TOMSK POLYTECHNIC UNIVERSITY ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

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

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

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Получение и исследование реакционной способности арилгликозидов

УДК 547.918:544.424-047.37

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ71	Файсканова Ксения Михайловна		23.05.19

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Степанова Е.В..	к.х.н		06.06.2019

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения социально-гуманитарных наук ШБИП	Криницына З.В.	к.т.н., доцент		24.05.2019

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель отделения общетехнических дисциплин ШБИП	Романова С.В.			27.05.19

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Н.М. Кижнера	Чубик М.В.	к.м.н., доцент		30.05.2019

Томск – 2019 г

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

Код результата	**Результат обучения (выпускник должен быть готов)**
Профессиональные компетенции	
Р1	Профессионально эксплуатировать современные биотехнологические производства, обеспечивая их высокую эффективность и безопасность
Р2	Разрабатывать и внедрять новые биотехнологические процессы и оборудование в рамках проектирования новых и усовершенствования действующих производств
Р3	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в различных областях прикладной биотехнологии
Универсальные компетенции	
Р4	Ставить и решать задачи инженерного анализа для создания инновационных биотехнологических процессов и продуктов
Р5	Эффективно организовывать и участвовать в работе коллективов, в том числе международных, демонстрировать ответственность за результаты инженерной деятельности
Р6	Демонстрировать глубокие знания социальных, этических и правовых аспектов инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах устойчивого развития
Р7	Постоянно повышать интеллектуальный и общекультурный уровень и профессиональную квалификацию, способствовать обучению персонала

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

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

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП 19.04.01 Биотехнология
Чубик 28.01.19 Чубик М.В.
(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

магистерской диссертации

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

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ71	Файскановой Ксении Михайловне

Тема работы:

Получение и исследование реакционной способности арилгликозидов

Утверждена приказом директора (дата, номер)	22.04.2019, №3138/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:	01.06.2019 г.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе *(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).*	*Объектом исследования являются арилгликозиды и исследование их реакционной способности, вид сырья – химические реактивы; требования к продукту – чистота и соответствие структуре; при работе с химическими реактивами необходимо использовать перчатки, очки и халат; необходимо соблюдение правил техники безопасности при работе в лаборатории*

Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов *(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).*	• *Обзор литературы* • *Объект и методы исследования* • *Экспериментальная часть* • *Результаты проведенного исследования* • *Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение* • *Социальная ответственность* • *Выводы*
Перечень графического материала *(с точным указанием обязательных чертежей)*	

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы
(с указанием разделов)

Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Криницина З.В., доцент отделения социально-гуманитарных наук ШБИП, к.т.н., доцент
Социальная ответственность	Романова С.В., старший преподаватель отделения общетехнических дисциплин ШБИП
Раздел на иностранном языке	Аксёнова Н.В., доцент отделения иностранных языков ШБИП, к.ф.н.

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

Разделы, написанные на русском языке: обзор литературы, объект и методы исследования, экспериментальная часть, результаты проведенного исследования, финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение, социальная ответственность, выводы.

Разделы, написанные на иностранном языке: обзор литературы

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	28.01.2019 г.

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Степанова Е.В.	к.х.н.		29.01.19

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ71	Файсканова Ксения Михайловна		29.01.19

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ71	Файскановой Ксении Михайловне

Школа	ИШНПТ	Отделение школы (НОЦ)	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	магистратура	Направление/специальность	Биотехнология

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:	
1. *Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих*	*Общий бюджет НТИ составил 784782,2 руб., из них материально-технических затрат – 152983,86 руб., заработная плата – 278202,73 руб.*
2. *Нормы и нормативы расходования ресурсов*	*Нормативы расходования ресурсов для разработанного продукта установлены не были вследствие новизны разработки. Использованы нормативы на отчисления во внебюджетные фонды, нормативы на накладные расходы, районный коэффициент при расчете заработной платы.*
3. *Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования*	*При выполнении раздела использовалась упрощенная налоговая система РФ, отражены обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС).*
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. *Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ* 2. *Коммерческий потенциал НИ является высоким, так как в настоящее время на рынке наблюдается полное отсутствие продуктов, подобных разработанному в НИР. С точки зрения ре-сурсоэффективности, проведение данного НИ также является выгодным, так как отсутствуют побочные продукты при син-тезе природных арилгликозидов, количество же ресурсов, необ-ходимое для проведения исследования также невелико.*	*Коммерческий потенциал НИ является высоким, так как в настоящее время на рынке нет подобных продуктов. С точки зрения ресурсоэффективности, проведение данного НИ также является выгодным, так как синтез природных арилгликозидов позволяет получать более высокий выход при тех же затратах, используемых при выделении из природного сырья; исходные реагенты доступны, количество ресурсов необходимое для проведения исследования невелико*

3. *Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок*	*В бюджете НИ были отражены затраты на зарплату исследователей, амортизацию оборудования и отчислений во внебюджетные фонды, а также затраты на материалы.*
4. *Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности*	*Анализ показателей эффективности указывает на то, что синтетический метод получения природных арилгликозидов является более предпочтительным по сравнению с уже существующими методами.*

Перечень графического материала *(с точным указанием обязательных чертежей):*

1. *Сегментирование рынка*
2. *Оценка конкурентоспособности технических решений*
3. *Диаграмма Исикавы*
4. *Иерархическая структура работ проекта*
5. *График проведения и бюджет НТИ*
6. *Организационная структура проекта*

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	16.03.2019

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения социально-гуманитарных наук ШБИП	Криницына З.В.	к.т.н., доцент		16.03.2019

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ71	Файсканова К.М.		16.03.19.

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ71	Файскановой Ксении Михайловне

Школа	ИШНПТ	Отделение (НОЦ)	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	магистр	Направление/специальность	19.04.01 Биотехнология

Тема ВКР:

Получение и исследование реакционной способности арилгликозидов	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	*Объектом исследования в данной работе являются арилгликозиды. Арилгликозиды - природные соединения, обладающие различной биологической активностью. Областью применения данных соединений является фармацевтическая химия, где данные гликозиды могут быть использованы в качестве действующего начала для лекарственных препаратов. Также полученные арилгликозиды могут быть использованы в качестве эталона для проведения фитохимических анализов растений на установление их таксономической принадлежности.*
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.	*ГОСТ Р ИСО 26000–2012. Руководство по социальной ответственности. Введ. 29.11.2012 г. – Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии*
2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия	*1.Отклонение показателей микроклимата* *2. Превышение уровня шума* *3.Отсутствие или недостаток естественного света* *4.Недостаточная освещенность рабочей зоны* *5.Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека* *6.Аппараты, работающие под давлением* *7.Токсические и раздражающие вещества*
3. Экологическая безопасность:	*При несоблюдении необходимых условий химический синтез может оказывать необратимые последствия на окружающую среду.* *Воздействие на гидросферу и литосферу:* *в процессе экстракции, отгонки под вакуумом и проведении хроматографических методов анализа образуются жидкие органические отходы,*

	образуются жидкие органические отходы, которые должны быть утилизированы соответствующим образом или регененрированы; необходимо организовать раздельный сбор и хранение органических отходов с последующей утилизацией на специализированных производствах вне лаборатории. *Воздействие на атмосферу:* *пары органических соединений (кислот, углеводородов) требуют использования исправных вентиляционных вытяжек с фильтрами для очистки воздуха.*
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	*Перечень возможных ЧС на объекте:* – *пожары* – *взрывы оборудования* – *обрушение здания* *Наиболее вероятной ЧС является возникновение пожара в связи с неаккуратной работой с ЛВЖ, неисправностью оборудования или повреждением электропроводки здания.*

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	20.03.19

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель отделения общетехнических дисциплин ШБИП	Романова Светлана Владимировна			20.03.19

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ71	Файсканова Ксения Михайловна		20.03.19

Реферат

Выпускная квалификационная работа: 119 с., 40 рис., 34 табл., 94 источника, 1 прил.

Ключевые слова: гликозиды, арилгликозиды, салицин, гелицин, ацетильные защитные группы, бензилиденирование, ацилпроизводные арилгликозидов, кислотно-катализируемое дезацетилирование, кинетические исследования, энергия активации

Объектом исследования являются арилгликозиды

Цель работы – получение и исследование реакционной способности защитных групп арилгликозидов.

В процессе исследования проводилась оценка реакционной способности ацетильных групп *пер*-ацетатов арилгиликозидов в реакциях кислотно-катализируемого дезацетилирования, а также исследование реакции получения бензилиденовых производных гелицина.

В результате исследования получена полная картина реакции кислотно-катализируемого дезацетилирования, установлена реакционная способность ацетильных групп в различных положениях углеводного остатка при использовании растворителей с различной полярностью; выяснен механизм образования 4,6 ацеталей в реакции бензилиденирования гликозида гелицина и установлено, что бензилиденовая защита является непредпочтительной для этого гликозида.

Область применения: химия углеводов, фармацевтическая химия, фитохимия.

Значимость работы заключается в получении данных о реакционной способности ацетильных групп в различных положениях. Установлена полная картина дезацетилирования *пер*-ацетатов арилгликозидов, являющаяся универсальной для арилглюкозидов. Стало возможным получение 2-*О*-ацилпроизводных гликопиранозидов, применяя кислотно-катализируемое дезацетилирование.

В будущем планируется с использованием полученных данных о реакционной способности защитных групп арилгликозидов осуществить синтез природных ацилпроизводных арилгликозидов, а также олигосахаридов с последующей оценкой их биологической активности.

Обозначения и сокращения

ВКР – выпускная квалификационная работа

НТИ – научно-техническое исследование

ИСР – Иерархическая структура работ

ПДК – предельно допустимая концентрация

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГХМС – газовая хроматография/масс-спектрометрия

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

DFT – теория функционала плотности

AM-1 – полуэмпирический метод расчета

ДМФА– диметилформамид

ДМСО – диметилсульфоксид

ДНФГ – динитрофенилгидразин

α-АБГ – ацетобромоглюкоза, 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D глюкопиранозилбромид

TMS – триметилсилил

TES – триэтилсилил

TBDMS – *терт*-бутилметилсилил

TIPS – триизопропилсилил

TBDPS – *терт*-бутидифенилсилил

Ac – ацетильная группа

Et – этил

Me – метил

Ph – фенил

Bn – бензил

Оглавление

Введение 15
1 «Арилгликозиды: нахождение в природе, свойства и получение» (обзор литературы) 16
1.1 Арилгликозиды в природе 16
1.2 Применение защитных групп в химии углеводов 22
1.2.1 Зависимость реакционной способности гидроксильных групп от их положения в углеводном остатке 23
1.2.2 Защитные группы для О-4, О-6 углеводов 24
1.2.3 Защита первичной ОН группы 26
1.2.4 Ацильные защитные группы 27
1.3 Селективное удаление защитных групп 28
2 Объект и методы исследования 32
3 Экспериментальная часть 34
3.1 Квантово-химические расчеты 34
3.2 Кислотно-катализируемое дезацетилирование 34
3.3 Синтез гликозильных доноров 35
3.4 Получение арилгликозидов 36
3.5 Введение бензилиденовой защитной группы 37
4 Результаты проведенного исследования 38
4.1 Исследование реакционной способности арилгликозидов в реакциях кислотно–катализируемого дезацетилирования 38
4.2 Исследование реакции получения 4,6 - бензилиден производных гелицина 50
5 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение 57
5.1 Предпроектный анализ 57
5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования 57
5.1.2 Диаграмма Исикавы 58
5.1.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации 59
5.1.4 Методы коммерциализации результатов исследования 61

5.2 Инициация проекта 62
5.2.1 Цели и результат проекта 63
5.2.2 Организационная структура проекта 63
5.2.3 Ограничения и допущения проекта 64
5.3 Планирование управления научно-техническим проектом 64
5.3.1 Иерархическая структура работ проекта 64
5.3.2 Контрольные события проекта 65
5.3.3 План проекта 65
5.4 Бюджет научно-технического исследования (НТИ) 68
5.4.1 Расчет материальных затрат НТИ 69
5.4.2 Расчет затрат на оборудование для научно-экспериментальных работ 70
5.4.3 Основная заработная плата исполнителей темы 70
5.5 Организационная структура проекта 74
5.5.1 Матрица ответственности 74
5.5.2 План управления коммуникациями проекта 75
5.5.3 Реестр рисков проекта 75
5.6 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования 76
5.6.1 Оценка сравнительной эффективности исследования 76
6 Социальная ответственность 79
6.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности 79
6.2 Производственная безопасность 81
6.3 Анализ опасных производственных факторов 82
6.3.1 Отклонение показателей микроклимата 82
6.3.2 Превышение уровня шума 83
6.3.3 Отсутствие или недостаток естественного света, недостаточная освещенность рабочей зоны 83
6.3.4 Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека 84

6.3.6 Токсические и раздражающие вещества 86
6.4 Экологическая безопасность 89
6.5 Безопасность в чрезвычайных ситуациях 90
Выводы 93
Список публикаций 94
Список литературы 95
Приложение А 105

Введение

В настоящее время все большее внимание в медицине уделяется препаратам, активным началом которых являются соединения, находящиеся в природе, поскольку они проявляют низкую токсичность и достаточно высокую эффективность. Одни из таких соединений могут быть представлены арилгликозидами. Арилгликозиды – гликозиды, содержащие в качестве агликона ароматические фрагменты. Данные соединения проявляют широкий спектр биологической активности. В природе также обнаружены некоторые ацилзамещенные производные арилгликозидов, в составе которых содержатся ацетильные группы. Установлено, что биологическая активность данных соединений может варьироваться в зависимости от того, в каком положении сахарного остатка находится данная группа. Наибольший интерес проявляют арилгликозиды, содержащие ацетильную группу во 2-*O* положении, так как служат строительными блоками для последующего синтеза природных соединений.

Однако, получение арилгликозидов путем экстракции из растительного сырья является достаточно трудоемким процессом и приводит к низким выходам целевых продуктов. Синтетическое же получение значительно увеличивает выход и позволяет проводить модификацию данных соединений с последующим выявлением их биологической активности. В процессе синтеза арилгликозидов широко применяются защитные группы, правильное использование которых позволяет снизить количество стадий, в связи с чем исследование реакционной способности в процессе их введения и снятия является актуальной задачей в химии углеводов.

