

Министерство образования и науки Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования



**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Инженерная школа новых производственных технологий
Направление подготовки 19.04.01 Биотехнология, профиль Биотехнология
Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Новый метод синтеза N,N-диметиламинопиридинов – важных продуктов тонкого органического синтеза

УДК 661.7:547.822.7

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Потапова Марина Игоревна	<i>М.И. Потапова</i>	25.05.18

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор НОЦ Н.М. Кижнера	Краснокутская Е.А.	Д.Х.Н., профессор	<i>Е.А. Краснокутская</i>	25.05.18

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Криницына З.В.	К.Т.Н., доцент	<i>З.В. Криницына</i>	19.04.2018

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОКИД	Ахмеджанов Р.Р.	Д.Б.Н., профессор	<i>Р.Р. Ахмеджанов</i>	05.04.2018

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор НОЦ Н.М. Кижнера	Потапов А.С.	Д.Х.Н., профессор	<i>А.С. Потапов</i>	31.05.2018

Томск – 2018 г.

Планируемые результаты обучения
по ООП 19.04.01 «Биотехнология» (магистр)
профиль «Биотехнология»

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<i>Профессиональные компетенции</i>	
P1	Профессионально эксплуатировать современные биотехнологические производства, обеспечивая их высокую эффективность и безопасность
P2	Разрабатывать и внедрять новые биотехнологические процессы и оборудование в рамках проектирования новых и усовершенствования действующих производств
P3	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в различных областях прикладной биотехнологии
<i>Универсальные компетенции</i>	
P4	Ставить и решать задачи инженерного анализа для создания инновационных биотехнологических процессов и продуктов
P5	Эффективно организовывать и участвовать в работе коллективов, в том числе международных, демонстрировать ответственность за результаты инженерной деятельности
P6	Демонстрировать глубокие знания социальных, этических и правовых аспектов инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах устойчивого развития
P7	Постоянно повышать интеллектуальный и общекультурный уровень и профессиональную квалификацию, способствовать обучению персонала

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



Инженерная школа новых производственных технологий
Направление подготовки 19.04.01 Биотехнология, профиль Биотехнология
Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП
 31.03.18 Потапов А.С.
(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

магистерской диссертации

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

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ61	Потаповой Марине Игоревне

Тема работы:

Новый метод синтеза N,N-диметиламинопиридинов – важных продуктов тонкого органического синтеза	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	06.03.2018, № 1531/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:	02.06.2018 г.
--	---------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе (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.).	Объектом исследования являются N,N-диметиламинопиридины, которые являются важными продуктами тонкого органического синтеза.
---	---

Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов (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).	• Литературный обзор • Описание экспериментальной части • Синтез N,N-диметиламинопиридинов • Результаты проведенного исследования • Выводы • Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение • Социальная ответственность
Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)	
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы (с указанием разделов)	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Криницына З.В., доцент Отделения социально – гуманитарных наук, к.т.н.
Социальная ответственность	Ахмеджанов Р.Р., профессор Отделения контроля и диагностики, д.б.н.
Иностранная часть	Кобзева Н.А., доцент Отделения иностранных языков
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
Литературный обзор	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	29.01.2018 г.
--	----------------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор НОЦ Н.М. Кижнера	Краснокутская Е.А.	д.х.н., профессор		29.01.2018

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Потапова Марина Игоревна		29.01.2018

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ61	Потаповой Марине Игоревне

Инженерная школа	НПТ	Подразделение	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	Магистр	Направление/специальность	19.04.01 «Биотехнология»

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

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Стоимость сырья, материалов, комплектующих изделий и покупных полуфабрикатов, спецоборудования, затраты по статьям.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Расчетные величины материалов и сырья научно-технического проекта
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Упрощенная система налогообложения, Транспортно-заготовительные расходы, Транспортно-монтажные расходы, премиальный коэффициент, коэффициент доплат и надбавок, районный коэффициент, заработная плата по тарифной ставке

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Доступность исходных продуктов, простота методики, селективность процесса, экологичность, скорость и время реакции, выход и чистота полученного продукта.
2. Планирование и формирование бюджета научных исследований	Расчет основной заработной платы, баланс рабочего времени, общая стоимость оборудования и материалов
3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	Удобство в эксплуатации, материалоемкость, надежность, энергосбережение, помехоустойчивость

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

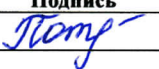
1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Диаграмма Исикавы
3. График проведения НИ
4. Бюджет НИ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	05.03.2018
--	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Криницына З.В.	к.т.н., доцент		05.03.2018

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Потапова Марина Игоревна		05.03.2018

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ61	Потаповой Марине Игоревне

Инженерная школа	НПТ	Подразделение	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	Магистр	Направление/специальность	19.04.01 «Биотехнология»

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Объектом исследования работы является новый метод синтеза <i>N,N</i>-диметиламинопиридинов. Данный метод предусматривает проведение диазотирования аминопиридинов и последовательное нуклеофильное замещение. Область применения: <i>N,N</i>-диметилзамещенные аминопиридины являются важными соединениями для синтеза биологически активных веществ и лекарственных средств в фармацевтической области. А также применяются в качестве катализатора реакций в тонком органическом синтезе. Работа проводилась в лаборатории Научно-образовательного центра Н.М. Кижнера ТПУ. Рабочая зона исследователя была оборудована вентиляцией, подведен электрический ток и водопровод.
---	--

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

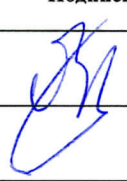
1. Производственная безопасность 1.1. Анализ выявленных вредных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения в следующей последовательности: – физико-химическая природа вредности, её связь с разрабатываемой темой; – действие фактора на организм человека; – приведение допустимых норм с необходимой размерностью (со ссылкой на соответствующий нормативно-технический документ); – предлагаемые средства защиты; – (сначала коллективной защиты, затем – индивидуальные защитные средства). 1.2. Анализ выявленных опасных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения в следующей последовательности: – механические опасности (источники, средства защиты); – термические опасности (источники, средства защиты); – электробезопасность (в т.ч. статическое электричество, молниезащита –	Анализ вредных факторов: 1.1 Повышенный уровень шума (Источником являются нососы вентиляционной системы и компрессоры. Уровень шума не превышает допустимый уровень звука в 75дБ [ГОСТ 12.1.003–83 ССБТ. Шум]). 1.2 Отклонение показателей микроклимата в помещении (Согласно нормативному документу [СанПиН 2.2.4.548–96.] описанная работа относится к категории IIa (работы с интенсивностью энергозатрат 151-200 Вт). Поэтому в лабораторных помещениях создаются оптимальные микроклиматические условия для нормального функционального состояния человека) 1.3 Недостаточная освещенность рабочей зоны (Для предотвращения воздействия данного фактора, помещение лаборатории и рабочее место оснащается искусственным освещением, с соответствием норм. Коэффициент естественной освещенности для химической лаборатории равен 2,1% .
---	--

источники, средства защиты); пожаровзрывобезопасность (причины, профилактические мероприятия, первичные средства пожаротушения).	<i>Нормальная искусственная освещённость – не менее 400 люкс [СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278–03])</i> <i>1.4 Повышенный уровень электромагнитных излучений (Источником излучений является компьютер. Согласно нормативному документу [СанПиН 2.2.4/2.1.8.055-96], продолжительность работы с компьютером не должно превышать 1 ч.)</i> <i>1.5 Утечка токсичных и вредных веществ в атмосферу (Вредными факторами являются пары летучих используемых реагентов (трифторметансульфо-кислота (II)) и растворителей (дихлорметан (IV), этилацетат (IV)) [ГОСТ 12.1.007–76 ССБТ] Вредные вещества</i> <i>1.6 Предусмотрены следующие меры предосторожности: работу вели в вытяжном шкафу с вентиляцией, применялись средства индивидуальной защиты: халат, перчатки, респиратор.).</i> <i>Анализ опасных факторов:</i> <i>1.1 Механические повреждения (Источником опасности в виде движущихся механизмов могут быть оборудование ГХ-МС, ротационный испаритель, центрифуга и экран вытяжного шкафа. Необходимо соблюдать правила техники безопасности и не отвлекать внимание при их эксплуатации)</i> <i>1.2 Термические опасности (Источником служит электрическая плитка и сухожаровый (сушильный) шкаф. Для предотвращения ожогов необходимо использовать специальные ухваты и защитные перчатки).</i> <i>1.3 Электробезопасность (Для научной работы применялись электрическое оборудование: электр. плитка, роторный испаритель, сушильный шкаф и т.д. Необходимо соблюдать все меры предосторожности и проверять исправность оборудования.)</i> <i>1.4 Пожаровзрывоопасность (Источниками и причинами пожаров и взрывов на рабочем месте при выполнении работ являются: электрический ток и неосторожное обращение с легковоспламеняющимися веществами)</i>
2. Экологическая безопасность: – защита селитебной зоны – анализ воздействия объекта на атмосферу (выбросы); на гидросферу (сбросы); на литосферу (отходы) – разработать решения по обеспечению	<i>Охрана окружающей среды заключается в</i> - защите селитебной (жилой) зоны - анализе воздействия объекта на атмосферу [ГН 2.2.5.1313–03], гидросферу и литосферу <i>Разработка решения о правильной утилизации химических отходов для обеспечения</i>

экологической безопасности со ссылками на НТД по охране окружающей среды.	экологической безопасности, в соответствии с ФЗ от 10.01.2002 № 7-ФЗ об охране окружающей среды.
3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях: – перечень возможных ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения; – выбор наиболее типичной ЧС; – разработка превентивных мер по предупреждению ЧС; – разработка действий в результате возникшей ЧС и мер по ликвидации ее последствий	Возможные ЧС в химической лаборатории в ходе проведения научного исследования: утечка в атмосферу токсичных и опасных веществ, пожар. Для лаборатории типичной ЧС является пожар в результате неправильного эксплуатации, хранения легковоспламеняющихся веществ и растворителей (ацетон, дихлорметан и т.д), а также в результате короткого замыкания (неисправность электрооборудования). Перед допуском к работе с установкой проводится первичный инструктаж по технике безопасности, электробезопасности и первой помощи. В случае пожара предусмотрены первичные средства пожаротушения: огнетушители ОХП-10 и ОУ-5 для тушения электрооборудования. В случае сильного пожара проводится эвакуация людей согласно плану эвакуации (рис.4.) из лаборатории НОЦ Н.М. Кижнера ТПУ.
4. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.	В химической лаборатории должны быть предусмотрены специальные режимы работы, т.к. эта область деятельности относится к вредной для здоровья в соответствии с трудовым законодательством РФ. 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. В лаборатории применять специальные средства индивидуальной защиты [Технический регламент № 1213 от 24 декабря 2009 г. О безопасности средств индивидуальной защиты] Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны [ГОСТ 12.0.004–90].

