоне, бензоле, хлороформе.	10	2	Поражает нервную систему, вызывает нарушения эритропоэза, проницаемость сосудистых стенок, функций печени. При острых отравлениях изменяется активность аминooksидаз.
2	Изопропиловый спирт	бесцветная летучая жидкость с характерным запахом, смешивается с водой	10	3	Изопропиловый спирт обладает наркотическим действием. Кумулятивными свойствами не обладает
3	Толуол	Бесцветная жидкость с характерным запахом, относится к аренам, плохо смешивается с водой,	50	3	Оказывает сильное раздражающее действие на кожу, слизистые оболочки глаз, а также на дыхательную систему
4	Спирт бутиловый	Бесцветная вязковатая жидкость с характерным запахом. Смешивается с органическими растворителями	10	3	Действует на кожу и слизистые оболочки глаза.
5	ДМФА	Бесцветная довольно вязкая жидкость со слабым специфическим запахом	10	2	Оказывает сильное раздражающее действие на кожу, слизистые оболочки глаз, а также на дыхательную систему
6	Бензол	Бесцветная жидкость с характерным запахом, относится к аренам, плохо смешивается с водой,	5	2	Вызывает острые и хронические отравления. Оказывает наркотическое действие на ЦНС, возможна смерть от паралича дыхательного центра на фоне потери сознания.
7	ДМСО	Бесцветная жидкость без запаха со специфическим сладковатым вкусом	20	4	Оказывает раздражающее действие на кожу, слизистые оболочки глаз.
<p>Обозначения*</p> <p>Пдк-предельно допустимая концентрация</p> <p>Класс опасности:</p> <p>1 класс - чрезвычайно опасные</p> <p>2 класс –высоко опасные</p> <p>3 класс – умеренно опасные</p> <p>4 класс - малоопасные</p>					

5.1.3 Повышенный уровень шума

В результате гигиенических исследований установлено, что шум ухудшает условия труда, оказывая вредное воздействие на организм человека. При длительном воздействии шума на организм человека происходят

нежелательные изменения: снижается острота зрения и слуха, повышается кровяное давление, притупляется внимание. Сильный продолжительный шум может быть причиной функциональных изменений сердечнососудистой и нервной системы.

Характеристика постоянного шума [129] на рабочих местах это уровни звукового давления в дБ в октавных полосах со среднегеометрическими частотами 31,5; 63; 125; 250; 500; 1000; 2000; 4000; 8000 Гц, которые определяют по формуле:

$$W(L) = 20 \cdot \lg\left(\frac{P}{P_0}\right) \quad (1.1) \text{ где,}$$

P – среднеквадратичная величина звукового давления, Па;

$P_0 = 2 \cdot 10^{-5}$ Па – исходное значение звукового давления в воздухе.

Шум от работающих 5 компьютеров создает $P = 0,072$ Па. Таким образом, $L = 32$ дБ.

В химической лаборатории установлены предельно допустимые уровни звукового давления и звука [130], указанные в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Значение предельно допустимого уровня звукового давления.

Показатель	Значения								
	31,5	63	125	250	500	1000	2000	4000	8000
Уровень звукового давления в октавных полосах, дБ	103	91	83	77	73	70	68	66	64
Эквивалентный уровень звука, дБА	80								

Согласно [130] предельно допустимый уровень звукового давления составляет $L_{\max} = 80$ дБ. Работы в условиях воздействия эквивалентного уровня шума выше 85 дБА не допускаются.

5.1.4 Недостаточная освещенность рабочей зоны

В данной лаборатории используют искусственное и естественное освещение, поскольку работа в основном зрительная, то естественного освещения не достаточно, особенно в темное время суток.

Правильно спроектированное и выполненное освещение обеспечивает высокий уровень работоспособности, оказывает положительное психологическое действие на человека и способствует повышению производительности труда. При выборе типа светильников следует учитывать светотехнические требования, экономические показатели, условия среды.

В помещении в качестве источников искусственного освещения используются люминесцентные лампы типа ОД. Лампы ОД (открытые двухламповые) предназначены для помещений с хорошим отражением потолка и стен, допускаются при умеренной влажности и запыленности. Согласно санитарно – гигиеническим требованиям рабочее место должно освещаться естественным и искусственным освещением. Лаборант постоянно работает за ПК, напрягая при этом зрение. По нормам освещения [131] и отраслевым нормам освещения в помещении при работе с ПК рекомендуется 300 - 500 лк при общем освещении [132].

Площадь данного помещения составляет 30м^2 , объем 100м^3

Методика расчёта освещения описана в литературе [131]. Рекомендуемая освещенность помещения, при среднем контроле различия с тёмным фоном, составляет $E = 300\text{лк}$, $гп = 50\%$, $гс = 30\%$, $гр = 10\%$.

Аудитория: $H = 5,0\text{ м}$; $L = 8,2\text{ м}$; $B = 5\text{ м}$.

Высота подвеса светильника – $0,5\text{ м}$; рабочая поверхность стола на уровне $0,8\text{ м}$ от пола.

Площадь аудитории:

$$(B \times L = 41\text{ м}^2). \quad (1.2)$$

Индекс помещения:

$$i = 8,2 \times 5 / [3,7(8,2 + 5)] = 41 / (3,7 \times 13,2) = 0,84.$$

По справочнику выбираем коэффициент использования светового потока $\eta=0,31$.

Определяем необходимое количество ламп для заданного светового потока $F = 1150$ лм:

$$N = \frac{300 \cdot 41 \cdot 1,1 \cdot 1,25}{1150 \cdot 0,31 \cdot 4} = 11,86 \approx 12 \quad [131].$$

Таким образом, в лаборатории необходимо установить двенадцать светильников в один ряд.

5.1.5 Повышенный уровень электромагнитных излучений

1. Уровни ЭМП на рабочих местах контролируются измерением в диапазоне частот 60 кГц - 300 МГц напряженности электрической и магнитной составляющих, в диапазоне частот 300 МГц - 300 ГГц плотности потока энергии ЭМП с учетом времени пребывания персонала в зоне облучения.

2. Для измерений в диапазоне частот 60 кГц-300 МГц следует использовать приборы, предназначенные для определения среднего квадратического значения напряженности электрической и магнитной составляющих поля с погрешностью $\leq 30\%$.

3. Для измерений в диапазоне частот 300 МГц-300 ГГц следует использовать приборы, предназначенные для определения средних значений плотности потока энергии, с погрешностью 40% в диапазоне частот 300 МГц-2 ГГц и 30% в диапазоне частот свыше 2 ГГц.

4. Измерения напряженности и плотности потока энергии ЭМП следует проводить не реже одного раза в год, а также в следующих случаях:

- при вводе в действие новых установок;
- при внесении изменений в конструкцию, размещение и режим работы действующих установок;
- вовремя и после проведения ремонтных работ, которые могут сопровождаться изменением излучаемой мощности;

- при внесении изменений в средства защиты от ЭМП;
- при организации новых рабочих мест.

Измерения напряженности или плотности потока энергии ЭМП допускается не проводить в случаях если: установка не работает в режиме излучения на открытый волновод, антенну или другой элемент, предназначенный для излучения ЭМП в окружающую среду, и ее номинальная мощность согласно паспортным данным не превышает:

2,5 Вт - в диапазоне частот от 60 кГц до 3 МГц;

400 мВт - в диапазоне частот свыше 3 МГц до 30 МГц;

100 мВт - в диапазоне частот свыше 30 МГц до 300 ГГц

5. Измерения ЭМП на рабочих местах проводят на расстояниях от источников ЭМП, соответствующих нахождению тела работающих, на нескольких уровнях от поверхности пола или земли с определением максимального значения напряженности или плотности потока энергии ЭМП для каждого рабочего места. В каждой точке проводят не менее 3-х измерений. Наибольшее из зарегистрированных значений заносят в протокол.

6. Во время проведения измерений персонал не должен находиться в зоне измерения. При невозможности выполнения данного требования в протоколе измерений делается специальная отметка. Лицо, проводящее измерения, не должно находиться между источником излучения и измерительной антенной.

7. Плотность потока энергии излучения вращающихся и сканирующих антенн измеряется при остановленной антенне в направлении максимума излучения при всех рабочих значениях угла наклона. Для открытой местности с однородным рельефом результаты, полученные при одном направлении излучения, распространяются на весь сектор, охватываемый антенной при ее движении, в радиусе, на котором производились измерения. В случаях, характеризующихся неоднородным рельефом местности, наличием зданий и других сооружений, необходимо проводить измерения на каждом рабочем месте при направлении излучения вместо измерения [134].

5.2 Анализ опасных факторов проектируемой производственной среды

5.2.1 Электробезопасность

По действующим правилам устройства электроустановок лабораторные помещения с точными приборами относятся к 1 категории по степени опасности поражения электрическим током

В настоящее время оснащение химической лаборатории электрооборудованием высоко. Обеспечение электробезопасности в лаборатории следуют в соответствии по ГОСТу 12.1.013-98 [132]. Источниками электроопасности могут быть: сушильный шкаф, электрические плитки, магнитные мешалки, микроволновая установка для синтеза, компьютер для обработки данных. Используемое электрооборудование должно отвечать технике безопасности и условиям его эксплуатации.

Работу с электрооборудованием и электрическими приборами, находящимися под напряжением, нужно выполнять с применением электрозащитных средств (диэлектрических резиновых перчаток, галош, ковров, изолирующих подставок).

При напряжении в 42В и более, электроприборы надежно заземлены и при аварийной ситуации происходит защитное выключение.

Все розетки должны быть промаркированы для определения ее напряжения. Строго запрещается работать на неисправных электрических приборах и установках. Руководитель химической лаборатории и сотрудник, отвечающий за технику безопасности, регулярно должны проводить инструктажи, проверять состояние оборудования и приборов, не допускать использование неисправных устройств.

При чрезвычайных происшествиях нужно оказать первую медицинскую помощь, которая состоит из двух этапов это освобождение пострадавшего от действия тока и оказания ему доврачебной медицинской помощи. Нужно избавить, как можно быстрее пострадавшего от действия тока, и сразу же

оказать медицинской помощь, так как исход поражения зависит от длительности прохождения тока через человека.

5.2.2 Пожарная безопасность.

В целях защиты жизни, здоровья, имущества людей, работающих в лаборатории, и имущества лаборатории принимается закон технического регулирования и устанавливает требования пожарной безопасности (Федеральный закон от 22.07.2008 N 123-ФЗ (ред. От 02.07.2013) «Технический регламент о требованиях пожарной безопасности») [133].

Научно-исследовательская лаборатория Национального Томского политехнического университета относится к классу В2, к зоне, в которой находятся горючие и трудногорючие жидкости, твердые горючие и трудногорючие вещества и материалы, способные при взаимодействии с водой, кислородом воздуха или друг с другом только гореть.

Пожар на рабочем месте может возникнуть при использовании неисправного электрооборудования, при коротком замыкании, при использовании открытых нагревательных приборов, при очистке, перегонке легковоспламеняющихся растворителей. В таблице 5.5 приведены некоторые характеристики веществ, используемых при работе.

Таблица 5.5 – Легковоспламеняющиеся жидкости, используемые при выполнении ВКР

Наименование вещества	Температура кипения, °С	Температура вспышки, °С	Температура самовоспламенения, °С
Толуол	110	4	535
Бензол	80,1	-11	562
Этанол	78,4	13	363
Изопропанол	82,4	11,7	400
Диэтиловый эфир	34,6	-49	164

В соответствии правилам пожарной безопасности в химической лаборатории на видном месте должен быть жидкостный или углекислотный

огнетушитель у входной двери. Надо помнить, горящие нерастворимые в воде вещества нельзя тушить водой (битум, масло, бензин, бензол), а также загоревшуюся электропроводку тушить водой нельзя. В этих случаях нужно применять углекислотный огнетушитель, сухой песок, или покрывать очаг пожара асбестом.

