

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность) 18.03.01 Химическая технология
 Отделение школы (НОЦ) Отделение химической инженерии

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Исследование реакций оксо-производных бетулина с азотсодержащими реагентами

УДК 547.597:542.943-92

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д5Б	Лычковский Леонид Алексеевич		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Чернова А.П.	к.х.н		

Консультант ВКР

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

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Рыжакина Т.Г.	к.э.н		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Винокурова Г.Ф.	к.т.н		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Михеева Е.В.	к.х.н.		

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

Инженерная школа природных ресурсов
Направление подготовки: Химическая технология 18.03.01
Отделение химической инженерии

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП
_____ Михеева .Е.В.
(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

**ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

бакалаврской работы

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

Студенту:

Группа	ФИО
2Д5Б	Лычковскому Леониду Алексеевичу

Тема работы:

Исследование реакций оксо-производных бетулина с азотсодержащими реагентами	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№ 3624/с от 08.05.2019

Срок сдачи студентом выполненной работы:	01.06.2019
------------------------------------------	------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	Объекты исследования: бетулин, бетулоновый альдегид. Реагенты для окисления бетулина: $K_2Cr_2O_7$, H_2SO_4 , Al_2O_3 ; ДМСО, I_2 . Азотсодержащий реагент для исследования химических свойств бетулонового альдегида: 4-аминоантиприн
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	Осуществление окислительных превращения бетулина, исследование реакции полученного в результате данных превращений оксо-производного бетулина с азотсодержащим реагентом
Перечень графического материала	Графическое представление полученных результатов.
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Рыжакина Т.Г.

Социальная ответственность	Винокурова Г.Ф.
----------------------------	-----------------

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	18.09.2018
------------------------------------------------------------------------------------------	------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Чернова А.П.	Кандидат химических наук		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д5Б	Лычковский Леонид Алексеевич		

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

Инженерная школа природных ресурсов

Направление подготовки: Химическая технология 18.03.01

Уровень образования бакалавриат

Отделение химической инженерии

Период выполнения _____ (осенний / весенний семестр 2018/2019 учебного года)

Форма представления работы:

Бакалаврская работа

(бакалаврская работа, дипломный проект/работа, магистерская диссертация)

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	01.06.2019 г.
------------------------------------------	---------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
21.04.2019г.	<i>Литературный обзор по теме</i>	20
14.05.2019г.	<i>Методики эксперимента</i>	30
20.05.2019г.	<i>Обсуждение результатов</i>	50

Составил преподаватель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Чернова А.П.	Кандидат химических наук		

Согласовано:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Михеева Е.В.	Кандидат химических наук		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСООБЪЕКТИВНОСТЬ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа 2Д5Б	ФИО Лычковскому Леониду Алексеевичу
-----------------------	-----------------------------------------------

Школа	ИШПР	Отделение	Химической инженерии
Уровень образования	Бакалавр	Направление/специальность	Химическая технология

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

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

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<i>1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения</i>	<i>Проведение анализа конкурентных решений. Определение целевого рынка, выполнение SWOT-анализа проекта</i>
<i>2. Определение возможных альтернатив проведения научных исследований</i>	<i>Определение целей и ожиданий, требований проекта. Определение заинтересованных сторон и их ожиданий.</i>
<i>3. Планирование процесса управления НИИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок</i>	<i>Составление календарного плана проекта. Определение бюджета НИИ</i>
<i>4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности</i>	<i>Проведение оценки экономической эффективности исследования модификации бетулина и его производных с использованием N-содержащих реагентов</i>

Перечень графического материала:

<ol style="list-style-type: none"> <i>1. Оценка конкурентоспособности технических решений</i> <i>2. Матрица SWOT</i> <i>3. График проведения НИИ</i> <i>4. Определение бюджета НИИ</i> <i>5. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НИИ</i> 	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Рыжакина Татьяна Гавриловна	к.э.н		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д5Б	Лычковский Леонид Алексеевич		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа	ФИО
2Д5Б	Лычковскому Леониду Алексеевичу

Школа	Инженерная школа природных ресурсов	Отделение (НОЦ)	ОХИ
Уровень образования	бакалавр	Направление/специальность	Химическая технология

Тема ВКР:

Исследование реакций оксо-производных бетулина с азотсодержащими реагентами	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Объект исследования – бетулоновый альдегид. Приборы – электрические плиты, устройства для перемешивания. Методика: окисляли бетулин бихроматом калия с целью получения его оксопроизводных; Полученный бетулоновый альдегида вводили в реакции с 4-аминоантипирином и фенилмочевинной при повышенной температуре; Рабочая зона – лаборатория ТПУ. Область применения объекта исследования и его производных – химико-фармацевтическая промышленность
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. 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.	Правовые нормы трудового законодательства, регулирующие соблюдение безопасности при работе в производственных помещениях. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 31.12.2014) СН-НИИ-68 – указания по проектированию научно-исследовательских институтов и лабораторий
2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия	При выполнении работы в лаборатории существуют следующие опасные факторы: отклонение показателей микроклимата, недостаточная освещенность, вероятность поражения электрическим током, электромагнитное поле, шумы, содержание токсичных веществ в воздухе
3. Экологическая безопасность:	При работе используются растворители, являющиеся токсичными летучими веществами. Их

	пару попадают непосредственно в атмосферу. Влияние твердых и жидких отходов нивелируется следованием мероприятиям по охране окружающей среды
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	Возможные ЧС: химическое отравление или ожоги, возгорание Наиболее вероятное ЧС: возгорание возможное из-за неисправности проводки или короткого замыкания

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ООД	Винокурова Галина Фёдоровна	к.т.н, доцент		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д5Б	Лычковский Леонид Алексеевич		

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ООП

Код результата	Результат обучения
<i>Профессиональные компетенции</i>	
P1	Применять базовые и специальные, математические, естественнонаучные, социально-экономические и профессиональные знания в профессиональной деятельности
P2	Применять знания в области современных химических технологий для решения производственных задач
P3	Ставить и решать задачи производственного анализа, связанные с созданием и переработкой материалов с использованием моделирования объектов и процессов химической технологии
P4	Разрабатывать новые технологические процессы, проектировать и использовать новое оборудование химической технологии, проектировать объекты химической технологии в контексте предприятия, общества и окружающей среды
P5	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в области современных химических технологий
P6	Внедрять, эксплуатировать и обслуживать современное высокотехнологичное оборудование, обеспечивать его высокую эффективность, выводить на рынок новые материалы, соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химико-технологическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды
<i>Универсальные компетенции</i>	
P7	Демонстрировать знания социальных, этических и культурных аспектов профессиональной деятельности
P8	Самостоятельно учиться и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности
P9	Активно владеть иностранным языком на уровне, позволяющем разрабатывать документацию, презентовать результаты профессиональной деятельности
P10	Эффективно работать индивидуально и в коллективе, демонстрировать лидерство в инженерной деятельности и инженерном предпринимательстве, ответственность за результаты работы и готовность следовать корпоративной культуре организации

Реферат

Выпускная квалификационная работа состоит из 103 листов, 28 схем, 23 таблиц, 6 рисунков, 36 источников литературы и 9 приложений.

Ключевые слова: тритерпеноиды, бетулин, оксо-производные бетулина, бетулоновый альдегид, пиразолы, 4-аминоантипирин, основания Шиффа, азометины.

Основными объектами исследования являются 3 β ,28-дигидрокси-20(29)-лупен (бетулин), 3-оксолуп-20(29)-ен-28-аль (бетулоновый альдегид).

Основные реагенты: K₂Cr₂O₇, H₂SO₄, Al₂O₃; ДМСО, I₂; 4-амино-2,3-диметил-1-фенил-1,2-дигидропиразол-5-он (4-аминоантипирин).

Цель работы заключается в исследовании реакций оксо-производных бетулина с азотсодержащими реагентами.

В рамках бакалаврской работы проводились окислительные превращения природного тритерпеноида – бетулина – известным и новым методами, а также исследование реакции полученного в результате данных превращений оксо-производного бетулина с азотсодержащим реагентом.

В результате окислительного превращения бетулина по новому методу (окислительная система ДМСО–I₂) был получен бетулоновый альдегид как основной продукт. Структура синтезированного оксо-производного бетулина была подтверждена встречным синтезом по известному методу. Бетулоновый альдегид далее в присутствии азогетероциклического амина (4-аминоантипирина) подвергался модификации с образованием нового гибридного соединения – 3-оксолуп-20(29)-ен-28-(2',3'-диметил-1'-фенил-5'-оксо-1',2'-дигидропиразол-4-ил)-альдимины, являющегося потенциальным носителем фармакологических свойств.

Работа содержит введение, 5 разделов, заключение, приложения. Также приведен список использованных источников и список публикаций студента.

Бакалаврская работа выполнена в лаборатории Отделения химической инженерии ИШПР ТПУ студентом группы 2Д5Б Л.А. Лычковским под

научным руководством к.х.н., доцента ОХИ ИШПР ТПУ А.П. Черновой
(научный консультант: к.х.н., ассистент ОХИ ИШПР ТПУ Е.А. Мамаева).

Определения, обозначения, нормативные ссылки, сокращения

Ac – ацильная группа

ДМСО – диметилсульфоксид

ПХХ – пиридиния хлорхромат

ТГФ – тетрагидрофуран

ТЕМПО – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил

ТСХ – тонкослойная хроматография

ФХМА – физико-химические методы исследования

«ХЧ» – химически чистый

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

Оглавление

Введение.....	15
1 Получение и некоторые химические свойства бетулина и его оксо-производных (Литературный обзор).....	19
1.1 Окислительные превращения бетулина.....	20
1.1.1 Реакции окисления бетулина по изопрופןильной группе.....	21
1.1.2 Реакции окисления бетулина по гидроксильным группам.....	23
1.2 Модификация бетулина и его оксо-производных азотсодержащими реагентами.....	27
1.2.1 Реакции бетулина с азотсодержащими реагентами.....	27
1.2.2 Реакции оксо-производных бетулина с азотсодержащими реагентами.....	30
2. Экспериментальная часть.....	37
2.1 Приборы.....	37
2.2 Приготовление исходных субстратов и реагентов.....	40
2.2.1 Извлечение бетулина из коры березы и его очистка.....	40
2.2.2 Методика синтеза бетулонового альдегида.....	41
2.2.3 Приготовление реагентов.....	42
2.3 Новые реакции окисления бетулина и реакции модификации оксо-производных бетулина N-содержащими реагентами.....	42
2.3.1 Новая реакция окисления бетулина системой I ₂ -ДМСО.....	42
2.3.2 Модификация бетулонового альдегида с использованием 4-аминоантипирина.....	43
3 Обсуждение результатов.....	45
3.1 Исследование реакций окисления бетулина.....	46
3.2 Исследование реакции бетулонового альдегида с 4-аминоантипирином.....	48
3.3 Прогноз биологической активности синтезированного азометина.....	51
4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение...	52
4.1 Общая характеристика НИР.....	52
4.2 Анализ конкурентных технических решений с точки зрения ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	53
4.3 SWOT – анализ.....	55

4.4	Определение возможных альтернатив при проведении исследований .	58
4.5	Планирование научно-исследовательской работы.....	58
4.5.1	Структура работ в рамках научного исследования	58
4.5.2	Разработка графика проведения научного исследования.....	60
4.6	Бюджет научно – технического исследования (НТИ).....	67
4.7	Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования ..	73
5	Социальная ответственность.....	77
5.1	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	78
5.1.1	Специальные правовые нормы трудового законодательства	78
5.1.2	Организационные мероприятия по компоновке рабочей зоны	79
5.2	Профессиональная социальная ответственность.....	79
5.2.1	Вредные и опасные факторы, которые может создать объект исследования.....	79
5.2.2	Вредные и опасные факторы, которые могут возникнуть в лаборатории	80
5.2.3	Обоснование мероприятий по защите персонала от действия опасных и вредных факторов	81
5.3.	Экологическая безопасность.....	84
5.3.1.	Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду	84
5.3.2	Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду.....	84
5.3.3	Обоснование мероприятий по защите окружающей среды	84
5.4	Безопасность в чрезвычайных ситуациях	85
5.4.1	Анализ ЧС, которые может инициировать объект исследования	85
5.4.2	Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследования	85
5.4.3	Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС	86
	Заключение	88
	Список публикаций.....	89
	Список литературных источников	90
	Приложение А. ИК-спектр луп-20(29)-ен-3β,28-диола (бетулина) 1	95
	Приложение Б. ПМР-спектр луп-20(29)-ен-3β,28-диола (бетулина) 1	96

Приложение В. Масс-спектр луп-20(29)-ен-3 β ,28-диола (бетулина) 1	97
Приложение Г. ИК-спектр 3-оксолуп-20(29)-ен-28-аля (бетулонового альдегида) 6.....	98
Приложение Д. ПМР-спектр 3-оксолуп-20(29)-ен-28-аля (бетулонового альдегида) 6.....	99
Приложение Е. ЯМР ¹³ С-спектр 3-оксолуп-20(29)-ен-28-аля (бетулонового альдегида) 6.....	100
Приложение Ж. ИК-спектр 3-оксолуп-20(29)-ен-28-(2',3'-диметил-1'-фенил-5'-оксо-1',2'- дигидропиразол-4-ил)-альдимины 47.....	101
Приложение З. ПМР-спектр 3-оксолуп-20(29)-ен-28-(2',3'-диметил-1'-фенил-5'-оксо-1',2'- дигидропиразол-4-ил)-альдимины 47.....	102
Приложение И. ЯМР ¹³ С-спектр 3-оксолуп-20(29)-ен-28-(2',3'-диметил-1'-фенил-5'-оксо-1',2'- дигидропиразол-4-ил)-альдимины 47.....	103

Введение

Общая характеристика бакалаврской работы. Работа посвящена исследованию реакций оксо-производных бетулина с азотсодержащими реагентами. Осуществлялось окислительное химическое превращение природного пентациклического тритерпеноида ряда лупана – бетулина – с целью получения его оксо-производных, а также исследовалась реакция одного из продуктов окисления бетулина – бетулонового альдегида – с азотсодержащим реагентом – 4-аминоантипирином.

Актуальность темы диссертационного исследования. В настоящее время большое внимание уделяется исследованиям природных биологически активных веществ и их химической модификации. Большое количество исследований в данном направлении обусловлено широким выбором объектов изучения и их доступностью.