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	03.03.2018
--	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОКИД	Ахмеджанов Р.Р.	д.б.н., профессор		03.03.2018

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Потапова Марина Игоревна		03.03.2018

Реферат

Выпускная квалификационная работа с. 117, рис. 4, схем. 31, табл. 32 ,
источ. 60, прилож. 2

Ключевые слова: диазотирование, аминопиридины,
трифторметансульфокислота, пиридилтрифторметансульфонаты,
пиридилтолуолсульфонаты, пиридилкамфоросульфаты, N,N-
диметиламинопиридины.

Объектом исследования являются аминопиридины,
пиридилтрифторметансульфонаты, N,N-диметиламинопиридины.

Цель работы – разработка нового метода синтеза N,N-
диметилзамещенных аминопиридинов.

В процессе исследования проводились сбор и анализ литературы по
теме диссертационной работы, экспериментальные работы, установление
структуры полученных соединений современными физико-химическими
методами (^1H , ^{13}C ЯМР, ГХ-МС), проводился анализ полученных
экспериментальных данных.

В результате исследования разработан удобный метод синтеза 2- и 4-
N,N-диметилзамещенных аминопиридинов.

Область применения: N,N-диметиламинопиридины используются для
получения биологически-активных соединений, важных полупродуктов
органического синтеза, в качестве катализатора в тонком органическом
синтезе.

Обозначения и сокращения

ЯМР – ядерно-магнитный резонанс

ГХ-МС – газовая хроматография–масс-спектрометрия

ДМФА – диметилформамид

TfOH – трифторметансульфокислота

–OTf – анион трифторметансульфокислоты (трифлат-анион)

p-TsOH – *p*-толуолсульфокислота

–OTs – анион толуолсульфокислоты (тозилат-анион)

MWI – микроволновое излучение (облучение)

Пиридилтрифлат – пиридилтрифторметансульфонат

Пиридилтозилат – пиридилтолуолсульфонат

Пиридилкамфорат – пиридилкамфоросульфонат

Оглавление

Введение.....	13
Глава 1 Литературный обзор.....	14
1.1. Практическое применение N,N-диметиламинопиридинов	14
1.2. Методы синтеза N,N-диметилпроизводных аминопиридинов	16
1.2.1. Алкилирование аминопиридинов	17
1.2.2. Нуклеофильное ароматическое замещение галогенсодержащих пиридинов	19
Глава 2 Экспериментальная часть.....	25
Глава 3 Новый метод синтеза N,N –диметиламинопиридинов.....	33
Глава 4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	43
4.1. Предпроектный анализ.....	43
4.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования	43
4.1.2. Диаграмма Исикавы.....	45
4.1.3. Оценка готовности проекта к коммерциализации.....	46
4.1.4. Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования	47
4.2. Инициация проекта.....	48
4.3. Планирование управления научно – техническим проектом.....	51
4.3.1. Иерархическая структура работ проекта.....	51
4.3.2. Контрольные события проекта.....	51
4.3.3. План проекта.....	52
4.3.4. Бюджет научного исследования	54
4.3.5. Реестр рисков проекта	62
4.4. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования. .	62
4.4.1. Оценка сравнительной эффективности исследования	62
Глава 5 Социальная ответственность.....	66
5.1. Производственная безопасность	66
5.1.2. Анализ опасных факторов производственной среды.....	75
5.2. Экологическая безопасность.....	80

5.3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях	81
5.3.1. Особенности законодательного регулирования проектных решений	83
5.3.2. Организационные мероприятия обеспечения безопасности.....	84
5.3.3. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности ..	86
Выводы	88
Список публикаций.....	89
Список использованных источников	90
Приложение А	96
Приложение Б. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C	108

Введение

N,N-диметилзамещенные аминопиридинов представляют значительный интерес для тонкого органического синтеза. Поскольку широко используются как полупродукты в синтезе биологически активных веществ [1-4], при производстве лекарственных препаратов [5-6], а также в качестве катализаторов [7]

Целью данной работы является разработка нового метода синтеза N,N-диметиламинопиридинов.

Научная новизна:

Впервые показано, что 2- и 4-пиридилтрифторметансульфонаты (пиридилтрифлаты) при простом кипячении в ДМФА превращаются в N,N-диметиламинопиридины с хорошими выходами. Пиридилтолуолсульфонаты (пиридилтозилаты) в этих условиях образуют *p*-толилпиридины, а пиридилкамфоросульфونات – продукты неуставленной структуры.

Впервые показано, что в результате последовательного диазотирования аминопиридинов под действием NaNO_2 в присутствии трифторметансульфокислоты в концентрированном растворе ДМФА и последующем нагревании реакционной массы в условиях микроволнового облучения, получают N,N-диметиламинопиридины с высокими выходами.

Практическая значимость:

Разработан новый однореакторный метод получения N,N-диметиламинопиридинов через последовательное диазотирование аминопиридинов с образованием *in situ* пиридилтрифлатов и замену трифлатной группы на N,N-диметиламиногруппу. Метод носит общий характер и позволяет получить N,N-диметилзамещенные аминопиридины с высокими выходами. Реакция значительно ускоряется в условиях микроволнового облучения.

Разработанный метод позволяет получить 4-N,N-диметиламинопирин (DMAP), важный реагент органического синтеза.

Глава 1 Литературный обзор

1.1. Практическое применение N,N-диметиламинопиридинов

N,N-диметилпроизводные аминопиридинов известны достаточно давно. Они широко используются в тонком органическом синтезе в качестве полупродуктов для получения практически важных соединений сложной молекулярной архитектуры [1,2] (Схема 1,2)

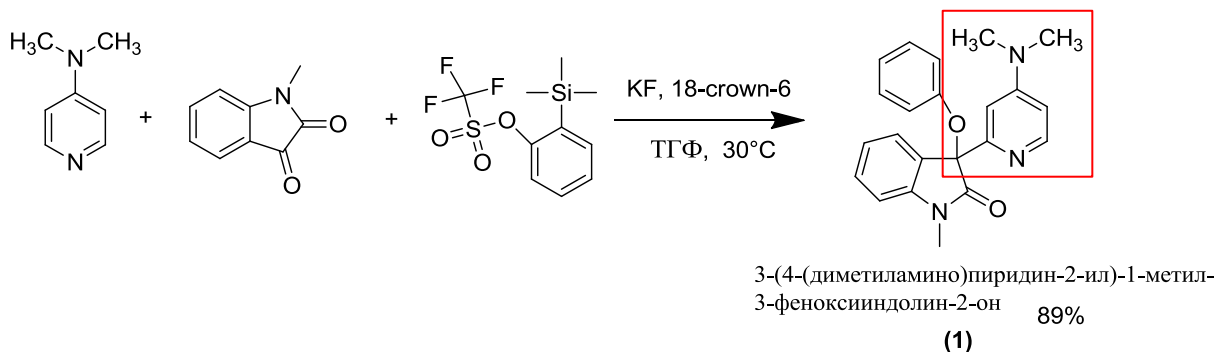


Схема 1

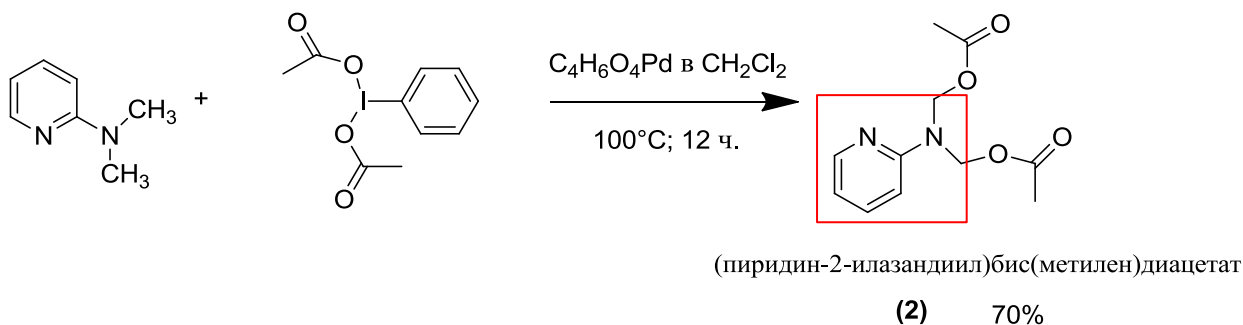
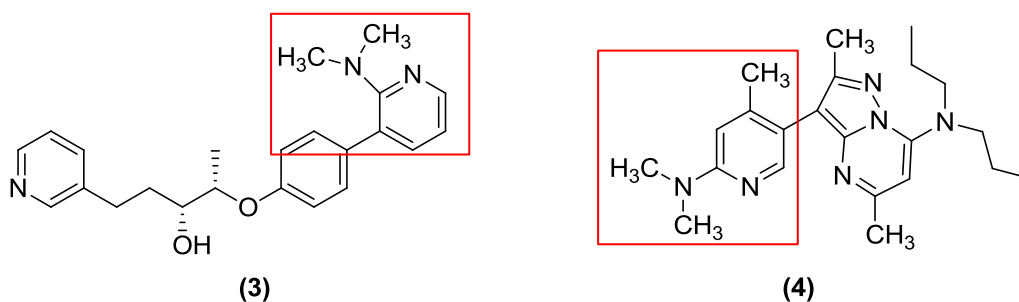


Схема 2

Соединения, содержащие в своем строении различные N,N-диметиламинопиридины обладают биологической активностью, такие соединения используются в медицине для лечения и профилактики аллергических, воспалительных, аутоиммунных, пролиферативных и гиперпролиферативных заболеваний [3].