5.3 Экологическая безопасность

Производство продукции основного органического синтеза, как составная часть химической промышленности, также является причиной загрязнения окружающей среды. Продукты основного органического синтеза наносят окружающей среде существенный ущерб.

При органическом синтезе происходит образование кислот, оснований, растворов на основе воды и сольвентов, цианидов и отходов металлов в форме жидкостей и суспензий. Твердые отходы включают вещества, осевшие на фильтрах, содержащие неорганические соли, органические побочные продукты и комплексные вещества, включающие металлы. Сточные воды, образующиеся в ходе операций синтеза, могут содержать водные растворы, промывочные воды, выпуски насосов, газопромывателей и охлаждающих систем, различные протечки и разливы. Они могут содержать органические и неорганические вещества с разными химическими составами, уровнем токсичности и способностью к биологическому разрушению. Сточные воды содержат вещества, обладающие высоким уровнем ХПК и БПК и твердых взвешенных веществ с разным уровнем кислотной или щелочной реакции и значениями рН в диапазоне от 1 до 11. Чтобы исключить загрязнения, в таблице 5.6, приведены природоохранные мероприятия.

Таким образом, основными природоохранными мероприятиями является создание логистической системы сбора, хранения, утилизации и, при возможности, регенерации неорганических и органических отходов, образуемые при использовании методики, возможно применение химических

реагентов, для перевода токсических и загрязняющих веществ в безопасные либо менее токсичные

Таблица 5.6 – Вредные воздействия на окружающую среду и природоохранные мероприятия

Природные ресурсы и компоненты окружающей среды. НД, регламентирующие экологические показатели	Вредные воздействия, источники загрязнения	Природоохранные мероприятия
<p><i>Атмосфера</i> ГОСТ Р 14.01-2005 ФЗ от 10.01.02 № 7-ФЗ «Об охране окружающей среды»[12] ГН 2.2.5.1313-03 ГН 2.2.5.2308 – 07 [СанПиН 2.1.6.1032-01. ГН 2.1.6.1338 – 03 ГН 2.2.5.2309 – 07</p>	<p>Газообразные продукты, образующиеся в ходе химических реакций на этапах анализа</p>	<p>- Использование герметичного оборудования и шлифов; - Использование химических фильтров для нейтрализации вредных газов</p>
<p><i>Гидросфера</i> ФЗ от 10.01.02 № 7-ФЗ «Об охране окружающей среды» ГОСТ Р 14.01-2005 ГОСТ 17.1.3.06-82 ГОСТ 17.1.3.13-86 ГН 2.1.5.1315-03</p>	<p>Попадание в общую систему водоотведения реактивов, опасных веществ</p>	<p>- Организация слива неорганических и органических отходов; - Обезвреживание реагентов физическими и химическими способами, регенерация растворителей</p>
<p><i>Литосфера</i> ФЗ от 10.01.02 № 7-ФЗ «Об охране окружающей среды» ГОСТ 17.4.1.02-83 ГОСТ 17.4.3.03-85 ГОСТ 17.4.3.04-85 ГОСТ Р 14.01-2005</p>	<p>Химическое загрязнение почвы при неверной утилизации органических отходов, реактивов</p>	<p>- Соблюдение правил верного сбора и хранения твердых органических и неорганических отходов; - Организация утилизации органических отходов.</p>

5.4 Защита в чрезвычайных ситуациях

К чрезвычайным ситуациям в лаборатории относится возникновение пожара на рабочем месте. В случае пожара ЧС предусмотрены первичные средства пожаротушения: огнетушители ОХП-10 и ОУ-5 для тушения электрооборудования.

Для защиты работающих от вредных выбросов в случае аварийных выбросов необходимо использовать средства индивидуальной защиты (халат, перчатки, очки из органического стекла, респираторы).

Во избежание таких ситуаций предпринимается ряд мер:

- прохождение инструктажа по технике безопасности;
- постоянный контроль и отбраковка, имеющей сколы и трещины, лабораторной посуды;
- применение средств индивидуальной и коллективной защиты.

Для исключения получения травм и порезов не рекомендуется работать с битой и имеющей сколы посудой.

В случае возникновения пожара эвакуация людей проводится согласно плану эвакуации (рис. 5.1)

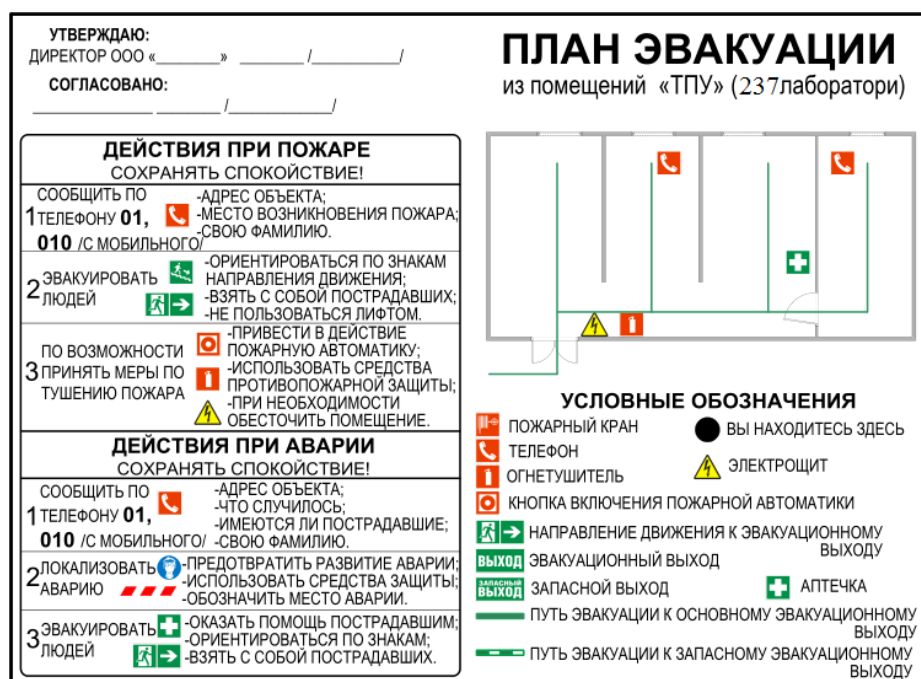


Рисунок 5.1 – План эвакуации при пожаре лаборатории № 237

5.4.1 Оценка пожарной безопасности помещения

Согласно техническому регламенту о требованиях пожарной безопасности ФЗ-123 от 22.07.2008 г., в зависимости от характеристики используемых в производстве веществ их количества, по пожаровзрывоопасности кабинет № 237 относится к категории В2, т.к. в помещении имеются вещества и материалы, способные при взаимодействии с водой, кислородом воздуха или друг с другом только, поэтому необходимо предусмотреть ряд профилактических мероприятий [133].

5.4.2 Мероприятия по устранению пожара

На предприятии предусмотрен ряд мер, направленных на обеспечение тушения пожара[136]:

- Обеспечен проезд к зданию;
- Наличие пожарных щитов;
- Наличие гидрантов с пожарными рукавами;
- Тепловая сигнализация;
- Телефонная связь с пожарной охраной;
- Огнетушители (углекислотный ОУ – 2).

Вывод: в результате оценки рабочего места было выявлено, что в кабинете № 237 все меры, связанные с безопасностью жизнедеятельности соблюдены, все расчеты соответствуют нормам.

5.5. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

Все работники лаборатории обязаны пройти инструктаж по технике безопасности: знать меры при возникновении аварийных ситуаций, расположение первичных средств пожаротушения, план эвакуации и нахождение кнопок оповещения [137].

От каждого работника лаборатории требуется соблюдение следующих правил:

- к работе не допускаются лица, не прошедшие инструктаж (периодичность для студентов – 2 раза в год);
- работа с химическими веществами запрещена беременным женщинам и несовершеннолетним [ИОТ - 003 - 10];
- продолжительность работы в лаборатории составляет не более 8 часов в день (перерывы через каждые 45-50 минут);
- периодичность медосмотров – раз в год [ПРИКАЗ от 12 апреля 2011 г. N 302н];
- при работе с химическими веществами следует предотвратить любую возможность проникновения в организм человека: через легкие, кожу или через рот;
- не использовать высокоопасные растворители для технических целей (мытья посуды);
- любые работы с газообразными, летучими или пылящими жидкими и твердыми веществами проводить только в вытяжном шкафу при включенной вентиляции, летучие твердые и жидкие вещества держать плотно закупоренными, а наиболее летучие — на специальных полках в вытяжном шкафу, взвешивать летучие твердые и жидкие вещества только в плотно закрывающихся сосудах;
- проникновение ядов в организм через кожу можно предотвратить или уменьшить путем соблюдения личной гигиены и применения спецодежды.

Заключение

Впервые разработаны методы синтеза ряда ранее неизвестных галогенацилпроизводных гликолурила на основе N-ацилирования по схеме реакции Шоттена-Баумана. Рассмотрены и оптимизированы реакции взаимодействия гликолурила с галогенацилирующими агентами и установлен ряд закономерностей реакций, влияющих на условия протекания и выход целевых продуктов.

Впервые разработан метод проведения реакций по карбонильному кислороду N-алкилгликолурилов, в результате которого продуктами являются имины – производные гликолурила.

Исследованы и изучены реакции фосфорилирования производных гликолурила и определены закономерности протекания реакций.

Впервые проведен синтез новых тиазольных производных гликолурила на основе тетрацетилгликолурила по схеме реакции Ганча.

Впервые получены новые N-фосфорилированные производные 2-амино-4-фенилтиазола, в результате реакции с трихлоридом фосфора в виде смеси олигомеров состава $(C_{18}H_{13}N_4S_2P)_n$, где $n = 2,3,4$ и зависит от мольного соотношения исходных реагентов, в основе формирования структуры олигомеров лежит образование фосфетидинового кольца.

Впервые получено новое соединение пятивалентного фосфора на основе 2-амино-4-фенилтиазола – тетрахлоороциклоди(V)фосфозан в основе формирования его структуры лежит образование фосфетидинового кольца.

Впервые было изучено взаимодействие 2-амино-4-тиазолинона с пентахлоридом фосфора в присутствии триэтиламина, где продуктом реакции является ранее неизвестное фосфорилированное комплексное соединение – триэтиламин-хлорофосфорил-трис(азаноцил)триазол-4-он хлорид.

Впервые исследована реакция переаминирования мочевины с 2-амино-4-фенилтиазолом и предложен оптимальный метод получения известного соединения – 1,3-бис(4-фенилтиазол-2ил)мочевины.

Проведены мероприятия по обеспечению социальной безопасности по данной исследовательской работе; проведен экономический расчет ресурсоэффективности и стоимости работы.

Биологическую активность синтезированных соединений была установлена с помощью компьютерной программы PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances Complex & Training). По результатам биопрогноза синтезированные соединения потенциально обладают широким спектром биологически активных свойств.