1 «Арилгликозиды: нахождение в природе, свойства и получение» (обзор литературы)

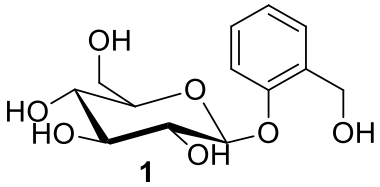
1.1 Арилгликозиды в природе

Лекарственные растения и их экстракты используются в народной медицине на протяжении тысячелетий. Во многих современных странах в народной медицине лекарственные растения по-прежнему используются для лечения различных заболеваний. В настоящее время химический состав многих растений изучается в целях определения действующих веществ, оказывающих терапевтический эффект. Согласно подсчетам, лекарственные растения и их метаболиты являются биологическим началом более чем 50 % современных препаратов, находящихся в клиническом использовании [1]. Биоактивные соединения растений являются исходным компонентом для разработки новых лекарственных средств. Одними из таких соединений, обладающими биологически активными свойствами, и широко представленными в лекарственных растениях, являются арилгликозиды.

Гликозиды – это органические соединения, содержащие углеводный остаток и агликон. Арилгликозиды – специфичный подкласс гликозидов, содержащих в качестве агликонов ароматические фрагменты. Природные арилгликозиды содержат в качестве агликонов различные фенолы, и следовательно, привлекают интерес с точки зрения медицины, так как многие фенольные соединения обладают антиоксидантной [2, 3], противовоспалительной и антимикробной активностью [4].

Первый известный арилгилкозид – салицин **1** (рисунок 1) – был выделен в 1826 - 1829 гг [5]. Однако, его терапевтический эффект был обнаружен ранее, в 1763 году, когда при лечении лихорадки и в качестве обезболивающего использовались содержащие его растения. Позднее было установлено, что именно данный гликозид оказывал противолихорадочную активность. Салицин содержится в коре осины и листьях тополя и многих других растений семейства ивовых (*Salicaceae*) [6]. Он обладает анальгетическим и антиревматическим эффектом [7]. Считается, что после

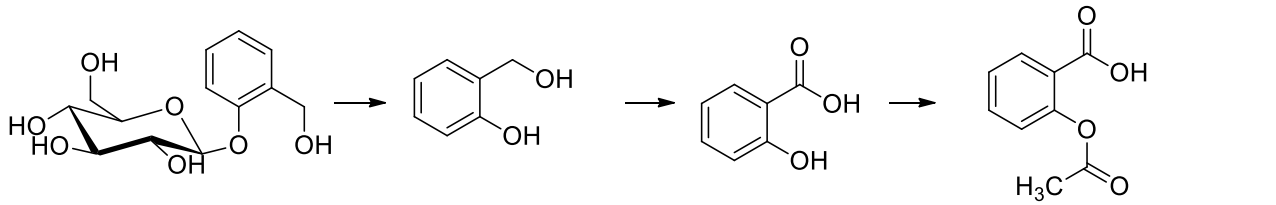
применения, салицин в организме расщепляется до салицилового спирта с последующим окислением его в салициловую кислоту.



1

Рисунок 1. Структура салицина

Одно из наиболее часто используемых лекарств в мире – аспирин. Прототипом данного нестероидного препарата стал именно салицин, из которого была получена салициловая кислота, с последующим ее ацилированием.



салицин | салициловый спирт | салициловая кислота | ацетилсалициловая кислота

Рисунок 2. Получение ацетилсалициловой кислоты из салицина

Терапевтическое значение аспирина основано на метаболизме препарата в организме до салициловой кислоты, которая ингибирует действие ферментов циклооксигеназ, тем самым предотвращая синтез метаболитов арахидоновой кислоты простагландинов, отвечающих за развитие воспалительного процесса, и болевые ощущения [8]. Таким образом, салицин и аспирин имеют схожие метаболиты и механизм действия. Тем не менее, углеводная составляющая салицина существенным образом влияет на биологическую активность и биодоступность, и в целом, нельзя сказать, что эти молекулы обладают идентичным биологическим эффектом.

Наравне с салицином, обладающим биологической активностью, известны другие интересные арилгликозиды такие как арбутин **2**, салидрозид **3** и саликортин **4** (рисунок 3). Природный глюкопиранозид гидрохинона – арбутин **2** и его производные были выделены из листьев кустарника рода

Вакциниум (*Vaccinium dunalianum* Wight) [9] и из листьев толокнянки обыкновенной семейства Вересковые (*Arctostaphylos uva ursi, Ericaceae*) [10]. Данный гликозид обладает антиоксидантной и тирозиназной активностью, ингибируя действие фермента тирозиназы, который отвечает за синтез меланина, тем самым действует как ингибитор в образовании меланоцитов. Арбутин может быть использован в лечении различных гиперпигментаций, характеризующихся гиперактивной функцией меланоцитов [11].

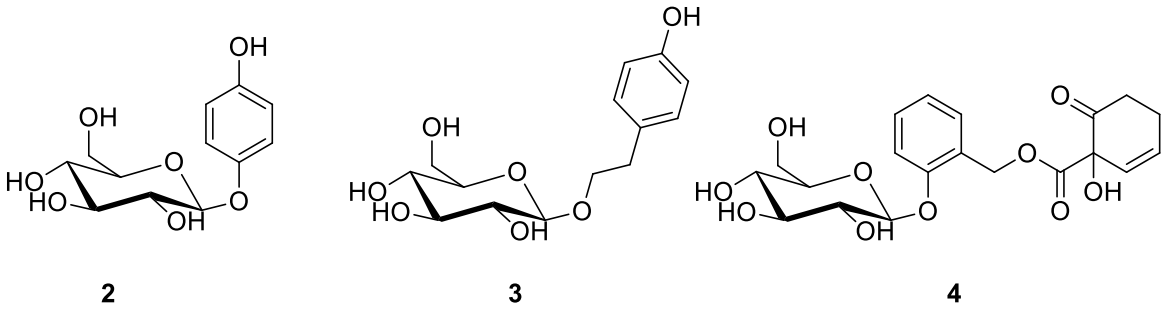


Рисунок 3. Арилгликозиды в природе (**2** – арбутин, **3** – салидрозид, **4** – саликортин)

Другой гликозид салидрозид **3** был выделен из Родиолы розовой семейства Толстянковые *(Rhodiola rosea L)*. Он обладает терапевтическим действием на центральную нервную систему [12], а также противовоспалительным [13], гепатопротекторным [14], антиоксидантным [15] действием. Одна из теорий о возникновении таких нейродегенеративных заболеваний, как болезни Паркинсона и Альцгеймера предполагает, что повреждение клеток может быть вызвано окислительным стрессом [16], когда реакционноспособные виды кислорода повреждают биологические молекулы, приводящие к апоптотической гибели клеток. Салидрозид был протестирован на способность защищать клетки от окислительного стресса на клеточной линии нейробластомы SH-SY5Y, где было доказано, что салидрозид уменьшает окислительный стресс и апоптоз в клетках, а также регулирует приток Ca^{2+} к митохондриальным мембранам [17], регулируя экспрессию генов, отвечающих за про- и антиапоптотические функции [18].

Саликортин **4** является природным фенолгликозидом, сложным эфиром салицина, который был выделен из коры ивы пурпурной (*Salix*

purpurea) [19], а также данное соединение было обнаружено в коре тополя осинообразного (*Populus tremuloides*) [20]. В работе [21] было исследовано ингибирующее воздействие саликортина на фермент β-глюкозидазу, который отвечает за расщепление β-гликозидной связи сахаров, поэтому может найти применение в терапии сахарного диабета. Также саликортин обладает и анти-липогенным эффектом [22] и иммуномодулирующей активностью, блокируя транскрипционный фактор NF-κB, и активируя c-Jun N-терминальную киназу, являющейся одной из митоген-активируемых протеинкиназ. Так, киназа играет важную роль в предотвращении апоптоза клеток при реакции на окислительный стресс. Транскрипционный фактор NF-κB отвечает за экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Нарушения этого фактора приводят к инфекциям и развитию аутоимунных заболеваний. Саликортин, модулирующий экспрессию медиаторов может быть использован в лечении воспалительных заболеваний [23].

Также, в растениях довольно распространены различные ацилпроизводные салицина. Производные салицина такие как тремулацин **5**, салициоилсалицин **7**, популин **10**, тремулоидин **9** и 6-*O*, 2-*O*-ацетил производные салицина (рисунок 4) также обладают биологической активностью. Тремулацин **5** является ацилпроизводным салицина, он содержится в листьях ивы пурпурной семейства ивовые (*Salix purpurea*) [24]. Обнаружено, что тремулацин **5** обладает сильным противовоспалительным действием, ингибируя биосинтез лейкотриена B4, который является медиатором воспаления. Это происходит за счет действия тремулацина как ингибитора активности 5-липоксигеназы. Также сообщается, что тремулацин может стать новым противовоспалительным средством, не оказывающим негативного воздействия на желудочно-кишечный тракт по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными препаратами [25].

Производные салицина акмофиллин-1 **6a** и акмофиллин-2 **6b** [26], были недавно выделенны из листьев ивы иглолистной (*Salix acmophylla*)

наравне с известными гликозидами, такими как салицилоилсалицин **7** и тремулоидин **9**.

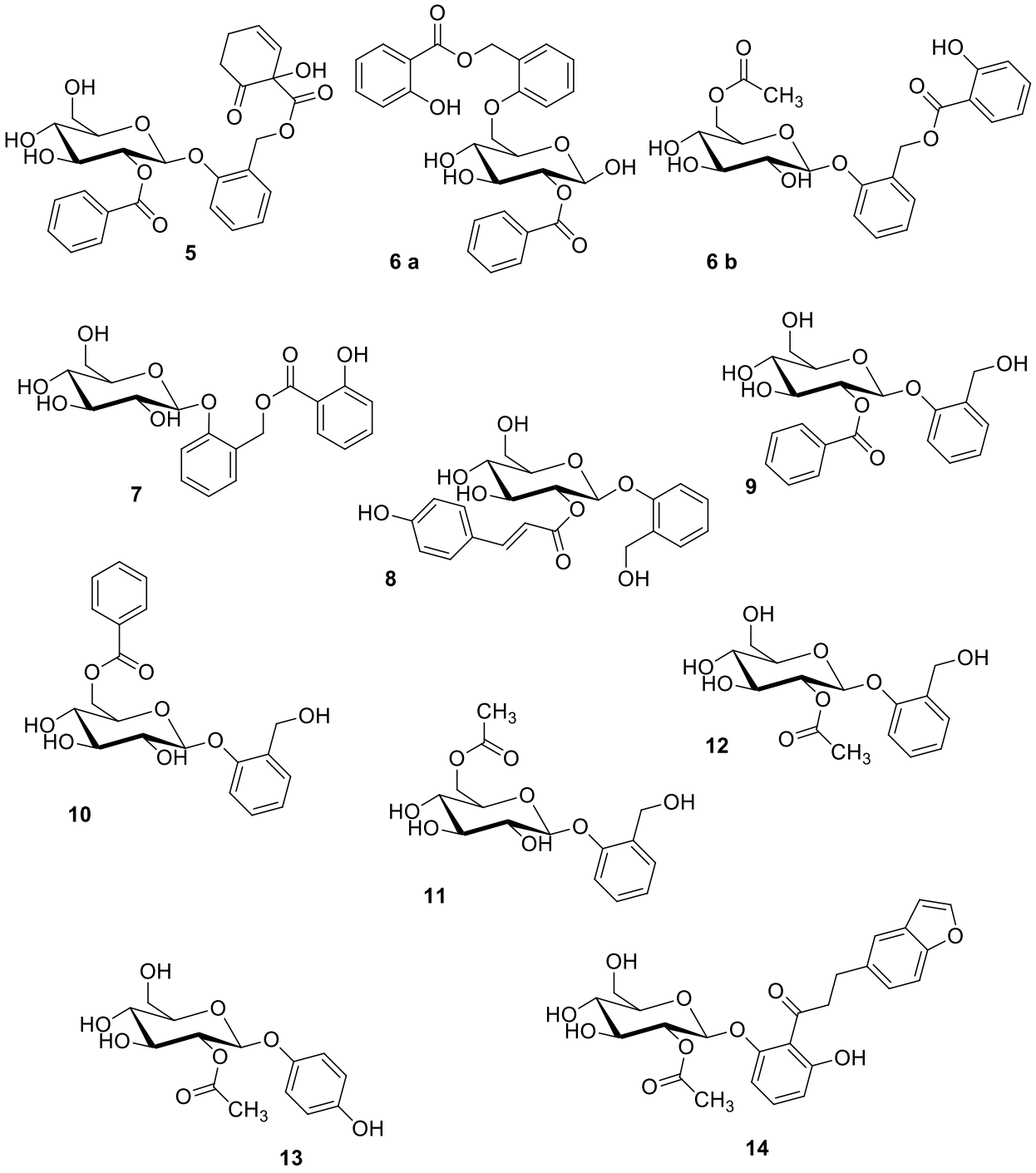


Рисунок 4. Ацилпроизводные салицина (**5** – тремулацин, **6a** – акмофиллин-1, **6b** – акмофиллин-2, **7** – салицилоилсалицин, **8** – 2-*O*-кумароилсалицин, **9** – тремулоидин, **10** – популин, **11** – 6-ацетилсалицин (фрагилин), **12** – 2 - ацетилсалицин, **13** – 2- *O*-ацетил-4-гидроксифенил глюкопиранозид, **14** – 2- ацетилпроизводное 4'-дегидроксиметилфлоризина)

Данные гликозиды были протестированы на противораковую активность клеточных линий NCI-H460 (рак легких), PSN-1 (рак поджелудочной железы), MCF-7 (рак груди). Акмофиллин-1 **6a** показал положительные результаты в отношении трех клеточных линий, акмофиллин-2 **6b** был активен в отношении клеточных линий рака поджелудочной железы и рака груди. Салицилоилсалицин **7** показал активность против рака поджелудочной железы. Гликозид 2-*O*-кумароилсалицин **8** в оценке на иммуномодуляторную активность, где проверялась ингибирующая активность в отношении активных форм кислорода, показал положительные результаты [26, 27]. Тремулоидин **9** оказывает нефропротективное действие, регулирует выведение почками воды из организма, действуя как диуретик [28], в связи с чем также может быть рассмотрен в качестве биологического начала лекарственных препаратов. Также сообщается, что популин **10** и фрагилин **11** обладают биоактивными свойствами [29]. Экстракты листьев осины обыкновенной и почек бузины черной содержащей 2-*O*-ацетилсалицин **12** и другие производные салицина показали антиоксидантную, а также некоторую антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий [30]. Экстракт съедобных цветов груши гималайской (*Pyrus pashia*), содержащий фенольные соединения, в том числе ацилзамещенный 2-ацетил-4-гидроксифенил **13** глюкопиранозид, проявляет антиоксидантную активность [31]. В работе [32] проверялась антидиабетическая активность синтезированных производных гликозида флоризина, обнаруженного в корневищах яблони. Было установлено, что положение ацетильной группы в углеводном остатке влияет на биологическую активность. Так, ацетилпроизводное 4'-дегидроксиметилфлоризина **14**, содержащее ацетильную группу во втором положении, показало наибольшую антидиабетическую активность по сравнению с изомерными соединениями, содержащими ацетильные группы в других положениях.