Так, соединение (3) применяется для лечения астмы и ринита [4]. Соединение (4) с клиническим названием NBI 30775/ R121919 применяется в медицине в качестве функционального антагониста CRF1-рецептора (известного как гормон кортиколиберин, участвующий в реакциях организма на стресс) для лечения стрессовых и депрессивных состояний пациентов, а также для лечения алкогольной зависимости [5,6].



4-Диметиламинопиридин, известный по аббревиатуре ДМАП / DMAP, используется в органическом синтезе в качестве катализатора различных реакций. Так, использование ДМАП при ацилировании пространственно затрудненных спиртов ускоряет реакцию в 10 000 раз [7]. ДМАП действует как эффективный ацилтрансферный агент, так что спирты, устойчивые к ацетилированию уксусным ангидридом и пиридином, хорошо взаимодействуют в его присутствии. С помощью ДМАП происходит получение противовирусного и противогерпетического средства Фамциклоvir (5) (Схема 3) [8].

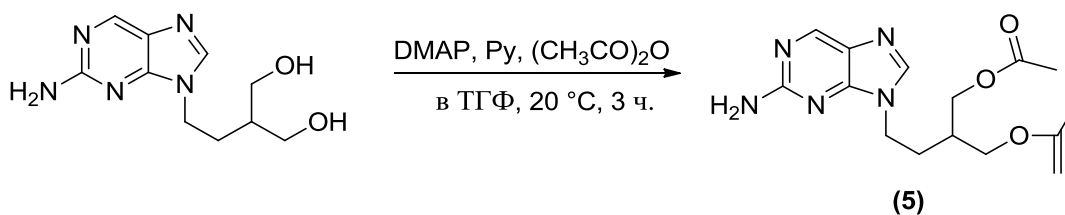
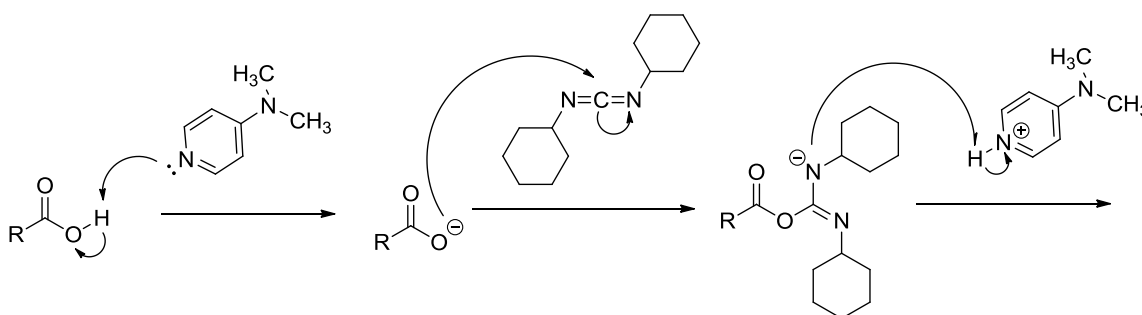


Схема 3

Кроме того, данный катализатор ускоряет конденсацию карбоновых кислот со спиртами в присутствии 1,3-дициклогексилкарбодиимида (ДЦК / DCC) [7]. В ходе реакции (Схема 4) ДМАП отщепляет протон от карбоксильной группы и облегчает атаку карбоксилат-иона на карбодиимид. А далее катализатор выступает в качестве переносчика ацильной группы к молекуле спирта [7].



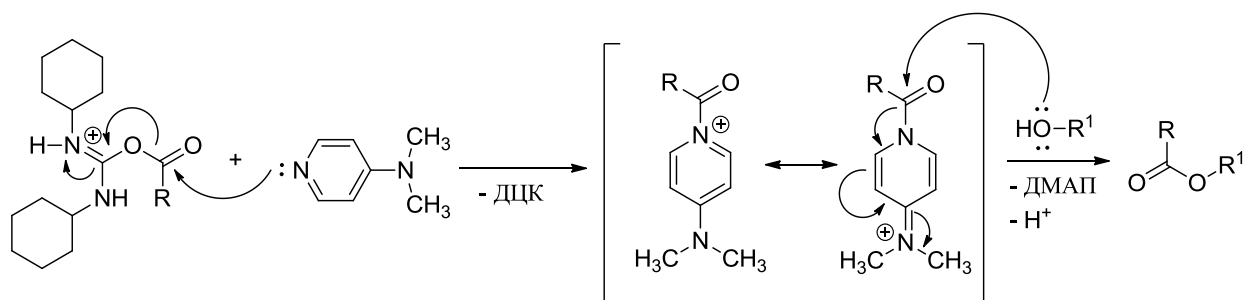


Схема 4

Такая комбинация ДМАП и ДЦК ранее использовалась для синтеза макролактонов [7].

Аналогичным образом проходит ацилирование и аминов в присутствии ДМАП. В присутствии ДМАП ускоряются реакции хемоселективного и стереоселективного гидрирования алкинов к цис-алкенам [9] (Схема 5), а также реакции селективного тритилирования первичной гидроксильной группы в присутствии вторичной, силилирование третичных спиртов, постановка трет-бутилдиметилсилильной группы (TBDMS) и гидрирование [7]

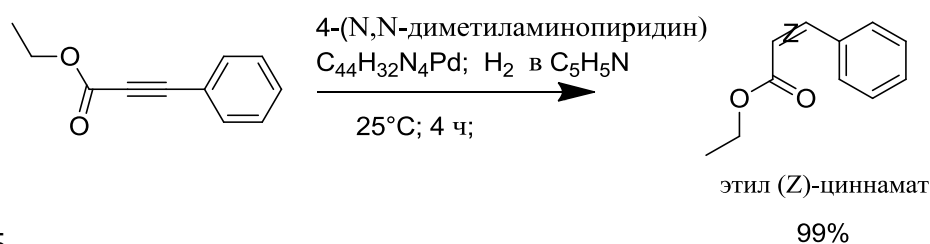


Схема 5

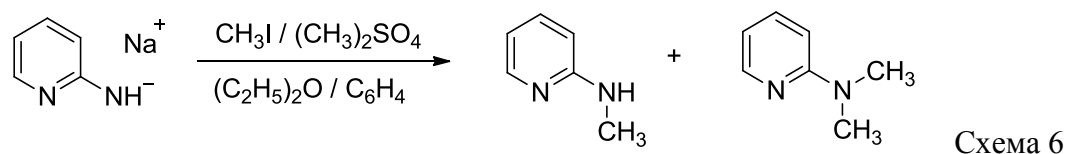
Таким образом, можно констатировать, что N,N-диметиламинопиридины являются важными продуктами тонкого органического синтеза. Все возрастающее значение этих соединений стимулирует разработку новых, удобных и эффективных методов их получения.

1.2. Методы синтеза N,N-диметилпроизводных аминопиридинов

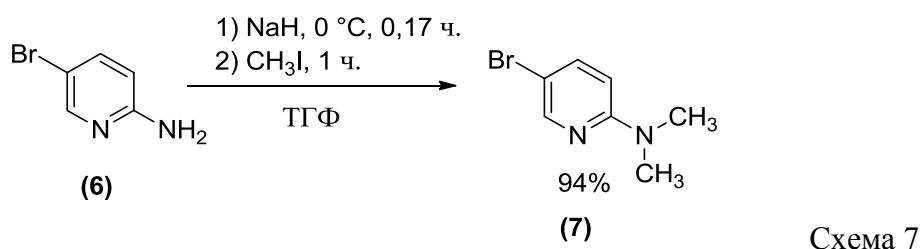
Основными методами получения N,N-диметиламинопиридинов являются: алкилирование аминопиридинов и нуклеофильное ароматическое замещение галогенсодержащих пиридинов.

1.2.1. Алкилирование аминопиридинов

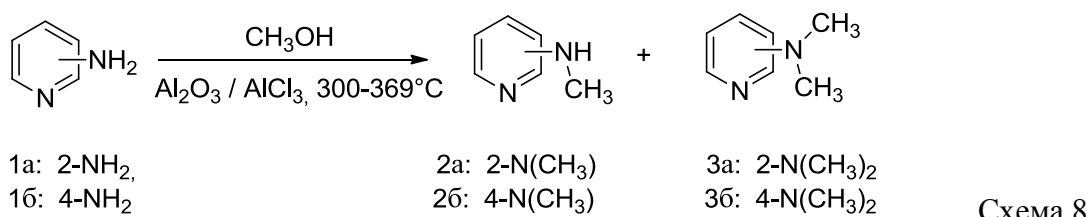
N,N-диметиламинопиридины получают из соответствующих аминопиридинов алкилированием в присутствии сильных оснований. Использование традиционных алкилирующих агентов (иодистый метил, диметилсульфат) приводило к образованию смеси продуктов: моно- и диалкилированных производных [10] (Схема 6).



Наличие брома в 5-ом положении пиридинового цикла соединения **(6)**, повышает нуклеофильность аминогруппы, и в присутствии гидрида натрия алкилирование проходит успешно, с образованием единственного продукта **(7)** с хорошим выходом [11] (Схема 7).



Проведение газофазного алкилирования в метаноле в присутствии окиси алюминия или кислоты Льюиса, также не обеспечивало селективность процесса [12] (Схема 8).



В работе [5] N,N-диметиламинопиридин-2-ил получали в несколько стадий с использованием 37%-ного водного формальдегида, в качестве стандартного алкильного агента, цианоборгидрида натрия и уксусной кислоты в присутствии MeCN. Выход целевого продукта **(8)** составил 55 % (Схема 9).