Список используемых источников

1. Atkinson D.E. The role of urea synthesis in the removal of metabolic bicarbonate and the regulation of blood pH // *Curr. Top. Cel. Regul.* — 1982. — Vol. 21. — P. 261–302.
2. Brusilow S.W. Urea cycle enzymes // *The Metabolic Basis of Inherited Diseases* / eds. C. R. Striver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle. — New York: McGraw-Hill, 1989. — P. 629–663.
3. Jones E. A. Hepatic encephalopathy and GABA-ergic neurotransmission // *Hepatic encephalopathy: management with lactulose and related carbohydrates* / eds.: H. O. Conn, J. Bircher. — East Lansing, MI: Medi-Ed, 1988. — P. 61–80.
4. Мельников Н.Н. Пестициды химия, технология и применение. — М.: Химия, 1987. — 712 с.
5. Мельников Н.Н. Химия гербицидов и регуляторов роста растений: монография. - М.: Госхимиздат, 1962. — 723 с
6. Иоффе И.С. Органическая химия: учебник для нехим. вузов. - М.: Госхимиздат, 1949. - 462 с.
7. Чичибабин А.Е. Основные начала органической химии. — Изд 5-е. - М: Гос.научно-техническое изд. хим. лит., 1957. - Т.2. - 770 с.
8. Синтезы органических препаратов. Сб. 1. - М.: Изд-во иностранной литературы, 1949. - 604 с.
9. Заявка 4130514 ФРГ
10. Пат. 2729677 США.
11. Губен И. Методы органической химии. Т. IV. Вып. 1. - М.: Гос. объедин. науч.-техн. изд-во, 1949. - 580 с.
12. Neville R.B. Formation of 1,3-Dimethyl-5,5-di-phenylhydantoin and Related Reactions // *J. Org. Chem.*-1958.Vol.23 №10.-P. 1588-1590
13. Vail S.L., Barker R.H., Merniff P.G. Formation and identification of cis- and trans-dihydroxy imidazolidinones from ureas and glyoxal // *J.Org. Chem.*-1965,-V.30.- P.2179.

14. Ересько В.А., Епишина Л.В., Лебедев О.В. Повстяной М.В. и др. Синтез 2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октанон-3-тионов-7 // Изв. АН СССР. Сер. Хим.-1980 С. 1594-1597
15. Siemonsen L. // Liebigs Ann. Chem. 1904. -Т.37.-С. 102. 219.
16. Hayward R.C. Synthesis of the Anticonvulsant Drug 5,5-Diphenylhydantoin: An Undergraduate Organic Chemistry Experiment // J. Chem. Educ.- 1983 P. 512
17. Mergen F., Poupaert J.H., DeKeyser J.-L., Dumont P. Beitrag zum stereochemischen Ablauf der Biltz-Reaktion. // Pharmazie.- 1989.- Vol.44, N 2.- P. 110-112.
18. Бакибаев А.А, Яговкин А.Ю., Филимонов В.Д. "Мочевины в органическом синтезе. V. Реакции ароматических кетонов и 1,2-дикетонов с мочевинами в муравьиной кислоте // Журн.орг.химии. 1991.- Т.27, N.7.-С.1512-1519.
19. Бакибаев А.А., Яговкин А.Ю. Мочевины в органическом синтезе. VII. Регионаправленная циклизация 1,4-ди(2-фенилэтан-1,2-дионил)-бензола с бензилиденбисмочевинной // Журн.орг.химии. 1994. - Т. 27. - С. 133.
20. Shimizu T., Hayasni Y., Teramura K. Reaction of Nitromethane with Aryl Isocyanates in the Presence of Triethylamine. A Formation of 1,3-Diaryl-5-(hydroxyimino)imidazolidine-2,4-diones // Bull. Chem. Soc Jpn.-1986.- Vol.59.P-2038
21. Scliweitzer C.E. Ethyleneurea. II. Syntheses from ethylene glycol or ethanolamine and urea (or carbon dioxide and ammonia) // J. Org. Chem. – 1950. – Vol. 15, №3. – P. 475–480.
22. Пат.1120832 Великобритания, Preparation of a difluoroamino compound. РЖХим. 7П 242П (1969)
23. Ibrahim M.R., Fataftah Z.A., O.A.Hamed. Synthesis of N,N'-diacylated 2,2'-biphenyleneurea // J. Chem. Eng. Data. 1988. -N 1. - Т. 33. - p. 69.

24. Заявка 61-229866 Япония. Способ получения 1,3-диметил-2-имидазолидинона / Кадзимото Нобуюки, Вада Масару, Мидзуно Хидеки; Заявл.3.04.85. N 60-69044. Оpubл. 14.10.86. ; РЖХим., 21Н182П (1987).
25. Заявка 61-233674 Япония Способ получения 1,3-диметил-2-имидазолидинона / Нагата Тэруюки, Кадзимото Ноюбуки, Вада Масару, Мидзута Хидеки; Заявл. 8.04.85. Оpubл. 17.10.86.; РЖХим., 21Н183П (1987).
26. Заявка 61-236769 Япония Способ получения 1,3-диметил-2-имидазолидинона /Нагата Тэруюки, Кадзимото Ноюбуки, Вада Масару, Мидзута Хидеки; РЖХим., 1Н153П (1988).
27. Jagiello-Wojtowicz E., Zebrowska-Lupina I., Wielosz M., Stelmasiak M., Szurska G., Porowska A., Kleinrok Z. Preliminary pharmacological evaluation of new imidazolidinone-2, ethylenediamine and imidazoline derivatives // Acta Polon. Pharm. - 1984. - №41. - P.495- 499.
28. Brouillette W.J., Jestkov V.P., Brown M.L., Akhar M.S. Bicyclic hydantoins with a bridgehead nitrogen. Comparison of anticonvulsant activities with binding to the neuronal voltage-dependent sodium channel / J. Med. Chem. - 1994. - №37. - P. 3289-3293.
29. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М., 2000. - Т.1. – 146 с.
30. WO PCT 86 02070; РЖХим., 21 О 81Р (1986)
31. Завьялов С.И. Кислота Мельдрума реагент для синтеза производных тиофана // ЖОХ. - 1985. - Т.55. - С.1691-1692.
32. Завьялов С.И., Ситкарева И.В., Дорофеева О.В., Румянцева Е.Е. Синтез 4-метил-5-алкилимидазолинонов-2 // Изв. АН СССР. Серия «Химия». - 1987. -№8. - С. 1887- 1890
33. Завьялов С.И., Ситкарева И.В., Дорофеева О.В. Химия гетероцикл. соединений. – 1990. - №9. - С. 847-848.
34. Макарова Н.В., Земцова М.Н., Моисеев И.К. Синтез некоторых гетероциклических производных адамантана // Химия гетероцикл. соед. - 1994. – №2. - С.249–252.

35. Макарова Н.В., Земцова М.Н., Моисеев И.К. Синтезы гетероциклов на основе 1-бром-3-(адамантил-1)пропанона // Химия гетероцикл. соед. - 1995. – №1. - С.130–132.
36. J.S. Wiczopoc. I. Talik. Roczn. Chem. – 1962. - №5. – P. 967
37. J.B.A.Thijssen, Кнаепс А.Г., Нейкантис J.J.P., Compd. J.Labb. // Radiopharm. - 1983. – №20. – p 861.
38. Бакибаев А.А., Яговкин А.Ю., Савченко Т.И., Филимонов В.Д., Сейлиханов Г.С. Синтез бициклических бисмочевин и производных имидазола // Изв. вузов. Химия и химическая технология. — 1989. Т.32, №7. - С.38-41.
39. Butler R.A., Hussain J. Mechanistic studies in the chemistry of urea, reactions of urea, 1-methylurea, and 1,3-dimethylurea with Some acylouins and butan-2,3-dione (diacetyl) // J. Chem. Soc. Perkin Trans. - 1981. - Part 2. -N 2. -P. 310-315.
40. Пат. N1935279 ФРГ. 4,5-aromatisch. sub. Polyimidazolone / Herbert N., Herbert W.; Заявл. ; Оpubл. - РЖХим. 1979, 5С335П.
41. Пожарский А.Ф., Анисимова В.А., Цупак Е.Б.. Практические работы по химии гетероциклов. Ростов-на-Дону: Изд-во РГУ, 1988.
42. Sulsky R., Demers J.P. Synthesis of cyclic hydroxyureas // Synth. Commun. 1989. Т. 19. - С. 1871.
43. Weike S., Yongmin Z. The preparation of 3-substituted 1-chlorocarbonyl-imidazolidin-2-ones using bis(trichloromethyl) carbonate // J.Chem.Research (S). – 2000. - P. 440-441.
44. Иванский В. И. // Химия гетероциклических соединений. -М., 1978. - С.149-63.
45. Tingting Yang and Guohua Gao .Synthesis and characterization of novel N-acyl cyclic urea derivatives // ARKIVOC 2012.- P. 304-316.
46. Rheineck H., "Uber das Verhalten des Allantoi'ns zu Natrium", Justus Liebigs Ann. Chem. – 1965. - №134.- P. 219-22.
47. Schiff H., "Uber Acetylenharnstoff", Justus Liebigs Ann. Chem. -1877. - № 189. - P. 157-161.

48. Bottinger C, "Uber Acetylenharnstoff, Ber. Deutsch. Chem. Ges. – 1878. - № 11. - P. 1784-1787.
49. Slezak F., H. Bluestone, T. Magee and J. Wotis. "Preparation of Substituted Glycolurils and Their N-Chlorinated Derivatives", J. Org. Chem. – 1962. № 27. - P. 2181-2183.
50. Nematollahi J., R. Ketchan, "Imidazoimidazoles. I. Reaction of ureas with glyoxal. Tetrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5-diones", J. Org. Chem. – 1963. - №28.- P. 2378-2380.
51. Patent. EP1378511 (2004).
52. Бакибаев А. А., Акмеджанов Р. Р., Яговкин А. Ю. и др. Синтетические антиконвульсанты, антигипоксанты и индукторы монооксигеназной системы печени на основе амидов и мочевины: синтез и поиск индукторов цитохром-Р-450-зависимой монооксигеназной системы печени среди карбамидсодержащих гетероциклов // Хим. фарм. Журн. - 1993. - №27 - С. 29-33.
53. Fenton H. J. H., "Mesoxalic semialdehyde", Chem. News J. Ind. Sci. - 1904. № 90.- P. 155.
54. Seekles L., "The Action of Methylglyoxal on Urea", Reel. Trav. Chim. Pays-Bass. - 1927. №46.- P. 77-84.
55. Ересько В. А., Епишина Л. В., Лебедев О. В., Хмельницкий Л. И. и др. Исследования в области химии бициклических бисмочевин. Сообщение 1. Синтез 2,4,6,8-тетраазобицикло[3.3.0]октандионов-3,7 и 2,4,6,8-тетраазобицикло[3.3.1]нонандионов-3,7 взаимодействием мочевины с α- и Р-дикарбонильными соединениями, Изв. АН СССР Сер. хим. - 1979, Т.5. – С. 1073-1076.
56. Biltz H., "Uber Versuche zur Gewinnung von alifatisch substiturten Oxytriazinen und Dihydrooxytriazinen", Ber.. – 1908. - №41.- P. 1880-1886.
57. Dietz W., Mayer R., "Uber die basenkatalysierte Reaction substituierter Benzile mit Harnstoff und Thioharnstoff zu Glycolurilen, Hydantoinen und Imidazolidonen bzw. Dithioglycolurilen und Thio-hydantoinen.", J. Pract. Chem. - 1968. - № 37.- P. 78-90.

58. Dunnivant W. R., F. L. James, "Molecular Rearrangements. I. The Base-catalyzed Condensation of Benzil with Urea". J. Am. Chem. Soc.. - 1956. - №78.- P. 2740-2743.

59. Кравченко А. Н., Сигачев А. С., Максарева Е. Ю., Г. А. Газиева и др. Синтез новых хиральных моно-, ди-, три- и тетраалкилгликольурилов", Изв. АН Сер. хим. – 2005. - №3. – С. 680-692.

60. Weitzner E., "Ueber Dimethylglycoluril und β -Methylhydantoin", Justus Liebigs Ann. Chem. - 1908. № 362. - P. 125-131.

61. Шамуратов Е. Б., А. С. Бацанов, Ю. Т. Стручков, А. Ю. Цивадзе и др. Пространственное строение и спектры 2,6- и 2,8-диэтил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октандионов-3,7. Химия гетероцикл. Соединений. – 1991. №7.- P. 937-941.

62. Franchimont A. P. N., Klobbie E. A., "Quelques nouveaux derives de Puree", Rec. Trav. Chim. Pays-Bass. - 1888. - №7.- P. 12-24.