В целом, как арилгликозиды производные салицина, так и их ацилпроизводные показывают широкий спектр биологической активности. Все описанные соединения были получены путем экстракции из лекарственных растений с последующей идентификацией химической структуры. В последнее время обнаруживается все больше новых интересных арилгликозидов и устанавливается их биологическая активность. В связи с тем, что данные соединения привлекают внимание как потенциальные начала лекарственных препаратов, стоит необходимость в масштабировании их получения, поскольку выходы, полученные путем экстракции чрезвычайно малы. Химия углеводов позволяет решить данную проблему, не только при помощи химического синтеза известных природных соединений, но также предоставляет возможность получения новых арилгликозидов путем модификации химической структуры

1.2 Применение защитных групп в химии углеводов

Защитные группы в химии углеводов имеют большое значение, поскольку в структуре моносахаридов содержится несколько гидроксильных функциональных групп, которые являются реакционноспособными центрами. Для получения продуктов синтеза необходимо вводить защитные группы, которые бы выполняли временное блокирование гидроксильных групп, которые не запланированы для химических превращений на данной стадии. Гидроксильные группы моносахаридов отличаются по реакционной способности, зависящей от нескольких факторов: от типа атомов углерода - первичный, вторичный или аномерный; от осевой ориентации - экваториальное и аксиальное положение, α (*цис*-) или β (*транс*-) положения [33].

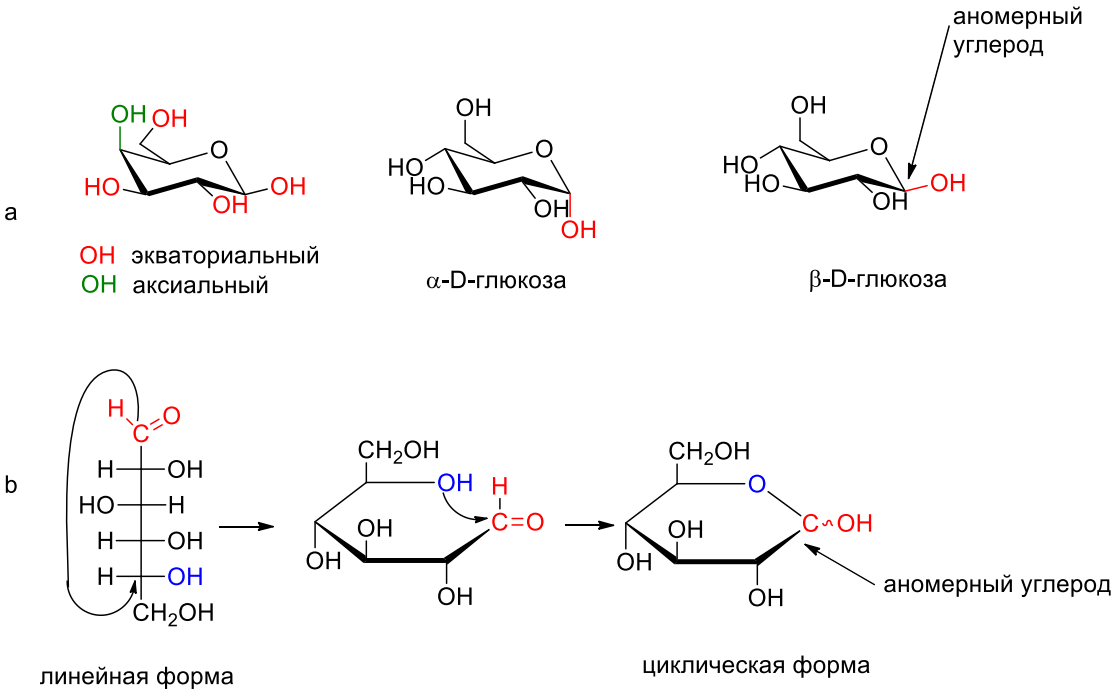


Рисунок 5. Экваториальное и аксиальное положение функциональных групп (a); циклизация молекулы глюкозы (b)

1.2.1 Зависимость реакционной способности гидроксильных групп от их положения в углеводном остатке

Наиболее реакционноспособной гидроксильной группой является первичная OH- группа в С-6 положении [34]. Аномерный атом углерода, который до циклизации моносахарида был альдегидным (рисунок 5) имеет гидроксильную группу, которая имеет существенные отличия от остальных гидроксигрупп. Аномерная гидроксильная группа в структуре является особенной – полуацетальной, она наиболее способна к реакциям нуклеофильного замещения. Она может быть модифицирована, аналогичным образом с ацеталями. Аномерный углерод способен образовывать гликозидную связь, так замещение гидроксильной группы на любую другую приводит к образованию гликозида. Замещение на фенол, соответственно, приведет к получению арилгликозидов.

Нуклеофильность гидроксильных групп, в зависимости от положения в моносахариде, неодинакова (рисунок 6). В связи с этим, возможным становится применение различных защитных групп для различных гидроксилов. В химии углеводов широкое применение в качестве защитных

групп нашли простые эфиры (тритильная, бензильная и силильная защитные группы) и сложные эфиры (ацетильные и бензоильные группы), а также ацетилиденовые и бензилиденовые защитные группы.

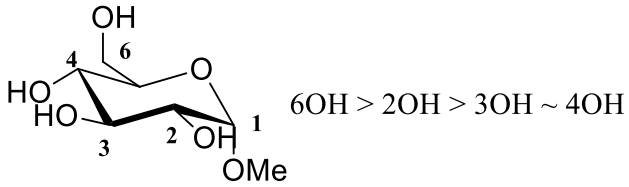


Рисунок 6 . Зависимость нуклеофильности ОН групп глюкозы от положения

Для получения α или β- гликозидов необходимо защищать остальные гидроксилы. Правильный выбор защитных групп позволяет получить гликозид необходимой конфигурации, а кроме того, защитные группы позволяют зафиксировать структуру моносахарида в фуранозной или пиранозной форме.

Аномерный центр моносахаридов может быть защищен, используя ацетальную, алкильную или аллильную защитные группы. Для замещения аномерной ОН группы с получением гликозида, наиболее простым методом является метод Фишера – когда гликозилирование проводится без предварительной защиты остальных гидроксилов. В данном методе в качестве реагентов используются соляная кислота и спирт [35] (рисунок 7). Однако данный метод приводит к мутаротации с получением смеси α и β изомеров.

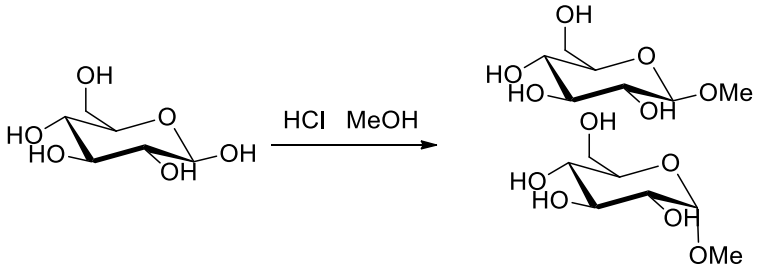


Рисунок 7 . *O* - гликозилирование по методу Фишера

1.2.2 Защитные группы для О-4, О-6 углеводов

Для защиты О-4 и О-6 положений могут быть использованы ацетальная и кетальная защитные группы [36]. Эти группы позволяют защитить две гидроксильные группы одновременно (защита диолов). 4,6-

бензилиден и ацетилиден могут быть введены в молекулу сахара в кислотных [37] и основных [38] условиях. Возможны два случая применения ацеталей в химии углеводов: когда доступны две гидроксильные группы у вицинальных атомов, в этом случае необходимо добавление альдегида (диацеталя альдегида) в реакционную среду, второй случай, когда у углевода доступен только один гидроксил, т.е. необходимо вводить в среду второй гидроксил для образования ацеталя. Так, при образовании 4,6-ацеталей образуется стабильный 6-членный циклический ацеталь 1,3 диоксановое кольцо (рисунок 8) [36].

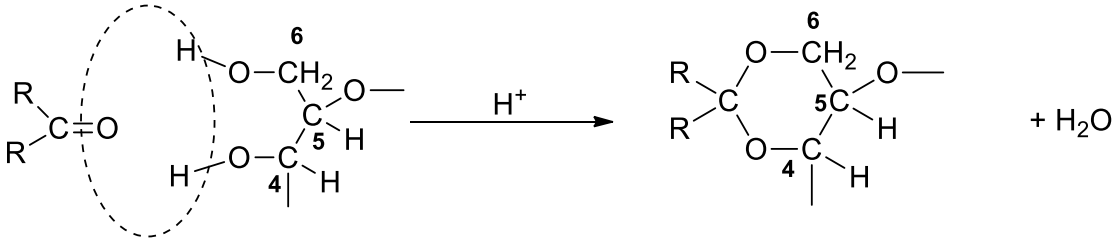


Рисунок 8 . Образование ацеталя

Известно несколько способов получения ацеталей. Одним из них является использование диметилацеталя бензальдегида, камфорсульфоновой (толуолсульфоновой) кислоты в диметилформамиде с получением 4,6-бензилиден производных моносахаридов [39]. Еще одной часто используемой ацетальной защитной группой является изопропилиденовая защита с использованием 2-метоксипропена или 2,2-диметоксипропана и кислоты Льюиса [36].

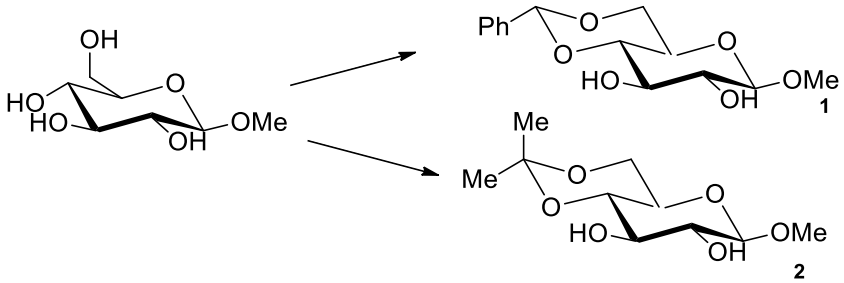


Рисунок 9. Бензилиденовая (1) и изопропилиденовая (2) защитные группы

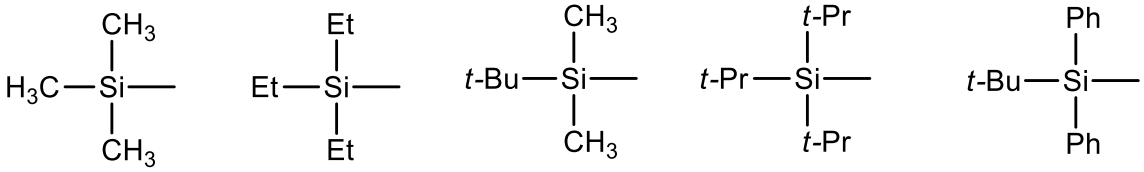
Изопропилиденовая защита имеет преимущества над бензилиденовой, поскольку в случае изопропилиденовой защитной группы не образуется

нового хирального центра, и в случае использования нескольких защит одновременно, ее применение позволяет селективно снять одну из них в зависимости от строения защищаемых центров [40].

1.2.3 Защита первичной ОН группы

Для защиты первичной ОН-6 спиртовой группы используются объемные защитные группы. Наиболее часто используются тритиловый эфир – третичный алкилгалогенид – трифенилметилхлорид, в пиридине при повышенной температуре 50 ℃ [41]. Данная защитная группа достаточно устойчива в щелочной среде и защищает гидроксил от воздействия нуклеофилов.

Кремнийсодержащие эфиры приобрели широкое применение в химии углеводов, превращая спиртовые группы в пространственно-затрудненные силиловые эфиры. Данные защитные группы могут быть с различными заместителями у атома кремния (рисунок 10).



a **b** **c** **d** **e**

Рисунок 10. Силиловые защитные группы (TMS – **a**, TES – **b**, TBDMS – **c**, TIPS – **d**, TBDPS – **e**)

Изменяя стерические и электронные свойства заместителей на атоме кремния, реакционная способность и стабильность данных групп может варьироваться. Так, для селективной защиты 6 положения обычно используют *трет*-бутилметилсилилхлорид [42]. Для *пер*-силилирования моносахаридов более удобно использовать триметилсилильные защитные группы.

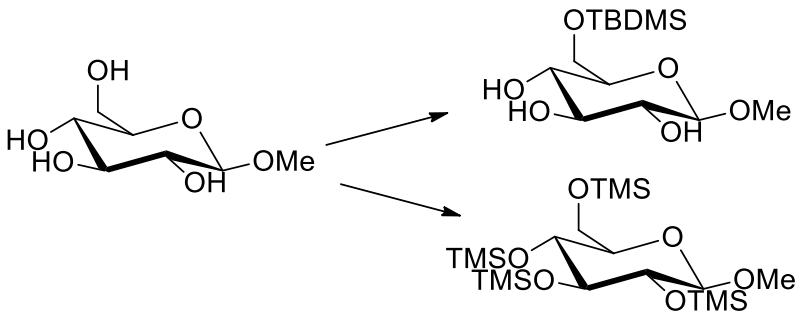


Рисунок 11. Использование силиловых защитных групп

1.2.4 Ацильные защитные группы

Наиболее широко в синтезе природных соединений используется ацетильная защитная группа. Ацетилирование – это введение в молекулу моносахарида остатка уксусной кислоты. Данная группа используется на всех стадиях синтеза гликозидов в качестве защитной, так как она достаточно стабильна для проведения синтезов и для направления стереохимии гликозилирования с участием С-2 защитной группы. Альтернативой ацетильной группе является бензоильная, однако она более стабильна по сравнению с ацетильной. Бензоильные группы можно вводить с помощью бензоилхлорида в пиридине [43] или бензойного ангидрида в ДМФА в присутствии триэтиламина [44]. Для ацетилирования сахаров чаще всего используя уксусный ангидрид и пиридин [45], также известен метод с применением уксусного ангидрида и трифлата меди [46].

Получение ацилгалогенозных гликозильных доноров (рисунок 12) является достаточно популярным в химии углеводов, так как галогены являются хорошо уходящей группой в процессе гликозилирования. Один из методов, позволяющий получить такие доноры – *пер*-ацетилирование моносахарида, используя уксусный ангидрид, в дихлорметане с хлорной кислотой с последующим бромированием [47]. *Пер*-ацетаты сахаров также являются гликозильными донорами в реакциях, промотируемых BF_3-Et_2O [48].