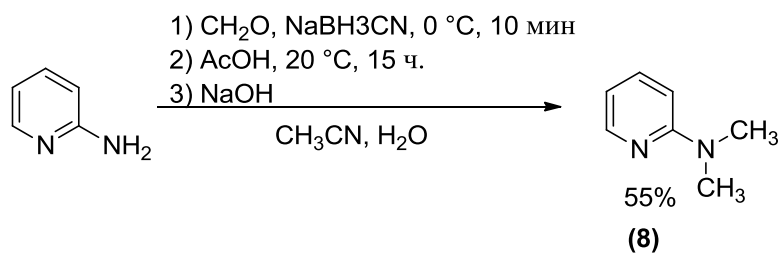


Схема 9

Предложен другой вариант метилирования 2-аминопиридина **(9)** [13] с помощью диметилсульфоксида (ДМСО) в присутствии муравьиной кислоты и триэтиламина в 20 эквимолярном соотношении (на 1 ммоль амина, 20 ммоль муравьиной кислоты и 20 ммоль триэтиламина) при $150\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 12 часов. Выход целевого продукта **(10)** при этом составил 73% (Схема 10).

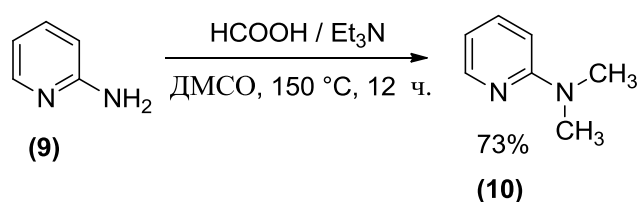


Схема 10

Авторы работы [14] для N,N-алкилирования аминопиридинов применяли трис(пентафторофенил)-боран ($\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$) в качестве катализатора, который обеспечивает формирование эффективной восстановительной связи углерод-азот, вместо нежелательного восстановления муравьиной кислоты. Синтез проводили в безводном бутиловом эфире (2,0 мл) с добавлением 4.0 экв. муравьиной кислоты в присутствии 8.0 экв. фенилсиланового (PhSiH_3) восстанавливающего агента при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 8-15 часов. Выход продукта **(11)** при этом составил 85% (Схема 11).

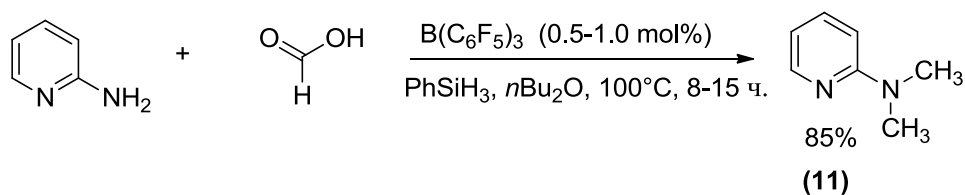


Схема 11

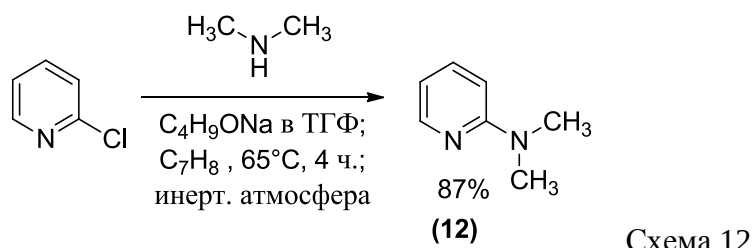
Таким образом, можно резюмировать, что получение N,N-диметиламинопиридинов через алкилирование аминопиридинов носит ограниченный характер. Существующие на сегодняшний день методы не обеспечивают селективность целевых продуктов.

1.2.2. Нуклеофильное ароматическое замещение галогенсодержащих пиридинов

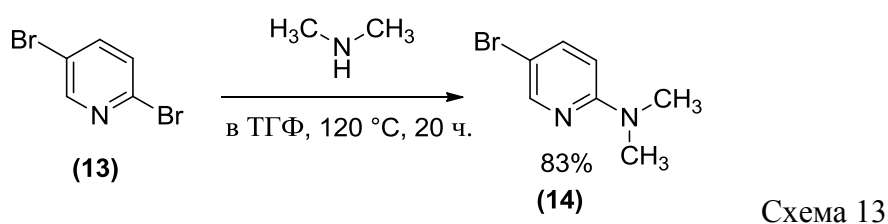
Чаще всего субстратом для получения N,N-диметилпроизводных аминопиридинов являются галогензамещенные пиридины.

Основным методом получения этих важных с практической точки зрения соединений является аминирование хлор- и бромпиридинов диметиламином (Схема 12-14).

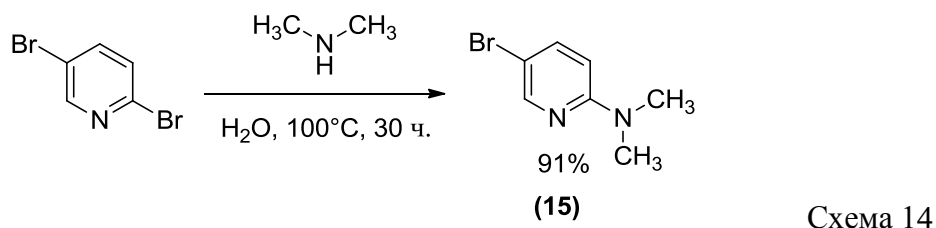
В работе [15] реакцию проводили в инертной атмосфере, в смеси тетрагидрофурана и толуола, с использованием *трет*-бутилата натрия, в качестве катализатора. Выход целевого продукта **(12)** составлял 87% (Схема 12)



Аминирование 2,5-дибромпиридина **(13)** успешно осуществлено в отсутствие катализатора, но в более жестких условиях (120°C) и в течение 20 ч. Выход продукта реакции **(14)** составлял 83% [16] (Схема 13).



Авторам работ [17, 18] удалось получить 5-бром-N,N-диметилпиридин **(15)** почти с количественным выходом при простом кипячении в воде в течение 30 часов (Схема 14).



N,N-диметиламинопиридины получали из соответствующих иод- и бромпроизводных в присутствии иодида меди (I) [19], при этом замещение проходило как по 2-ому и 4-ому положению, так и по 3-ему положению пиридинового цикла (Схема 15, 16).

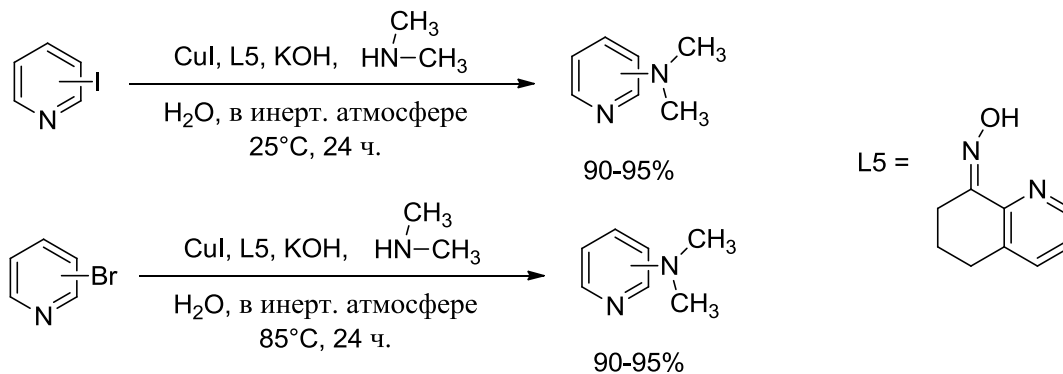


Схема 15,16

В ряде работ [20, 21] в качестве источника N,N-диметильного синтона был использован диметилформамид. Так, было показано, что 2-фторпиридин **(16)** и 3-нитро-2-хлорпиридин **(18)** при нагревании в ДМФА в присутствии КОН с высокими выходами превращаются в соответствующие N,N-диметилпроизводные **(17)** и **(19)**, соответственно [20] (Схема 17,18)

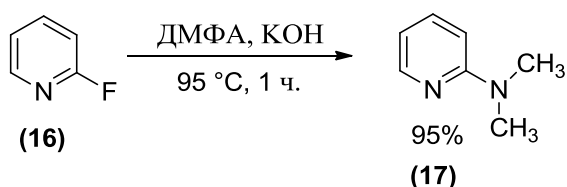


Схема 17

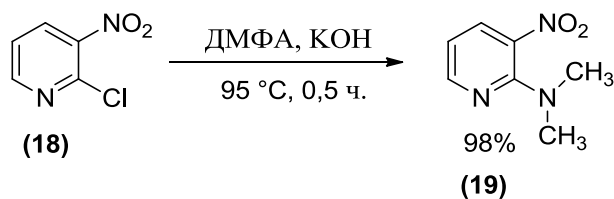


Схема 18

Диметиламинирование 4-хлорпиридина (**20**) диметилформамидом проводили в присутствии карбоната калия в течение 10 ч. При этом выход продукта реакции (**21**) составил 75% [21] (Схема 19).

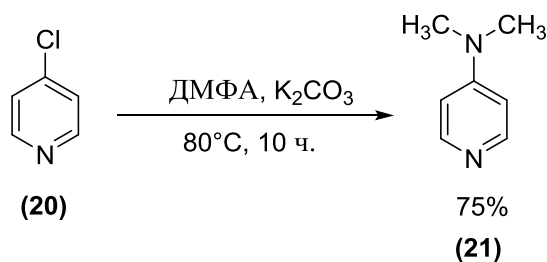
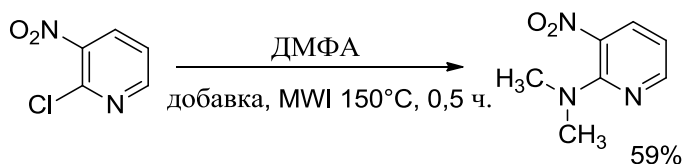


Схема 19

В работе [22] авторами был предложен еще один метод нуклеофильного ароматического замещения широкого спектра гетероароматических галогенидов с помощью диметиламина, получаемого через разложение ДМФА. В колбу загружали соответствующий галогенид, ДМФА и одну из следующих добавок: п-толуолсульфокислоту (PTSA), AcOH, NH_4Cl , K_2CO_3 (водный), водный NH_3 . Синтез N,N-диметиламино - пиридинов и -хинолинов проводили в микроволновом реакторе при температуре 150-240°C, и давлении 25 Бар, что свидетельствует о довольно жестких условиях проведения реакций (Схема 20-22).