63. Butler A. R., Hussain I. Mechanistic Studies in the Chemistry of Urea. Part 8. Reactions of Urea, 1-Methylurea, and 1,3-Dimethylurea with Some Acyloins and Butane-2,3-dione(Diacetyl) in Acid Solution", J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1981, 310-316.

64. Butler A. R., Leitch E. Mechanistic studies in the chemistry of urea. Part 4. Reactions of urea, 1-nethylurea, and 1,3-dimethylurea with benzil in acid solution // J. Chem. Soc. Perkin Trans. - 1980. №2. - P. 103-105.

65. Wu A., Fettinger J. C., Isaacs L. Glycoluril Derivatives from hydrogen bonded tapes rather than cucurbit[n]uril congeners // Tetrahedron. - 2002. - №58 Vol.49. - P. 9769-9778.

66. Pryor K. E., Rebek J.Jr. Multifunctionalized Glycolurils // Org. Lett. - 1999, №1. - Vol.1. - P. 39.

67. Smeets J.W.H., Sijbesma R.P., van Dalen L., Spek A.L., Smeets W.J.J., Nolte R.J.M. Synthesis and binding properties of basket-shaped hosts // J. Org. Chem. – 1989. - Vol 54. - P. 3710–3717

68. Kuehling D. Uber die acylierung von glykolurilen // Ann. - 1973. - P. 263-277.
69. Кравченко А.Н., Сигачев А.С., Максарева Е.Ю., Газиева Г.А. Синтез новых хиральных моно-, ди-, три- и тетраалкилгликолурилов // Изв. Акад. Наук. Серия химическая. – 2005.- №3.- С. 680-692.
70. Kühling, D., Bloching H., U.S. Patent 3,825,543 (1974).
71. Завельская, В.Д. Основные достижения в области синтеза перспективных отбеливателей // Хим. пром.: обзор, информ. М.: НИИТЭХИМ, 1988. - С. 1-46.
72. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. - М.: Мир, 1996.- 464 с.
73. Иванский В.И. Химия гетероциклических соединений. М.: Высшая школа, 1978.-560 с.
74. Адамс Р. Органические реакции. Сб.6., Перевод с англ. М.: Изд.иностр. лит., 1953. - 239 с.
75. Розенцвейг Г.Н., Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г. и др. Синтез замещенных 4-(N-арилсульфонил)аминотиазолов из N-(1-тиоацетамидо-2,2-дихлор-2-фенилэтиларенсульфонамидов) // Журн. орг. хим. – 2003. – Т. 39, № 12. - С. 1875-1876.
76. Розенцвейг Г.Н., Айзина Ю.А., Розенцвейг И.Б., Мирскова А.Н. Сульфонилимины полихлоральдегидов в реакции с тиоамидами // Журн. орг. хим. – 2003. – Т. 39, № 4. - С. 590.
77. Miyamichi C.A. Thiazole derivatives synthesis // J. Pharm. Soc. – 1926. - Vol. 103. - № 528. - P. 2679.
78. Russell Y. Systematic Inorganic Chemistry // Prentice-Hall: N. Y.- 1944. – 183 p.
79. Шварц А. Синтез органических препаратов // Сб.: в 11 т. – М.: Иностранная литература, 1952. – Т. 3. – С. 197.
80. Байерс Д. Синтез органических препаратов // Сб.: в 11 т. – М.: Иностранная литература, 1949. – Т. 2. – С. 40.

81. Bogert, Chertcoff Methods of thiazole cycle synthesis // J. Am. Chem. Soc. – 1964. - Vol. 46, № 10. - P. 2864.
82. Suter J. Transformations of β -rodanketones // J. Am. Chem. Soc. – 1950. - Vol. 52, № 7. - P. 1585.
83. Hooter J. β -Rodanketones in thiazoles synthesis // J. Am. Chem. Soc. – 1954. - Vol. 56, № 2. - P. 470.
84. Sprague J.M., Land A.H. Heterocyclic Compounds. - New York: Wiley, 1957. - 484 p.
85. Lawson A., Searle C. E. Cyclisation of some thiobenzamido-compounds// J. Chem. Soc., -1957, -1556p.
86. Harris E.E., Firestone R.A., Pfister K., Boettcher R.R., Cross F.J. Currie R.B. Substitution reactions of five-membered heterocyclic compounds // J. Org. Chem. – 1962. - Vol. 27, № 4. - P.2705.
87. Breslow R. Oxidation reactions of new thiazole derivatives // J. Am. Chem. Soc. – 1958. – Vol. 80, № 11. – P. 3719.
88. Ohta M. and Shin C. The Syntheses and Properties of 5-Thiazones// Bull. Chem. Soc. Japan, -1965, -38, -704p.
89. Barrett G.C., Walker R. Addition reactions of thiazol-5(4H)-ones. IV. Synthesis, tautomerism and addition reactions of 2-phenylthiazole-5-thiols. II Tetrahedron, 1976, 32, 583-585.
90. Potts K. T., Singh U. P. Mesoionic derivatives of the 1,3-dithiole system // J. Chem. Soc. D, -1969, -569p.
91. Hans G. 1.3-Dipolare cycloadditionen mit 1.3.2-oxathiazolium-5-oxiden. Ein neuer weg in die 5-aryl-isothiazol-reihe// Tetrahedron letters.-1971.-12.-1282p.
92. Baldwin J.E., Mcdaniel M.C., Newton M.G., Paul I.C. The structure of the adduct from N-[-bromobenzyl]-isoquinolinium bromide and carbon disulfide// Tetrahedron Letters. -1966. -4239 p.
93. Оаз С. Химия органических соединений серы. – М.: Химия,1975. - 512 с.

94. Jarvo E. R., S. J. Miller. Amino acids and peptides as asymmetric organocatalysts. // *Tetrahedron*. - 2002. - №58. - P. 2481–2495
95. Enantioselective Construction of Quaternary Stereocenters, *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2001. - №40. - P. 4591-4597
96. Krause N., Hoffmann-Roder A. Recent advances in catalytic enantioselective Michael additions // *Synthesis*. - 2001. - P. 171-196
97. Мебикар - дневной транквилизатор широкого применения / И.В. Заиконникова, И.Е. Зимакова, О.В. Лебедев и др. // В помощь практическому врачу. – М., 1990. – 46 с.
98. Завельская, В.Д. Основные достижения в области синтеза перспективных отбеливателей / В.Д. Завельская, З.С. Замчук // *Хим. пром.: обзор, информ.* М.: НИИТЭХИМ, 1988. - С. 1-46.
99. Sibi M.P., He L. Application of enantioselective radical reactions: synthesis of (+)-ricciocarpins A and B / M.P. Sibi, L. He // *Org. Lett.* - 2004. - Vol.6, №11. – P. 1749–1752.
100. Косточкина, Л.М. Синтез, анальгетическая и цереброваскулярная активность N-аминоцетильных производных пирролидона-2 / Л.М. Косточкина, С.Е. Мочаловский, И.В. Чернякова // *Хим.- фарм. Журнал.* - 1989. - Т. 22.- С. 406-409.
101. Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И., Епишина Л.В., Суворова Л.И. и др. Целенаправленный поиск новых нейротропных препаратов - *Знание Рига.* – 1983. – С. 81-94.
102. Wild U., Kaifer El., Himmel H.-J. Redox Chemistry and Group 10 Metal Complexes of Aromatic Compounds with Bulky Bicyclic Guanidino Groups// *Eur. J. Inorg. Chem.*-2011. - P. 4220-4233.
103. Bottcher T., Shyshkov Ol., Bremer M., Roschenthaler G.-V. Carbene Complexes of Phosphorus(V) Fluorides by Oxidative Addition of 2,2-Difluorobis(dialkylamines) to Phosphorus(III) Halides// *Organometallics* – 2012.- Vol. 31. - P. 1278-1280

104. Акыев Д., Лебедев О.В., Пивина Т.С. Пространственное строение бициклических бисмочевин // Изв.АН СССР. Серия «Химия». 1989.№9. С. 2024-2028.

105. Салькеева Л.К., Тайшибекова Е.К., Шibaева А.К. Синтез некоторых полифункциональных производных гликолурила – удобных синтонов для препаративного получения новых азаетероциклов // Вестник КазНУ. Серия химическая. 2013. №2(70).- С. 86-91.

106. Салькеева Л.К., Нурмаганбетова М.Т., Минаева Е.В. Новые эфирамидаы кислот Р(III) на основе 2-амино-4-фенилтиазола // ЖОХ. 2005. Т. 75. № 12. С. 2065–2066.

107. Салькеева Л.К., Нурмаганбетова М.Т., Минаева Е.В., Кокжалова Б.З. Реакции диэтиламино-(4-фенилтиазолил-2-амидо)-трет-бутилфосфита с электрофильными реагентами // ЖОХ. 2006.Т. 76. № 9. С.1456–1459.

108. Dodson, R. M.; King, L. C. J. Am. Chem. Soc. 1945, 67, с. 2242–2243

109. King, L. C.; Ryden, I. // J. Am. Chem. Soc. – 1947. № 69. - P. 1813.

110. Alaghaz, Abdel-Nasser M.A. New tetrachlorocyclodiphosph (V)azane complexes of Co(II), Ni(II), and Cu(II): preparation, characterization, solid state electrical conductivity, and biological activity studies // Phosphorus, sulfur, and silicon and the related elements. - 2008. – Vol. 183, № 8. – P. 2000-2019.

111. Amini M., Tarassoli A, Yousefi S. et al. Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions in water using in situ generated palladium (II) phosphazane complexes // Chinese chemical letters. - 2014. - Vol. 45, № 28. – P. 166-168

112. Thompson M.L., Tarassoli A., Haltiwanger R. C. et al. Synthesis of two new 1,3,2,4-diazadiphosphetidine-based phosphazane oligomers: [(PhNH)P₂(NPh)₂]₂NPh and [(PhNH)PNPh₃] // Inorganic Chemistry. -1987. - Vol. 26, № 5. - P. 684-689

113. Chen H-J., R. Haltiwanger C., Hill T.G. et al. Synthesis and structural study of 2,4-disubstituted 1,3-diaryl-1,3,2,4-diazadiphosphetidines // Inorganic chemistry – 1985. - Vol. 24, №. 26. P. 4725-4730

114. Thompson M.L., Tarassoli A., Haltiwanger R.C. et al. Synthesis of two new 1,3,2,4-diazadiphosphetidine-based phosphazane oligomers: $[(\text{PhNH})\text{P}_2(\text{NPh})_2]_2\text{NPh}$ and $[(\text{PhNH})\text{PNPh}]_3$ // *Inorganic Chemistry*. -1987. - Vol. 26, № 5. - P. 684-689
115. El-Wahab Z.H. A. and Faheim A.A. Metal complexes of phosphorus compounds including indigoid structure: synthesis, characterization, and biological study // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. – 2009. - №184. - P. 341–361
116. Салькеева Л.К., Паньшина С.Ю., Минаева Е.В., Тайшибекова Е.К. и др. Исследование степени основности 2-амино 4-фенилтиазола и 2-амино 4-окситиазола путем протонирования минеральными кислотами // *Интермедикал*. – 2015. – № 11(17). – С.42-46 ISSN 0370-1069D
117. Ramsh S.M., Smorygo N.A., and Ginak A.I. Structurw of 2-amino-4-thiazolinone // *Plenum Publishing Corporation*. – 1985. – P. 865-869
118. Ramsh S.M., Basova Yu.G., Ginak A.I., Smorygo N.A., Rodin A. A. // *Khim. Geterotsikl. Soedin*. – 1982.- № 1. - P. 30
119. Sal'keeva L. K., Voitichekb P., Taishibekovaa E. K. and at el. Unusual phosphorylation of 2-amino-4-phenylthiazole with phosphorous acid ester amides // *Russian journal of general chemistry*.- 2014. - Vol. 84, № 12. - P. 2477–2479.
120. Cliegman J.M., Barnes R.K. Glyoxal derivatives – I: Conjugated aliphatic diimines from glyoxal and aliphatic primary amines. // *Tetrahedron*. – 1970. – V. 26. – Iss. 10. – P. 2555–2560.
121. Cliegman J.M., Barnes R.K. The Conformation and NMR of Conjugated Diimines. // *Tetrahedron Letters*. – 1969. – V. 10. – Iss. 24. – P. 1953–1956.
122. Zaidi S.M., Satsangi R.K., Nasir P.K. et al. // *Pharmazie*. — 1980. — Vol. 35 (12). - P. 755-756
123. Mitsui Toatsu Kagaki Kabushiki Kaisha Patent: US4490393 A1, 1984 Thiazolylurea derivatives, a process for preparing same and a pharmaceutical composition containing same
124. ГОСТ 12.0.003-74 Опасные и вредные производственные факторы. Классификация