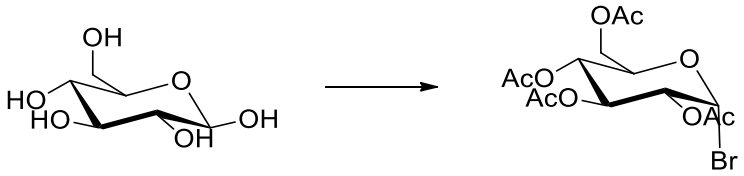


Рисунок 12. Получение галоген гликозидов

В литературе описано только несколько способов селективного введения ацетильных защитных групп. Так, используя уксусную кислоту, уксусный ангидрид и пиридин и *пер*-силлилированный моносахарид можно получить ацетат в С-6 положении [49] с незначительным содержанием диацетата при аномерном углероде.

Селективная защита первичной гидроксильной группы (рисунок 13) также возможна, с использованием 1 - ацетилимидазола в качестве ацетилирующего агента в присутствии гидроксида тетраметиламмония в воде при температуре 50 °С [50].

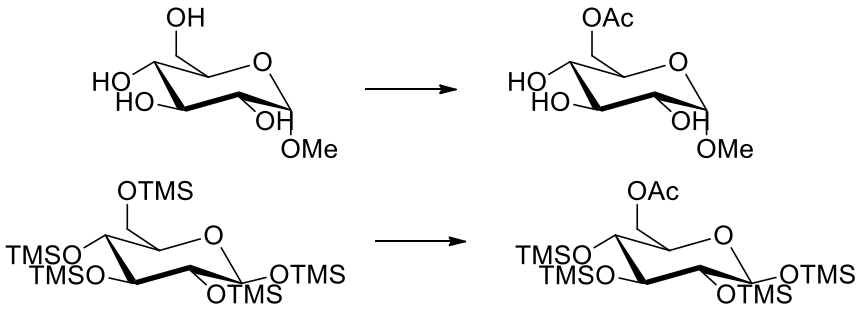


Рисунок 13. Селективное введение ацетильной группы

Защитные группы ацильного типа в углеводах позволяют получать *1,2 –транс* продукты при гликозилировании [51], поскольку ацильная группа в С-2 положении является соучастной в проведении направленного гликозилирования с получением β - гликозидов. Также они обладают достаточно высокой стабильностью, в связи с чем, находят широкое применение в химии углеводов.

1.3 Селективное удаление защитных групп

В химии углеводов наравне с введением защитных групп большое значение имеет их селективное удаление. Поскольку довольно часто

используемыми защитными группами в синтезе гликозидов являются ацетильные, большее внимание будет обращено к селективному снятию данных групп.

Алкильные защитные группы устойчивы как в кислых, так и в основных условиях, однако возникает проблема с их снятием, поэтому они имеют ограниченное использование. Бензиловые эфиры устойчивы в кислотах и основаниях, в связи с чем, их удаление производится в нейтральных условиях гидрогенолизом с палладиевым катализатором [52]. Силиловые защитные группы снимаются в кислотных условиях [53].

Бензилиденовая и изопропилиденовая защитные группы удаляются гидролизом в кислой среде [54], однако имеются недостатки в процессе их снятия. Некоторые методы снятия защитных групп являются неселективными, т.е. приводят к удалению других защитных групп в молекуле. Применение метода снятия защитных групп с использованием кислот Льюиса приводит к одновременному снятию других групп, включая изопропилиденовую. В работе [55] рассматривается метод с использованием хлорида олова в дихлорметане, который позволяет селективно снять бензилиденовую защитную группу, не затрагивая ацетильных, бензильных и бензоильных групп. Также известен мягкий метод снятия ацеталей, используя кислоту Льюиса – трифлат эрбия и ацетонитрил в качестве растворителя [56].

Ацетильные и бензоильные защитные группы являются лабильными в основных условиях, что позволяет применять их одновременно с бензилиденовыми группами, так при снятии ацетильных защитных групп бензилиденовые группы не будут затронуты. Снятие ацетильных защит может проводиться гидроксидом калия в этаноле или катализируемым кислотой гидролизом, однако кислый гидролиз может привести к разрушению гликозидной связи или снятию ацеталя. Метод Земплена является наиболее используемым методом удаления сложных эфиров [57], используя метоксид натрия в метаноле (рисунок 14).

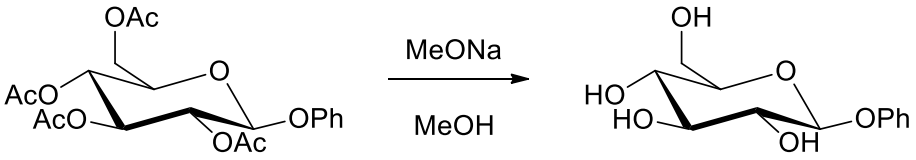


Рисунок 14. Удаление защитных групп методом Земплена

Однако метод снятия защитных групп в щелочных условиях неселективен и приводит к удалению всех сложноэфирных и других лабильных связей, а также приводит к миграции защитных групп [58] (рисунок 15). Так доказано, что с уменьшением размера защитной группы скорость ее миграции возрастает.

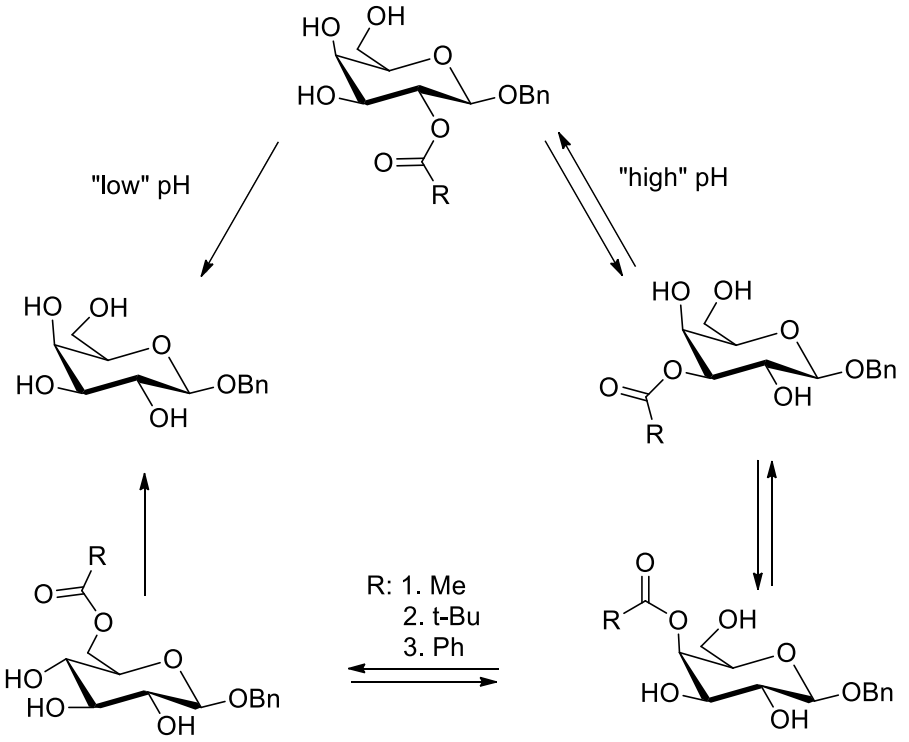


Рисунок 15. Внутримолекулярная миграция ацильных групп

Значительно реже по сравнению с использованием основного катализа применяется метод кислотного алкоголиза, который является более щадящим и приводит к селективному удалению ацетильных групп [59] в присутствии других сложноэфирных. Однако, кислые условия могут способствовать расщеплению гликозидных связей, которые являются нестабильными в данных условиях. Тем не менее, применяя данный метод, стало возможным получать 2-*O* ацетиларилгликозидные блоки (рисунок 16), которые могут

быть использованы для синтеза природных олигасахаридов. В работе [60] был разработан метод, который позволяет получать 1,2 *транс*-продукты в один шаг, используя этанол, хлороформ и соляную кислоту в качестве катализатора.

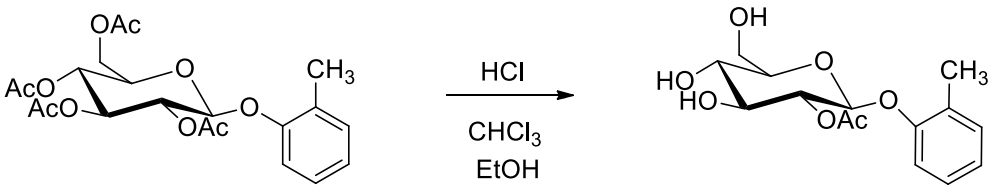


Рисунок 16. Селективное снятие ацетильных групп с использованием кислотного катализа

Поскольку применение основного катализа имеет ряд недостатков, удаление защитных групп с помощью кислого катализа привлекает все большее внимание в химии углеводов, позволяя стереоселективно удалять защитные группы, не приводя к их миграции и разрушению гликозидной связи. Изучение механизма дезацетилирования сахаров позволит получать моноацетилированные производные, представляющие интерес с точки зрения биологической активности, более селективным путем.

2 Объект и методы исследования

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках Silufol-UV 254 и Kieselgel 60 F254. Детектирование пятен проводили в фильтрованном УФ-свете. В качестве элюента использовалась система бензол : этанол (10:1), хлороформ : этанол (4:1), толуол : этанол (9:1). Дополнительную идентификацию пятен на ТСХ пластинках проводили при нагревании; при обработке раствором 5% ортофосфорной кислоты при нагревании; раствором 2% 2,4-динитрофенилгидразина в соляной кислоте (ДНФГ); 2% раствором $FeCl_3$ в воде при нагревании.

ВЭЖХ – анализ проводился на жидкостном хроматографе Agilent Compact LC с колонкой 150*4.6 с неподвижной фазой Eclips Plus C-18 (5 мкм). Анализ проводили посредством градиентного элюирования смесью ацетонитрил – вода с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты как модификатора подвижной фазы. Условия градиента: 0% ацетонитрила при 0 мин, 20 мин – до 100 % ацетонитрила при скорости потока 0,4 мл/мин. Проба в объеме 20 мкл. Детектирование осуществляли при 220 нм.

Газовую хроматографию с масс-детектированием проводили с использованием квадрупольного масс-детектора Agilent 5975C и газового хроматографа Agilent 7890A. Энергия ионизации 70 эВ, температура ионного источника 230°C, квадруполя 150°C, испарителя – 280°C, интерфейса 290°C. Объем вводимой пробы 1 мкл при делении потока 1: 20. Капиллярная колонка HP-1 MS 30м×0.25мм×0.25 мкм (Agilent). Диапазон сканирования масс – 33-600 а.е.м. Программирование температуры: 2 мин при 70°C, 70-315 °C (10 °C/мин), 15 мин при 315 °C. Газ носитель - гелий, скорость потока 1 мл/мин. Дериватизацию осуществляли силилированием гексаметилдисилазаном в пиридине в присутствии трифторуксусной кислоты (получение ТМС-производных)

Температуру плавления веществ определяли в капилляре с использованием MP50 Melting point system (Mettler toledo). ^{1}H и ^{13}C – ЯМР

спектры снимали на приборе BRUKER AVANCE III HD (400 МГЦ и 100 МГц, соответственно).

Характеристика использованных веществ

Диэтиловый эфир, этилацетат, гексан, толуол, этанол, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, диметилформамид, ДМСО использовали марки «хч» без предварительной очистки. Ацетон, толуол, уксусный ангидрид марки «чда». p-TsOH·H_2O чистота 98 % «Aldrich», катионит марки АВ-17-8, трибромид фосфора чистота 99% Sigma-Aldrich, бензальдегид чистота 98% Sigma-Aldrich.

5 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

5.1 Предпроектный анализ

5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

В настоящее время фармацевтическая химия имеет большое значение. Органическая химия является неотъемлемой частью фармацевтической промышленности. Так, данные науки взаимодействуют на всех стадиях изготовления лекарственных средств: разработка и получение препарата, качественный и количественный анализ действующих веществ, проверка на подлинность, а также изменения в процессе хранения.

Арилгликозиды обладают широким диапазоном фармакологического действия и являются действующими компонентами многих лекарственных средств, применяемых в традиционной медицине.

Целью проекта является получение природных арилгликозидов синтетическим путём, так как экстракция данных соединений является трудоемкой и не позволяет получить вещество в необходимом количестве. Синтезированный аналоги природных соединений в дальнейшем можно будет применять для действующих начал в фармацевтической промышленности.

Кроме того, синтетически полученные и очищенные гликозиды могут быть использованы в качестве эталонных соединений для фитохимического анализа растений, а также при определении их таксономической принадлежности.

Так полученные арилгликозиды могут быть использованы сразу в нескольких сегментах: в фармацевтическом и фитохимическом. Для использования данных соединений в фитохимии в качестве эталона, требуется незначительное количество образца, однако для применения арилгликозов в качестве действующего начала в фармацевтической промышленности требуется определенно большее количество, в зависимости

от выпускаемого объема партий, а также от биологической активности субстрата.

		Биологически-активные соединения			
		Способ получения	Изучение биологической активности	Чистота полученного продукта	Многостадийность
арилгликозиды	Природные				
	Синтетические				

Экстракция из природных источников

Синтетические методы получения

Рисунок 36. Карта сегментирования рынков услуг по получению арилгликозидов

По данным, приведенным на рисунке 36 можно сделать вывод, что получение биологически активных компонентов из природного сырья – достаточно трудоемкий процесс, а содержание действующих веществ очень мало, что не дает возможности для их полного физико-химического и фармакологического изучения. Поэтому весьма актуальным является разработка синтетических путей получений данных соединений.

5.1.2 Диаграмма Исикавы

В процессе производства любого продукта могут возникать сложности, которые в свою очередь могут вызвать проблемы, влияющие на качество получаемого результата в разной степени. Диаграмма Исикавы позволяет отслеживать причины снижения качества работ, оценивать и устранять их [81].

В рамках данной работы на результаты исследования могут влиять такие факторы как: исполнители, оборудование, материалы, методики, условия, а также средства контроля.