Так, доступность сырьевой базы для получения бетулина и широкий спектр его биологической активности делают его ценным ключевым соединением (прекурсором) в синтезе новых фармактивных молекул. Поскольку широкий спектр фармакологических свойств бетулина декомпенсируется существенным недостатком – слабым терапевтическим эффектом бетулин-содержащих препаратов, более перспективным подходом является получение оксо-производных бетулина и их модифицированных структур, обладающих более выраженными медико-биологическими свойствами. Важно отметить, что многие исследования в этом направлении посвящены получению азотсодержащих лупановых производных, таких как амиды, нитрилы, оксимы, аминокислоты и др. Подобные соединения показывают более высокие результаты в исследованиях их биологических эффектов. Обобщая приведенную информацию, можно заключить, что поиск и разработка новых методик селективного окисления бетулина и путей модификации лупановых оксо-производных с использованием

азотсодержащих реагентов являются актуальными задачами для химико-фармацевтической отрасли.

Цель работы заключается в исследовании реакций оксо-производных бетулина с азотсодержащими реагентами.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. выделение бетулина из коры берёзы и его очистка;
2. получение оксо-производного бетулина – бетулонового альдегида – путем окисления бетулина по известной и новой методике;
3. исследование реакции бетулонового альдегида с азотсодержащим реагентом – 4-амино-2,3-диметил-1-фенил-1,2-дигидропиразол-5-оном (4-аминоантипирином), выделение и очистка синтезированных продуктов;
4. установление структур азотсодержащих производных бетулонового альдегида физико-химическими методами анализа;
5. проведение компьютерного скрининга для новых полученных веществ с целью прогнозирования видов их биологической активности.

Предметом данных исследований являются химические и физико-химические свойства бетулина и его оксо-производного – бетулонового альдегида, а также азотсодержащего продукта на основе последнего – 3-оксолуп-20(29)-ен-28-(2',3'-диметил-1'-фенил-5'-оксо-1',2'-дигидропиразол-4-ил)альдимины.

Научная новизна работы определяется тем, что впервые:

1. предложен новый метод окисления бетулина с использованием системы ДМСО–I₂ с преимущественным получением бетулонового альдегида как основного продукта окисления бетулина;
2. проведена реакция бетулонового альдегида с 4-аминоантипирином, протекающая с образованием нового соединения – 3-оксолуп-20(29)-ен-28-(2',3'-диметил-1'-фенил-5'-оксо-1',2'-дигидропиразол-4-

ил)альдимины, являющегося потенциальным носителем фармакологических свойств.

3. получены результаты машинного компьютерного скрининга с помощью программы PASS C&T на предмет наличия возможных биологических эффектов для нового гибридного соединения, сочетающего в структуре лупановый и антипириновый фармакофорные фрагменты.

Научно-практическая значимость исследования состоит в разработке новой методики окисления бетулина с преимущественным получением бетулонового альдегида, а также в исследовании реакции бетулонового альдегида с 4-аминоантипирином, протекающей с образованием нового гибридного соединения – 3-оксолуп-20(29)-ен-28-(2',3'-диметил-1'-фенил-5'-оксо-1',2'-дигидропиразол-4-ил) альдимины, являющегося потенциальным носителем фармакологических свойств. Полученные результаты представляют теоретический и практический интерес, а также вносят значительный вклад в развитие химико-фармацевтической отрасли, химии пентациклических тритерпеноидов и азагетероциклических соединений.

Личный вклад студента заключается в самостоятельном осуществлении экспериментов на всех этапах работы, участии в интерпретации и обсуждении полученных результатов, их анализе и сопоставлении с известными литературными данными, обобщении и написании выводов бакалаврской работы.

Методологическая база исследования. В работе были применены такие физико-химические методы исследования, как: ИК-спектроскопия, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия, определение температуры плавления, тонкослойная хроматография.

Апробация работы. Основные результаты бакалаврской работы представлены на международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2019), а также на XVI

международной конференция студентов, аспирантов и молодых ученых
«Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск, 2019).

1 Получение и некоторые химические свойства бетулина и его оксо-производных (Литературный обзор)

В настоящее время большое внимание уделяется исследованиям свойств природных биологически активных веществ, и в том числе их химической модификации. Актуальность исследований, посвященных различным функционализациям природных соединений, в основном, обусловлена доступностью самих веществ, возобновляемостью сырьевой базы, а также наличием у соединений широкого спектра медико-биологических эффектов.

Повышенный интерес для изучения вызывают тритерпеноиды лупанового и олеанового рядов. Одним из перспективных представителей терпенов лупанового ряда является бетулин, известный также как бетулинол, 3 β ,28-дигидрокси-20(29)-лупен – органическое вещество с формулой C₃₀H₅₀O₂: содержится преимущественно в березовой коре, в пределах от 10 до 40% по массе. Такой разброс значений обусловлен следующими факторами: вид березы, местность произрастания, сезон сбора коры и возраст дерева [1]. Обладает широким спектром биологических свойств: гепатопротекторным, антисептическим, желчегонным, антиоксидантным, иммуностимулирующим, противоопухолевым, противовирусным, противогрибковым [2].

Основным методом получения бетулина из бересты является его экстракция. В качестве экстрагентов применяют алифатические и ароматические углеводороды, спирты, ацетон и др. [3 – 7].

Модификация бетулина позволяет усиливать определенные биологические эффекты или создавать новые молекулы с заданными свойствами. Особое место занимают оксо-производные бетулина: кислоты и альдегиды. Причиной служит более выраженная биологическая активность оксо-соединений относительно бетулина. Так, бетулиновая кислота и ее алкинильные производные, согласно исследованиям, показывают хорошие результаты в борьбе против различных видов рака [8]. Бетулиновая кислота

имеет выраженную активность против вируса герпеса, некоторые ее амиды проявляют активность против вируса гриппа [9]. Бетулиновый и бетулоновый альдегид на данный момент остаются малоизученными соединениями, однако, существуют исследования, подтверждающие их активность и их производных против SFV альфавируса [10].

Важно отметить, что многие исследования связаны с получением азотсодержащих лупановых производных, таких как амиды, нитрилы, оксимы, аминокислоты. Перечисленные соединения показывают значимые результаты в исследованиях их биологической активности.

Обобщая приведенную информацию, можно отметить, что, изучение свойств оксо-производных бетулина и разработка новых способов их модификации азотсодержащими реагентами является перспективным направлением для химико-фармацевтической отрасли.

Поэтому предметом рассмотрения данного литературного обзора являются реакции получения оксо-производных бетулина, а также реакции синтеза азотсодержащих соединений лупанового ряда.

1.1 Окислительные превращения бетулина

В разделе рассматриваются реакции окисления бетулина с использованием различных окислительных агентов, приводящие к образованию соответствующих его оксо-производных. Следует отдельно отметить, что, несмотря на несовершенство предложенных исследователями подходов, в настоящее время синтетические способы окисления бетулина являются наиболее разработанными, по сравнению, например, с микробиологическими.

Бетулин **1** содержит в своей структуре 3 основные функциональные группы: вторичную и первичную гидроксильные группы при 3- и 28-ом положениях соответственно, двойную связь в изопропенильной группе при 20-29-ом положении (Схема 1). Вследствие этого, для бетулина характерны

химические свойства как спиртов, так и алкенов. Соединение 1 хорошо растворимо в малом количестве растворителей: пиридине, ДМСО и ТГФ, в других органических растворителях имеет ограниченную растворимость, в воде – практически не растворим.

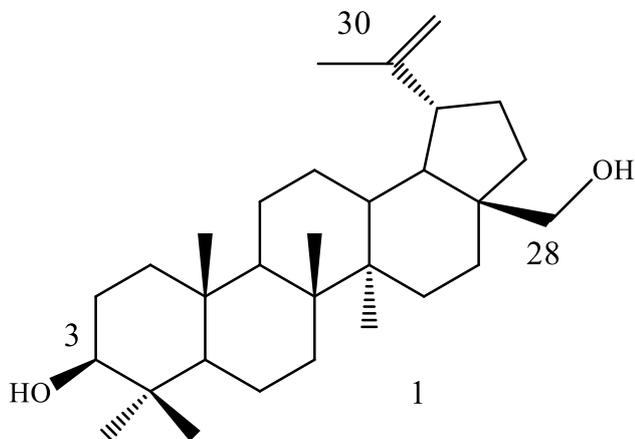


Схема 1 - Структурная формула бетулина

Следующий раздел работы посвящен рассмотрению окислительных превращений бетулина, связанных с функционализацией изопропенильной группы.

1.1.1 Реакции окисления бетулина по изопропенильной группе

В связи с наличием изопропенильного фрагмента для бетулина возможны реакции окисления, характерные для класса алкенов.

Так, при воздействии на соединение 1 моноадфталевой кислотой образуется 20,29-эпоксид бетулина 2 (схема 2) [11]:

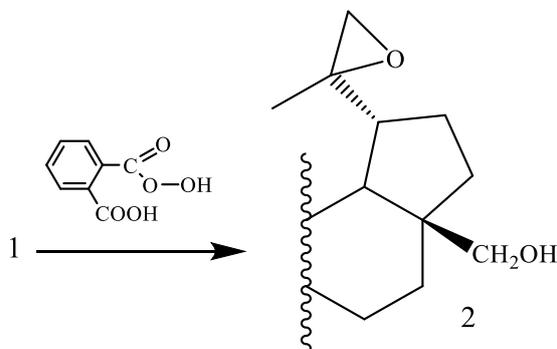


Схема 2 – Окисление бетулина моноадфталевой кислотой

Кроме того, известны реакции окисления бетулина до 3 β ,28-дигидрокслуп-20(29)-ен-30-оля **3** (Схема 3) и 20,29-дигидроксибетулина **4** (Схема 4) с использованием диоксида селена и тетраоксида осмия соответственно [11]:

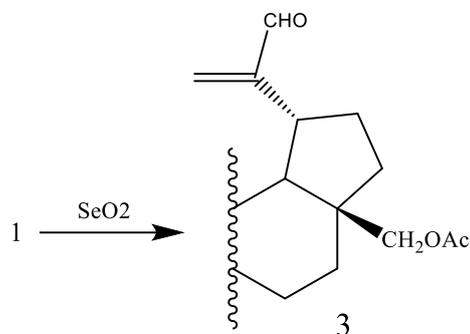


Схема 3 – Окисление бетулина диоксидом селена

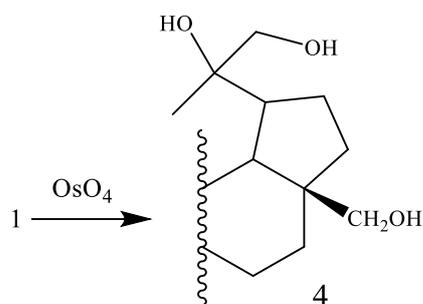


Схема 4 – Окисление бетулина тетраоксидом осмия

При воздействии на бетулин **1** в среде сухого ТГФ эфиром трехфтористого бора в присутствии 1N раствора алюмогидрата лития с последующей обработкой полученной смеси 27%-ой перекисью водорода с присутствием NaOH получают лупан-3 β ,28,29-триол **5** (схема 5) с выходом 50% [12]:

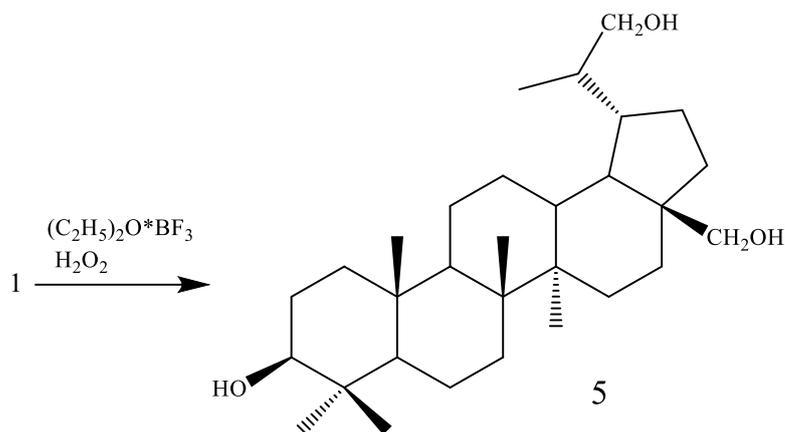


Схема 5 – Окисление бетулина с использованием B_2H_6 и H_2O_2

Таким образом, окислительная функционализация изопропенильного фрагмента позволяет получить такие вещества как: 20,29-эпоксид бетулина **2** при использовании в качестве реагента моноадфталевой кислоты, при действии на бетулин диоксида селена – 3 β ,28-дигидрокислуп-20(29)-ен-30-аль **3** и 20,29-дигидробетулин **4** при использования в качестве окислителя тетраоксида осмия.

1.1.2 Реакции окисления бетулина по гидроксильным группам

Для соединения **1**, как и для других соединений класса спиртов, характерны реакции окисления гидроксильных групп. Так, при обработке бетулина бихроматом калия в присутствии гранул Al_2O_3 либо SiO_2 и серной кислоты преимущественно образуется продукт окисления **6** – бетулоновый альдегид [13] (Схема 6):

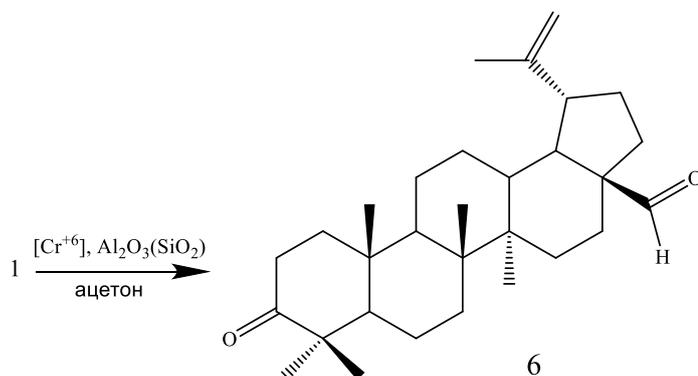


Схема 6 – Окисление бетулина бихроматом калия

При воздействии на бетулин **1** хлорхроматом пиридиния (ПХХ) в среде дихлорметана преимущественно образуется бетулоновый альдегид **6** (схема 7) [14].