125. СанПиН 2.2.4.548-96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений. Санитарные правила и нормы. – М., 1997. - 14 с.
126. ГОСТ 12.1005 – 88 (2000). Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны.
127. ГН 2.1.5.689-98G предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования - М: Минздрав России, 1998
128. Санитарные нормы СН 2.2.4/2.1.8.562-96. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки. М: Минздрав России, 1996-11с
129. ГОСТ 12.1.003–83 ССБТ. Шум. Общие требования безопасности
130. СанПиН 2.2.4.3359-16 . Санитарно-эпидемиологические требования к физическим факторам на рабочих местах.
131. Т.Г. Феоктистова. Безопасность жизнедеятельности. Производственная санитария и гигиена труда. Расчет производственного освещения // Москва – 2013, с.22-23
132. ГОСТ 12.1.013-98. Электробезопасность
133. Федеральный закон от 22.07.2008 N 123-ФЗ (ред. От 02.07.2013) «Технический регламент о требованиях пожарной безопасности».
134. ГОСТ 12.1.006–84 ССБТ. Электромагнитные поля радиочастот. Общие требования безопасности.
135. ГОСТ Р 14.01-2005 Экологический менеджмент. Общие положения и объекты регулирования
136. ГОСТ 12.1.019-79 (СТ СЭВ 4830-84). Система стандартов безопасности труда. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты (введен в действие Постановлением Госстандарта СССР от 17.07.1979 № 2582) (ред. от 01.10.1985).
137. Инструкция по охране труда при работе с химическими веществами ТПУ-Томск 2008

Список публикаций студента

1. Шibaева А.К., Жортарова А.А., Паньшина С.Ю. и др. Замедлители горения для резин на основе фосфорорганических соединений // Химия и химическая технология в XXI веке: Материалы XV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва. – Т. 2. – Томск, 2014. – С. 302-303
2. Salkeeva L.K., Kakolina G.M., Taishibekova Ye.K., Sugralina L.M., Khassenova G.T., Panshina S.Yu., Gorbach D.Yu., Muratbekova A.A., Salkeeva A.K. Influence of thermal aging on properties of EPDM peroxide vulcanizates // Вестник Карагандинского университета – Серия химия.– Караганда: Изд-во КарГУ им Е.А. Букетова, 2015. - №2(78).– С. 8-11 ISSN 0142-0843.
3. Салькеева Л. К., Войтичек П., Хасенова Г.Т., Паньшина С.Ю. и др. Исследование реакции протонирования и комплексообразования 2-амино-4-окситиазола // Научное и творческое наследие академика Е.А. Е.А.Букетова.- Караганда. - 2015. - Т.1. С. 474-476
4. Салькеева Л.К., Паньшина С.Ю., Минаева Е.В., Тайшибекова Е.К. и др. Исследование степени основности 2-амино 4-фенилтиазола и 2-амино 4-окситиазола путем протонирования минеральными кислотами // Интермедикал. – 2015. – № 11(17). – С.42-46 ISSN 0370-1069D
5. Жортарова А.А., Тайшибекова Е.К., Паньшина С.Ю., Минаева Е.В. и др. Исследование реакций фосфорилирования тетра-N-метилолгликолурила соединений // Химия и химическая технология в XXI веке: Материалы XVII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва. – Томск, 2016. – 163-164.
6. Патент на изобретение №96086. Республика Казахстан. 4,8-бис(1-бромацетил)-2,4,6,8-тетраазобицикло [3.3.0] октан-3,7-дион, в качестве синтона в синтезе новых азотсодержащих гетероциклов, потенциально обладающих нейролептической, антидепрессивной и психостимулирующей активностями. /

Бакибаев А.А. Салькеева Л.К., Тайшибекова Е.К., Сугралина Л.М., Паньшина С.Ю. заяв. 10.08.2015. Бюл. № 18'2016.

7. С.Ю. Паньшина, Е.В. Томилова, Е.К. Тайшибекова. Синтез нового диазо –дифосфетидиндиамина на основе взаимодействия 2-амино-4-фенилтиазола с хлоридом фосфора (III) // XIV Международной конференции «Перспективы развития фундаментальных наук». – Томск, 2017 (в печати)

8. С.Ю. Паньшина, Е.В. Томилова, Е.К. Тайшибекова. Синтез нового диазодифосфетидина на основе взаимодействия 2-амино-4-фенилтиазола с хлоридом фосфора (III) // Химия и химическая технология в XXI веке: Материалы XVIII Международной научно практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва. – Томск, 2017. – С. 154-156.

9. С.Ю. Паньшина, Е.К. Тайшибекова, Л.К. Салькеева, А.А. Бакибаев, Е.А. Мамаева. Синтез и изучение некоторых бисгалогенацильных производных гликолурила // Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии». – Новосибирск, 2017 (принята к печати)

10. С.Ю. Паньшина, Т.С. Абайдильдин, Б.М. Жаппасова, А.С. Олжабаева. Синтез новых ацилированных производных гликолурила // Химия и химическая технология в XXI веке: Материалы XVIII Международной научно практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва. – Томск, 2017. – С. 124-125.

Приложение А

Английская часть

Разделы (1.3, 1.3.1, 2.1, 2.2)

(Imidazolidine-2-one and imidazolin-2-one as derivatives of urea: preparation, structure and chemical properties. Features of reactions of N-acylation of imidazolidin-2-one. Synthesis of new acyl derivatives of glycoluril. Synthesis of new derivatives of glycoluril on the basis of reactions with halogenderivatives of phosphorus)

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ5Г	Паньшина Светлана Юрьевна		

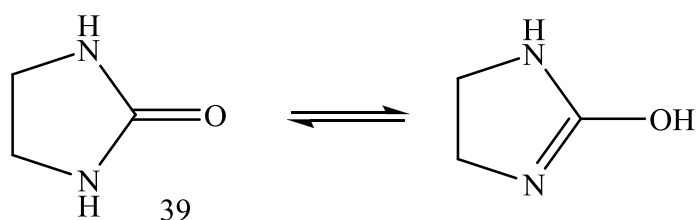
Консультант кафедры ИЯ ИПР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель кафедры ИЯ ИПР	Рыманова Ирина Евгеньевна			

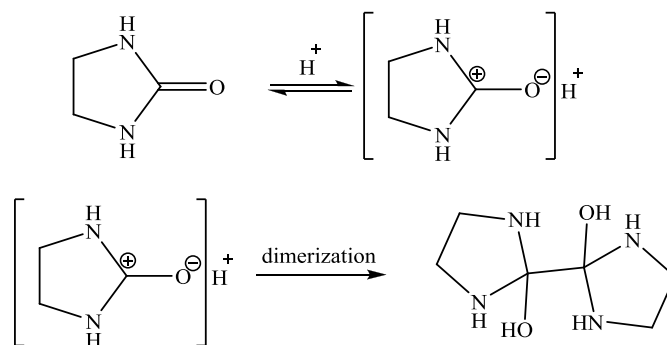
1.3 Imidazolidine-2-one and imidazolin-2-one as derivatives of urea: preparation, structure and chemical properties

During the study of new properties of bisureas and their reaction ability as a basis for the study imidazolidin-2-one (39) and its derivatives as nitroheterocycles with two nitrogen atoms was taken. Its properties and reactivity were studied.

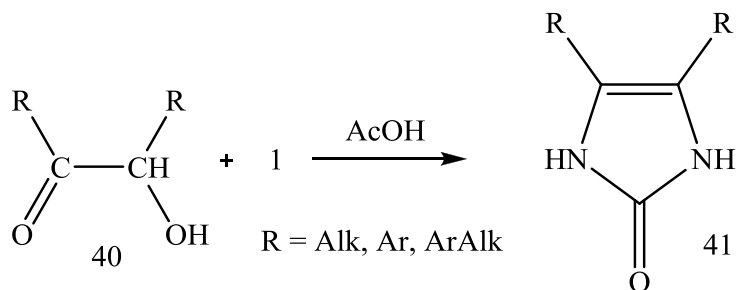
Derivatives of imidazolidin-2-one have anticonvulsant, analgesic, herbicidal and other types of activity [27-29]. Imidazolidinone have weak amphoteric properties. Tautomerism is typical for it.



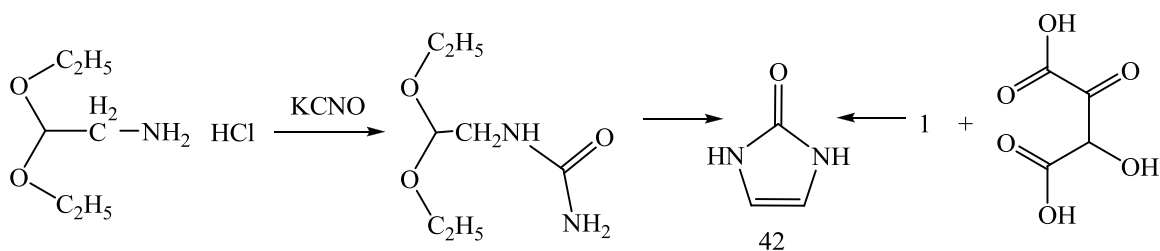
For imidazolidinone substituted by nitrogen atoms, the formation of the tautomerism is observed if the ring has a strong electron-acceptor substituent. In dilute acids the 2-imidazolinone prone to dimerization.



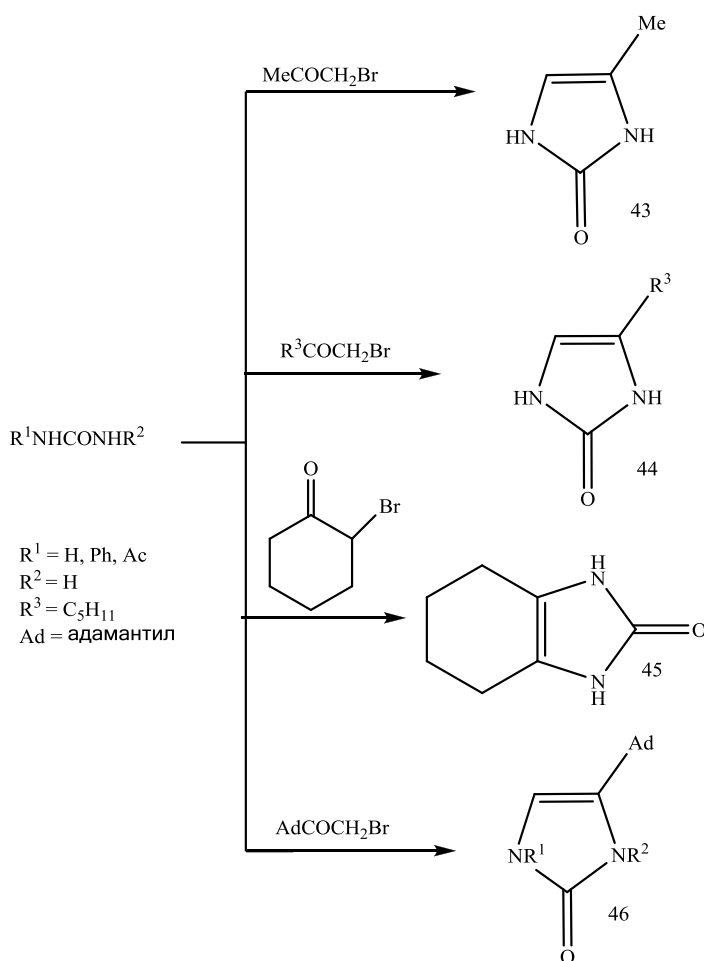
One of the most common reactions for the synthesis of imidazolin-2-ones (41) is cyclization of acylones (40) with urea (1) [30].