Условия проведения синтетических процессов являются частью соответствующих методик, выбор которых зависит от квалификации исполнителя и доступности литературных источников. На рисунке 37 приведены основные факторы, и оказывающие на них влияние второстепенные факторы:

Рисунок 37. Диаграмма Исикавы для исследовательской работы «Получение и исследование реакционной способности арилгликозидов»

5.1.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации

На какой бы стадии жизненного цикла не находилась научная разработка полезно оценить степень ее готовности к коммерциализации и выяснить уровень собственных знаний для ее проведения. Для этого необходимо заполнить специальную форму, содержащую показатели о степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Бланк оценки готовности проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1	2	3	4
1.	Определен имеющийся научно-технический задел	4	3
2.	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического раздела	4	4
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	5	4
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	5	5
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	2	2
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	0	0
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	0	0
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	0	0
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	0	0
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	3	2
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	4	3
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	4	3
13.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	0	0
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	4	4
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	3	3
	ИТОГО БАЛЛОВ	38	33

Критерии для сравнения и оценки ресурсоэффективности и ресурсосбережения, подбираются, исходя из выбранных объектов сравнения с учетом их технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации. Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная.

Оценка готовности научного исследования определяется по формуле:

$$Б_{сум} = \sum Б_i ,$$

где $Б_{сум}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению;

$Б_i$ – балл по i-му показателю.

По результатам оценки готовности научного проекта к коммерциализации можно сделать вывод о том, что перспективность разработки находится на среднем уровне, так как данный показатель попадает в интервал 30-44, что соответствует среднему уровню.

5.1.4 Методы коммерциализации результатов исследования

Для выбора правильного метода коммерциализации изготовляемого продукта необходимо детальное рассмотрение всех возможных путей достижения желаемого результата. Существует несколько путей реализации научно-технических разработок. При анализе варианта торговли патентными лицензиями разработчик передает право на изготовление продукта покупателю данной лицензии. Исходя из чего, возникает высокая вероятность того, что в будущем покупатель может доработать проект, основываясь на полученной информации и получать доход в большом размере, в то время как разработчик уже не будет иметь каких-либо прав на данный продукт. Вариант с раскрытием ноу-хау также имеет общие проблемы, которые могут возникнуть вследствие выбора данного метода коммерциализации.

Организация предприятия либо организация совместного предприятия являются привлекательными методами коммерциализации, однако требуют

капиталовложений, окупаемость при этом имеет низкую скорость. Также есть возможность выхода на международный уровень с помощью других компаний. При выборе данного метода необходимо быть уверенным в том, что продукт, изготавливаемый на предприятии, всегда будет иметь покупателя.

Оптимальным вариантом коммерциализации является франчайзинг и инжиниринг. Инжиниринг – вид коммерческих операций, предполагающий предоставление на основе договора инжиниринга одной стороной, именуемой консультантом, другой стороне, именуемой заказчиком, комплекса или отельных видов инженерно-технических услуг. С разработкой новых, усовершенствованием старых технологических процессов на предприятии заказчика. В данном случае, исполнителем является автор разработки. В процессе производства и выхода продукции на следующий уровень, он принимает непосредственное участие в жизни разрабатываемого продукта. Также он имеет потенциал для изменения технологии, улучшения методов изготовления непосредственно на стадиях производства. Преимуществом также является то, что автор имеет возможность получения максимальной выручки от своей разработки в процессе совершенствования. Недостатком может выступать сложность в поиске потребителя.

Исходя из представленного анализа методов коммерциализации, наиболее выгодным для нашего продукта является франчайзинг, организация совместных производств и инжиниринг.

5.2 Инициация проекта

Инициация проекта позволяет определить цели проекта и содержание работ для его осуществления. Также в данном разделе определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать и влиять на общий результат.

5.2.1 Цели и результат проекта

Под целями и результатами проекта подразумевается информация о заинтересованных сторонах проекта, иерархии целей проекта и критериях достижения целей, представленных в таблицах 10 и 11 соответственно.

Таблица 10 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидание заинтересованных сторон
Грант РФФИ №: 18-33-00365\18 мол_а.	• оформление заявки на патент • доклады на конференциях регионального, всероссийского и международного уровня • публикации статей в журналах с высоким Impact Factor, в базах данных Web of Science и Scopus • софинансирование

Таблица 11 – Цели и результаты проекта

Цель проекта	Разработка методов получения природных арилгликозидов, а также исследование их реакционной способности
Ожидаемые результаты проекта:	Публикация статей в журналах, индексируемых зарубежными базами данных с высоким IF
Критерии приемки результата проекта:	Наличие публикаций по данной тематике в журналах индексируемых зарубежными базами данных с высоким IF
Требования к результату проекта:	Удобство использования
	Высокое качество продукта
	Относительно невысокая энергоемкость производства продукта

5.2.2 Организационная структура проекта

В организационную структуру проекта входят участники рабочей группы данного проекта, отражается их роль в данном проекте, а также функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в проекте (таблица 12).

Таблица 12 – Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудозатраты ч..
1	2	3	4	5
1	Степанова Е.В., доцент ИШХБМТ ТПУ	Руководитель проекта	Контроль исполнения этапов проекта, консультации по вопросам проекта	30
2	Файсканова К.М., студент гр. 4ДМ71, ТПУ	Исполнитель проекта	Разработка методов получения и реакционной способности арилгликозидов	105
			ИТОГО:	135

5.2.3 Ограничения и допущения проекта

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а также «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта (таблица 13).

Таблица 13 – Ограничения проекта

Фактор	**Ограничения/ допущения**
Бюджет проекта:	500 тыс. руб.
Источник финансирования	Грант РФФИ №: 18-33-00365\18 мол_а.
Сроки проекта:	
Дата утверждения плана управления проектом	21.03.2018
Дата завершения проекта	21.03.2019
Прочие ограничения и допущения	Недоступность и/или неисправность оборудования

5.3 Планирование управления научно-техническим проектом

5.3.1 Иерархическая структура работ проекта

Группа процессов планирования состоит из процессов, осуществляемых для определения общего содержания работ, уточнения целей и разработки последовательности действий, требуемых для достижения данных целей. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта (рисунок 38).

Рисунок 38. Иерархическая структура работ проекта

5.3.2 Контрольные события проекта

К контрольным событиям проекта относятся ключевые события проекта, их даты и результаты, которые должны быть получены по состоянию на эти даты (таблица 14).

Таблица 14 – Контрольные события проекта

п/п	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1.	Защита научно-производственной практики	20.03.2019	Получение отметки в зачетной книжке
2.	Защита преддипломной практики	28.05.2019	Получение отметки в зачетной книжке
3.	Защита ВКР	14.06.2019	Получение диплома

5.3.3 План проекта

В рамках планирования научного проекта необходимо построить календарный график проекта, представленный в таблице 15.

Таблица 15 – Календарный план проекта

№ п/п	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников
1	2	3	4	5	6
1	Выбор темы и объекта исследования	5	01.02.2019	05.02.2019	Степанова Е.В. Файсканова К.М.
2	Изучение литературных данных по теме исследования	20	06.02.2019	25.02.2019	Степанова Е.В. Файсканова К.М.
3	Экспериментальная часть	50	26.02.2019	15.04.2019	Степанова Е.В. Файсканова К.М.
4	Анализ полученных данных	15	16.04.2019	30.04.2019	Степанова Е.В. Файсканова К.М.
5	Обобщение и оценка результатов	25	1.05.2019	25.05.2019	Степанова Е.В. Файсканова К.М.
6	Защита преддипломной практики по результатам исследования	3	26.05.2019	28.05.2019	Файсканова К.М.
7	Оформление магистерской диссертации	17	29.05.2019	14.06.2019	Степанова Е.В. Файсканова К.М.
Итого		135	01.02.2019	14.06.2019	

График Гантта – это тип гистограмм, который используется для иллюстрации календарного плана проекта (таблица 7), на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ. Также на данном графике изображены трудозатраты каждого из участников проекта.

Таблица 16 – График Гантта

№ п/п	Вид работ	Исполнители	$T_{кi}$, кал. дн.	Продолжительность выполнения работ														
				февр.			март			апрель			май			июнь		
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Выбор темы и объекта исследования	Инженер Руководитель	1 4															
2	Изучение литературных данных по теме исследования	Инженер Руководитель	18 2															
3	Эксперимен-тальная часть	Инженер Руководитель	50															
4	Анализ полученных данных	Инженер Руководитель	5 10															
5	Обобщение и оценка результатов	Инженер Руководитель	15 10															
6	Защита преддипломной практики по результатам исследования	Инженер Руководитель	2 1															
7	Окончательное оформление магистерской диссертации	Инженер Руководитель	14 3															

- Инженер -Руководитель

Составление сетевого план-графика основывается на методе критического пути. Критический путь представляет собой полный путь, имеющий наибольшую продолжительность. Метод критического пути дает возможность варьировать сроками выполнения работ, не лежащими на критическом пути. Параметры сетевого графика представлены в таблице 9.

Таблица 17 – Параметры сетевого графика

Название работы	**№ раб.**	$T_{кал}$	$t_{рн}$	$t_{ро}$	$t_{пн}$	$t_{по}$	$R_п$	$R_с$
Выбор темы и объекта исследования	1	5	0	5	0	5	0	0
Изучение литературных данных по теме исследования	2	20	5	25	5	25	0	0
Экспериментальная часть	3	50	25	75	25	75	0	0
Анализ полученных данных	4	15	75	90	75	90	0	0
Обобщение и оценка результатов	5	25	90	115	90	115	0	0
Защита преддипломной практики по результатам исследования	6	3	115	118	115	118	0	0
Окончательное оформление магистерской диссертации	7	17	118	135	118	135	0	0
	i	135	135					
Резерв времени полного пути $R(L_п)$ 0								
Критический путь $T_{кр}$ 135								

Прямой проход по сети

1. Раннее начало каждой работы:

$$t_{рн}(j) = \max[t_{рн}(i) + T(i)]$$

где $t_{рн}(j)$ – раннее начало последующей работы;

$t_{рн}(i)$ – раннее начало предшествующей работы;

$T(i)$ – продолжительность выполнения i-ой работы в календарных.

2. Раннее окончание каждой работы:

$$t_{ро}(i) = t_{рн}(i) + T(i)]$$

Обратный проход по сети

1. Позднее начало каждой работы можно определить, двигаясь по графику справа налево.

$$t_{пн}(i) = \min t_{пн}(j) - T(i)$$

где $t_{пн}(i)$ – позднее начало i-ой работы;

$\min t_{пн}(j)$ –- минимальная величина позднего начала j-ой работы;

$T(i)$ – продолжительность выполнения i-ой работы в календарных днях.

2. Позднее окончание работы рассчитывается с учетом точки «схождения» нескольких работ по следующей формуле:

$$t_{по}(i) = \min t_{пн}(j)$$

где $t_{по}(i)$ – позднее окончание i-ой работы;

min $t_{пн}(j)$ – минимальная величина позднего начала работ, приходящихся на точку «схождения» i-ой работе.

Сетевой план-график представлен на рисунке 39.

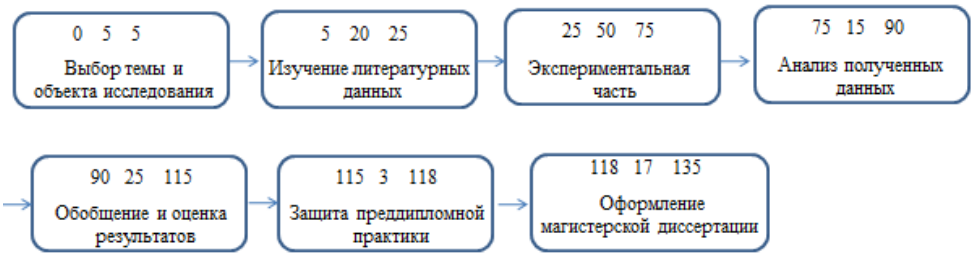


Рисунок 39. Сетевой план-график выполнения НИР

5.4 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения. В процессе формирования бюджета, планируемые затраты группируются по статьям, представленным в таблице 18.

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

- материальные затраты НТИ;
- основная и дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды, накладные расходы.

Таблица 18 – Группировка затрат по статьям в руб.

Сырье, материалы	Спец. Оборудование для научных работ	Основная ЗП	Дополнительная ЗП	Отчисления на социальные нужды	Командировки	Накладные расходы	Итого плановая себестоимость
28703,86	124280	248395,3	29807,43	75392,93	27820,27	250382,4	784782,2

5.4.1 Расчет материальных затрат НТИ

Для выполнения данной ВКР требуются материальные затраты на приобретаемые сырье и материалы, необходимые для создания научно-технической продукции; расходы на обслуживание и ремонт оборудования в процессе его эксплуатации.

В стоимость материальных затрат включают транспортно-заготовительные расходы в размере 3 % от цены.

Материальные затраты данного НТИ представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена за ед., ₽	Затраты на материалы, ($З_м$), ₽
1	2	3	4	5
Ацетон	л	0,8	142,0	113,60
Ацетонитрил	л	5	1708,0	8540,00
Глюкоза	кг	0,04	284,84	11,39
Гидроксид калия	кг	0,010	257,59	2,58
Гидрокарбонат натрия	кг	0,02	54,00	1,08
Серная кислота	кг	0,012	57,25	0,69
Уксусный ангидрид	л	0,120	60,00	7,20
Соляная кислота	кг	0,008	102,22	0,82
Хлороформ	л	0,6	9954,06	5972,44
Этиловый спирт	л	0,3	12777,57	3833,27
Хлорная кислота	кг	0,002	1223,88	2,45
Метанол	л	0,03	436,13	13,08
Сульфат натрия	кг	0,06	11006,89	660,41
Хлористый метилен	л	0,200	156,73	31,35
Этилацетат	л	0,150	183,99	27,60
Гексан	л	0,2	421,13	84,23
Трибромид фосфора	кг	0,040	45998,66	1839,95
ДМФА	л	0,015	15371,07	230,57
Толуол	л	0,065	9270,38	602,57
Метилат натрия	кг	0,003	1000,00	3,00
Диметилацеталь бензальдегида	л	0,002	11680,00	23,36
Метоксипропен	л	0,001	38626,20	38,63
Хлористый цинк	кг	0,0005	5760,00	2,88
Бензойный альдегид	л	0,010	2725,00	27,25
Бензилхлорид	л	0,002	2270,22	4,54
Силикагель	кг	0,025	198,85	4,97
			Всего за материалы	22079,89
			Транспортно-заготовительные расходы (3%)	6623,97
			Итого по статье $С_м$	28703,86

5.4.2 Расчет затрат на оборудование для научно-экспериментальных работ

Для оборудования нужно рассчитать величину годовой амортизации по следующей формуле:

$$А_{год} = \frac{С_{перв}}{Т_{пи}},$$

где $С_{перв}$ – первоначальная стоимость, ₽;

$Т_{пи}$ – время полезного использования, год.