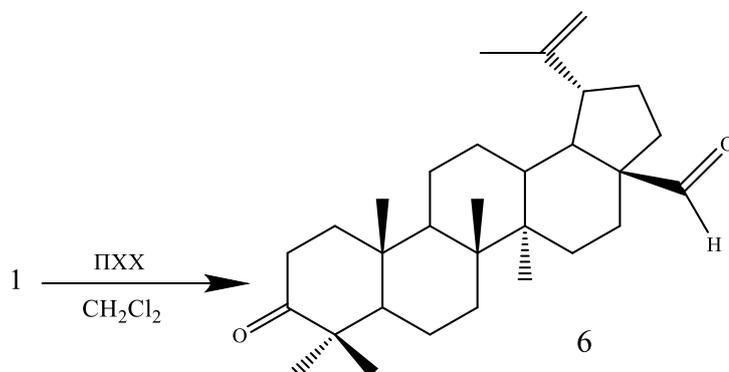


Схема 7 – Окисление бетулина хлорхроматом пиридиния

При окислении соединения **1** смесью NaClO₂, NaClO в среде хлористого метилена и присутствии (2,2,6,6-тетрамethylпиперидин-1-ил)оксида (ТЕМПО) и моногидрата бромида тетрабутиламмония образуется бетулиновый альдегид **7** [15] с выходом 87% (Схема 8).

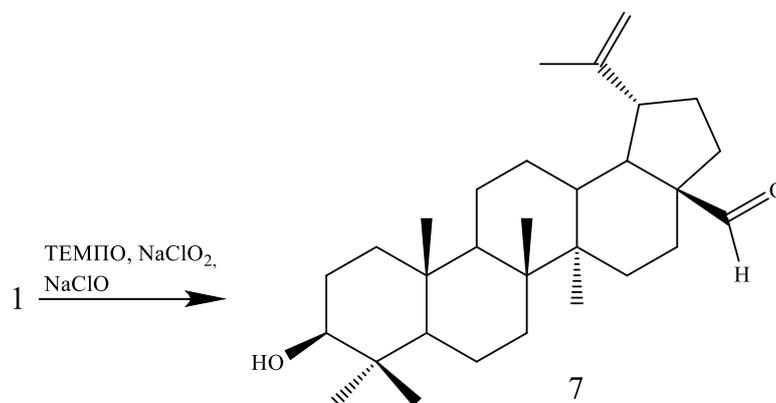


Схема 8 – Окисление бетулина смесью NaClO₂, NaClO до бетулинового альдегида

Путем воздействия на бетулин **1** тетраоксида рутения и йодата натрия получают 3β-гидрокси-20-оксо-30-норлупан-28-овую кислоту **8** (схема 9) [16].

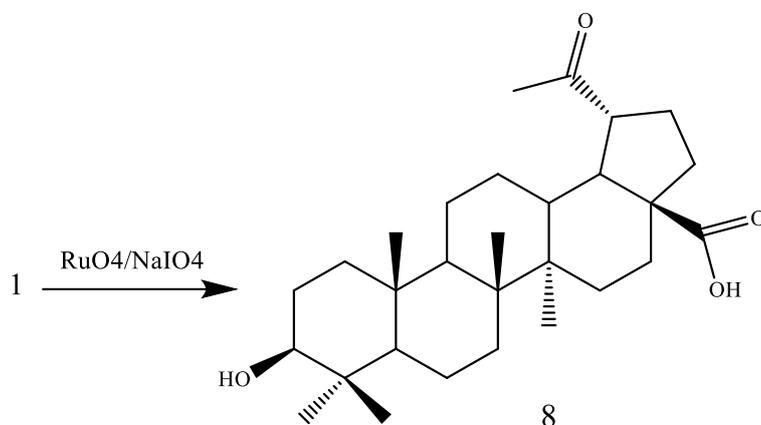


Схема 9 – Окисление бетулина тетраоксидом рутения и йодатом натрия

При окислении бетулина **1** NaClO₂, NaClO в среде бутилацетата с присутствием (4-ацетидамо-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксила (ТЕМПО), моногидрата бромида тетрабутиламмония образуется бетулиновая кислота **9** (схема 10) [15]:

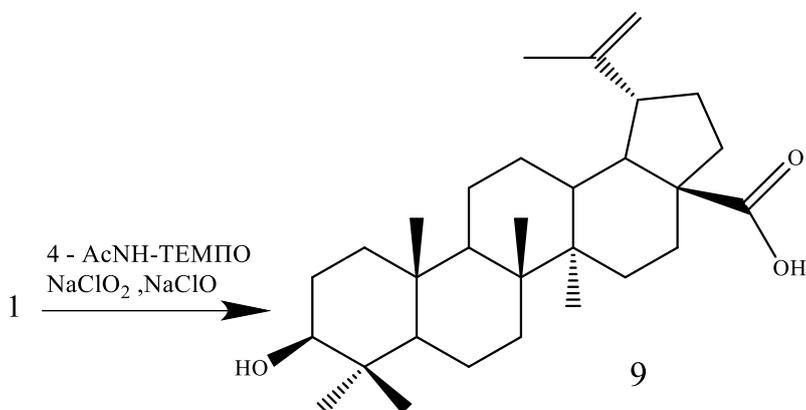


Схема 10 – Получение бетулиновой кислоты окислением бетулина смесью NaClO₂, NaClO

Обработка исходного бетулина **1** свежеприготовленным реактивом Джонса (CrO₃, H₂SO₄) среде ацетона при 10°С приводит к образованию бетулоновой кислоты **10** (выход 55%) (схема 11) [15]:

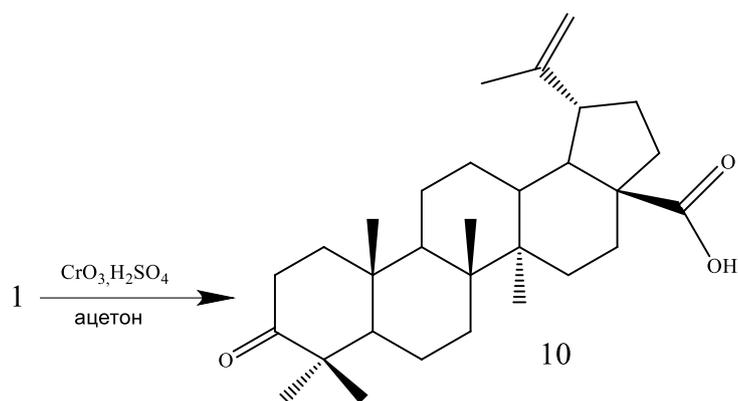


Схема 11 – Окисление бетулина реактивом Джонса

Таким образом, окисление по гидроксильным группам может протекать по-разному. Более глубокое окисление бетулина позволяет получать его кислоты: бетулоновую **10** и бетулиновую **9**. Так, при использовании реактива Джонса, окисляются сразу обе группы в положениях 3- и 28- с получением бетулоновой кислоты **10**. Некоторые реагенты, такие как смесь NaClO_2 , NaClO в среде бутилацетата или тетраоксид рутения в сочетании с йодатом натрия, позволяют проводить селективное окисление только по 28-му положению с получением бетулиновой кислоты **9**. При проведении мягкого окисления бетулина преимущественно выделяют альдегиды. При использовании в качестве окислителя бихромата калия в присутствии Al_2O_3 либо SiO_2 , или хлорхромата пиридиния происходит окисление двух OH -групп в 3- и 28-ом положениях с получением бетулонового альдегида **6**. Смесь NaClO_2 и NaClO в среде хлористого метилена позволяет провести селективное окисление гидроксильной группы в 28-ом положении с получением бетулинового альдегида **7**.

Обобщая приведенные данные, можно заключить, что для бетулина **1** характерными являются реакции окисления, протекающие по изопропенильной группе, а также реакции окисления гидроксильных групп в 3- и 28-ом положениях.

1.2 Модификация бетулина и его оксо-производных азотсодержащими реагентами

Поскольку азотсодержащие соединения лупанового ряда являются перспективными объектами в исследованиях, посвященных установлению показателей биологической активности, в настоящее время активно исследуются возможности модификации не только самого бетулина, но и его оксо-производных различными азотсодержащими реагентами.

1.2.1 Реакции бетулина с азотсодержащими реагентами

Для бетулина **1** в настоящий момент известно немного реакций с азотсодержащими реагентами. Наиболее изученными являются реакции этерификации соединения **1** с получением различных эфиров.

При воздействии на бетулин **1** никотиновой кислоты образуется 28-О-никотиноил-бетулин **11** (схема 12) [10]:

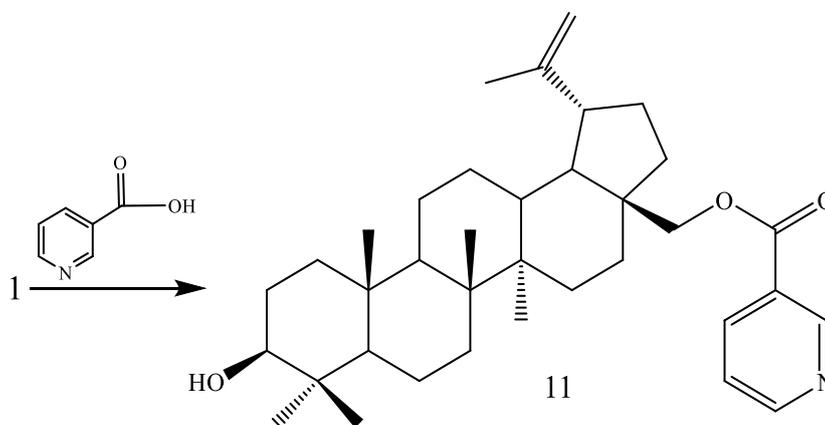


Схема 12 - Этерификация бетулина никотиновой кислотой

При проведении этерификации бетулина **1** гидрохлоридом хлорангидрида никотиновой кислоты в среде безводных трибутиламина и пиридина ацилированию подвергаются обе гидроксильные группы субстрата, что приводит к образованию 3,28-О-диникотиноилбетулина **12** (схема 13) [17]:

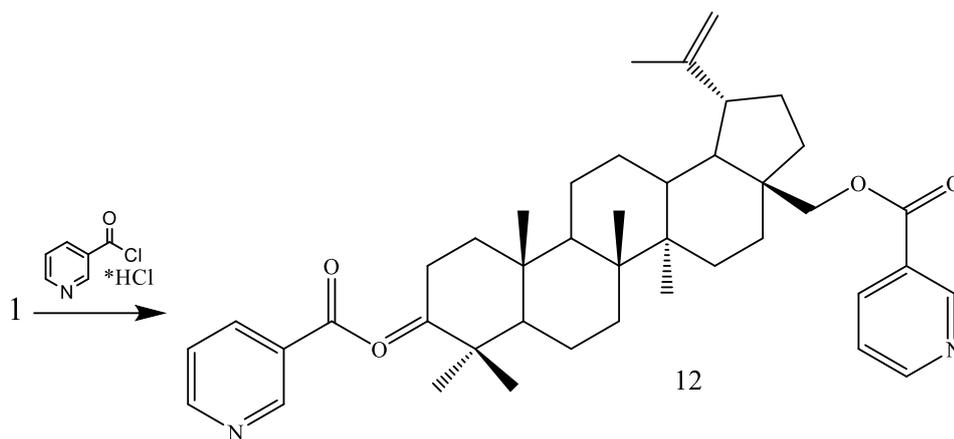


Схема 13 – Этерификация бетулина гидрохлоридом хлорангирида
никотиновой кислоты

Полученное соединение номер обладает доказанной анти-ВИЧ активностью, а также – гепатопротекторными свойствами [17].

При воздействии этилизоцианата или фенилизоцианата в среде сухого хлороформа на бетулин **1** можно получить соответствующие карбаматы: бисэтилкарбамат **13** и бисфенилкарбамат **14** соответственно (схема 14) [18].

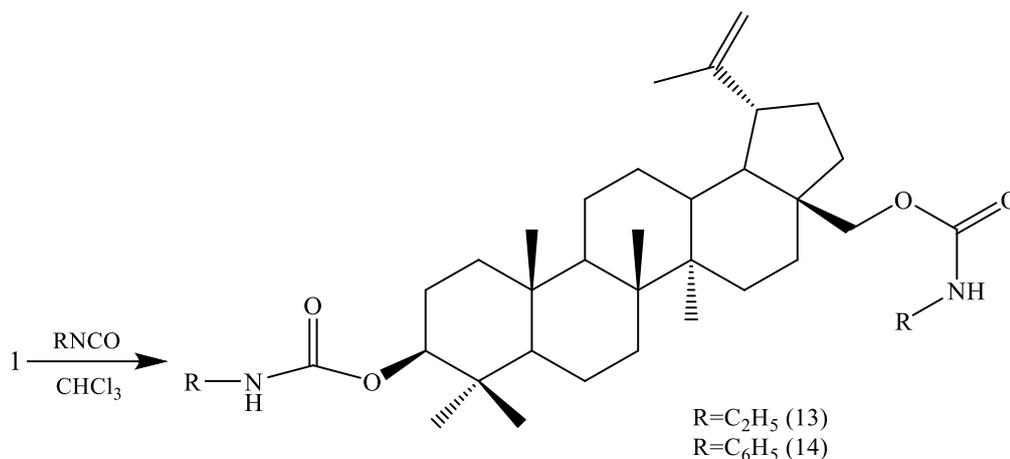


Схема 14 – Получение карбаматов бетулина

В литературе описан способ получения 3β -O-(2-цианоэтил)-28-O-(2-цианоэтил)луп-20(29)-ена **15** и 3β -гидрокси-28-O-(2-цианоэтил)луп-20(29)-ена **16** с соотношением продуктов 76% к 14% (схема 15). Реакция протекает в атмосфере аргона с использованием хлорида триэтилбензиламмония, акрилонитрила и КОН. В качестве среды используется диоксан [19]:

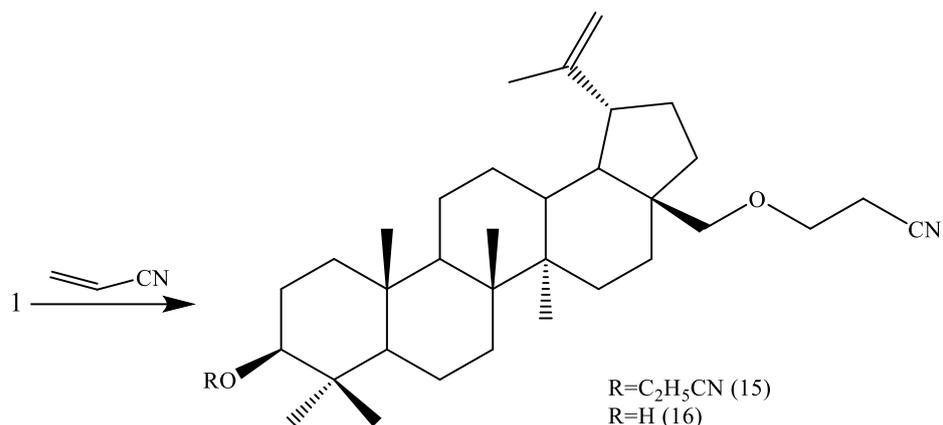


Схема 15 – Взаимодействие бетулина с акрилонитрилом

При действии на бетулин **1** 1-фенилмочевины при температуре 220-250°C образуются моно- и ди-замещенные фенилкарбаматы бетулина **17** и **18** (схема 16) с выходами 32% и 8% соответственно [20].