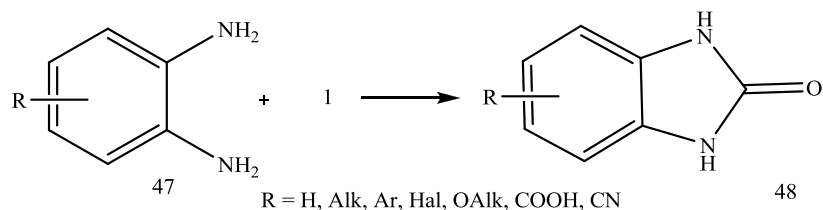
4-Imidazolin-2-one (42) is obtained by the following reactions:



Aliphatic and cycloaliphatic α -bromketones are successful initial material for synthesis of imidazolin-2-ones (43-46) [31-35].

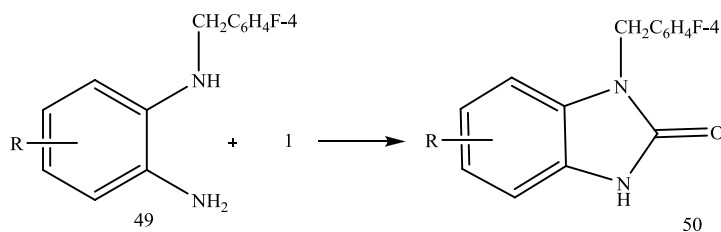


The most common method of obtaining benzimidazole-2-ones (48) is cyclocondensation urea (1) with *o*-phenyldiamine (47) [36-38].

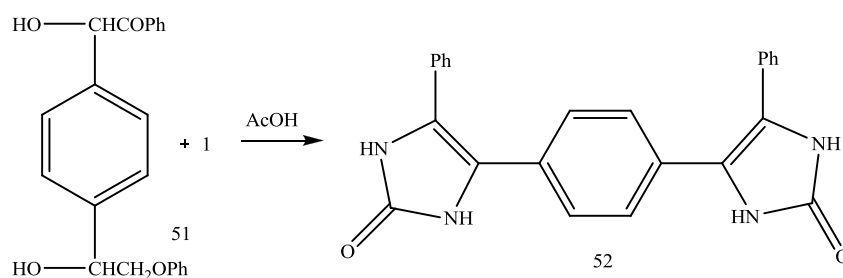


Heterocyclic 1,2-diamines can react with urea in a similar manner [36]. In the work [37] it is shown that the product of the interaction of N-(4-fluorobenzyl)-*o*-

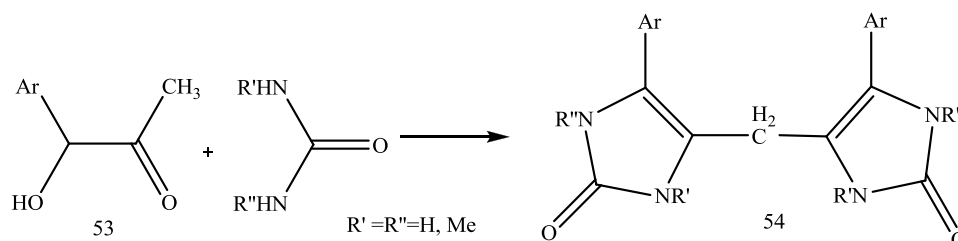
phenyldiamine (49) with C^{14} -labeled urea is 2-[^{14}C]-1-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydrobenzimidazol-2-one (50).



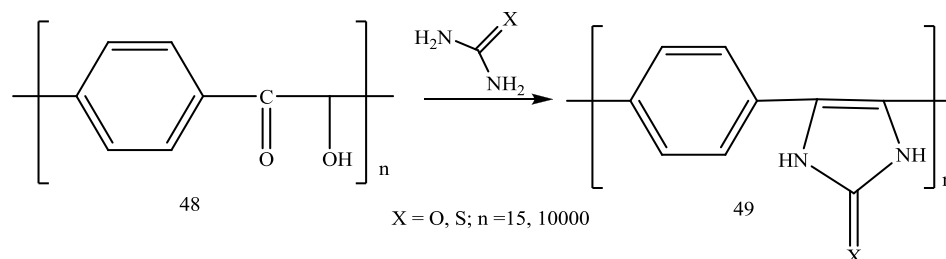
Arylenbishydroxyketones (51) react with urea in the atmosphere of argon giving arylenbisimidazolinone (52) [38].



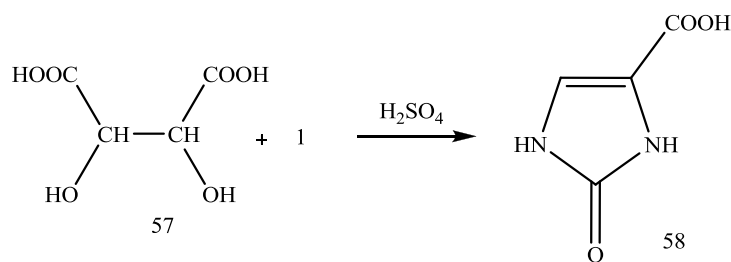
Some arylalkylacyloines (53) react with urea under conditions of acid catalysis, giving methylenbisimidazolinone (54), the formation of which occurs with the participation of activated CH₃ –groups [39].



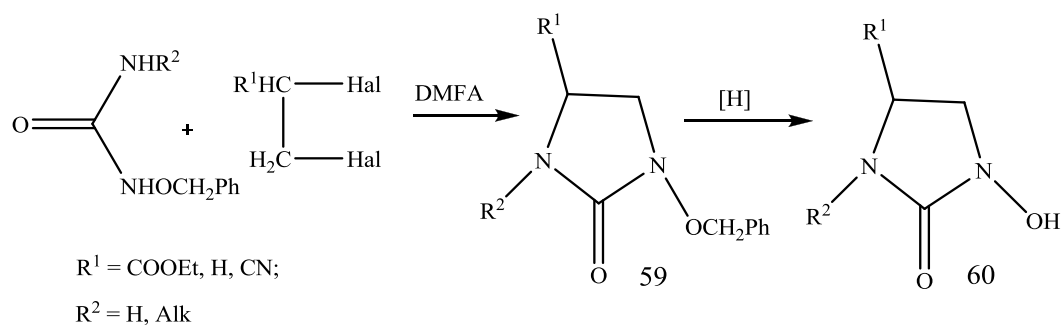
Polyacyloines (55) also react with urea and thiourea giving polyimidazolinones (tiones) (56) which are important ingredients of polymer composites [40].



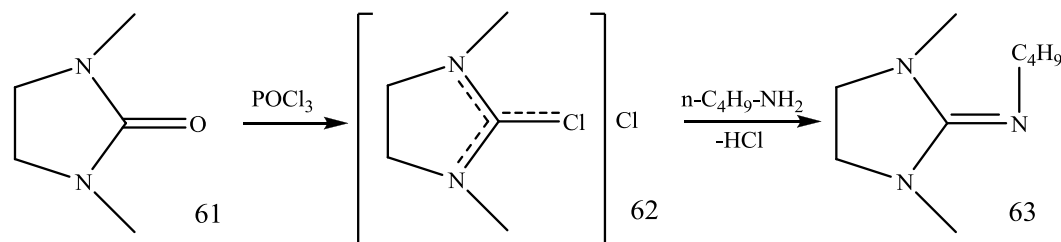
Cyclization of tartaric acid (57) with urea (1) in the presence of concentrated sulfuric acid reaction carry out only with hydroxyl groups and it over with the formation of 2-oxo-4-imidazolinecarboxylic acid (58) [41].



The alkoxyimidazolidin-2-ones (59) are obtained by alkylation of alkoxy-substituted ureas with dihalogenalkanes in DMF. The hydrogenolysis leads to the corresponding N-hydroxyimidazolidin-2-ones (60) ($n=1$) [42].



In the work [43] the authors refer to a cyclic pentaalkylguanidin (63) which is obtained by reaction of the corresponding derivative 2-imidazolidinone (61) with phosphorous oxychloride in toluene or acetonitrile with the formation of Vilsmeier salts (62) in the first stage and further interaction with n-butylamine.



The synthesis of such azomethines (62), is performed in normal conditions, that allows us to condense almost all types of amines. It gives derivatives compounds of guanidine through the stage of obtaining corresponding Vilsmeier salt. The separation of the formed by-products carried out by adding one equivalent of concentrated NaOH solution to the reaction medium [43].

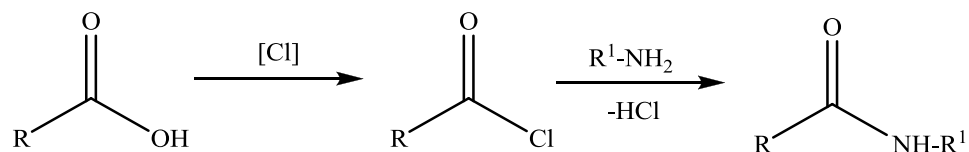
Due to the presence of several reaction centers, 2-imidazolidinone convenient for the synthesis of new nitrogen-containing heterocycles with a variety of practically useful properties.

Derivatives of imidazolinone are drugs (for example, galazolin, naphazoline, phentolamine, etc.), fungicides, vulcanization accelerators, cationic surfactants for oil - and dirt-repellent treatment of fabrics and fibers [44].

1.3.1 Features of reactions of N-acylation of imidazolidin-2-ones

The reaction of N-acylation are known since 1853, when Gerhardt reported about of the acylation of aniline. The N-acylation is used as a method of introducing a protective group in multi-stage synthetic processes. This approach is an important way for the synthesis of many biologically active compounds such as vitamins, agrochemicals, xanthene, and it is also used in combinatorial synthesis of peptides.

In a typical reaction of N-acylation carboxylic acid is activated by conversion to the acid chloride, and then it subjected to interaction with amine.



In the work [45] novel N-cyclic urea derivatives were studied. A series of novel N-acylcyclic urea derivatives (65a-l) have been synthesized by the reactions of 1-((6-chloropyridin-3-yl)methyl)imidazolidin-2-one (63) with various acyl chlorides (64) in the yields of 35-95%. Subsequently, N-acyl cyclic urea derivatives containing α -tertiary amine have been synthesized by the nucleophilic substitution reaction of 1-(2-haloacetyl)-3-((6-chloropyridin-3-yl)methyl)imidazolidin-2-one (65e or 65f) with various secondary amines in the yields of 49-86%.

In order to optimize the reaction conditions of N-acylation of 1-((6-chloropyridin-3-yl)methyl)imidazolidin-2-one (63) in the work[45] the effects of solvents, bases and times on the reaction with benzoyl chloride (64g) were investigated (table 1.1).