Таблица 20 – Затраты на оборудование

№ п/п	Наименование оборудование	Кол-во единиц оборудования	Цена ед. оборудования, ₽	Срок службы оборудования, лет	Сумма амортизационных отчислений, ₽
1	Электрическая плита	1	26000,00	8	3250,00
2	Сушильный шкаф	1	34000,00	20	1700,00
3	Термостат суховоздушный	1	16000,00	10	1600,00
4	Роторный испаритель	1	214320,00	5	42864,00
5	ВЭЖХ	1	711000,00	12	59250,00
6	ГХ/МС	1	2500000,00	10	250000,00
7	УФ лампа	1	23500,00	8	2937,50
8	Весы аналитические	1	89900,00	8	11237,5
				Итого:	372839,00

Сумма амортизационных отчислений за время подготовки магистерской диссертации составит

Годовая 372839,00 руб.

Месячная 372839,00/12=31070 руб.

За период работы = 31070*4=124280 руб.

5.4.3 Основная заработная плата исполнителей темы

Величина расходов по заработной плате определяется, исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы окладов и тарифных ставок и представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Расчет основной заработной платы

№ п/п	Наименование этапов	Исполнители по категориям	Трудоемкость чел.-дн.	Заработная плата, приходящаяся на один чел.-дн., тыс. ₽	Всего заработная плата по тарифу (окладам), тыс. ₽
1.	Выбор темы и объекта исследования	Исполнитель	1	1939,50	1939,5
		Руководитель	4	3263,93	13055,72
2.	Изучение литературных данных по теме исследования	Исполнитель	18	1939,50	34911
		Руководитель	2	3263,93	6527,86
3.	Экспериментальная часть	Исполнитель	50	1939,50	96975
4.	Анализ полученных данных	Исполнитель	5	1939,50	9697,5
		Руководитель	10	3263,93	32639,3
5.	Обобщение и оценка результатов	Исполнитель	15	1939,50	29092,5
		Руководитель	10	3263,93	32639,3
6.	Защита преддипломной практики по результатам исследования	Исполнитель	2	1939,50	3879
		Руководитель	1	3263,93	3263,93
7.	Оформление магистерской диссертации	Исполнитель	14	1939,50	27153
		Руководитель	3	3263,93	9791,79
Итого:			135		301565,4

Заработная плата:

Руководитель (доцент, к.х.н.) 33664 руб.

Исполнитель (инженер) 26300 руб.

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НТИ, (включая премии и доплаты) и дополнительную заработную плату. Также включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20 – 30 % от тарифа или оклада:

$$З_{зп} = З_{осн} + З_{доп},$$

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

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

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

$$З_{осн} = З_{дн} \cdot Т_р,$$

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

$З_{дн}$ – среднедневная заработная плата работника, руб;

$Т_р$ – продолжительность работ, выполняемых научно – техническим работником, раб. дни. (табл. 21).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$З_{дн} = \frac{З_м \cdot М}{F_д},$$

где $З_м$ – месячный должностной оклад работника,руб.

М – количество месяцев работы без отпуска в течение года, шестидневный рабочий день, коэффициент 10,4;

$F_д$ – действительный годовой фонд рабочего времени научно – технического персонала, рабочих дней

В таблице 22 приведен баланс рабочего времени каждого работника НТИ.

Месячный должностной оклад работника:

$$З_м = З_б \cdot (k_{пр} + k_д) \cdot k_р,$$

где $З_б$ – базовый оклад, руб.;

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

$k_д$ – коэффициент доплат и надбавок, примем 0,5 (50 %);

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

Таблица 22 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	**Руководитель**	**Магистрант**
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней - выходные дни - праздничные дни	 44 14	 48 14
Потери рабочего времени - отпуск, в том числе невыходы по болезни	 56	 28
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	275

Основная заработная плата исполнителей приведена в таблице 23

Таблица 23 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	$З_б$, руб.	$k_{пр}$	$k_д$	$k_р$	$З_м$, руб	$З_{дн}$, руб.	$Т_р$, раб. дн.	$З_{осн}$, руб.
Руководитель	33664	1,3	1,5	1,3	78773,76	3263,93	25	81598,25
Инженер	26300	1,3	1,2	1,3	51285	1939,50	86	166797

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

$$З_{доп} = k_{доп} \cdot З_{осн},$$

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

$k_{доп}$ – коэффициент дополнительной зарплаты примем 0,12;

$З_{осн}$ – основная заработная плата, руб.

В таблице 24 приведена форма расчёта основной и дополнительной заработной платы.

Таблица 24 – Заработная плата исполнителей НТИ

Заработная плата	Руководитель	Инженер
Основная зарплата	81598,25	166797
Дополнительная зарплата	9791,79	20015,64
Итого по статье $C_{зп}$	91390,04	186812,6

Отчисления на социальные нужды

Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды.

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

где $k_{внеб}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды Отчисления на социальные нужды составляют 27,1%.

Научные и производственные командировки

В эту статью включаются расходы по командировкам научного и производственного персонала, связанного с непосредственным выполнением конкретного проекта, величина которых принимается в размере 10% от основной и дополнительной заработной платы всего персонала, занятого на выполнении данной темы.

Накладные расходы

В эту статью включаются затраты на управление и хозяйственное обслуживание, которые могут быть отнесены непосредственно на конкретную тему. Кроме того, сюда относятся расходы по содержанию, эксплуатации и ремонту оборудования, производственного инструмента и инвентаря, зданий, сооружений и др. В расчетах эти расходы принимаются в размере 70 - 90 % от суммы основной заработной платы.

Расчет накладных расходов ведется по следующей формуле:

$$C_{\text{накл}} = k_{\text{накл}} \cdot (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}}),$$

где $k_{\text{накл}}$ – коэффициент накладных расходов, принимаем 0,9

5.5 Организационная структура проекта

Рисунок 40. Организационная структура проекта

5.5.1 Матрица ответственности

Для распределения ответственности между участниками проекта формируется матрица ответственности, представленная в таблице 25.

Таблица 25 – Матрица ответственности

Этапы проекта	Руководитель	Магистрант
Выбор темы и объекта исследования	О	И
Изучение литературных данных по теме исследования	О	И
Экспериментальная часть		О/И
Анализ полученных данных	О	И
Обобщение и оценка результатов	О	И
Защита преддипломной практики по результатам исследования	О	И
Оформление магистерской диссертации	О	И

5.5.2 План управления коммуникациями проекта

План управления коммуникациями отражает требования к коммуникациям со стороны участников проекта. План управления коммуникациями приведен в таблице 26.

Таблица 26 – Пример плана управления коммуникациями

№ п/п	**Какая** информация передается	**Кто** передает информацию	**Кому** передается информация	**Когда** передает информацию
1.	Статус проекта	Руководитель	РФФИ	В зависимости от сроков отчетности по гранту
2.	Обмен информацией о текущем состоянии проекта	Магистрант	Руководитель	Еженедельно
3.	Информация о доступности реагентов	Руководитель	Магистрант	По необходимости
4.	О результатах синтеза и полученном продукте	Магистрант	Руководитель	В зависимости от времени получения необходимого продукта

5.5.3 Реестр рисков проекта

На пути реализации проекта могут возникнуть разного рода риски, представляющие опасность того, что поставленные цели проекта могут быть не достигнуты полностью или частично. Полностью избежать риска практически невозможно, но снизить их угрозу можно, уменьшая действие неблагоприятных факторов. Возможные риски представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Реестр рисков

№	Риск	Потенциальное воздействие	Вероятность наступления (1-5)	Влияние риска (1-5)	Уровень риска*	Способы смягчения риска	Условия наступления
1	Получение побочных продуктов	Неоптимизи-рованный метод синтеза	4	5	Высокий	Отработ-ка методик	Применение неотработан-ных методик синтеза
2	Финансиро-вание	Торможение	3	5	Высокий	Участие в конкурсах на гранты	Нарушение сроков выполнения
3	Контроль	Некачествен-ные реактивы	2	4	Средний	Контроль качества реактивов	Некачествен ные поставки

5.5.4 План управления контрактами и поставками

В связи с необходимостью осуществления поставок материалов был сформирован план закупок проекта (таблица 28).

Таблица 28 - План закупок проекта

№	Закупаемые материалы	Количество	Поставщик
1	Реактивы для тонкого органического синтеза	по требованию	Sigma-Aldrich
2	Колбы	10	АО «ХимЛабПрибор»
3	Виалы для хроматографии	20	АО «Аквилон»

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

5.6.1 Оценка сравнительной эффективности исследования

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

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

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

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

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

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

$$I_{\text{ф}}^{\text{р}} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}} = \frac{784782{,}2}{3500000} = 0{,}22$$

$$I_{\text{ф}}^{\text{р}} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}} = \frac{2500000}{3500000} = 0{,}72$$

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает наиболее низкую стоимость получения арилгликозидов синтетическим путем по сравнению с выделением путем экстракции.

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

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

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

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

n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности проведён в таблице 29.

Таблица 29 - Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования: получение природных арилгликозидов			
Критерии	Весовой коэффициент параметра	Разработка	Экстракция
1. Удобство эксплуатации	0,15	4	3
2. Доступность	0,30	5	2
3. Воспроизводимость	0,10	5	3
4. Материалоёмкость	0,25	4	5
5. Экологичность	0,20	2	4
Итого	1	20	17

I_m^p=4x0,15+5x0,30+5x0,1+4x0,25+2x0,2=4,
I_1^a=3x0,15+2x0,30+3x0,1+5x0,25+4x0,2=3,4.

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

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

$I_ф^p$,= 4/0,22 = 18,18,
$I_ф^a$.= 3,4/0,72 = 4,72.

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и показателей при получении арилгликозидов из растительного сырья позволит определить сравнительную эффективность проекта.

Сравнительная эффективность проекта:

$$Э_{ср} = \frac{I^{p}_{финр}}{I^{a}_{финр}}$$

$$Э_{ср} = \frac{I^{p}_{финр}}{I^{a1}_{финр}} = \frac{18{,}18}{4{,}72} = 3{,}85$$

где Эср – сравнительная эффективность проекта;

$I^{p}_{тэ}$ – интегральный показатель разработки;

$I^{a}_{тэ}$ – интегральный технико-экономический показатель аналога.

Таблица 30 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Экстракция	Разработка
1	Интегральный финансовый показатель разработки	1	0,24
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	3,4	4
3	Интегральный показатель эффективности	4,72	18,18
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	3,85	

Таким образом, можно сделать вывод, что синтетический подход к получению арилгликозидов, является более выгодным, нежели получение тех же соединений из природных источников (путем экстракции), поскольку синтетический подход является менее материалоёмким, более надёжным и доступным, а также, в этом случае получается более чистый продукт, который проще эксплуатировать.

Список публикаций

1. Nasibullin, R. T., Valiev, R. R., Faiskanova, K. M., Stepanova, E. V., Cherepanov, V. N., Filimonov, V. D., & Sundholm, D. Deacetylation of per-acetatylated glycopyranosides: An overall pattern for acidic catalyzis // Chemical Physics Letters. – 2019. . – Т. 723. – С. 123-127.

2. Файсканова К. М. Исследование реакционной способности гликозида гелицина в реакции образования 4,6-ацеталей // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XIX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых, Томск, 21-24 Мая 2018. - Томск: ТПУ, 2018 - С. 238-239

3. Файсканова К. М. , Степанова Е. В. , Насибуллин Р. Т. , Валиев Р. Р. Исследования реакции этанолиза 2-о-ацетильной группы фенил 2-о-ацетилглюкопиранозида в различных средах // Фундаментальная гликобиология: сборник материалов IV Всероссийской конференции , Киров, 23-28 Сентября 2018. - Киров: ВятГГУ, 2018 - С. 88-90

4. Файсканова К. М. , Степанова Е. В. , Насибуллин Р. Т. , Валиев Р. Р. Исследование кислотно-катализируемого дезацетилирования пер-ацетилированных гликопиранозидов // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых, Томск, 20-23 Мая 2019. - Томск: ТПУ, 2019 - С. 216-217

Приложение А
(справочное)

«Aryl glycosides: natural sources, properties and preparation»
(literature review)

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ71	Файсканова Ксения Михайловна		27.05.19

Консультант НОЦ Н.М. Кижнера, ИШНТП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Степанова Е.В.	к.х.н		03.06.19

Консультант – лингвист отделения иностранных языков ШБИП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения иностранных языков ШБИП	Аксёнова Н.В.	к.ф.н		04.06.19

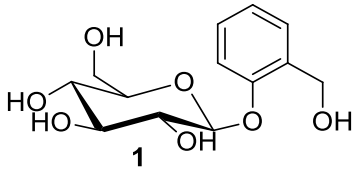
1«Aryl glycosides: natural sources, properties and preparation» (literature review)

1.1 Aryl glycosides in nature

Medicinal plants and their extracts have been used in traditional medicine for thousands of years. In many modern countries, medicinal plants are still used in traditional medicine to treat various diseases. Currently, in order to determine the active substances that provide a therapeutic effect, the chemical composition of many plants is being studied. It is estimated that medicinal plants and their metabolites are the biological origins of more than 50% of modern medicine that are in clinical use. Bioactive compounds of plants are an initial component for new medicines development. Aryl glycosides are widely represented in medicinal plants and show different biologically active properties.

Glycosides are organic compounds containing a carbohydrate residue and an aglycone. Aryl glycosides are a specific subclass of glycosides containing aromatic moieties as aglycones. Natural aryl glycosides contain various phenols in aglycones, and therefore, they capture the attention from medicine, because many phenolic compounds possess antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activity.

The first known aryl glycoside, salicin **1** (figure 1), was isolated in 1826-1829. But its therapeutic effect was discovered earlier, in 1763, when plants that contain this compound were used in treatment of fever and as an anesthetic. Later, it was established that the compound with antifebrile activity is glycoside salicin. Salicin is found in the bark of aspen and leaves of poplar and many other plants of the willow family (*Salicaceae*). It shows analgesic and antirheumatic effects. It is considered that after ingestion, salicin is broken down to salicylic alcohol and after oxidized into salicylic acid.



1

Figure 1. Structure of salicin

One of the most commonly used drugs in the world is aspirin. Salicin is the prototype of aspirin. This non-steroid drug was obtained after acylation of salicylic acid that was acquired from salicin.