Добавки: (PTSA, AcOH, NH_4Cl , K_2CO_3 (вод.), NH_3 (вод.))

Схема 20

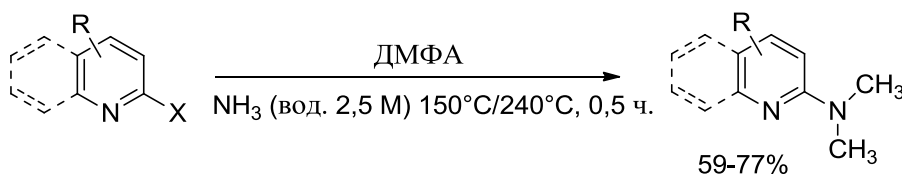
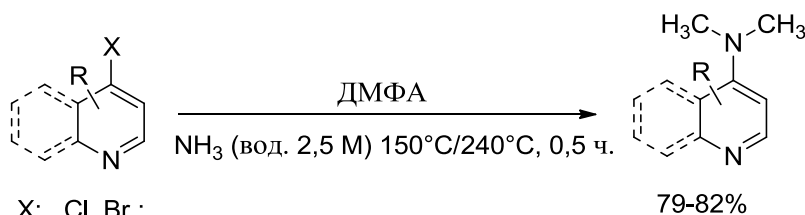


Схема 21



X: Cl, Br ;
R: CH_3 , CN, CO_2Et

Схема 22

Было показано, что хлорпиридины с электроноакцепторными заместителями в 3-ем и 5-ом положениях пиридинового цикла могут превращаться в N,N-диметилпроизводные в ДМФА без добавок, но при высокой температуре [23] (Схема 23). При этом выход 3-нитро-2-диметиламинопиридина (**22**) составил 78% (таблица 1), что намного выше по сравнению с результатами выхода такого же соединения в предыдущей работе [22].



(Z = NO₂, CN или CF₃)

Схема 23

Таблица 1.

№	Продукт	Время реакции / ч	Выход / (%)
22		15.0	78
23		24.0	76
24		30.0	74
25		22.0	73
26		34.0	69

Авторы полагают, что распад ДМФА катализируется самим пиридиновым субстратом согласно схеме 24.

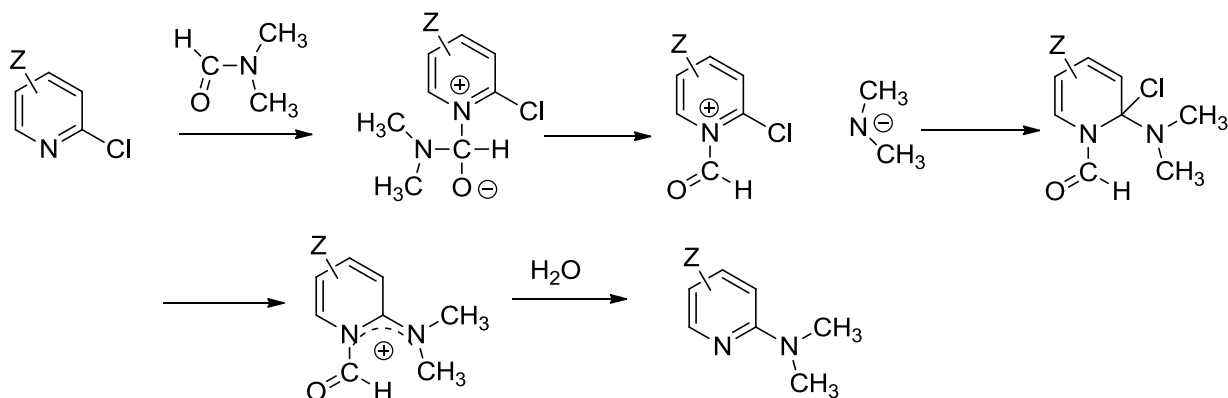


Схема 24

Кроме ДМФА были использованы такие амиды как: N-метилформамид, N-метилацетамид, формамид, которые привели к образованию N-метилированного производного аминопиридина. Применение N,N-диметилацетамида привело к получению целевого N,N-диметилпроизводного аминопиридина. Но наилучшие результаты были получены при проведении реакции в диметилформамиде.

Проведение процесса в условиях микроволнового облучения значительно снижает время реакции [24]. Так, показано, что N,N-диметилпроизводное **(30)** при простом нагревании в ДМФА получается в течение 12 ч. с выходом 20% (Схема 25); в условиях микроволнового облучения – за 15 мин с выходом 61% (Схема 26, Таблица 2). Другим примером, иллюстрирующим эффективность реакции в условиях микроволнового облучения служит синтез 3-карбонитрил-2-N,N-диметиламинопиридина **(27)**, который получается с 96% выходом за 25 мин. (Схема 26, Таблица 2). В отсутствие микроволнового облучения реакция протекает 22 ч., выход продукта **(25)** 73% (Схема 23, Таблица 1).

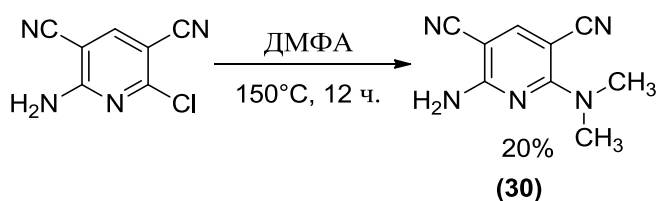


Схема 25

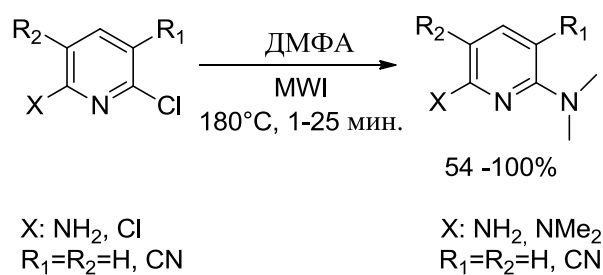
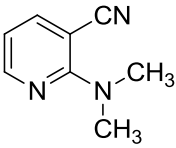
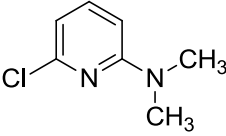
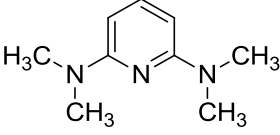
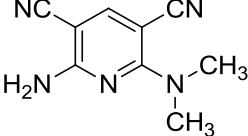
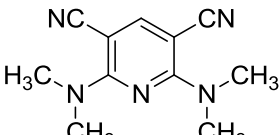


Схема 26

Таблица 2.

№	Продукт	Время реакции / мин	Выход / (%)
27		25	96
28		120	98
29		840 (14 ч)	100
30		15	61
31		1	92

Таким образом, можно констатировать, что основными субстратами для получения N,N-диметилпроизводных аминопиридинов являются галогенпроизводные (в основном хлорпроизводные). При этом привлекательными видятся методы, с использованием ДМФА в качестве источника N,N-диметильной функции. Развитием указанного синтетического подхода было бы использование производных пиридинов с лучшими, чем галогены, уходящими группами, например, трифлатной, тозилатной. Однако таких исследований до настоящего времени не проводилось.

Характеристика использованных веществ

Таблица 3 – Краткая характеристика исходных веществ

Название веществ	Квалификация	Внешний вид	Брутто формула	М, г/моль	ρ , г/см ³	T пл., °C	T кип °C
1	2	3	4	5	6	7	8
4-аминопиридин	Х.ч.	Бел. крист.	C ₅ H ₆ N ₂	94,11	–	158	–
2-аминопиридин	Х.ч.	Бел. крист.	C ₅ H ₆ N ₂	94,11	–	56	–
2-амино-5-бром-пиридин	Х.ч.	Бел. крист.	C ₅ H ₅ N ₂ Br	173,1	–	164	–
2-амино-5-хлор-пиридин	Х.ч.	Бел. крист.	C ₅ H ₅ N ₂ Cl	128,56	–	135-138	–
2-амино-5-нитро-пиридин	Х.ч.	Жел. порошок	C ₅ H ₅ N ₃ O ₂	139,11	–	186-188	–
2-амино-3-карбонитрилпиридин	Х.ч.	Серый порошок	C ₆ H ₅ N ₃	119,12	–	132-136	–
2-амино-3,5-дибромопиридин	Х.ч.	Жел.-сер. порошок	C ₅ H ₄ Br ₂ N ₂	251,91	–	105	–
2-амино-4-метилпиридин	Х.ч.	Бел. крист.	C ₅ H ₅ N ₂ CH ₃	108,14	–	96-99	–
2-амино-6-метилпиридин	Х.ч.	Бел. крист.	C ₅ H ₅ N ₂ CH ₃	108,14	–	131	–
Нитрит натрия	ч.д.а	Бел. крист.	NaNO ₂	68,99	–	271	–
p-Толуолсульфокислота	Х.ч.	Бел. крист.	C ₇ H ₈ O ₃ S	172,2	–	106-107	–
Трифторметансульфокислота	Х.ч.	Бесцв. жидкость	CF ₃ SO ₃ H	150,08	1,7	-40	162
(+/-) Камфоросульфокислота	Х.ч.	Бел. крист.	C ₁₀ H ₁₆ O ₄ S	232,30	–	199-201	–
Диметилформамид	Х.ч.	Бесцв. жидкость со спец. запахом	C ₃ H ₇ NO	73,09	0,94	-61	153
Дихлорметан	Х.ч.	Бесцв жидкость	CH ₂ Cl ₂	85	1,33	-96,7	40
Этилацетат	Х.ч.	Бесцв жидкость.	C ₄ H ₈ O ₂	88	0,90	-84	77

Глава 4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

4.1. Предпроектный анализ

Для качественного научного исследования его необходимо правильно организовать, спланировать и выполнить в определенной последовательности. Экономичное управление основных ресурсов и их рациональное использование является особенно важным направлением современного мира. Коммерциализация конечного продукта, рентабельность и затраты должны быть включены для синтеза органических соединений.