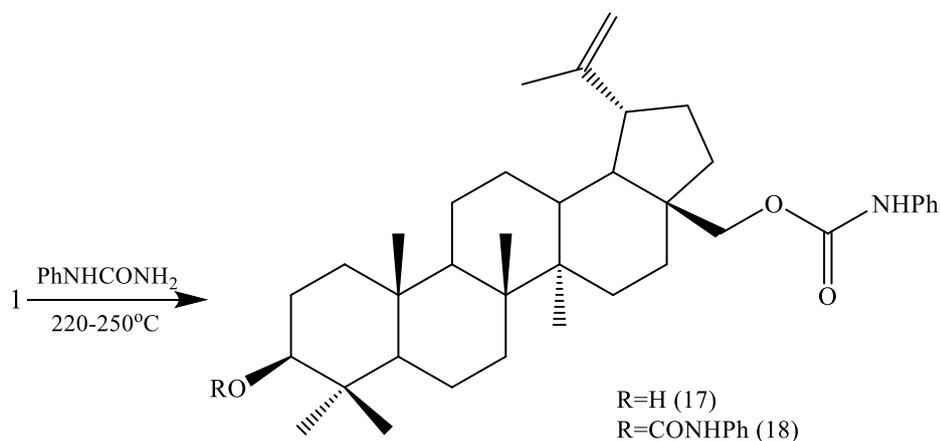


Схема 16 – Реакция бетулина с 1-фенилмочевинной

Описанные в разделе реакции позволяют сделать вывод о том, что для бетулина **1** существует относительно небольшое количество примеров его прямых реакций с азотсодержащими реагентами. В разделе приведены реакции этерификации соединения **1** с получением моно- и ди-сложных эфиров. В зависимости от используемых реагентов реакция проходит либо по положению 28 при использовании в качестве реагента никотиновой кислоты, либо по 3-му и 28-му положениям при использовании гидрохлорида хлорангидрида никотиновой кислоты. Характерными для бетулина являются реакции модификации по 28-му положению. Для этого используют такие азотсодержащие реагенты, как фенилизоцианат, этилизоцианат,

акрилонитрил, 1-фенилмочевиина. Возможна модификация бетулина и по другим положениям, однако требует синтеза промежуточных соединений, поэтому подобные превращения не приведены в разделе.

1.2.2 Реакции оксо-производных бетулина с азотсодержащими реагентами

Для оксо-производных бетулина характерно большее разнообразие реакций с участием азотсодержащих реагентов, чем для бетулина. В данном разделе будут приведены примеры данных превращений.

При обработке бетулоновой кислоты оксалилхлоридом и *L*-изомером гидрохлорида диметилового эфира аспаргиновой кислоты в среде дихлорметана и в присутствии триэтиламина (схема 15) можно получить соединение **19** – *L*-аспаргинамид бетулоновой кислоты [10]:

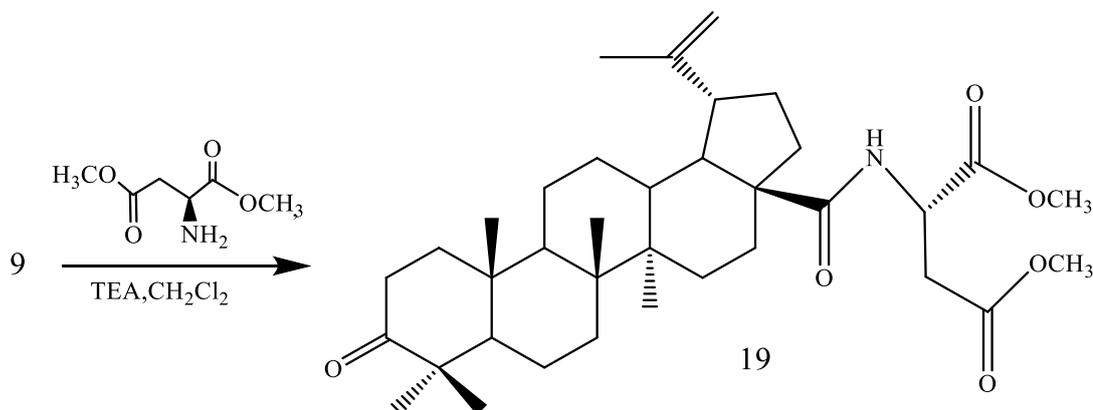


Схема 17 – Получение *L*-аспаргинамида бетулоновой кислоты

Такие производные бетулина, как бетулиновый **7** и бетулоновый **6** альдегиды, способны вступать в реакции с гидрохлоридом гидросиламина. Реакция протекает в среде пиридина и этилового спирта с образованием соответствующих оксимов **20** и **21** (схема 18) с выходом 10% и 35% соответственно [10].

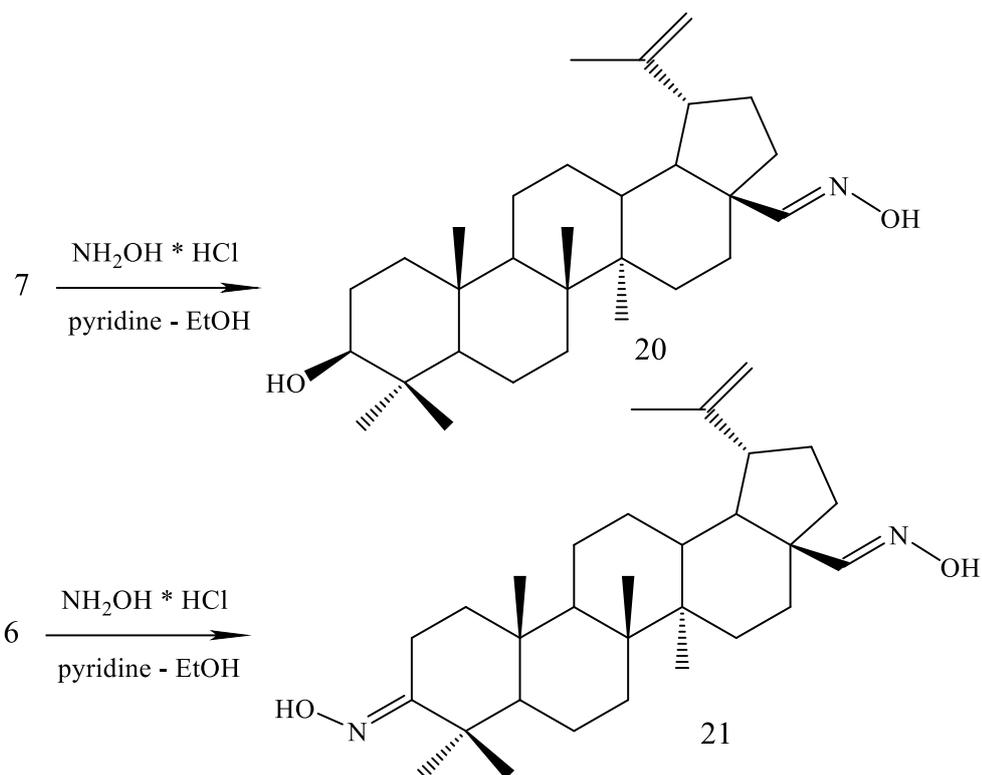


Схема 18 – Получение оксимов из бетулинового и бетулонового альдегида

В работе Курбатова представлено взаимодействие бетулонового альдегида с 3,4,5-метоксианилином. Реакция протекает в среде метанола и в присутствии уксусной кислоты (схема 19). Продуктом реакции является соединения класса азометинов – 3-оксолуп-20(29)-ен-28(3',4',5'-триметоксифенил)альдимин **22** [21].

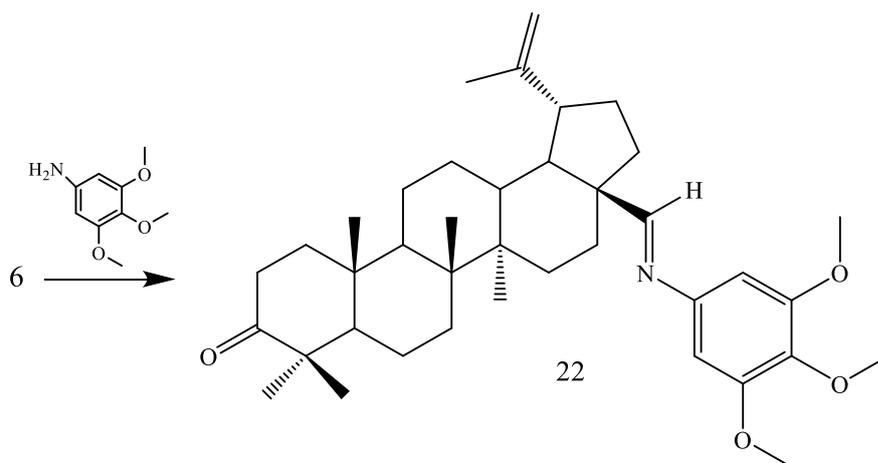


Схема 19 – Взаимодействие бетулонового альдегида с 3,4,5-метоксианилином

Используя карбодиимидный метод, можно получить амидные производные бетулиновой кислоты **9**, например, пропиламид бетулиновой кислоты **23**. Реакция протекает в хлористом метиле в присутствии хлоргидрата пропиламина и триэтиламина (схема 20) [22].

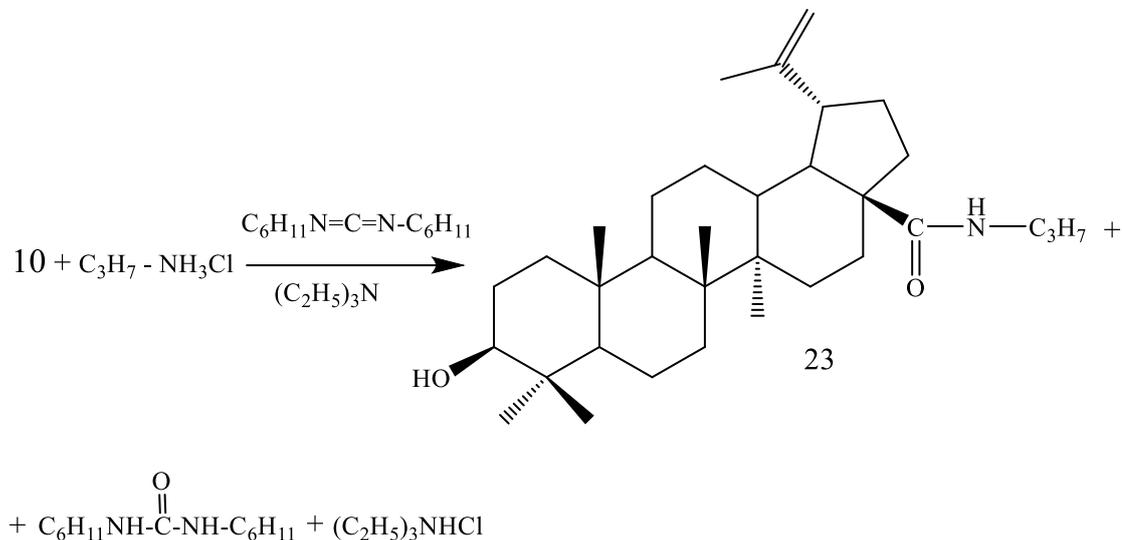


Схема 20 – Получение пропиламида бетулиновой кислоты

Используя тот же карбодиимидный способ, можно получать и аминокислотные производные бетулиновой кислоты **9** с образованием амидной связи. Как пример – взаимодействие кислоты с третбутиловым эфиром валина (схема 21) с получением продукта **24** [22]:

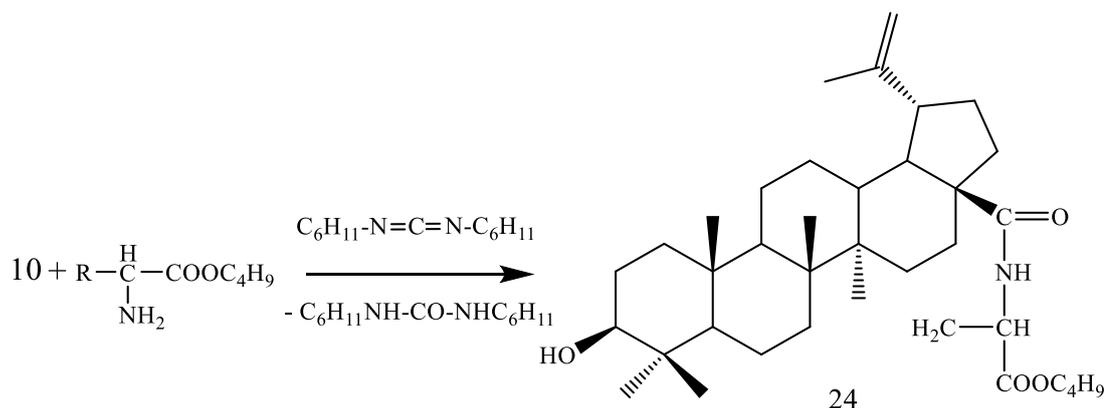


Схема 21 – Взаимодействие бетулиновой кислоты с третбутиловым эфиром валина

Бетулиновая кислота **9** обладает способностью вступать в реакции с этилизоцианатом и фенилизоцианатом с получением 3-О-этилкарбамата бетулиновой кислоты **26** и 3-О-фенилкарбамата бетулиновой кислоты **27** с выходом 55% и 50% соответственно (схема 22). Использование метилового эфира бетулиновой кислоты позволяет значительно увеличить выход продуктов, вплоть до 90% [23].