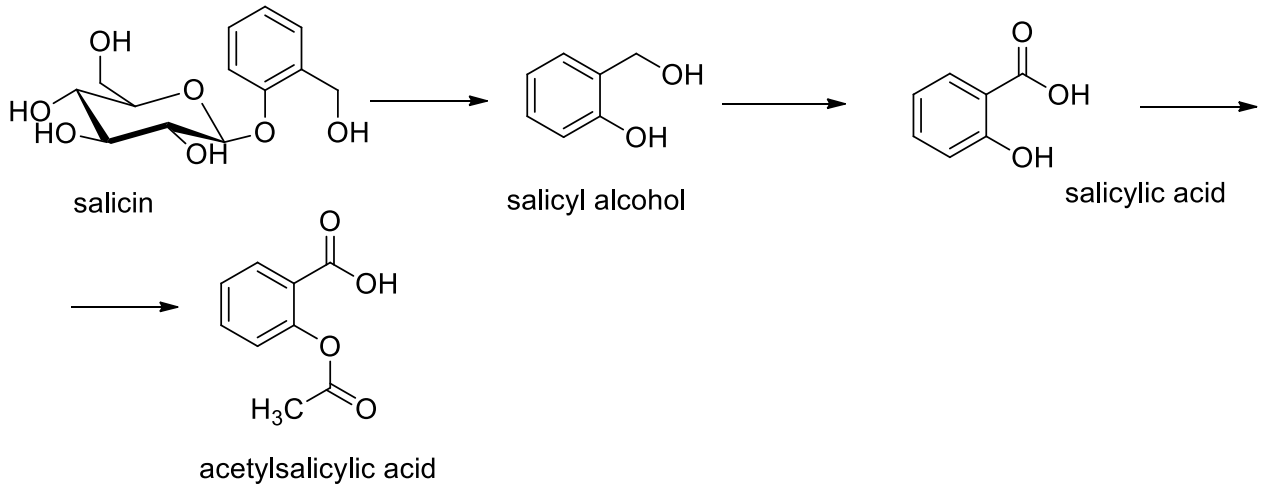


Figure 2. Preparation of acetylsalicylic acid from salicin

The therapeutic effect of aspirin is based on the metabolism of the drug in the body to salicylic acid. Acid inhibits the action of cyclooxygenase enzymes, thereby preventing the synthesis of arachidonic acid metabolites, prostaglandins, which are responsible for the progression of the inflammatory process and the pain. Thus, salicin and aspirin have similar metabolites and a mechanism of action. However, the carbohydrate component of salicin affects the biological activity and bioavailability, thus these molecules have not completely equal biological effect.

There are other interesting aryl glycosides which possess biological activity – arbutin **2**, salidroside **3** and salicortin **4** (figure 3). Natural hydroquinone glucopyranoside – arbutin **2** and its derivatives were isolated from the leaves of the shrub (*Vaccinium dunalianum* Wight) and from the bearberry leaves of the common heather family (*Arctostaphylos uva ursi*, *Ericaceae*). This glycoside has antioxidant and tyrosinase activity, inhibiting the action of the enzyme tyrosinase, which is responsible for the synthesis of melanin. It acts as an inhibitor in the formation of melanocytes. Arbutin can be used in the treatment of various hyperpigmentation, characterized by the overactive function of melanocytes.

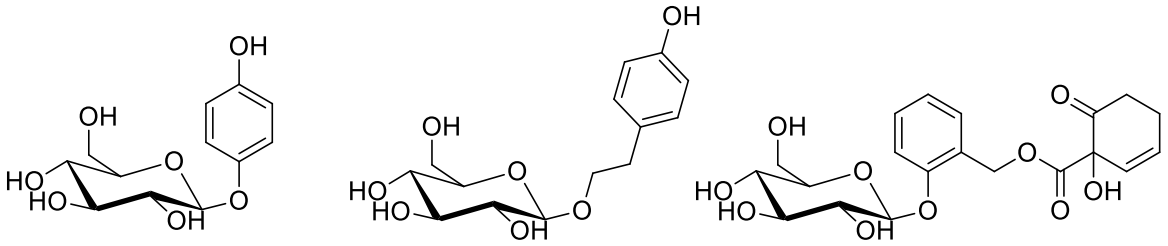


Figure 3. Aryl glycosides in nature (**2** - arbutin, **3** - salidroside, **4** - salicortin)

Salidroside **3** is another glycoside was isolated from Rhodiola rosea Crassula (*Rhodiola rosea L*). It has a therapeutic effect on the central nervous system and also anti-inflammatory, hepatoprotective and antioxidant effects. One of the theories about the occurrence of neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's disease suggests that cell damage can be caused by oxidative stress when reactive oxygen types damage biological molecules that lead to apoptotic cell death. Salidroside was tested for its ability to protect cells against oxidative stress in the SH-SY5Y neuroblastoma cell line, where it was proven that salidroside reduces oxidative stress and apoptosis in cells, and also regulates the influx of Ca^{2+} to the mitochondrial membranes, regulating the expression of genes responsible for pro- and antiapoptotic functions.

Salicortin **4** is a salicin ester, which was isolated from purple willow bark (*Salix purpurea*), and it also was found in aspen-shaped poplar bark (*Populus tremuloides*). The group of Jianjun Z. H. investigated the inhibitory effect of salicortin on the β-glucosidase enzyme that is responsible for the breakdown of the β-glycosidic bond of sugars, therefore this compound can be used in the treatment of diabetes. Salicortin also shows an anti-lipogenic and immunomodulatory activity, blocking the transcription factor NF-κB, and activating c-Jun N-terminal kinase, which is one of the mitogen-activated protein kinases. Hereby, kinase plays an important role in preclusion cell apoptosis in response to oxidative stress. The transcription factor NF-κB is responsible for the expression of the genes of the immune response, apoptosis and the cell cycle. Violations of this factor lead to infections and the processing of autoimmune diseases. Salicortin modulating the expression of mediators can be used in the treatment of inflammatory diseases.

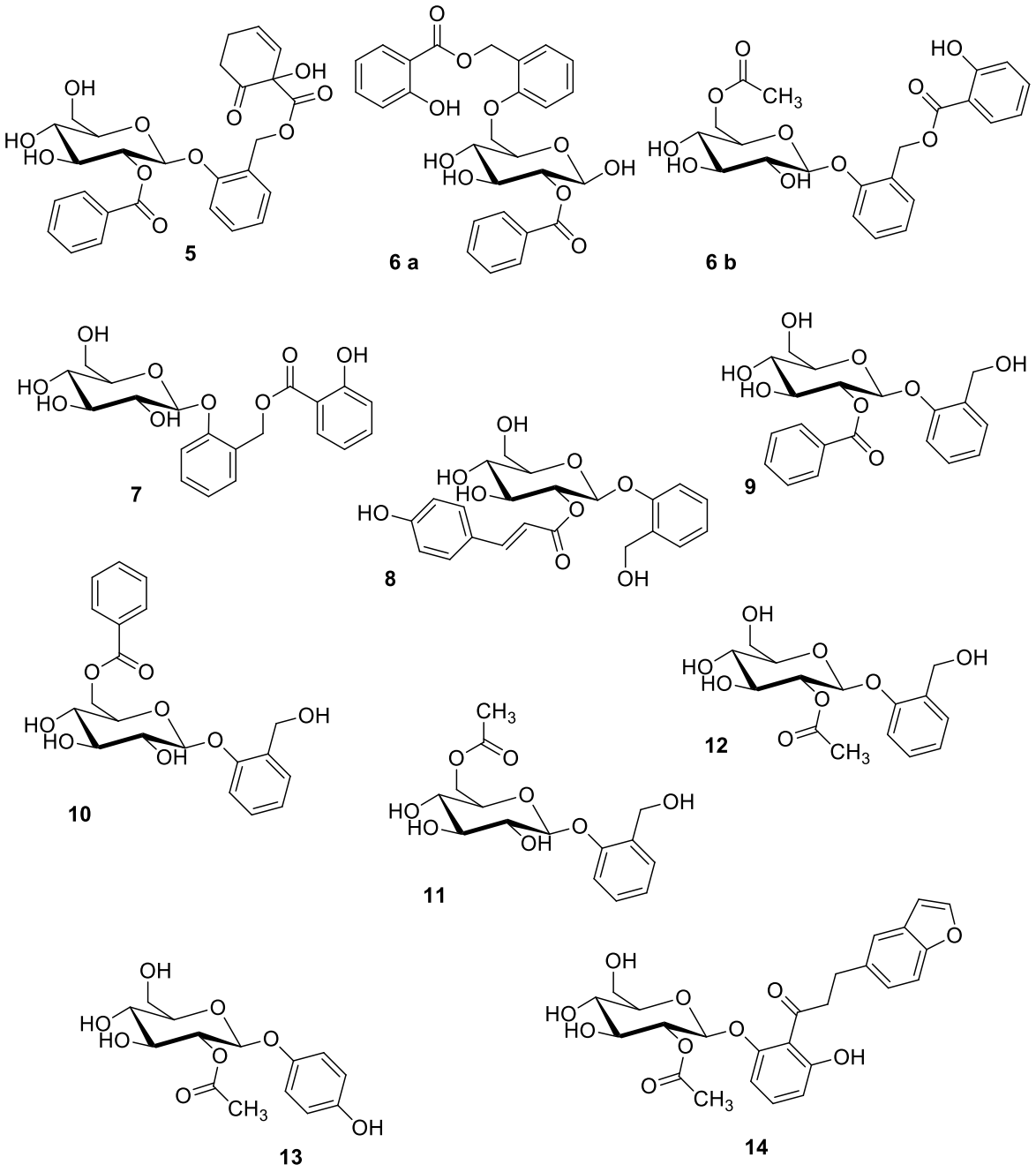


Figure 4. Acyl derivatives of salicin (**5** – tremulacin, **6a** – akmofillin-1, **6b** – akmofillin-2, **7** – salicyloyl-salicin, **8** – 2-*O*-coumaroyl-salicin, **9** – tremuloidin, **10** – populin, **11** – 6-*O*-acetyl salicin (fragilin) , **12** – 2 - *O*- acetyl salicin, **13** – 2 - *O*-acetyl-4-hydroxyphenyl glucopyranoside, **14** - 2 – *O* - acetyl derivative of 4'-dehydroxymethylphlorizin)

Also, various acyl derivatives of salicin are quite common in plants. Salicin derivatives such as tremulacin **5**, salicyloyl-salicin **7**, popullin **10**, tremuloidin **9**, and 6-*O*, 2-*O*-acetyl salicin derivatives (figure 4) also have biological activity. Tremulacin **5** is an acyl derivative of salicin, it was found in the leaves of the willow of the purple willow family (*Salix purpurea*). Tremulacin has shown a

strong anti-inflammatory effect by inhibiting the biosynthesis of mediator of inflammation leukotriene B4. This is due to the action of tremulacin as an inhibitor of 5-lipoxygenase activity. It is also reported that tremulacin may become a new anti-inflammatory agent that does not affect negatively on the gastrointestinal tract in comparison with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

New derivatives of salicin, akmofillin-1 **6a** and akmofillin-2 **6b**, were isolated from the leaves of the needle-like willow (*Salix acmophylla*) with the well-known glycosides such as salicyloyl-salicin **7** and tremuloidin **9**.

New glycosides were tested for anticancer activity of tumor cell lines NCI-H460 (lung cancer), PSN-1 (pancreatic cancer), MCF-7 (breast cancer). akmofillin-1 **6a** showed positive results to three cell lines, and akmofillin-2 **6b** was active against pancreatic and breast cancer cell lines. Salicyloyl-salicin **7** showed activity against pancreatic cancer. Glycoside 2-*O*-coumaroyl-salicin **8** in the evaluation of immunomodulatory activity had shown positive results in the testing of inhibitory activity against reactive oxygen species. Tremuloidin **9** acting as a diuretic and shows nephroprotective effect, by regulation of kidney water excretion out the body, thus it also can be considered as the biological origin for drugs. It is also reported that populin **10** and fragilin **11** have bioactive properties. Extracts of aspen leaves and black elderberry buds containing 2-*O*-acetyl salicin **12** and other salicin derivatives showed antioxidant and there was noticed some antimicrobial activity against gram-positive bacteria. Extract of edible Himalayan pear flowers (*Pyrus pashia*), containing phenolic compounds, including acyl substituted 2 - *O*-acetyl-4-hydroxyphenyl glucopyranoside **13** shows antioxidant activity. Group with Hongu M. tested the synthesized derivatives of the phlorizin glycoside for antidiabetic activity. It was proven that the position of the acetyl group in the carbohydrate residue effects on the biological activity. Thus, the acetyl derivative of the 4'-dehydroxymethylflorizin **14**, containing the acetyl group in the second position, showed the highest antidiabetic activity in comparison with compounds containing the acetyl groups in other positions.

Aryl glycoside derivatives of salicin and their acyl derivatives show a wide spectrum of biological activity. All described compounds were obtained by extraction from medicinal plants with subsequent identification of the chemical structure. Recently, more and more new interesting aryl glycosides have been discovered and their biological activity has been established. Due to the fact that these compounds attract attention as a potential initial component for drugs, it is necessary to scale its production, but yield obtained by extraction is negligible. The carbohydrate chemistry allows solving this problem, by synthesis already known natural compounds and also provides the possibility of obtaining new aryl glycosides by modifying the chemical structure.

1.2 Protective groups

1.2.1 Use of protective groups in carbohydrate chemistry

Protective groups are a very important part in carbohydrate chemistry. There are several hydroxyl functional groups which are reactive centers in the structure of monosaccharides. In order to make some modification of molecule in carbohydrate chemistry, it is necessary to introduce protective groups that would temporarily block hydroxyls. The hydroxyl groups of monosaccharides have different reactivity. It depends on several factors: the type of carbon atoms – primary, secondary, or anomeric position and on the axial orientation - equatorial or axial, α (*cis*-) or β (*trans*-) position.