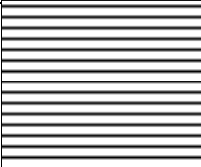
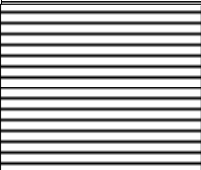
Выполнение научно-исследовательской работы включает не только преодоление и выполнение трудностей в процессе познания новых явлений, но и оценки коммерциализации, ресурсоэффективности, что является трудной задачей.

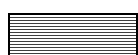
В данной магистерской диссертации представлен синтез N,N – диметиламинопиридинов. Они широко используются в различных областях, что делает этот класс перспективным продуктом на рынке химических реагентов.

4.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования

В настоящее время большой синтетический интерес уделяется N,N-диметилзамещенным аминопиридинам в связи с возможностью применения их в различных областях. Они являются важными соединениями для синтеза биологически активных веществ [1,2] и лекарственных средств в фармацевтической области [3-5]. А также применяются в качестве катализатора реакций в тонком органическом синтезе [7].

Потенциальными потребителями N,N – диметиламинопиридинов могут быть предприятия химической и фармацевтической промышленности, занимающиеся производством субстратов, биологически активных веществ и лекарственных средств. А также научно-исследовательские лаборатории.

	В качестве катализатора (DMAP) $\text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)-$  В качестве полупродуктов и структурных фрагментов для биологически активных веществ	
Научно-исследовательские лаборатории		
Предприятия химической и фармацевтической отраслей		



– Синтез



– Использование

Рисунок 1 – Карта сегментирования рынка услуг

Как видно из рисунка 1, что N,N-диметиламинопиридины находятся на стадии исследования, постепенного внедрения и применения в химической и фармацевтической областях.

4.1.2. Диаграмма Исикавы

Диаграмма Исикавы — это способ графически изображать исследования и определения, с помощью которых можно выражать взаимосвязей между факторами и последствиями какого-нибудь проекта, ситуации, проблемы. С помощью данной диаграммы были рассмотрены все факторы данной работы (рисунок 2).

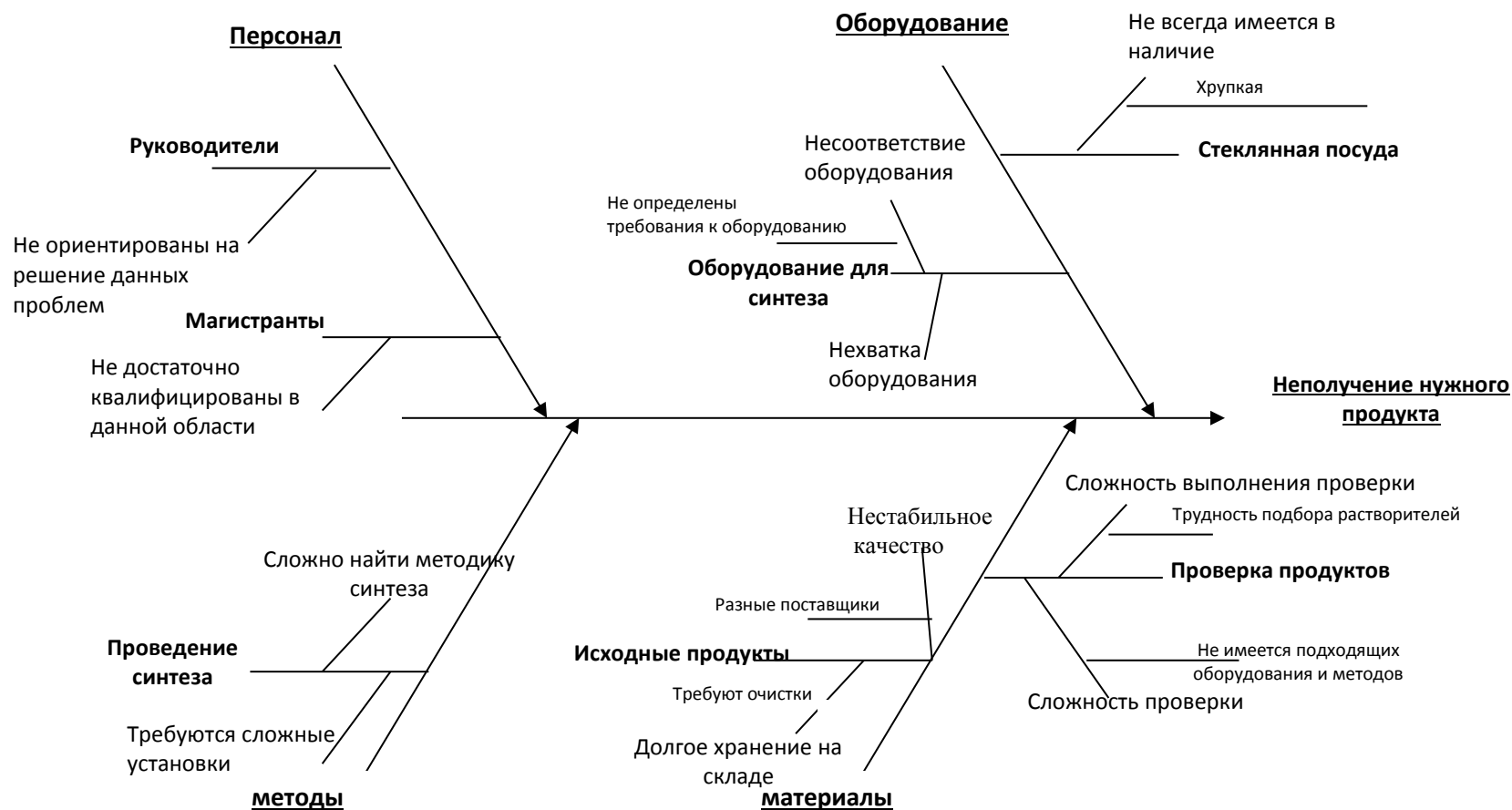


Рисунок 2 – Причинно-следственная диаграмма Исикавы для получения N,N-диметиламинопиридинов

4.1.3. Оценка готовности проекта к коммерциализации

Степень готовности научного проекта к коммерциализации можно оценить с помощью нескольких критериев. Для оценивания есть специальный бланк оценки, представленный в таблице 6.

Таблица 6 – Бланк оценки степени готовности научного 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	3	4
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	5	5
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	4	4
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	5	4
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	2	3
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	3	3
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	1	2
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	2	3
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	5	5
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	2	2
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	3	2
13.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	5	4
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	4	3
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	5	4
	ИТОГО БАЛЛОВ	53	52

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) равна

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i$$

Значение $B_{\text{сум}}$ получилось 53 и 52, это свидетельствует о том, что перспективность разработки, с точки зрения инвестирования, является выше средней. Данная разработка перспективная и практически готова к коммерциализации. Необходимо ещё дополнительно проработать стратегию внедрения данной технологии на широкий рынок.

4.1.4. Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

Коммерциализация данного продукта осуществляется путем: торговлей патентными лицензиями, то есть, продажа разработок исследования третьим лицам - лицензиатом, а также с организациями совместных предприятий, работающих по схеме «российское производство – зарубежное распространение».

Использование торговлю патентными лицензиями, приведет нас к сотрудничеству с зарубежными странами, что повысит эффективность исследования, будет, происходить технологический и научно-технический обмен, обмен опытом работы. При технологическом обмене происходит экономическое развитие страны и происходит развитие международных экономических отношений.

При совместном предприятии будет происходить привлечение в страну передовых технологий, управленческого опыта, дополнительные и материальные и финансовые ресурсы, привлекают иностранный капитал в отечественную экономику расширение экспортной базы, сокращение импорта, расширение рынков сбыта.

4.2. Инициация проекта

Для определения нового проекта или новой фазы существующего выполняется группа процессов инициации. Инициация проекта определяет изначальные цели проекта или содержание работы. Также, в данном разделе определяются изначальные экономические – финансовые затраты. По данной работе также надо определить внутренние и внешние заинтересованные стороны данной научной работы, которые влияют на общий результат научного проекта. Для этого проекта тоже имеются заинтересованные стороны (Таблица 7). Ниже указаны, изначальные цели и результат проекта (Таблица 8), рабочая группа данного проекта (Таблица 9) приведены ниже.

- 1. Цели и результат проекта.** В данном разделе приведена информация о заинтересованных сторонах проекта, иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Таблица 7 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Научный руководитель	Разработка удобной методики получения N,N-диметиламино-пиридинов
Магистрант	

Таблица 8 – Цели и результат проекта

Цели проекта:	Разработка нового метода синтеза N,N-диметилзамещенных аминопиридинов через последовательное диазотирование – нуклеофильное замещение.
Ожидаемые результаты проекта:	Новая методика получения N,N-диметиламино-пиридинов из соответствующих аминопиридинов.
Критерии приемки результата проекта:	Воспроизводимость методики, ЯМР-спектры, ГХ-МС спектры, температуры плавления.

Требования к результату проекта:	к	Требование:
		Разработанная методика должна быть нацелена на широкий спектр превращений соответствующих исходных аминопиридинов.
		Высокие выходы целевых N,N-диметилзамещенных аминопиридинов по предлагаемой методике.

2. Организационная структура проекта. В данном этапе инициации проекта приведена вся рабочая группа данного проекта, определена роль каждого участника в данном проекте, а также прописаны функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в проекте.

Таблица 9 – Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, место работы, должность	Функции в проекте	Основные обязанности
1.	Краснокутская Е.А., профессор НОЦ Н.М. Кижнера	Руководитель проекта	Осуществляет детальное планирование проекта; Информацию для создания и актуализации планов работ; контролирует сроки выполнения научных работ по проекту.
2.	Потапова М.И., магистрант	Исполнитель проекта	Выполняет научный проект.
3.	Криницына З.В., доцент	Консультант раздела «Финансовый менеджмент, ресурсо-эффективность и ресурсосбережение»	Оказание методической помощи при работе над разделом «Финансовый менеджмент, ресурсо-эффективность и ресурсосбережение» в магистерской диссертации.
4.	Ахмеджанов Р.Р., профессор	Консультант раздела «Социальная ответственность»	Оказание методической помощи при работе над разделом «Социальная ответственность»
5.	Кобзева Н.А., доцент	Консультант – лингвист	Оказание методической помощи при работе над переводом одной из глав магистерской диссертации на иностранный язык

3. Ограничения и допущения проекта. Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а также «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованы в рамках данного проекта.