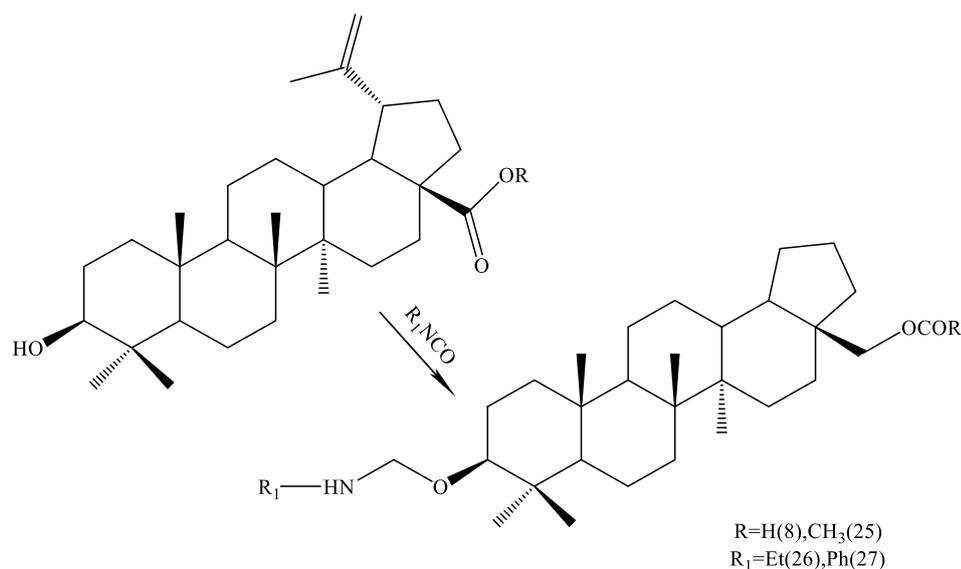


Схема 22 – Получение монокарбаматов бетулиновой кислоты

Для бетулоновой кислоты **10** существует группа реакций, направленных на получение ее амидов различного строения. Взаимодействие происходит в несколько стадий (схема 23):

1. Получение хлорангирида бетулоновой кислоты **28**
2. Обработка хлорангирида кислоты **28** непосредственно амином

Хлорангидрид бетулоновой кислоты **28** получают воздействием на нее оксалилхлорида в среде бензола. Выход целевого продукта при этом составляет 90%. Реакции с алифатическими аминами протекают в среде сухого бензола либо диоксана, с аминами гетероциклического характера – в среде сухого хлороформа [9].

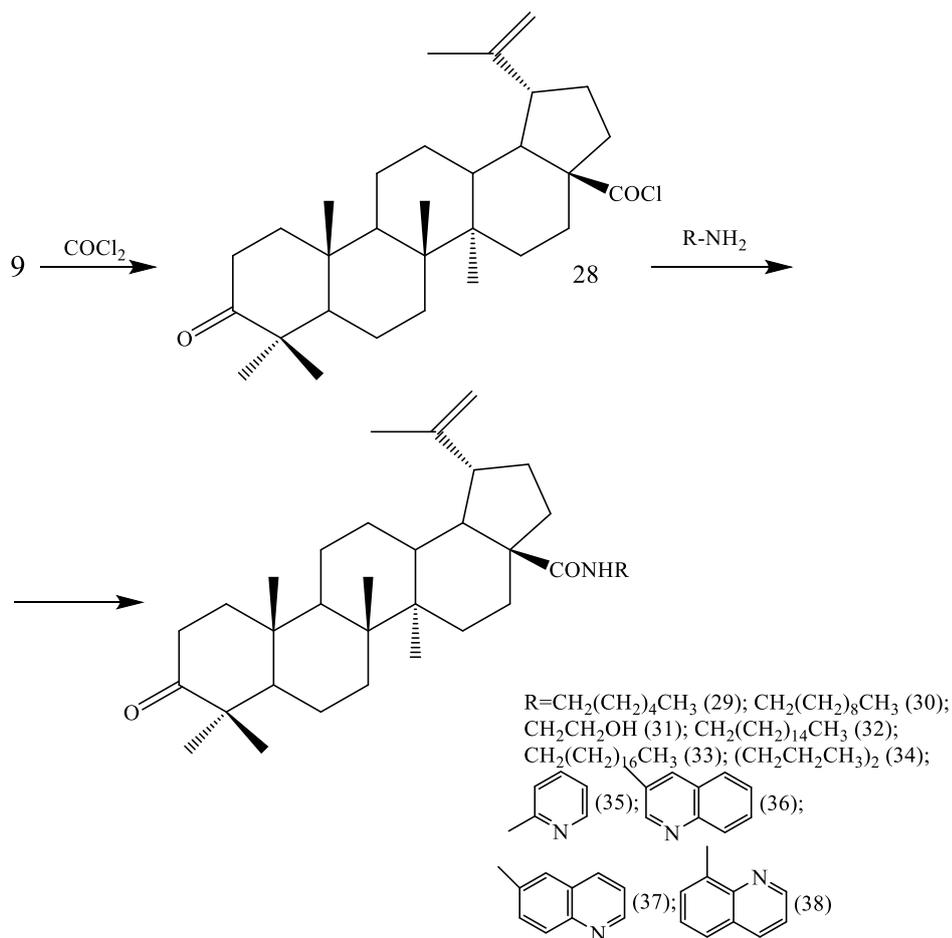


Схема 23 – Получение амидов бетулоновой кислоты

Для бетулиновой кислоты **9** и ее метилового эфира **25** возможны химические превращения с получением соединений класса гликозидов (схема 25). Однако, реакция не протекает напрямую с бетулиновой кислотой **9**, поэтому предварительно синтезируется аллиловый эфир бетулиновой кислоты **39**, а после окончания всех превращений снимают аллильную группу при действии щелочи (схема 24) [24].

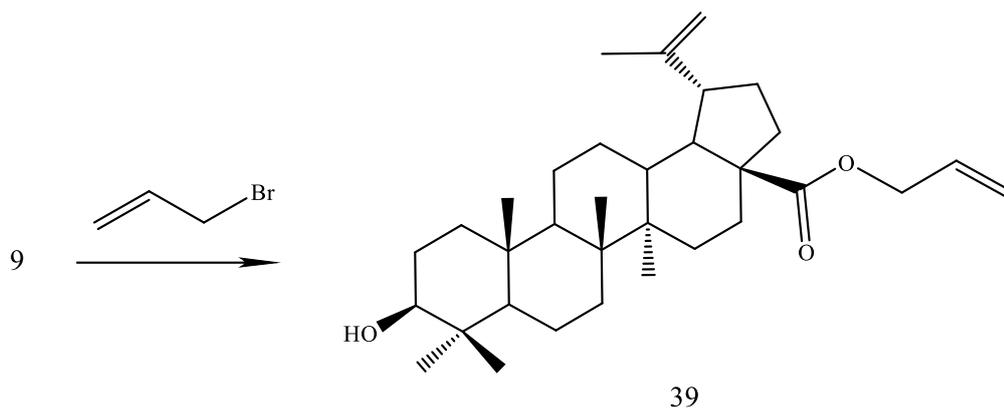


Схема 24 – Получение аллилового эфира бетулиновой кислоты

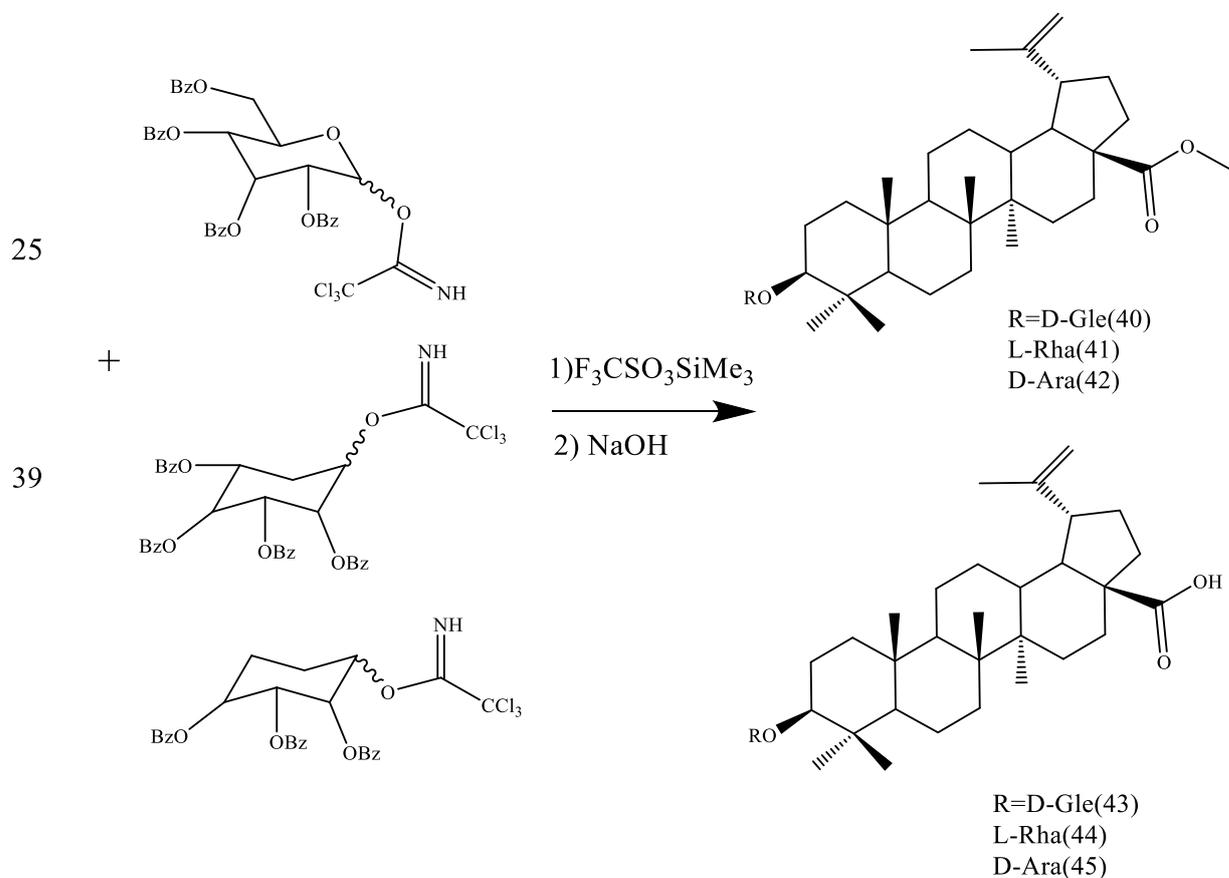


Схема 25 – Получение гликозидов бетулиновой кислоты
и ее метилового эфира

Для оксо-производных бетулина известно гораздо больше реакций. Основная масса приходится на модификацию оксо-производных по 3-му и 28-му положению, с использованием таких реагентов, как: амины и их производные, изоцианаты, производные аминокислот. Важно отметить, что большинство изученных реакций характерны для бетулоновой **10** и

бетулиновой кислот **9** с получением различных продуктов: аминокислотных производных **19**, **24**, карбаматов **26**, **27**, амидов различного строения **23**, **29 – 38**, а также гликозидов **40 – 45**.

Несмотря на массив представленной информации о реакциях бетулина и его оксо-производных с азотсодержащими реагентами, литературные данные о превращениях бетулонового альдегида **6** в присутствии соединений, имеющих NH₂-группы, оказались ограничены всего одним сообщением [21], поэтому поиск и разработка подходов к получению новых структур на основе оксо-производных бетулина с включением азотсодержащих фармакофорных фрагментов является по-прежнему актуальной задачей. Открытой остается проблема разработки селективных методов окисления бетулина, поскольку многие из известных реакций приводят к образованию сложно разделяемой смеси продуктов. Поиску решения этих вопросов посвящена экспериментальная часть нашей работы.

2. Экспериментальная часть

Данный раздел содержит описание использованных приборов и проведенных исследований.

2.1 Приборы

Температура плавления полученных веществ определялась при помощи прибора для автоматического определения точки плавления Melting Point System MP50 Mettler Toledo (рисунок 1).



Рисунок 1. Внешний вид прибора Melting Point System MP50 Mettler Toledo.

Регистрацию ИК-спектров синтезированных соединений осуществляли при помощи спектрометра фирмы Agilent Technologies марка Cary 600 Series FTIR Spectrometr (рисунок 2) и на приставке НПВО (рисунок 3). Измерение проводились в диапазоне от 3600 до 400 см⁻¹.



Рисунок 2. Спектрометр Agilent Technologies Cary 600 Series FTIR Spectrometr



Рисунок 3. Приставка НПВО

Спектры ЯМР записывали на ЯМР-Фурье-спектрометре AvanceAV 400 фирмы Bruker (рисунок 4).



Рисунок 4. ЯМР-Фурье-спектрометр

Молекулярную массу веществ устанавливали с использованием масс-спектрометра AutoSpec (ESI, EI) (рисунок 5).



Рисунок 5. Масс-спектрометр AutoSpec (ESI, EI)

Контроль реакций и индивидуальность соединений контролировали с использованием метода тонкослойной хроматографии на стандартных пластинках «Silufol UV254». В качестве элюента применяли хлороформ (А) или систему хлороформ–этилацетат в соотношении 10:1 (Б). Детектирование пятен осуществляли с помощью модифицированного реактива Эрлиха (п-диметиламино-бензальдегид : H_2SO_4 : CH_3COOH = 1г : 2мл : 100мл), с последующим нагреванием пластин на плитке в течение 2–3 мин (В).

2.2 Приготовление исходных субстратов и реагентов

2.2.1 Извлечение бетулина из коры березы и его очистка

Луп-20(29)-ен-3 β ,28-диол (бетулин) 1:

Экстракцию проводили по известной методике [25]. В плоскодонную колбу помещали 175 г предварительно измельченной бересты, приливали 0.76 л бензола и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 8 часов. Далее горячий раствор декантировали от остатков бересты. К бересте в колбе приливали еще 0.6 л бензола и кипятили 1 час с последующей декантацией горячего раствора. Маточные бензольные растворы объединяли и оставляли для кристаллизации бетулина. После выпадения осадка раствор фильтровали, осадок сушили на воздухе, затем в сушильном шкафу при 100–105°C. Полученный кристаллический порошок грязно-белого цвета подвергали перекристаллизации из изопропилового спирта. В результате было получено 11 г белого кристаллического вещества (выход 7% в пересчете на измельченную бересту) с $T_{пл}$ – 256°C ($T_{пл}$ согласуется с литературными данными [1]).