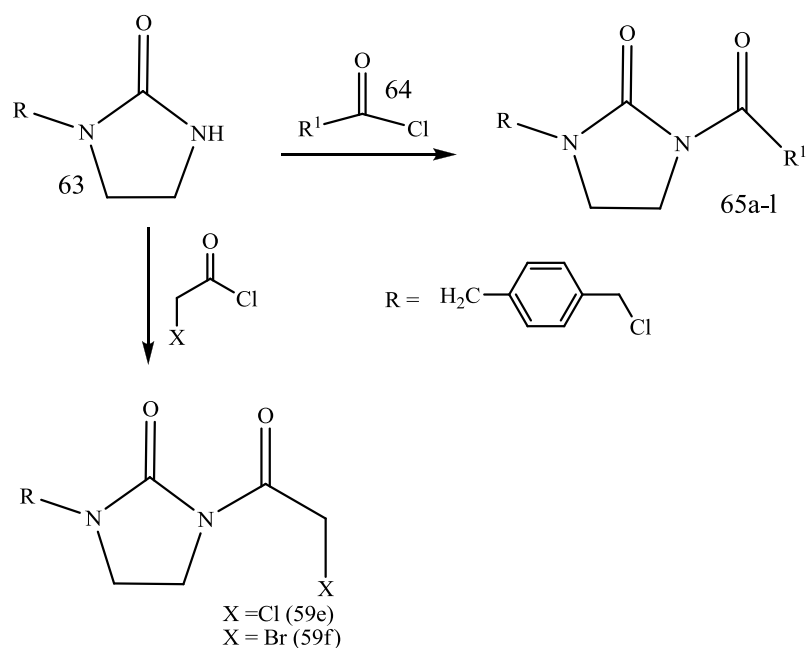


Table 1.1 - Optimization of N-acylation reaction

№	Solvent	Time, h	Base	Temperature, oC	Isolated yield, %
1	Toluene	22	-	70	30
2	Toluene	12	-	90	67
3	Toluene	9	-	110	73
4	Toluene	4	C ₅ H ₅ N	110	80
5	Toluene	1	Et ₃ N	110	89
6	THF	1	Et ₃ N	66	83
7	CH ₂ Cl ₂	5	Et ₃ N	40	78

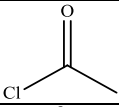
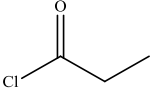
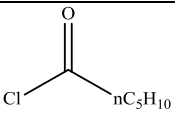
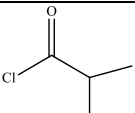
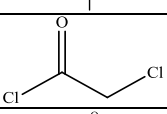
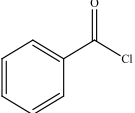
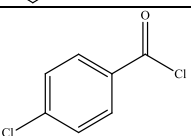
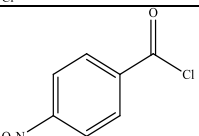
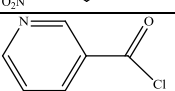
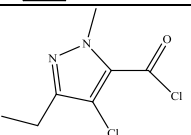
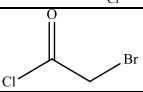
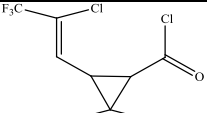
Initially, the acylation reactions were carried out at different temperature in toluene without any base (table 1.1, entries 1-3). Increasing the temperature from 70 °C to 110 °C could dramatically increase the yield of 1-benzoyl-3-((6-chloropyridin-3-yl)methyl)imidazolidin-2-one (65g) in shorter reaction time. In the presence of pyridine (C₅H₅N), the yield of (65g) increased significantly to 80% in 4 h (table 1.1, entry 4). In contrast, in the presence of triethylamine (Et₃N), the yield of (65g) reached to 89% in 1 h (table 1.1, entry 5).

Therefore, Et₃N is more effective for the reaction. Moreover, the effects of solvents such as toluene, THF and CH₂Cl₂ were also studied (entries 5-7). The yields of (65g) were 89%, 83% and 78%, respectively. Although (65g) had the highest yield when the reaction was conducted in toluene at higher temperature, considering the

level of the solvent toxicity, energy-saving, the simplicity of experiment procedure, THF was chosen as solvent for the reaction.

As additional studies the reaction of (63) with different acylchlorides in the presence of Et₃N were considered (table 1.2)

Table 1.2 - Synthesis of *N*-acyl cyclic urea derivatives 65a-l

Entry	Acidchloride (64a-l)	Product	Isolated yield, %
1		65a	93
2		65b	84
3		65c	89
4		65d	87
5		65e	95
6		65f	89
7		65g	91
8		65h	94
9		65i ^b	53
10		65j ^c	53
11		65k	35
12		65l	58

In a further step, the reactions of (63) with various acyl chlorides were carried out in the presence of Et₃N. The results were listed in table 1.2. The reactions of (63) with various aliphatic acylchlorides gave *N*-acyl cyclic urea derivatives 65a-f in excellent yields of 84-95% (table 1.2, entries 1-6). Haloacetyl chlorides reacted with 63 to obtain desired products 65e and 65f without any base in the yields of 95% and 89%, respectively (table 1.2, entries 5, 6).

Analogously, the reactions of (63) and aromatic substituted acyl chlorides also attained (65g-i) in 53-94% yields (table 1.2, entries 7-9). As 4-nitrobenzoyl chloride had poorly solubility in THF, toluene was used as solvent to give (65i) in moderate yield of 53% (entry 9). Other acyl chlorides (64j-l) obtained from the reactions of corresponding carboxylic acid and thionylchloride *in-situ* also reacted with 63 in CH₂Cl₂ to give (65j-l) in modest yields of 53%, 35% and 58%, respectively (table 1.2, entries 10-12).

In the same work [45], the authors turned their attention to assessing the possibility of the *N*-acyl cyclic urea derivatives (65e or 65f) as a scaffold for the synthesis of *N*-acyl cyclic urea derivatives containing-tertiary amine groups by the nucleophilic substitution reaction.

2.1 Synthesis of new acyl derivatives of glycoluril.

The first reports on the synthesis of *N*-acyl-substituted derivatives of glycoluril (I) by the reaction of glycoluril and acetic anhydride refer to the beginning of the last century. It was subsequently found that the best yields of tetra-*N*-acetyl glycoluril are achieved by using sodium acetate, perchloric and sulfuric acids as catalysts for the processes. The use of Lewis acids leads to low yields of tetra-*N*- acetyl-substituted bisureas, however, the use of ketene and other acetylating reagents allowed us to obtain a large number of *N*-acetyl-substituted bisureas with various structures [94-100].

It is noteworthy, that *N*-alkyl substituted glycoluril have psychopharmaceuticals activity [94]. The *N*-acyl derivatives of glycoluril are

important intermediates in the synthesis of drugs, pharmaceuticals, polymer materials, as well as, chiral auxiliary synthons for the asymmetric synthesis [95].

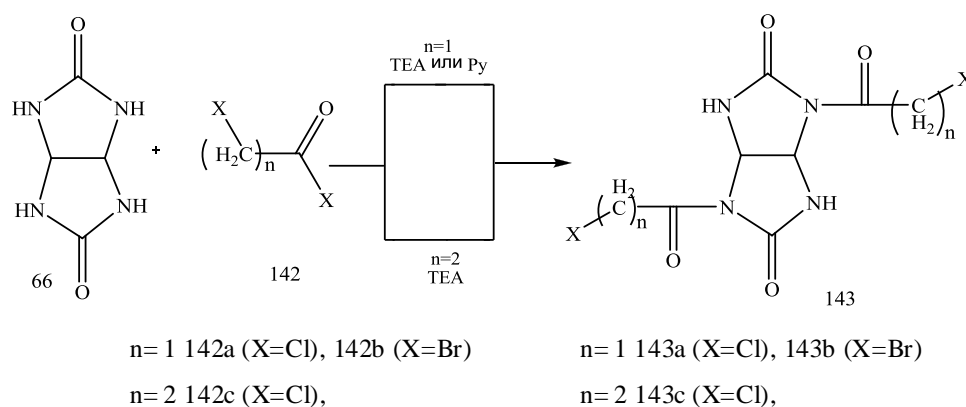
Despite the variety of number of N-acetyl-substituted bicyclic bisureas, it was observed, that N-acylation of glycoluril (66) is limited to the synthesis of N,N-di- or N,N,N,N- tetraacetylated derivatives [69], although, it is clear, that the possibility of acylation reaction and its products is significantly larger and more diverse.

The presence of free pair of electrons at the nitrogen atoms in the structure of glycoluril, which determines the basic nucleophilic properties of glycoluril, means that therefore unsubstituted glycoluril is capable to react with acylating agents-halides, according to Schotten - Baumann scheme in the presence of pyridine or tertiary amines.

In the works [99–100] it was showed that the reaction of 2-pyrrolidinone with 1-halogenoacetyl halides gives corresponding 1-haloacetylpyrrolidone-2.

In order to extend opportunities of reactions of N-acylation of glycoluril (66), the interaction of the latter with halides halogen derivatives of carboxylic acids was investigated for the first time. As reagents for the synthesis 1-bromoacetamide (142b), 1-chlorocatechol (142a) and the acid chloride of 3-chloropropanol acid (142c) were taken (scheme 1).

We have shown that in the reaction glycoluril (66) with 1-bromoacetyl bromide (142b) in acetonitrile in presence of organic bases in the inert atmosphere, a previously unknown bis-acetylbromoglycoluril derivative - 2,6-di(1-bromoacetyl)-2,4,6,8-tetraazobicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione (143b) is obtained with satisfactory yields (scheme 1). The structure (143b) is proved by spectral data: ¹H NMR spectrum has multiplet signal, a signal at 4.42-4.65 ppm corresponding to the presence of 4 protons of the two CH₂Br groups, singlet signal at 5.61 ppm, which responds to signals of protons of CHCH groups, singlet signal at 9.27 ppm corresponding to the protons of two NH groups. In the ¹³C NMR spectrum there are signals of the following groups: 166.24 (COCH₂), 153.87 (CO), 63.18 (CH), 30.22 (CH₂Br).



Scheme 1. The reaction of N- halogenacylation of glycoluril (66).

In order to optimize the reaction conditions of N- halogenacylation, we studied the effect of the ratio of reactants, choice of base, time and temperature on the reaction of glycoluril with 1-bromoacetyl bromide (142b) (table 2.1). Now we have found that molar ratio of the reactants influences yield of N-bis-acetyl bromide (143b). Thus, during the reaction with an equimolar amount of the initial reactants, it was observed that the presence of significant amount of unreacted glycoluril (66), and the yield of product (143b) was not more than 10%. Increasing the amount of 1-bromoacetyl bromide (142b) by two times the yield increases to 35%, and only performing the reaction with a fourfold excess of 1-bromoacetyl bromide (142b) led to the maximum yield - 78%.

An important role in the optimization of this synthesis is the choice of the temperature regime for the reaction. For example, satisfactory yield (143b) was achieved the only when the reaction temperature was not higher than 0°C, whereas increase of the temperature in the reaction to room conditions (25 °C) drastically reduces the product yield (143b) to the level of 40-59 %. Increasing the temperature while stirring of the reaction mixture after the addition of 1-bromoacetyl bromide (142b), controversially, had a beneficial effect on the yield of the main product, and on the duration of the process. As a result of carrying out the reaction at temperature 70-80°C it was possible to reduce the reaction time from 48 hours to 12 hours. The choice of base also had a significant influence on yield of N-bis-acetyl bromide of

glycoluril (143b). Thus, the choice of pyridine as an acceptor of hydrobromide led to the yield of (143b) 68%, and the use of triethylamine as the base increased the yield of (143b) to 78%.

The obtained substance (143b) belongs to the class of synthetic compounds that are representative of the multifunctional organic azaheterocycles. According to its structure, it is a useful synthon for further preparative application, and it also has practically valuable properties in itself. It also can be used as a component of pharmaceutical compositions in therapy.

On the basis of the above said, the patent application was sent to “The National Institute of Intellectual Property» for the invention the Republic of Kazakhstan, and as a result, the inventor's certificate was granted: Obtaining of 2,6-di(1-bromoacetyl)-2,4,6,8-tetraazobicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione (143b), which is an organic synthon for the synthesis of new nitrogen-containing heterocycles, potentially having antipsychotic, antidepressant and psychostimulant activity”.