Таблица 10 – Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/ допущения
3.1. Бюджет проекта	-
3.1.1. Источник финансирования	-
3.2. Сроки проекта:	25.09.2017 – 01.06.2018
3.2.1. Дата утверждения плана управления проектом	22.09.2017
3.2.2. Дата завершения проекта	02.06.2018
3.3. Прочие ограничения и допущения*	Не имеются

Таким образом, мы определили в рамках инициации проекта изначальные цели и финансовые ресурсы, заинтересованные стороны проекта, действия которых направлены на достижение общего результата. Также провели анализ всех ограничительных факторов проекта.

4.3. Планирование управления научно – техническим проектом.

4.3.1. Иерархическая структура работ проекта

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. Планирование научного проекта состоит из процессов определения цели работы, разработка последовательности действий и общего содержания работы требуемых для достижения определенных целей.



Рис. 3 - Иерархическая структура работ по проекту

4.3.2. Контрольные события проекта

Таблица 11 – Контрольные события проекта

№ п/п	Контрольное событие	Дата	Результат
1.	Изучение литературных источников	25.09.2017 – 01.12.2017	Литературный обзор
2.	Работа над магистерской диссертацией	04.12.2017 – 30.04.2018	Разработка нового метода синтеза N,N-диметиламинопиридинов. Нарботка широкого ряда N,N-диметилзамещенных аминопиридинов.
3.		01.05.2018 – 02.06.2018	Готовая магистерская диссертация

4.3.3. План проекта

Для планирования научного проекта необходимо построить календарный план проекта.

Таблица 12 – Календарный план данного проекта

Код работы	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников (ФИО ответственных исполнителей)
1.	Литературный обзор	50	25.09.2017	01.12.2017	Потапова М.И.
2.	Разработка метода синтеза N,N-диметил-аминопиридинов	10	04.12.2017	15.12.2017	Потапова М.И., Краснокутская Е.А.
3.	Проведение синтеза по разработанной методике	48	18.12.2017	21.02.2018	Потапова М.И.
4.	Наработка широкого ряда N,N-диметил-замещенных аминопиридинов	32	26.02.2018	10.04.2018	Потапова М.И.
5.	Исследование свойств продуктов	9	11.04.2018	23.04.2018	Потапова М.И.
6.	Анализ полученных результатов	5	24.04.2018	30.04.2018	Потапова М.И., Краснокутская Е.А.
7.	Составление отчета	25	04.05.2018	02.06.2018	Потапова М.И., Краснокутская Е.А.
8.	Защита работы	1	14.06.2018	14.06.2018	Потапова М.И.
Итого:		180			

Графический календарный план научного проекта используется для отображения плана проведения работы по данной теме.

Таблица 13 - Календарный план-график проведения НИОКР по теме: Новый метод синтеза N,N-диметиламинопиридинов

Код работы	Вид работ	Исполнители	Т _к , кал, дн.	Продолжительность выполнения работ																											
				сентябрь		октябрь			ноябрь			декабрь			январь			февраль			март			апрель			май			июнь	
				2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2
1.	Литературный обзор	Инженер (магистрант)	50																												
2.	Разработка метода синтеза N,N-диметил-аминопиридинов	Руководитель	10																												
		Инженер (магистрант)																													
3.	Проведение синтеза по разработанной методике	Инженер (магистрант)	48																												
4.	Наработка широкого ряда N,N-диметил-замещенных аминопиридинов	Инженер (магистрант)	32																												
5.	Исследование свойств продуктов	Инженер (магистрант)	9																												
6.	Анализ полученных результатов	Руководитель	5																												
		Инженер (магистрант)																													
7.	Составление отчета	Руководитель	25																												
		Инженер (магистрант)																													
8.	Защита работы	Инженер (магистрант)	1																												
	Итого:		180																												



– руководитель



– инженер

4.3.4. Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения.

Сырье, материалы, покупные изделия (за вычетом отходов)

В этом разделе включаются затраты на сырьевые материалы, комплектующих полуфабрикатов и изделий, необходимых для выполнения работы. Потребность сырьевых материалов определяется по количеству их расхода.

Таблица 14 – Материальные затраты

Наименование	Марка, размер	Кол-во (Тара)	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
2-аминопиридин	Aldrich, х.ч	25 г	2720,87	2720,87
4-аминопиридин	Aldrich, х.ч	25 г	4016,96	4016,96
2-амино-5-бромпиридин	Aldrich, х.ч	25 г	9853,96	9853,96
2-амино-5-хлорпиридин	Aldrich, х.ч	25 г	3879,08	3879,08
2-амино-5-нитропиридин	Aldrich, х.ч	5 г	4513,34	4513,34
2-амино-4-метилпиридин	Aldrich, х.ч	100 г	3621,7	3621,7
2-амино-6-метилпиридин	Aldrich, х.ч	100 г	2564,6	2564,6
2-амино-3,5-дибромпиридин	Aldrich, х.ч	5 г	2371,56	2371,56
2-амино-3-пиридинкарбонитрил	Aldrich, х.ч	5 г	12795,45	12795,45
Нитрит натрия	Вектон, х.ч	1 кг	174,45	174,45
Трифторметансульфокислота	Aldrich, х.ч	100 г	15360,05	15360,05
p-Толуолсульфокислота	Aldrich, х.ч	100 г	2913,91	2913,91
Метилен хлористый	Вектон, х.ч	1 л	291	291
Этилацетат	Вектон, х.ч	1 л	216,70	216,70
Сернокислый натрий (безв.)	Вектон, х.ч	1 кг	102,22	102,22
Силикагель	Вектон, х.ч	1 кг	477,01	477,01
Всего за материалы				65872,86
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%)				1976,18
Итого по статье C_m				67849

Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

В данную статью включаются все затраты, связанные с приобретением специального оборудования. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам. Стоимость оборудования имеющегося в научно-технической организации, учитываем в калькуляции в виде амортизационных отчислений.

Таблица 15 – Расчет бюджета затрат на приобретение спецоборудования (инструментов) для научных работ

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц	Цена единицы, руб.	Общая стоимость оборудования, руб.
1.	Шпатель	2	74	148
2.	Воронка стеклянная	5	20	100
3.	Пластика для тонкослойной хроматографии	1	2565	2565
4.	Цилиндр	3	120	360
5.	Штатив	1	1800	1800
6.	Колба круглодонная	10	97	970
7.	Стакан	6	91	546
8.	Колба плоскодонная	3	65	195
9.	Палочки стеклянные	3	13	39
10.	Фильтр обеззоленный	2	33	66
11.	Колба бунзена	1	1168	1168
12.	Фильтр Шотта	1	819	819
13.	Флакон пеницилиновый	60	1,5	90
14.	Термометр	1	200	200
15.	Термометр на шлифе	1	250	250
15.	Прямой холодильник	1	390	390
16.	Обратный холодильник	1	430	430
Итого				10136

Расчет амортизационных отчислений:

Затраты определяются в виде амортизации по формуле:

$$E_{am} = \frac{\sum K_{оби} * H_{ами} * T_{оби}}{365 * 100}$$

где $K_{оби}$ —стоимость ед. прибора или оборудования, руб.;

$H_{ами}$ -норма амортизации прибора или оборудования, %;

$T_{оби}$ —время использования оборудования, дни.

Таблица 16 – Расчет бюджета затрат на приобретение спецоборудования для научных работ

№	Наименование оборудования	Цена единицы оборудования, $K_{оби}$, руб	Время использования, $T_{оби}$, дни	Норма амортизации, $H_{ами}$, %	Мощность прибора, N_i , Вт	Сумма амортизационных отчислений, $E_{ам}$, руб.	Сумма затрат на электроэнергию, $E_{э}$, руб
1	ГХ/МС Agilent 5975C	4700000	5	11	2,45	7082,2	110,25
2	УФ лампы EN-280L (8 Вт)	23500	20	11	0,008	141,6	0,72
3	Электроплитка с магнитной мешалкой HP-20D-Unit	18500	90	10,4	0,6	474,4	486
4	Электронные весы E-200	25200	10	8,8	0,03	60,8	1,35
5	Весы аналитические HTR-120CEShinko	40120	1	8,8	0,03	9,67	0,27

6	Аквадист илятор ДЭ-4-2М	19467	30	10	0,003	160	0,405
7	Испарите ль ротацион ный типа RV- 06ML1- ВІКА	149250	5	11	60	224,9	1350
8	Итого	4976037				8153,57	1948,995

Основная заработная плата

В данном заголовке включены основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, которые участвуют в выполнении работы по магистерской теме. Расходы по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы оплаты труда.

Месячный должностной оклад работника

$$Z_m = Z_b \cdot K_p$$

где Z_b – базовый оклад, руб.;

K_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

1) Базовый оклад Z_b такого руководителя, как д.х.н. доцент, составляет 31000р.

Рассчитываем месячный должностной оклад руководителя:

$$Z_m = 31000 \cdot 1,3 = 40300 \text{ руб.}$$

Среднедневная ЗП руководителя:

$$Z_{\text{дн.}} = 40300 \cdot 10,4 / 251 = 1669,8 \text{ руб.}$$

2) Базовый оклад Z_b магистранта, составляет 1750 руб.