ИК спектр (KBr, ν , см⁻¹, приложение А): 3359 (O–H), 2944 и 2870 (–CH₃, –CH₂), 1645 (C=CH₂), 1029 (C–OH).

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., Гц, приложение Б): 4.67 (1H, с, CH₂=C), 4.57 (1H, с, CH₂=C), 3.79 (1H, д, ²⁸CH₂–OH), 3.32 (1H, д, ²⁸CH₂–OH), 3.18 (1H, кв, ³CH–OH), 2.38 (1H, ск, ¹⁹CH), 2.15–0.65 (43H, комплекс, CH, CH₂, CH₃).

Масс-спектр m/z ($I_{отн.}$, %, приложение В): 442 (M⁺, 6%), 363 (9), 245 (14), 203 (56), 189 (100), 147 (45), 121 (75), 95 (88), 79 (68), 55(66).

2.2.2 Методика синтеза бетулонового альдегида

3-Оксолуп-20(29)-ен-28-аль (бетулоновый альдегид) б:

Бетулоновый альдегид б получали на основе известной методики [13]. В круглодонную колбу помещали 3 г (0.0068 моль) бетулина и приливали 276 мл ацетона. После этого готовили окислительную смесь: 18.4 г (0.18 моль) порошка Al_2O_3 , 6 г (0.02 моль) $K_2Cr_2O_7$, 40 мл H_2O и 10 мл H_2SO_4 . После растворения бетулина ацетоне приливали окислительную смесь. Контроль за процессом осуществляли методом тонкослойной хроматографии с использованием элюента (А), для проявления пятен использовали способ детектирования (В). Выдерживали реакционную массу при комнатной температуре при постоянном перемешивании в течение 1 часа 40 минут. Затем отделяли реакционную массу от неорганических остатков. К полученному раствору (~310 мл) добавляли дистиллированную воду, доводя объем раствора до 1 л, при этом наблюдали интенсивное выпадение хлопьевидного светлого осадка. Полученный осадок отфильтровывали и несколько раз промывали горячей водой, сушили. Получили белое кристаллическое вещество – технический бетулоновый альдегид – массой 2.38 г.

Полученный технический продукт очищали с использованием метода колоночной хроматографии. В качестве элюента использовали бензол, в качестве сорбента – оксид алюминия. Пробу технического бетулонового альдегида в количестве 0,6 г растворяли в 10 мл бензола и раствор переносили в предварительно подготовленную колонку. Собирали фракции с $R_f=0,67$ (система А). Из объединенных фракций отгоняли растворитель, получали белый кристаллический порошок очищенного бетулонового альдегида в количестве 0.45 г (содержание в пробе составило 75%, выход по реакции 60% в пересчете на исходный бетулин), $T_{пл}$ 147°C ($T_{пл}$ согласуется с литературными данными [1]).

ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1} , приложение Г): 3069-2701 ($-CH_3, -CH_2, -CH$), 1641 ($C=CH_2$), 1703 ($C=OH$).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., Гц, приложение Д): 4.69 (1H, с, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.56 (1H, с, $\text{CH}_2=\text{C}$), 9.69 (1H, с, $^{28}\text{CH}=\text{O}$), 2.035-0.727 (39H, комплекс, CH , CH_2 , CH_3)

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., приложение Е): 218.08 ($^3\text{C}=\text{O}$), 206.56 ($^{28}\text{C}=\text{O}$), 149.67 ($^{20}\text{C}=\text{CH}_2$), 110.24 ($^{20}\text{C}=\text{CH}_2$), 59.34-14.20 (CH , CH_2 , CH_3)

2.2.3 Приготовление реагентов

Для осуществления химической модификации бетулина **1** и бетулонового альдегида **6**, полученного по методике [13], нами были использованы следующие реагенты: дихромат калия, серная кислота, йод, диметилсульфоксид (ДМСО) и азотсодержащее соединение – 1,5-диметил-2-фенил-4-аминопиразолон (4-аминоантипирин) **46**, растворители бензол, ацетон и этиловый спирт квалификации «ХЧ».

4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

4.1 Общая характеристика НИР

Основным объектом исследований является бетулоновый альдегид. Является производным природного вещества бетулина (пентациклический тритерпеноид ряда лупана), что придает этому соединению ряд преимуществ перед другими биологически активными веществами.

Бетулин содержится в коре березы, в количестве от 10 до 40% по массе, добывается из нее путем экстракции. Данный факт создает прочный фундамент для ресурсоэффективной и ресурсосберегающей политики: само сырье является дешевым и доступным, существуют возможности возобновления его источников, кроме того предоставляется возможной организация безотходных производств.

Также, весомым фактором, объясняющим актуальность работы, является биологическая активность соединений класса тритерпеноидов. Исходное сырье – бетулин – уже обладает широким спектром биологических свойств: гепатопротекторные, противовирусные, противоопухолевые, иммуностимулирующие, антиоксидантные и антисептические. Оксопроизводные бетулина, в том числе и бетулоновый альдегид, привлекательны тем, что являются носителями более выраженной биологической активности. Кислоты, например, и их производные показывают хорошие результаты в исследованиях их активности против клеток рака и вирусов герпеса. Альдегиды и их производные пока остаются малоисследованными, однако существуют исследования, подтверждающие их активность против некоторых альфавирусов. Стоит отметить, что многие исследования сосредоточены на получение именно азостодержащих производных описанных соединений, так как они демонстрируют наибольшую результативность.

Важно также отметить, что бетулин и его производные являются основой для разработки различных перспективных биологических добавок и лекарственных препаратов, что делает их востребованными на рынке. Цена за 1 килограмм этих соединений колеблется в пределах от нескольких тысяч до десятков тысяч долларов

Основываясь на вышесказанном, можно заключить, что научное исследование реакций оксо-производных бетулина с азотсодержащими реагентами является перспективным и коммерчески привлекательным по нескольким причинам:

1. Экологичность, ресурсоэффективность и ресурсосбережение
2. Ценовая политика
3. Востребованность на рынке новых фармацевтических препаратов
4. Потенциал объекта исследования и его производных в области борьбы с трудноизлечимыми и неизлечимыми на данный момент заболеваниями.

4.2 Анализ конкурентных технических решений с точки зрения ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных технических решений в разрезе исследуемой темы несколько затруднен. Это связано с тем фактом, что в работе осуществлялись лишь эксперименты, направленные на химическую трансформацию объекта исследования, а тематика биологической активности осталась неисследованной. В связи с этим было принято решение о рассмотрении продукции конкурентов, работающих в направлении модификации соединений ряда тритерпеноидов и получения лекарственных препаратов на их основе.

Так как оксо-производные бетулина и он сам обладают широким спектром биологической активности, то анализ конкуренции аналогов проводится среди производств, работающих в направлении получения

препаратов конкретно биологического и медицинского назначения. Для этого были выбраны следующие лекарственные препараты, доказавшие свою активность: «Бевиримат» – средство лечения ВИЧ инфекции, препарат «Тубелон» - средство для борьбы с туберкулезом. Анализ конкурентных технических решений с точки зрения ресурсосбережения и ресурсоэффективности осуществлен с использованием оценочной карты, приведенной ниже в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных разработок

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентноспособность		
		Б1	Б2	Б3	К1	К2	К3
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
Экспрессность	0,1	5	3	3	0,5	0,3	0,3
Безопасность	0,2	4	4	4	0,8	0,8	0,8
Побочные эффекты	0,3	5	4	4	1,5	1,2	1,2
Экономические критерии оценки эффективности							
Стоимость сырья	0,1	3	3	3	0,3	0,3	0,3
Финансирование научной разработки	0,15	3	5	4	0,45	0,75	0,6
Стоимость препарата	0,15	2	3	3	0,3	0,45	0,45
Итого	1				3,85	3,8	3,65

4.3 SWOT – анализ

SWOT – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта.

Таблица 4.3.1 – Первый этап SWOT-анализа

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта: 1. Селективность реакций 2. Простота эксплуатации 3. Потенциально широкий спектр воздействия 4. Высокая компетентность исполнителей	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: 1. Необходимость проведения сложных видов анализа
Возможности: 1. Появление дополнительного спроса на продукт 2. Разработка оптимальной методики синтеза 3. Расширение методики синтеза на другие реагенты		
Угрозы: 1. Развития конкурентных методов синтеза 2. Рост цен на сырье 3. Отсутствие необходимых реактивов 4. Отсутствие средств анализа		

Второй этап SWOT-анализа заключается в выявлении соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды. Это соответствие или несоответствие должны помочь выяснить степень необходимости проведения стратегических изменений.

В рамках данного этапа построены интерактивные матрицы проекта. Их использование помогает разобраться с различными комбинациями взаимосвязей областей матрицы SWOT.

Таблица 4.3.2 – Интерактивная матрица проекта «Сильные стороны и возможности»

Сильные стороны проекта					
Возможности проекта		C1	C2	C3	C4
	B1	+	-	+	-
	B2	+	+	+	+
	B3	-	-	+	+

Таблица 4.3.3 – Интерактивная матрица проекта «Слабые стороны и возможности»

Слабые стороны проекта		
Возможности проекта		Сл1
	B1	+
	B2	+
	B3	+

Таблица 4.3.4 – Интерактивная матрица проекта «Сильные стороны и угрозы»

Сильные стороны проекта					
Угрозы проекта		C1	C2	C3	C4
	У1	-	-	-	-
	У2	-	-	+	-
	У3	+	-	+	+
	У4	+	+	+	-

Таблица 4.3.5 – Интерактивная матрица проекта «Слабые стороны и угрозы»

Слабые стороны проекта		
Угрозы проекта		Сл1
	У1	-
	У2	-
	У3	-
	У4	+

Таким образом, в рамках третьего этапа составлена итоговая матрица SWOT-анализа таблица 4.3.6.

Таблица 4.3.6 – Итоговая матрица SWOT-анализа

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта: 1. Селективность реакций 2. Простота эксплуатации 3. Потенциально широкий спектр воздействия 4. Высокая компетентность исполнителей	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: 1. Необходимость проведения сложных видов анализа
Возможности: 1. Появление дополнительного спроса на продукт 2. Разработка методики синтеза полученных веществ 3. Расширение методики синтеза на другие реагенты	Наличие дополнительного спроса незначительно влияет на сроки работ, так как реакции протекают селективно, позволяя работать с большими количествами субстрата. Совмещение других реагентов с широким спектром действия открывает возможность для возникновения дополнительного спроса	Оптимизация методик синтеза приведёт к упрощению проведения анализов
Угрозы: 1. Развития конкурентных методов синтеза 2. Повышение стоимости сырья 3.Отсутствие необходимых реактивов 4. Отсутствие средств анализа	Наличие высококомпетентных сотрудников может позволить обойти проблему отсутствия реагентов и найти новые способы анализа	При отсутствии аппаратуры для анализа проведение дальнейших работ не представляется возможным

На основе произведенного SWOT-анализа были выявлены проблемы и возможности исследуемой технологии. Для данного проекта, как и для любой продукции, характерен баланс сильных сторон и возможностей (экологичность, обширная база дешёвого сырья и т.д.), а также слабых сторон и угроз (высокие капитальные затраты, низкий спрос и др.). Можно заключить, что разрабатываемая технология находится в стабильных условиях.

Для получения дополнительных конкурентных преимуществ необходимо дальнейшее совершенствование технологии до тех пор, пока рыночная цена получаемых продуктов не будет конкурировать с ценами на продукты, полученные из бересты.

4.4 Определение возможных альтернатив при проведении исследований

Таблица 4.4.1 -Морфологическая матрица для синтеза азотсодержащих производных бетулонового альдегида

	1	2	3
А. Объем уксусной (кат-р), мл	0,03	0,035	0,045
Б Температура реакционной смеси	100	150	200
В. Время синтеза	8 часов	5 часов	4,5 часа

4.5 Планирование научно-исследовательской работы

4.5.1 Структура работ в рамках научного исследования

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа в следующем составе: бакалавр, научный руководитель, консультант по части социальной ответственности (СО) и консультант по экономической части (ЭЧ) выпускной квалификационной работы. Ниже приведен перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования и распределение исполнителей по видам работ.

Таблица 4.5.1.1 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№раб	Содержание работ	Должность исполнителя
1	2	3	4
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель, консультант ЭЧ, СО, бакалавр
Выбор направления исследований	2	Ознакомление с экспериментальными данными и выбор направления исследований	Научный руководитель, бакалавр
	3	Подбор и изучение материалов по теме	Научный руководитель, бакалавр,
	4	Патентный обзор литературы	Бакалавр
	5	Календарное планирование работ по теме	Научный руководитель, бакалавр
Теоретические и экспериментальные исследования	6	Проведение лабораторных анализов	Бакалавр
	7	Проведение расчетов и их обоснование на основании экспериментальных данных	Бакалавр
	8	Сопоставление результатов с теоретическими исследованиями	Научный руководитель, бакалавр
Обобщение и оценка результатов	9	Оценка эффективности полученных результатов	Научный руководитель, бакалавр
	10	Определение целесообразности проведения ВКР	Научный руководитель, бакалавр
Проведение ВКР			
Разработка технической документации и проектирование	11	Оценка эффективности применения анализа	Бакалавр, консультант по ЭЧ
	12	Разработка социальной ответственности по теме	Бакалавр, консультант СО
Оформление комплекта документации по ВКР	13	Составление пояснительной записки	Бакалавр

4.5.2 Разработка графика проведения научного исследования

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, так как зависит от множества факторов, трудно поддающихся учету. Для установления ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ож\ i}$ используется формула (2):

$$t_{ож\ i} = \frac{3t_{\min\ i} + 2t_{\max\ i}}{5}, \quad (2)$$

где $t_{ож\ i}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i – ой работы, чел. – дн.;

$t_{\min\ i}$ – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i – ой работы, чел. – дн.;

$t_{\max\ i}$ – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i – ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел. – дн.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_{pi} , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями:

$$T_{pi} = \frac{t_{ож\ i}}{Ч_i}, \quad (3)$$

где T_{pi} – продолжительность одной работы, раб. дн.;

$t_{ож\ i}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел. – дн.;

$Ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

При выполнении дипломных работ студенты становятся участниками сравнительно небольших по объему научных тем, поэтому наиболее удобным и наглядным является построение ленточного графика проведения научных работ в форме диаграммы Ганта.