When 1-chloroacetyl chloride (142a) was used as a reagent (scheme 1), it was found that the product 2,6-di(1-chloroacetyl)-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione (143a) is formed with a lower yield. Due to the results, the reaction was carried out at higher temperature.

In order to optimize the reaction conditions of N-halogenacylation, we have also studied the influence of conditions on the reaction (table 2.1).

We have found that 1-chloroacetyl chloride was less reactive with glycoluril (66), as a consequence the reaction was carried out under more severe conditions.

For a more complete systematization of the data, undoubtedly, it will be interesting to examine the reaction of (66) with a more reactive and obviously less regioselective chloroacetyl chloride. However, we have found that chloroacetyl chloride was less reactive with glycoluril (66), and thus the reaction was carried out under more severe conditions.

In order to increase the yield of the target product (143a) and reduce time of reaction, pyridine was used as a base, and toluene was used as a solvent with higher

boiling point. In the presence of triethylamine the yield of product (143a) is much decreased than when using pyridine as a acceptor of hydrochloride, as the processes of resinification with a strong base at high temperature begin to dominate

The optimal molar ratio of glycoluril (66) : 1-chloroacetyl chloride (142a) was 1:8 as in the previous reaction. The structure of 2,6-di(1-chloroacetyl)-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione (143a) is proved by spectral data. In the ¹H NMR spectrum there is multiplet 4.33-4.49 ppm, which corresponds to the proton signals of CH₂Cl r, a singlet 5.34 ppm, which responds to resonance signals of protons CHCH, and NH-protons resonating a singlet in 8.83 ppm.

When acid chloride of 3-chloropropanol acid was used (142c), the disubstituted product 2,6-di(3-chloropropionyl)-2,4,6,8-tetraaza-bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione (143c) was obtained (scheme 1). We have also studied the effect of ratio of reactants, base, time and temperature on the reaction (table 2.1). The process of acylation is high ectothermic at room temperature, which leads to the process of resinification.

For better control of the process and smooth reaction of the substances, the reaction was performed in inert atmosphere (in toluene) at a temperature of -5°C.

For the reaction triethylamine was used as an acceptor of hydrochloride, as it was observed that when adding pyridine the resulting product and hydrochloride of pyridine have similar solubility, which significantly complicates the selection of the target product (143c).

The optimal molar ratio of glycoluril (66) : acid chloride of 3-chloropropanol acid (142c) as in the previous reaction, was 1:8. The structure of 2,6-di(3-chloropropionyl)-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione (143c) is proved by spectral data. In the ¹H NMR spectrum there is a triplet signal of 4.81 ppm. corresponding to the 4 protons of the two CH₂Cl groups, the triplet signal 3.10 ppm. corresponding to the 4 protons of two groups CH₂CO, a singlet signal in the region 5.73 ppm. corresponding to the signals protons of CHCH groups, a singlet in the region of 9.23 ppm, corresponding to the protons of two NH groups.

The Table 2.1 presents the effect of the ratio of substrate and reagent, temperature and nature of the base on the yield of compounds (143b), (143a) and (143c).

Table 2.1 – Effect of reaction conditions on the yield of compounds (143b), (143b) and (143c).

Target product	Conditions of reaction	The molar ratio of starting materials (66):(142)					
		1:2		1:4		1:8	
143b	The temperature of the reaction	0°C	25°C	0°C	25°C	0°C	25°C
	The yield in the presence of pyridine, %	10,3	5,9	35,3	22,3	67,6	40,9
	The yield in the presence of triethylamine, %	15,9	8,4	60,7	40,5	78,1	59,5
143b	The temperature of the reaction	70°C	100°C	70°C	100°C	70°C	100°C
	The yield in the presence of pyridine, %	20,7	27,5	40,6	43,4	50,5	68,6
	The yield in the presence of triethylamine, %	31,3	22,4	48,7	35,8	53,3	20,2
143c	The temperature of the reaction	-5°C		-5°C		-5°C	
	The yield in the presence of triethylamine, %	10,8		30,3		50,7	

Thus, we studied and optimized the reaction between glycoluril (I) with halogenation agents. For the first time 2,6-di(1-bromacetyl)-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione (143b), 2,6-di(1-chloroacetyl)-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione (143a), and 2,6-di(3-chloropropionyl)-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione (143c) were obtained.

It should be noted the fact that, despite 8-fold excess of acyl halide, we were not able to obtain any appreciable quantity of N,N,N,N-tetraacyl halide of glycoluril in the conditions of these reactions.

The synthesized N-bisacetylhalides of glycoluril are attractive substrates with active electrophilic center, which is convenient for nucleophilic substitution reactions with various reagents.

2.2 Synthesis of new derivatives of glycoluril on the basis of reactions with halogenderivatives of phosphorus

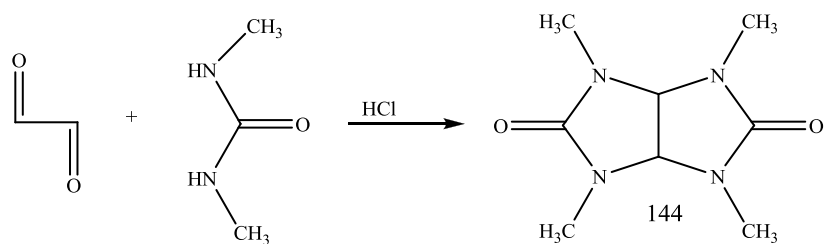
It is known from the literature [97] that N-alkylsubstituted glycolurils possess a broad spectrum of biological activity; in particular, they show psychotropic activity. Some of them affect the cytochrome-P-450-dependent monooxygenase system of liver - 2,6-dibutylglycoluril. 2,6-Dimethylglycoluril is used in the synthesis of derivatives of glycoluril showing cytotoxic effects[97].

Analysis of the published data shows that almost all investigated heterocyclic ureas are active as antihypoxants regardless of the type of the substituent and its location. However, the enzyme-inducing activity of the compounds studied naturally changed depending on the type and nature of the substitution of different radicals of the hydrogen atoms at the carbon atom C (1) or (5) and / or nitrogen atoms [101].

However, despite the number of publications on the synthesis and biological activity of N-glycolurils, the number of compounds of this type is restricted. Moreover, the majority of them are described in patents and short articles without spectral data, and methods of their synthesis are not optimized.

It is also known that 2.4.6.8-tetramethyl-2.4.6.8-tetraazocyclo[3.3.0]octanedione-3.7 (144) (2.4.6.8-tetramethylglycoluril) with a commercial name «Mebicar» is a new neurotropic compound, in particular, it is used in medicine as a day tranquilizer [97]. It is highly soluble in water and other organic solvents. It is chemically inert and stable during storage. It does not interact with pharmaceuticals and food components, allowing to take it undependably from the character of nutrition and curing with other drugs [97].

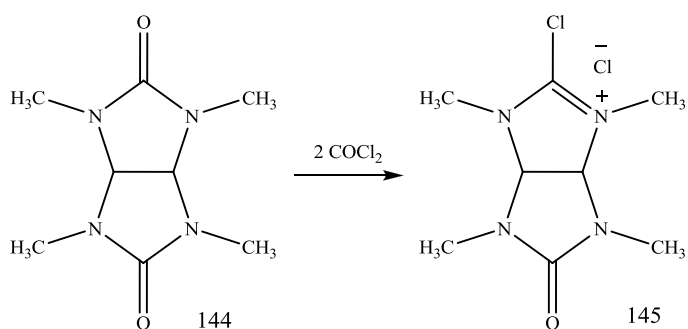
Mebicar (144) is obtained on the newest technique by condensation of 1,3-dimethylurea with glyoxal in 70% aqueous ethanol or water in the presence of hydrochloric acid (pH 1-2) (scheme 2) with m.p. 90-95 °C with the yield up to 80-85% [102].



Scheme 2. The reaction of obtaining the Mebicar.

While 1,3-dimethylimidazolidine is a monocyclic analogue of 2,4,6,8-tetramethylglycoluril. It is widely used as a substrate for the synthesis of new compounds. Reactions of 1,3-dimethylimidazolidine are well studied in the literature. In particular, it is easy to substitute hydrogen atoms of a methyl group. It also reacts with an oxygen atom of a carbonyl group. However, information about carrying out the reactions with carbonyl oxygen of N-alkylglycolurils is not found in the literature [103].

Therefore, the reaction of 2,4,6,8-tetramethylglycoluril (mebicar) (144) with oxalylchloride in toluene was carried out. In the result the new active derivative of mebicar was obtained. In the ^1H NMR spectrum there is a singlet of protons (CHCH) in the region of 6.28 ppm, and there are also two singlets in the region of 3.49 ppm and 3.07 ppm, that are characteristic for two pairs of methyl groups. It confirms that 3-chloro-2,4,6,8-tetramethyl-2,4,6,8-tetraazocyclo[3.3.0]octanone-7 (145) as a main product was obtained.



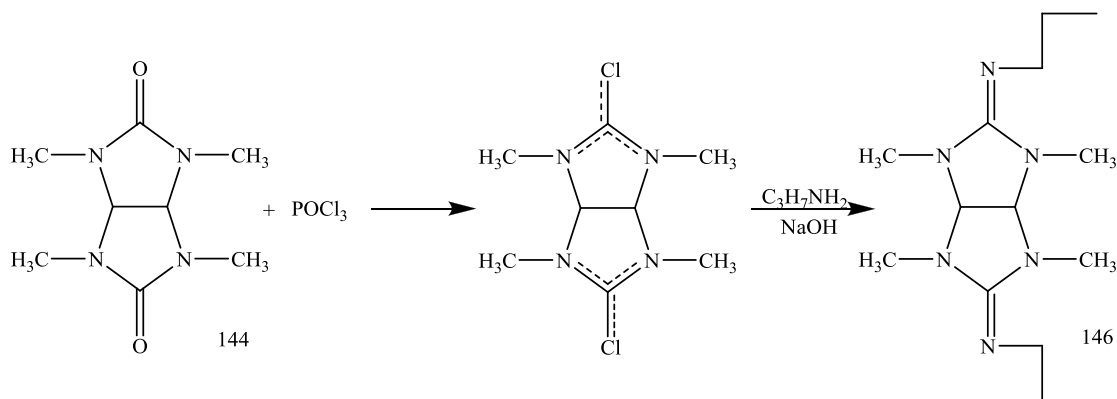
Scheme 3. The reaction of 2,4,6,8-tetramethylglycoluril (144) with oxalylchloride.

However, the use of this compound for further chemical modifications is difficult due to the high reactivity and instability of the synthesized compounds.

Therefore, the reaction between phosphorus oxychloride and 2,4,6,8-tetramethylglycoluril (144) was carried out to obtain the chloroactivated derivative (Vilsmeier salt) in the first step and followed by reacting the salt with propylamine.

The reaction was carried out under argon at 65°C for 24 hours, without isolation of the corresponding salt from the reaction mixture.

Adding tenfold excess of propylamine to the Vilsmeier salt in a medium of toluene was held at 0°C, heating for 12 hours at 60°C and deprotonation of the initially formed hydrochloride. The separation from the by-products is carried out by adding 35% solution of NaOH into the reaction medium at cooling up to 0°C.



Scheme 4. Preparation of 2,4,6,8-tetramethyl-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]-octane-3,7-di(N-propyl)imine.

The 2,4,6,8-tetramethyl-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]-octane-3,7-di(N-propyl)imine (146) was isolated as a main product. The ¹H NMR spectrum showed the following peaks: 0.78-0.94 m (6H, CH₃), 1.38-1.56 m (2H, CH₂), 2.6-2.87 m (2H, CH₂), 2.96 s (12H, CH₃), 4.91 s (2H, CH).

Приложение Б

Приложение В

Приложение Г