Рассчитываем месячный должностной оклад инженера (магистранта):

$$Z_m = 1750 \cdot 1,3 = 2275 \text{ руб.}$$

Среднедневная ЗП инженера (магистранта):

$$Z_{\text{дн.}} = 2275 \cdot 10,4 / 188 = 125,9 \text{ руб.}$$

Таблица 17 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Магистрант
Календарное число дней	295	295
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	52	52
- праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени	48	48
- отпуск	0	0
- невыходы по болезни		
Действительный годовой фонд рабочего времени	181	181
Действительное рабочее время реализуемого проекта	180	180

Таблица 18 – Расчет основной заработной платы

№ п/п	Наименование этапов	Исполнители по категориям	Трудо-емкость, чел.-дни	Заработная плата приходящаяся на один чел.-дн., тыс.руб.	Всего заработная плата по тарифу (окладам), тыс.руб.
1.	Разработка метода синтеза N,N – диметил-аминопиридинов	Краснокутская Е.А.	10	1,6698	66,792
2.	Анализ полученных результатов	Краснокутская Е.А.	5		
3.	Составление отчета	Краснокутская Е.А.	25		
4.	Литературный обзор	Потапова М.И.	50	0,1259	22,662
5.	Разработка метода синтеза N,N – диметил-аминопиридинов	Потапова М.И.	10		
6.	Проведение синтеза по разработанной методике	Потапова М.И.	48		
7.	Наработка широкого ряда	Потапова М.И.	32		

	N,N-диметил-аминопиридинов				
8.	Исследование свойств продуктов	Потапова М.И.	9		
9.	Анализ полученных результатов	Потапова М.И.	5		
10.	Составление отчета	Потапова М.И.	25		
11.	Защита работы	Потапова М.И.	1		
Итого:					89,454

Таблица 19 - 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	31000	0	0	1,3	40300	1669,8	40	66792
Инженер (магистрант)	1750	0	0	1,3	2275	125,9	180	22662
Итого:								89454

Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала рассчитывается исходя из 10-15% от основной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнение темы:

$$З_{\text{доп.}} = k_{\text{доп.}} * З_{\text{осн.}}$$

где З_{доп} – дополнительная заработная плата, руб.;

k_{доп} – коэффициент дополнительной зарплаты;

З_{осн} – основная заработная плата, руб.

Таблица 20 – Дополнительная заработная плата

Зарплата	Руководитель	Инженер (магистрант)
Основная зарплата	66792	22662
Дополнительная зарплата	8015	2719,4
Итого по статье С _{зп}	74807	25381,4

Контрагентные расходы в данном научно-исследовательском проекте составляют 3100 руб. на проведение спектроскопического анализа ЯМР ^{13}C и ^1H .

Накладные расходы

В эту статью включаются затраты на управление и хозяйственное обслуживание, которые могут быть отнесены непосредственно на конкретную тему.

А) Расход электроэнергии в час для магнитной мешалки составляет 1,3 кВт/ч.
Длительность использования: 105 дней по 5 часов в среднем

$$E = 105 * 5 * 1,3 = 682,5 \text{ кВт.}$$

Б) Расход электроэнергии для персонального компьютера равен 0,16 кВт/ч.
Длительность использования: 4 месяца (компьютер работал в среднем 22 дня в месяц по 6 часов).

$$E = 4 \text{ мес} * 22 \text{ дня} * 6 \text{ часов} * 0,16 = 84,48 \text{ кВт.}$$

В) Освещение (4 лампы по 100 Вт)

$$7 \text{ месяцев} * 22 \text{ дня} * 8 \text{ часов}$$

$$E = (7 * 22 * 8) * 0,4 = 492,8 \text{ кВт.}$$

Общая сумма затрат на электроэнергию составляет, согласно действующему тарифу (5,10 руб. за 1 кВт/ч):

$$C_{\text{эл}} = (682,5 + 84,48 + 492,8) * 5,10 = 6424,88 \text{ руб.}$$

Г) Затраты на водоснабжение

Тариф на водоснабжение – 34,14 р на м^3 . Примерный расход воды за время исследований составляет – 30 м^3 .

Затраты на водоснабжение за весь период исследования составляет – 1024,2 руб. Вода использовалась для конденсации паров жидкостей при перегонке или нагревании (кипячении). Так же вода использовалась для мытья химической посуды.

Итого расходы: $C_1 = C_{\text{в}} + C_{\text{эл}} = 1024,2 + 6424,88 = 7449,08 \text{ руб.}$

Отчисления на социальные нужды

Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды.

$$C_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} * (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}})$$

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

Отчисления на социальные нужды составляет 27,1%.

$$C_{\text{внеб}} = 0,271 \times (94874 + 11384,9) = 28796,16 \text{ руб.}$$

Таблица 21 – Бюджет научного исследования

Наименование статьи	Сумма, руб.	Примечание
1. Материальные затраты НИ	67849	табл. 14
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	18289,57	табл. 15-16
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	89454	табл. 19
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	10734,4	табл. 20
5. Отчисления во внебюджетные фонды	28796,16	–
6. Затраты на научные и производственные командировки	–	–
7. Контрагентские расходы	3100	–
8. Накладные расходы	7449,08	–
9. Бюджет затрат НИ	225672,21	

Таким образом, сделав указанные расчеты, можно сделать следующий вывод, что данный исследовательский проект эффективен. Экономические затраты по расчетам считаются приемлемыми. Сроки реализации данного проекта полностью совпадают.

4.3.5. Реестр рисков проекта

На пути реализации проекта могут возникнуть разного рода риски, представляющие опасность того, что поставленные цели проекта могут быть не достигнуты полностью или частично. Полностью избежать риска практически невозможно, но снизить их угрозу можно, уменьшая действие неблагоприятных факторов. Возможные риски представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Возможные риски проекта

№	Риск	Вероятность наступления (1-5)	Влияние риска (1-5)	Уровень риска*	Способы смягчения риска
1.	Низкий выход целевого продукта	4	5	высокий	Точное следование методике синтеза
2.	Образование побочных продуктов	3	5	высокий	Точное следование методике синтеза

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

4.4.1. Оценка сравнительной эффективности исследования

Детальный анализ конкурирующих разработок, существующих на рынке, необходимо проводить систематически, поскольку рынки пребывают в постоянном движении. Такой анализ помогает вносить коррективы в научное исследование, чтобы успешнее противостоять своим соперникам. Важно реалистично оценить сильные и слабые стороны разработок конкурентов.

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования.

Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

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

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}},$$

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

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

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

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

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

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a \qquad I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p$$

где I_m – интегральный показатель ресурсоэффективности для варианта исполнения разработки;

a_i – весовой коэффициент i-го варианта исполнения разработки;

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

n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности (I^P_m) приведен в форме таблицы ниже.

Таблица 23 – Сравнительная оценка характеристик конкурентных вариантов исполнения проекта.

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		B_Φ	B_{K1}	B_{K2}	K_Φ	K_{K1}	K_{K2}
1	2	3	4	5	6	7	8
Химические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Доступность исходных продуктов	0,1	5	5	3	0,5	0,5	0,3
2. Простота методики	0,07	4	3	5	0,28	0,21	0,35
3. Выход продукта реакции	0,05	5	2	4	0,25	0,1	0,2
4. Условия реакции	0,08	5	3	5	0,4	0,24	0,4
5. Время реакции	0,1	5	3	2	0,5	0,3	0,2
6. Селективность процесса	0,02	5	3	5	0,1	0,06	0,1
7. Чистота полученного продукта	0,03	5	3	5	0,15	0,09	0,15
Технические критерии ресурсоэффективности							
8. Экологичность	0,1	4	2	4	0,4	0,2	0,4
9. Удобство в эксплуатации	0,05	4	3	5	0,2	0,15	0,25
10. Безопасность	0,1	5	3	5	0,5	0,3	0,5
11. Надежность	0,05	5	4	5	0,25	0,2	0,25
Экономические критерии ресурсоэффективности							
12. Конкурентоспособность продукта	0,1	5	4	4	0,5	0,4	0,4
13. Цена исходных субстратов	0,1	5	5	3	0,5	0,5	0,3
14. Уровень проникновения на рынок	0,05	4	3	4	0,2	0,15	0,2
Итого (I^P_m):	1				4,73	3,4	4,0

K_Φ (текущий проект) – (диазотирование-нуклеофильное замещение)

K_{K1} (конкурент 1) – (алкилирование аминопиридинов)

K_{K2} (конкурент 2) – (нуклеофильное замещение хлорпиридинов).

Интегральный показатель эффективности разработки ($I_{финр}^p$) и аналога ($I_{финр}^a$) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{финр}^p = \frac{I_m^p}{I_\phi^p}, \quad I_{финр}^a = \frac{I_m^a}{I_\phi^a} \dots$$

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и аналогов позволит определить сравнительную эффективность проекта и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных

Сравнительная эффективность проекта:

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{финр}^p}{I_{финр}^a}$$

где $\mathcal{E}_{cp}$ – сравнительная эффективность проекта; $I_{мэ}^p$ – интегральный показатель разработки; $I_{мэ}^a$ – интегральный технико-экономический показатель аналога.

Таблица 24 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
1.	Интегральный финансовый показатель разработки (I_ϕ^p)	1,00	0,99	0,99
2.	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки (I_m^p)	4,73	3,4	4,0
3.	Интегральный показатель эффективности ($I_{финр}^p$)	4,73	3,4	4,0
4.	Сравнительная эффективность вариантов исполнения ($\mathcal{E}_{cp}$)	1	1,39	1,15

Таким образом, сравнение значений интегральных показателей эффективности показывает, что данный научно-исследовательский проект является ресурсоэффективным. Разрабатываемая нами методика удобна в эксплуатации, более конкурентоспособна, чем разработки конкурентов. Оценка готовности проекта к коммерциализации дает возможность охарактеризовать данную работу как *перспективную*. Экономические затраты по расчетам считаются приемлемыми.

Список публикаций

1. Потапова М.И., Касанова А.Ж. Синтез N,N-диметилпроизводных аминопиридинов из пиридилтрифлатов в диметилформамиде // Материалы XVI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 115-летию со дня рождения профессора Л.П. Кулёва «Химия и химическая технология в XXI веке», 25-29 мая 2015 г. Томск
2. Потапова М. И. Синтез N,N-диметилпроизводных аминопиридинов // Материалы XIX Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва «Химия и химическая технология в XXI веке», 21-24 мая 2018 г. Томск
3. Потапова М. И. Новый метод синтеза N,N-диметиламинопиридинов // II Международный симпозиум «Перспективные исследования в области химии и биомедицины» "ПХОХБ-2018", 4-8 июня 2018 г на базе ТПУ.