Диаграмма Ганта –горизонтальный ленточный график, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней переводится в календарные дни. Для этого пользуются формулой (4):

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (4)$$

где T_{ki} –продолжительность выполнения i – й работы в календарных днях;

T_{pi} – продолжительность выполнения i – й работы в рабочих днях;

$k_{\text{кал}}$ – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по формуле (5):

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (5)$$

где $T_{\text{кал}}$ –количество календарных дней в году;

$T_{\text{вых}}$ – количество выходных дней в году;

$T_{\text{пр}}$ – количество праздничных дней в году.

Таким образом:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = 1,5$$

Таблица 4.5.2.1 – Временные показатели проведения научного исследования

№	Название работ	Трудоёмкость работ						Исполнители	Т _р , раб. дн.		Т _{кi} , кал.дн.	
		t _{min} , чел-дн.		t _{max} , чел-дн.		t _{ож} , чел-дн.			Исп.1	Исп.2	Исп.1	Исп.2
		Исп.1	Исп.2	Исп.1	Исп.2	Исп.1	Исп.2					
1	Составление и утверждение технического задания	1	1	2	2	1,4	1,4	Р	0,4	0,4	0,5	0,5
		1	1	2	2	1,4	1,4	Б	0,4	0,4	0,5	0,5
		1	1	2	2	1,4	1,4	К ¹	0,4	0,4	0,5	0,5
		1	1	2	2	1,4	1,4	К ²	0,4	0,4	0,5	0,5
2	Ознакомление с экспериментальными данными и выбор направления исследований	0,4	0,4	2	2	1	1	Р	0,5	0,5	0,6	0,6
		0,4	0,4	2	2	1	1	Б	0,5	0,5	0,6	0,6
3	Подбор и изучение материалов по теме	4	4	10	10	6,4	6,4	Р	3,2	3,2	3,8	3,8
		4	4	10	10	6,4	6,4	Б	3,2	3,2	3,8	3,8
4	Патентный обзор литературы	6	6	10	10	7,6	7,6	Б	7,6	7,6	9	9
5	Календарное планирование работ по теме	0,5	0,5	1,5	1,5	0,9	0,9	Р	0,5	0,5	0,6	0,6
		0,5	0,5	1,5	1,5	0,9	0,9	Б	0,5	0,5	0,6	0,6
6	Проведение лабораторных анализов	10	10	15	15	12	12	Б	12	12	14,2	14,2
7	Проведение расчетов и их обоснование на основании экспериментальных данных	6	6	8	8	6,8	6,8	Б	6,8	6,8	8	8
8	Сопоставление результатов с теоретическим и	2	2	3	3	2,4	2,4	Р	1,2	1,2	1,4	1,4
		2	2	4	4	2,8	2,8	Б	1,4	1,4	1,6	1,6

	исследованиям и											
9	Оценка эффективности полученных результатов	2	2	4	4	2,8	2,8	Р	1,4	1,4	1,6	1,6
		3	3	5	5	3,8	3,8	Б	1,9	1,9	2,3	2,3
10	Определение целесообразно сти проведения ВКР	5	5	6	6	5,4	5,4	Р	2,7	2,7	3,2	3,2
		5	5	6	6	5,4	5,4	Б	2,7	2,7	3,2	3,2
11	Оценка эффективности синтеза	4	4	9	9	6	6	К ¹	3	3	3,6	3,6
		4	4	9	9	6	6	Б	3	3	3,6	3,6
12	Разработка социальной ответственност и по теме	5	5	9	9	6,6	6,6	К ²	3,3	3,3	3,9	3,9
		5	5	9	9	6,6	6,6	Б	3,3	3,3	3,9	3,9
13	Составление пояснительной записки	15	15	30	30	21	21	Б	21	21	25	25

Р – руководитель;

К¹ – консультант по экономической части;

Б – бакалавр;

К² – консультант по социальной ответственности.

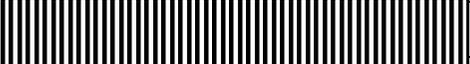
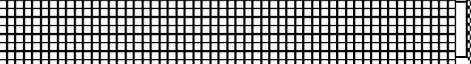
Таблица 4.5.2.2 – Календарный план-график проведения НИОКР

Вид работы	Исполнители	Т _{кi} , дне й	Продолжительность выполнения работ																		
			февраль		март			апрель			май										
			2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3								
Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель, консультант ЭЧ, СО, бакалавр	0,5 0,5 0,5 0,5																			
Ознакомление с экспериментальными данными и выбор направления исследования	Научный руководитель, бакалавр	0,6 0,6																			
Подбор и изучение материалов по теме	Научный руководитель, бакалавр	3,8 3,8																			
Патентный обзор литературы	Бакалавр	9																			
Календарное планирование работ по теме	Научный руководитель, бакалавр	0,6 0,6																			
Проведение лабораторных анализов	Бакалавр	14,2																			
Проведение расчетов и их обоснование на основании экспериментальных данных	Бакалавр	8																			

Продолжение таблицы

Вид работы	Исполнители	Т _{кi} , дне й	Продолжительность выполнения работ													
			февраль		март			апрель			май					
			2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
Сопоставление результатов с теоретическими исследованиями	Научный руководитель, бакалавр	1,4 1,6								■						
Оценка эффективности полученных результатов	Научный руководитель, бакалавр	1,6 2,3								■						
Определение целесообразности проведения ВКР	Научный руководитель, бакалавр	3,2 3,2								■						
Оценка эффективности применения анализа	Консультант по ЭЧ, бакалавр	3,6 3,6									■					
Разработка социальной ответственности по теме	Консультант СО, бакалавр	3,9 3,9										■				
Составление пояснительной записки	Бакалавр	25												■	■	■

Условные обозначения к таблице

Научный руководитель	Бакалавр	Консультант по ЭЧ	Консультант СО
			

4.6 Бюджет научно – технического исследования (НТИ)

В процессе формирования бюджета НТИ используется следующая группировка затрат по статьям:

- материальные затраты НТИ;
- затраты на оборудование;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- накладные расходы.

В процессе формирования бюджета НТИ используется следующая группировка затрат по статьям:

- материальные затраты НТИ;
- затраты на оборудование;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- накладные расходы.

Материальные затраты НТИ включают стоимость всех материалов, используемых при разработке, в частности, сырье и материалы, покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты, используемые в качестве объектов исследований (испытаний) и для эксплуатации, технического обслуживания и ремонта изделий – объектов испытаний (исследований). Материальные затраты и затраты на оборудование для данного НТИ представлены в таблицах 4.6.1 и 4.6.2

Таблица 4.6.1 – Материальные затраты

Наименование	Ед. измер	Количество			Цена за ед. руб. для всех исп.	Сумма, руб.		
		Исп.1	Исп.2	Исп.3		Исп.1	Исп.2	Исп.3
Бетулин	г	3	3	3	97	291	291	291
Бихромат калия	г	6	6	6	12,24	73,44	73,44	73,44
4-аминоантипирин	г	0,07	0,07	0,07	25,6	1,792	1,792	1,792
Фенилмочевина	г	0,03	0,035	0,04	32,4	0,972	1,134	1,296
Бензол	л	1	1	1	600	600	600	600
Усусная кислота	л	1	1	1	70	70	70	70
Серная кислота	л	1	1	1	360	360	360	360
Лабораторная Химическая посуда								
колбы мерные на 50 и 100 см ³	шт	6	6	6	92	552	552	552
пипетки, градуированные на 5, 10 см ³	шт	2	2	2	54	108	108	108
стаканы на 50, 100 см ³	шт	3	3	3	29	87	87	87
колбы конические на 250 см ³	шт	1	1	1	47	47	47	47
Фильтровальная бумага	уп	1	1	1	500	500	500	500
Пробирки	шт	10	10	10	650	260	260	260
Итого						2921	2951	2952

Таблица 4.6.2 – Затраты на оборудование

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования			Цена единицы оборудования, руб.			Общая стоимость оборудования, руб.		
		Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3
1.	Дистиллятор для приготовления воды очищенной (Россия, ЧЗБТ)	1	1	1	35000	35000	35000	35000	35000	35000
2.	Весы аналитические (класс точности 0,0001 г, Россия)	1	1	1	38000	38000	38000	38000	38000	38000

Продолжение таблицы

3.	рН-метр-150-М (Россия),	1	1	1	2800	2800	2800	2800	2800	2800
4.	Дозатор 1-канальный, переменного объема 10-100 мкл (Россия);	1	1	1	7906	7906	7906	7906	7906	7906
5.	Дозатор 1-канальный, переменного объема 100-1000 мкл (Россия);	1	1	1	9780	9780	9780	9780	9780	9780
Итого:								93486	93486	93486

Статья заработной платы исполнителей темы включает основную заработную плату работников, непосредственно вовлеченных в НИТ, (включая премии и доплаты) и дополнительную заработную плату. Также включена премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20 – 30 % от тарифа или оклада:

$$Z_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}, \quad (6)$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата;

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата (12-20 % от $Z_{осн}$).

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) руководителя от предприятия рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_p, \quad (7)$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата одного работника;

T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн. (таблица 1.5.2.1).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d}, \quad (8)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

М – количество месяцев работы без отпуска в течение года:
 при отпуске в 24 раб.дня получим значение М =11,2 месяца, 5-дневная
 неделя;

при отпуске в 48 раб.дней: М=10,4 месяца, 6-дневная неделя;

F_д – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб.дн.

Баланс рабочего времени для каждого работника приведен в таблице 4.6.3

Таблица 4.6.3 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Бакалавр	Консультант ЭЧ	Консультант СО
Календарное число дней	365	365	365	365
Количество нерабочих дней	118	118	118	118
- выходные дни				
- праздничные дни				
Потери рабочего времени	24	-	24	24
- отпуск				
- невыходы по болезни				
Действительный годовой фонд рабочего времени	223	247	223	223

Месячный должностной оклад работника определяется по следующей формуле:

$$Z_m = Z_{тс} \cdot (1 + k_{пр} + k_d) \cdot k_p, \quad (9)$$

где Z_{тс} – заработная плата по тарифной ставке, руб.;

k_{пр} – премиальный коэффициент, равный 0,3 (т.е. 30% от Z_{тс});

k_д – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5

k_р – районный коэффициент, равный 1,3 для Томска.

Расчет основной заработной платы приведен в таблице 1.6.4.

Таблица 4.6.4 – Расчет основной заработной платы

Категория	$Z_{мс}$, руб.	k_d	k_p	Z_m , руб.	$Z_{дн}$, руб.	T_p , раб. дн.	$Z_{осн}$, руб.
Руководитель							
ППСЗ	28000	0,35	1,3	60060	6108	11,7	71464
Бакалавр							
ППС1	2200	0,35	1,3	4719	480	7,6	3648
Консультант по ЭЧ							
ППСЗ	22450	0,35	1,3	48155	4897	4,1	20078
Консультант по СО							
ППСЗ	33240	0,35	1,3	71300	7251	4,4	31904

Общая заработная плата участников работы приведена в таблице 1.6.5

Исполнители	$Z_{осн}$, руб.	$Z_{доп}$, руб.	$Z_{зп}$, руб.
Научный руководитель	71464	10005	81469
Бакалавр	3648	510,7	4158,7
Консультант по ЭЧ	20078	2811	22889
Консультант по СО	31904	4466,6	36370,6

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

Величина этих отчислений определяется по формуле:

$$Z_{внеб} = k_{внеб} \cdot (Z_{осн} + Z_{доп}), \quad (10)$$

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

Отчисления на социальные нужды составляет 30,5% от суммы заработной платы всех сотрудников. Отчисления на социальные нужды составляет: отчисления в пенсионный фонд 22%, отчисление на социальное страхование 2,9%, отчисление на медицинское страхование 5,1%, 0,5% страхование жизни, от несчастного случая.

Отчисления во внебюджетные фонды приведены в таблице 4.6.6

Таблица 4.6.6 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнители	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Научный руководитель	71464	10005
Бакалавр	3648	510,7
Консультант по ЭЧ	20078	2811
Консультант СО	31904	4466,6
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,3	
ИТОГО:	22909,16	

Статья накладных расходов необходима, чтобы учесть прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование графических материалов, оплата услуг связи, электроэнергии, транспортные расходы и т.д. Их величина определяется по следующей формуле:

$$Z_{\text{накл}} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{\text{нр}}, \quad (11)$$

где $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

Величину коэффициента накладных расходов $k_{\text{нр}}$ допускается взять в размере 16%.

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

Используя приведенные выше значения, можно перейти к определению бюджета затрат на научно – исследовательский проект в целом.

Таблица 4.6.7 – Общие затраты

Наименование статьи	Сумма, руб.			Примечание
	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3	
1. Материальные затраты НТИ	2921	2951	2952	Табл. 1.6.1

2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	93486	93486	93496	Табл. 1.6.2
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	127094	127094	127094	Табл. 1.6.4
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	17793,1	17793,1	17793,1	Табл. 1.6.5
5. Отчисления во внебюджетные фонды	22909,16	22909,16	22909,16	Табл. 1.6.6
6. Затраты на научные и производственные командировки	-	-	-	-
7. Контрагентские расходы	-	-	-	-
8. Накладные расходы	42272,5	42277,3	42277,5	16 % от суммы ст.1-7
9. Бюджет затрат НТИ	306475,5	306510,6	306511,8	Сумма ст. 1-8

Таблица 4.6.7 позволяет сделать вывод о том, что основной статьёй затрат НТИ для всех вариантов исполнения работы является покупка специального оборудования для проведения НТИ.

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

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

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

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

где $I_{\text{финр}}^{\text{исп. } i}$ – интегральный финансовый показатель разработки;

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

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

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

$$I_{\phi}^{\text{исп.1}} = \frac{306475,5}{306511,8} = 0,99$$

$$I_{\phi}^{\text{исп.2}} = \frac{306510,6}{306511,8} = 0.99$$

$$I_{\phi}^{\text{исп.3}} = \frac{306511,8}{306511,8} = 1$$

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

Также в разделе проведена сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проектов. Результат приведен в таблице 4.7.1.

Таблица 4.7.1 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проектов

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Исп.1	Исп.2	Исп. 3
1. Точность определения веществ	0,3	4	5	4
2. Экспресность	0,2	4	4	5
3. Побочные эффекты	0,3	5	4	4
4.Безопасность	0,2	5	3	5
ИТОГО:	1	4,5	4,1	4,4

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

$$I_{исп.1} = \frac{I_p^{исп.1}}{I_\phi^{исп.1}} = \frac{4,5}{0,99} = 4,55$$

$$I_{исп.2} = \frac{I_p^{исп.2}}{I_\phi^{исп.2}} = \frac{4,1}{0,99} = 4,14$$

$$I_{исп.3} = \frac{I_p^{исп.3}}{I_\phi^{исп.3}} = \frac{4,4}{1} = 4,4$$

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и аналогов позволит определить сравнительную эффективность проекта.

Сравнительная эффективность проекта:

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

Сравнение значений интегральных показателей эффективности необходимо для выбора более эффективного варианта решения поставленной в бакалаврской работе задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности. Для наглядности составлена таблица 4.7.2

Таблица 4.7.2 - Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2	Исп.3
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,99	0,99	1
2	Интегральный ресурсоэффективности показатель разработки	4,5	4,1	4,4
3	Интегральный показатель эффективности	4,55	4,14	4,4
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,91	0,97

Вывод

В разделе проведен комплексный анализ проводимой научно-исследовательской работы. Определена конкурентоспособность разработки, установлен объем затрат по каждой из статей, а также общий объем затрат. На основании приведенной в разделе информации можно сделать вывод о том, что была создана конкурентоспособная разработка, а именно исполнение 1. Данный вариант удовлетворяет необходимым современным критериям в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения для успешной реализации проекта.

5 Социальная ответственность

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

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

Выпускная квалификационная работа на тему «Исследование реакций оксо-производных бетулина с азотсодержащими реагентами» проводилась в химической лаборатории Томского исследовательского политехнического университета. Объектом исследования является оксо-производное бетулина – бетулоновый альдегид. Работа сводится к окислению исходного сырья – бетулина до бетулонового альдегида с последующим введением полученного продукта в реакцию с аминами различного строения.

При проведении органического синтеза различных соединений необходимо учитывать количество опасных веществ, влияющих как на здоровье человека, так и на атмосферу, которые непосредственно и косвенно находятся вблизи рабочего места, наличие спецодежды, противопожарных средств, средств первой помощи.

Одной из основных задач является внедрение на любых предприятиях и всех рабочих местах совершенных средств техники безопасности и безвредных условий труда, обеспечение санитарно-гигиенических условий,

снижающих вероятность производственного травматизма и риск возникновения производственных заболеваний. Не менее важной задачей является выявление всех вредных и опасных факторов для оценки их влияния на работника. Выполнение научно-исследовательской работы по данной тематике требует четкого соблюдения правил по технике безопасности и охраны труда работников: при работе с химическими реактивами; едкими и ядовитыми веществами, при работе с электрооборудованием и т.п.

5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

5.1.1 Специальные правовые нормы трудового законодательства

Согласно ТК РФ, N 197-ФЗ, каждый работник имеет право на:

- рабочее место, соответствующее требованиям охраны труда;
- обязательное социальное страхование в соответствии с Федеральным законом;
- обеспечение средствами индивидуальной и коллективной защиты в соответствии с требованиями охраны труда за счёт работодателя;
- повышенную оплату труда работников, занятых на работах с вредными условиями труда в соответствии с Федеральным законом;
- компенсации, в связи с травмами, несчастными случаями на производстве, повлекшими за собой вред здоровью работника, в размере, регламентируемом Федеральным законом;
- защиту персональных данных работника в соответствии с Федеральным законом;
- досрочный выход на пенсию в соответствии с ТК РФ

5.1.2 Организационные мероприятия по компоновке рабочей зоны

К научно – исследовательским химическим лабораториям применимы следующие требования:

- обеспечение необходимой площади помещения
- размещение лаборатории вдали от источников шума и вибраций
- обеспечение воздухозабора для вентиляции
- оснащение лаборатории необходимой мебелью (лабораторные столы, стенды, раковины и т.д.)
- наличие средств пожаротушения
- наличие вытяжных шкафов

5.2 Профессиональная социальная ответственность

5.2.1 Вредные и опасные факторы, которые может создать объект исследования

Выполнение исследовательской работы сопряжено с использованием вредных и опасных химических веществ, способных оказывать влияние на здоровье человека, таких как: амины, органические растворители, органические и минеральные кислоты. Так, амины способны оказывать негативное влияние на нервную систему и кровеносные сосуды, способны нарушать работу печени. Многие из используемых растворителей (спирты, бензол, хлороформ) являются токсичными для человека, поэтому существует риск химического отравления. Использование кислот сопряжено с риском получения химических ожогов различной степени. Для устранения рисков и минимизации угрозы вреда здоровью необходимо следовать следующим мерам безопасности при работе в лаборатории [27, 28]:

- Использование средств индивидуальной защиты (халат, очки, перчатки, респираторы и т.д.)

- Соблюдение санитарно-гигиенических норм (чистота рабочего места и используемой химической посуды, мытье рук после окончания работы)
- Надлежащее хранение реактивов (герметичность упаковки, контроль срока годности)
- Работа с токсичными веществами только в вытяжных шкафах

5.2.2 Вредные и опасные факторы, которые могут возникнуть в лаборатории

На всем протяжении работа осуществлялась в закрытом помещении, поэтому возможно возникновение следующих факторов:

Таблица 5.2.2.1 – Возможные опасные и вредные факторы

Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Этапы работ			Нормативные документы
	Разрабо тка	Изготов ление	Эксплуа тация	
1.Отклонение показателей микроклимата	+	+	+	СанПиН 2.2.4.548-96
2.Недостаточная освещенность рабочей зоны	+	+	+	ГОСТ Р 55710-2013
3.Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека	+	+	+	ГОСТ Р 12.1.019-2009
4.Электромагнитное поле	+	+	+	ГОСТ 12.1.006-84 ССБТ
5.Повышенный уровень токсичных веществ		+	+	ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ
6.Шумы		+	+	ГОСТ 12.1.003-2014

5.2.3 Обоснование мероприятий по защите персонала от действия опасных и вредных факторов

Микроклимат производственных помещений – это климат внутренней среды этих помещений, определяемый действующими на организм человека сочетаниями температуры, влажности и скорости движения воздуха и температуры окружающих поверхностей [29]. Метеорологические условия рабочей среды (микроклимат) оказывают влияние на процесс теплообмена и характер работы. Длительное воздействие на человека неблагоприятных метеорологических условий способно резко ухудшить его самочувствие, способствует снижению производительности труда и приводит к заболеваниям. Высокая температура воздуха приводит к быстрой утомляемости работающего, может спровоцировать перегрев организма, тепловой удар или развитие профзаболеваний. Низкая температура воздуха может вызвать местное или общее охлаждение организма, стать причиной простудного заболевания. Высокая влажность в сочетании с высокой температурой воздуха способствует перегреванию организма, при низкой же температуре она усиливает теплоотдачу с поверхности кожи, что ведет к переохлаждению организма. Низкая влажность вызывает пересыхание слизистых оболочек дыхательных органов работающего.

В помещении, где осуществлялась работа, средняя температура воздуха в пределах 22 °С, относительная влажность воздуха 55%, скорость движения воздуха – 0,1 м/с. Согласно данным, приведенным в СанПиН 2.2.2.542-96, можно сделать вывод об оптимальности условий и обеспечении ими сохранения нормального функционального и теплового состояния организма.

Недостаточное освещение рабочего места затрудняет длительную работу, вызывает повышенное утомление и способствует развитию близорукости. Излишне яркий свет снижает зрительные функции, приводит к перевозбуждению нервной системы, снижает работоспособность.

Нормируемыми параметрами для систем искусственного освещения являются: величина минимальной освещенности $L_{доп}$, допустимая яркость в поле зрения $L_{доп}$, а также показатель ослепленности P и коэффициент пульсации K_p согласно СНиП 23–05–95* [30].

К источникам электрической опасности в лаборатории можно отнести: оголенные части проводов, отсутствие заземления, короткие замыкания, статическое напряжение. Для минимизации угрозы здоровью и жизни работающих предусмотрены следующие меры:

- ограждения токоведущих частей;
- применение блокировки аппаратов и ограждающих устройств для предотвращения ошибочных операций и доступа к токоведущим частям;
- применение устройств для снижения напряженности электрических и магнитных полей до допустимых значений;
- использование средств защиты и приспособлений, в том числе для защиты от воздействия электрического и магнитного полей в электроустановках, в которых их напряженность превышает допустимые нормы

Все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям электробезопасности при работе с электроустановками по ГОСТ 12.1.019-2017 [31]. Для отключения электросетей на вводах должны быть рубильники или другие доступные устройства. Все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям пожарной безопасности по ГОСТ 12.1.004-91 и иметь средства пожаротушения по ГОСТ 12.4.009-83 [32, 33].

Поскольку лаборатория оснащена компьютером, следует обратить внимание на электромагнитное излучение, источником которого он и является. В случае с рассматриваемой лабораторией имеются два источника электромагнитного излучения: монитор и системный блок. Длительное воздействие электромагнитного поля на организм человека может вызвать нарушение функционального состояния нервной и сердечно-сосудистой

систем. Это выражается в повышенной утомляемости, снижении качества выполнения рабочих операций, изменение кровяного давления и пульса.

Работа в условиях облучения электрическим полем с напряженностью 20–25 кВ/м продолжается не более 10 минут. При напряженности не выше 5 кВ/м присутствие людей в рабочей зоне разрешается в течение 8 часов.

Основной источник токсичных веществ – используемые реактивы (амины, органические и неорганические кислоты) и растворители. Несоблюдение правил обращения с этими веществами влечет за собой последствия в виде отравления либо химических ожогов. Во избежание вреда здоровью, работа с токсичными либо потенциально опасными веществами проводится только в вытяжных шкафах, с использованием соответствующих средств индивидуальной защиты. Список требований и мероприятий изложен в ПНД Ф 12.13.1 – 03 [34].

Основными источниками шумов в лаборатории можно считать вентиляцию и системный блок компьютера. Длительное воздействие шума негативно сказывается на остроте слуха и зрения, повышает кровяное давление, ускоряет утомление ЦНС, в результате чего ослабляется внимание, увеличивается количество ошибок в действиях рабочего, снижается производительность труда. Гигиенические нормативы шума определены ГОСТ 12.1.003-2014* «ССБТ. Шум. Общие требования безопасности» и СН 2.2.4/2.1.8.562-96 «Шум на рабочих местах, в помещениях жилых и общественных зданий» [35, 36]

5.3. Экологическая безопасность

5.3.1. Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду

Сам объект – бетулоновый альдегид – не несет непосредственной опасности для окружающей среды. Исходное сырье – беутлин – также является нетоксичным веществом (IV класс опасности).

5.3.2 Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду

В ходе исследовательской работы приходится взаимодействовать с токсичными и потенциально опасными реагентами.

На окружающей атмосфере негативно сказывается использование растворителей (спирты, бензол, хлороформ), являющихся летучими веществами. Неосторожное обращение может привести к утечке и серьезным последствиям для окружающей среды.

Кроме того, работа в химической лаборатории сопряжена с рисками загрязнения сточных вод. Удаление органических и неорганических отходов через водосток приведет к попаданию последних в канализационные сети населенных пунктов.

Также в химической лаборатории существуют твердые отходы в виде бытового мусора, который выбрасывается в урну, и твердые отходы класса Г, которые требуют соответствующих мер по утилизации.

5.3.3 Обоснование мероприятий по защите окружающей среды

Поскольку работа проводится с токсичными, летучими веществами, то все работы должны проводиться в вытяжном шкафу, оборудованном фильтром, при включенной вентиляции. Для снижения воздействия на

атмосферу следует прийти к наименьшим значениям расхода вредных веществ. Кроме того, важным пунктом является обеспечение герметичности тары с токсичными реактивами.

Защита гидросферы должна обеспечиваться следующим образом:

- раздельный сбор и хранение органических, неорганических отходов
- нейтрализация кислых и щелочных стоков
- регенерация растворителей

Обеспечение безопасности для литосферы должно проходить в соответствии со следующими пунктами:

- сбор и утилизация бытового мусора
- сбор и хранение токсичных отходов в специализированные для этого тары (пакеты либо контейнеры с соответствующей маркировкой класса отходов) для последующей передачи их на утилизацию

5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

5.4.1 Анализ ЧС, которые может инициировать объект исследования

В силу своих свойств сам объект не может стать причиной чрезвычайной ситуации.

5.4.2 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследования

При выполнении дипломной работы происходит контакт с токсичными и вредными реагентами. Соответственно, при неосторожном обращении или

при несоблюдении правил существует риск получения химического отравления либо ожога.

Также, при работе в лаборатории присутствует опасность пожаров и взрывов. Она зависит от физико-химических свойств и количества имеющихся в лаборатории материалов, веществ, от конструктивных особенностей и режима работы оборудования, а также от наличия источников возгорания и условий для быстрого распространения огня.

5.4.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС

Наиболее вероятной при выполнении дипломной работы может стать чрезвычайная ситуация, связанная с замыканием проводки и возгоранием. Следует обесточить прибор, если он стал причиной возгорания, либо же обесточить полностью помещение лаборатории. По возможности, пламя необходимо потушить песком. Предварительно следует поставить руководителя в известность о произошедшем. При условии контроля за состоянием электроприборов, электросети лаборатории в целом и соблюдении всех правил по работе с электрическим оборудованием можно избежать ЧС.

Вывод

В приведенном разделе «Социальная ответственность» были рассмотрены основные правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности при работе в химической лаборатории. Также были выявлены все вредные и опасные факторы, которые могут возникнуть во время выполнения исследовательской работы, а именно: отклонения микроклимата, уровень освещенности рабочего помещения, вероятность поражения электрическим током, электромагнитное поле, уровень шума и содержание токсичных веществ в воздухе помещения. Были приведены основные

правовые документы, регламентирующие допустимые значения для каждого из факторов, обоснованы мероприятия по защите работников лаборатории.

Проанализированы возможные чрезвычайные ситуации, а также приведены и обоснованы мероприятия по их устранению или предотвращению.

Список публикаций

1. Лычковский Л.А. Синтез новых производных бетулонового альдегида // Химия и химическая технология в XXI веке. / XX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени Л.П. Кулёва. Томск. – 2019. – С.180 – 181.
2. А.Е. Болде, М.В. Ляпунова, Л.А. Лычковский. Исследование действия различных окислительных систем на бетулин // Перспективы развития фундаментальных наук. / XVI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых. Томск. – 2019. – С. 36 – 38.