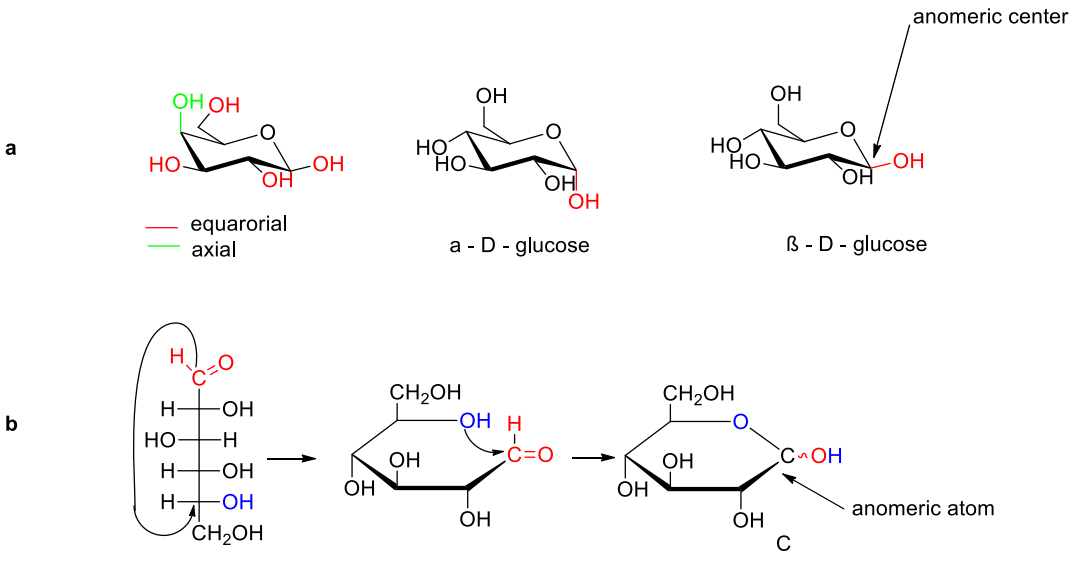
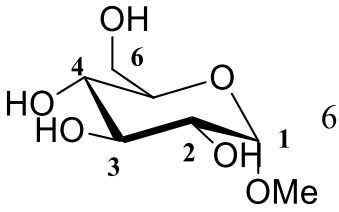


Figure 5. The equatorial and axial position of functional groups (a); cyclization molecule of glucose (b)

1.2.2 Dependence of the reactivity of hydroxyl groups on their position in the carbohydrate residue

The most reactive hydroxyl group is the primary OH group at the C-6 position. An anomeric carbon atom is significantly different from the other hydroxyl groups because before the cyclization of a monosaccharide it was aldehyde (figure 5). An anomeric hydroxyl group is a hemiacetal, therefore, it is most capable of nucleophilic substitution reactions. Anomeric carbon is capable of forming a glycosidic bond. Replacement a hydroxyl group with any other group leads to the formation of a glycoside. Formation of aryl glycosides is the result of substituting hydroxyl with the aromatic moiety.

The nucleophilicity of hydroxyl groups variates depending on the position in the monosaccharide (figure 6). This property makes it possible to use different protective groups for different hydroxyls. In carbohydrate chemistry, protective groups that are widely used are ethers (trityl, benzyl, and silyl groups), esters (acetyl and benzoyl groups), and also acetylidene and benzylidene protecting groups.



6OH > 2OH > 3OH ~ 4OH

Figure 6. OH glucose groups nucleophilicity dependence on the position

To obtain α or β-glycosides, hydroxyls that are not involved into the formation of the glucosidic bond must be protected. In order to obtain the glycosides with the required configuration, the selection of correct protective groups is necessary. Protective groups allow fixing the structure of the monosaccharide in the furanose or pyranose form.

The anomeric center of monosaccharides can be protected using acetal, alkyl or allyl protecting groups. The simplest method to replace alcohol group with formation of a glycoside is Fisher method that is carried out without protection of the rest hydroxyl groups. For this reaction, hydrochloric acid and alcohol can be used as reagents (Figure 7). However, this method leads to mutarotation and obtainment a mixture of α and β isomers.

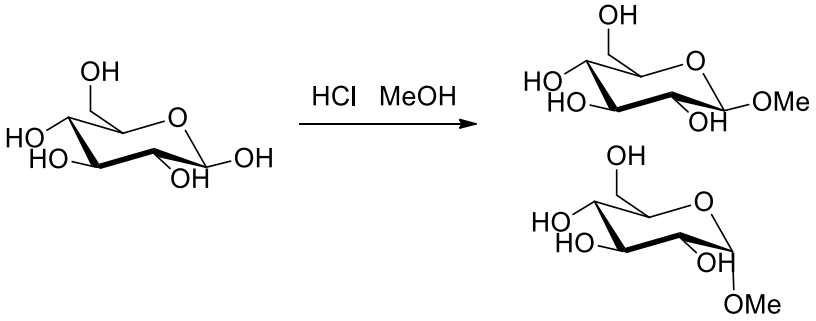


Figure 7. *O* - glycosylation by the Fisher method

1.2.3 Protection of O-4, O-6 carbohydrate positions

For the protection of OH-4 and OH-6 positions acetal and ketal protecting groups can be used. These groups protect two hydroxyl groups at the same time - the protection of diols. 4,6-benzylidene and acetylidene can be introduced into a molecule of sugar under acidic and basic conditions. There are two cases of acetal formation possible: in the first case when two hydroxyl groups are available at the vicinal atoms, essential component that should be added in the reaction is an aldehyde (aldehyde diacetal) to the reaction medium, the second case when only one hydroxyl is available the second hydroxyl should be added in order to form acetal. During the formation of 4,6-acetals, a stable 6-membered cyclic acetal 1,3 dioxane ring is formed (figure 8).

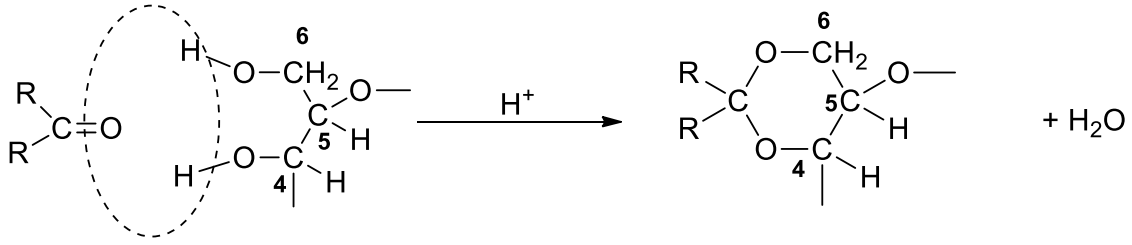


Figure 8. Acetal formation

Acetals could be obtained by using several methods. One of them is usage benzaldehyde dimethyl acetal, camphorsulfonic (toluenesulfonic) acid in dimethylformamide to produce 4,6-benzylidene monosaccharide derivatives. Another commonly used acetal protecting group is isopropylidene protection. This protective group can be introduced into the molecule using 2-methoxypropene or 2,2-dimethoxypropane and Lewis acid.

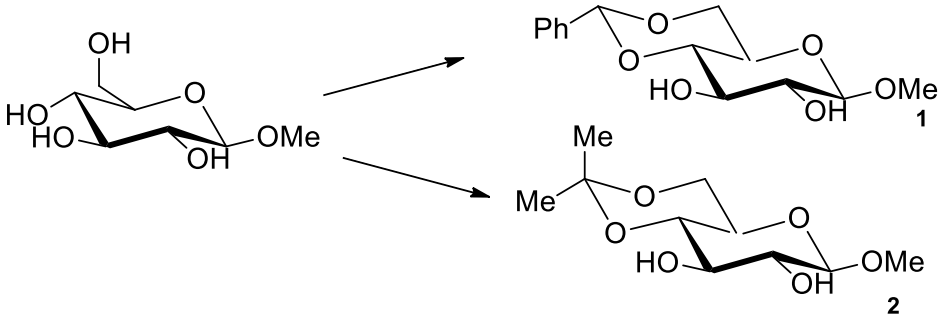


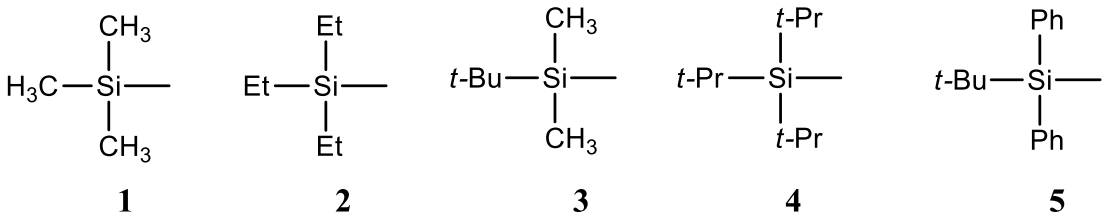
Figure 9. Benzylidene (1) and isopropylidene (2) protective groups

The isopropylidene protection has some advantages over the benzylidene. In the case of the isopropylidene protection, a new chiral center is not formed; and in the case when several isopropylidene protections are used at the same time, it is possible to remove selectively one of them depending on the structure of the protected centers.

1.2.4 Protection of the primary OH group

Bulk protective groups are used for the primary OH-6 alcohol group protection. The most frequently used protective group is trityl ether. For example, tritic alkyl halide - triphenylmethyl chloride, in pyridine at the temperature of 50 ° C. This protective group is quite stable in a base environment and protects hydroxyl from the action of nucleophiles.

In the carbohydrate chemistry, silicon esters have gained widespread usage. This protection is turning alcohol groups into space-hindered silyl ethers. There are different substituents on the silicon atom could be (figure 10).



1 **2** **3** **4** **5**

Figure 10. Silyl protecting groups (TMS - 1, TES - 2, TBDMS - 3, TIPS - 4, TBDPS-5)

The reactivity and stability of these groups can vary when the steric and electronic properties of substituents on the silicon atom are changed. Tert–butylmethylsilyl chloride is commonly used for the selective protection of 6-OH positions. For the *per*-silylation of monosaccharides trimethylsilyl protecting groups are used frequently.

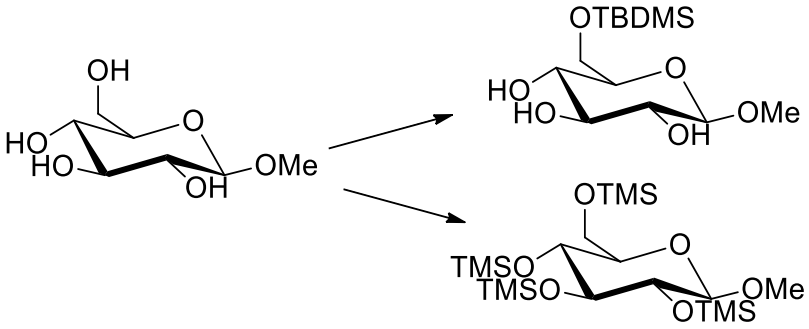


Figure 11. Usage of silyl protecting groups

1.2.5 Acyl protective groups

The most widely used protecting groups in the synthesis of natural compounds are acetyl protecting groups. The insertion of an acetic acid residue into a monosaccharide molecule is acetylation. These groups are used during all stages of glycoside synthesis as protective. It is sufficiently stable and also allows stereochemistry of glycosylation carrying out with the participation of the C-2 protective group. Benzoyl protective groups are an alternative to the acetyl groups, but it is more stable than acetyl. Benzoyl groups can be introduced with benzoyl chloride in pyridine or benzoic anhydride in DMF in the presence of triethylamine.

For sugar acetylation, the most used method is acetic anhydride and pyridine and another known method is acetic anhydride and copper triflate.

The obtainment of acyl halogen glycosyl donors (figure 12) is quite popular in carbohydrate chemistry because halogens are known as a well-leaving group in the glycosylation process. One of the methods that allow getting such donors is the per-acetylation of the monosaccharide using acetic anhydride in dichloromethane with perchloric acid, followed by bromination. Per-acetates of sugars also could be obtained donors in the reactions promoted by BF_3-Et_2O.

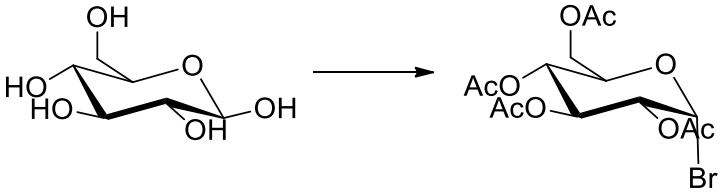


Figure 12. Obtainment of halogen glycosides

There are only a few methods for the selective introduction of acetyl protecting groups described in the literature. Using acetic acid, acetic anhydride, pyridine, and *per*-silylated monosaccharide, it is possible to insert acetate into the C-6 position.

Selective protection of the primary hydroxyl group (figure 13) is also possible using 1-acetyl imidazole as an acetylating reagent in the presence of tetramethylammonium hydroxide in water at 50 ° C.

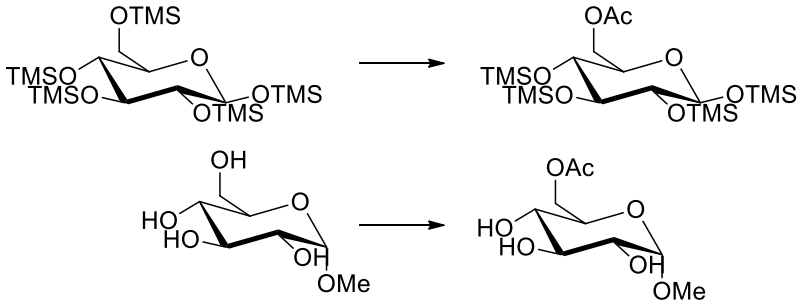


Figure 13. Selective insertion of the acetyl group.

Acyl protective groups allow obtaining 1,2 –*trans* products because the acyl group in the C-2 position is participating in carrying out directed glycosylation

with the obtainment of β-glycosides. As these groups have high stability, they are widely used in carbohydrate chemistry.

1.3 Selective removal of protecting groups

In carbohydrate chemistry, selective removal of protective groups is very important as the insertion of these groups. Since acetyl is quite often used as protective groups in glycoside synthesis, in this work more attention will be paid to the selective removal of these groups.

Alkyl protective groups are stable in acidic as well as in basic conditions; however, they have limited use because of the problem with their removal. Benzyl esters are stable in acids and bases, and therefore they could be removed under neutral conditions, for example by hydrogenolysis with a palladium catalyst. Silyl protective groups are removed under acidic conditions.

1.3.1 Removal of acetal protecting groups

The benzylidene and isopropylidene protecting groups are removed by hydrolysis under acidic conditions, but there are some problems in the process of removing. Some methods of removing protective groups are non-selective because of lead to the removal of other protecting groups in the molecule. Removing protective groups using Lewis acids leads to the simultaneous removal of other groups, including isopropylidene. In the paper of Xia J. and Hui Y. the method using tin chloride in dichloromethane is discussed that allows selectively remove the benzylidene protecting group without affecting the acetyl, benzyl and benzoyl groups. A mild acetal removal method is also known, using Lewis acid erbium triflate and acetonitrile as a solvent.

1.3.2 Removal of acyl protecting groups

Acetyl and benzoyl protecting groups are labile in basic conditions, it allows use them simultaneously with benzylidene groups. When removing acetyl protection is carried out, benzylidene groups will not be affected. Removal of acetyl protection can be carried out with potassium hydroxide in ethanol or acid-catalyzed hydrolysis, however, acid hydrolysis can lead to the destruction of the

glycosidic bond or the removal of acetals. The commonly used base-catalyzed method for removal of protecting groups is Zemplen method, using sodium methoxide in methanol (figure 14).

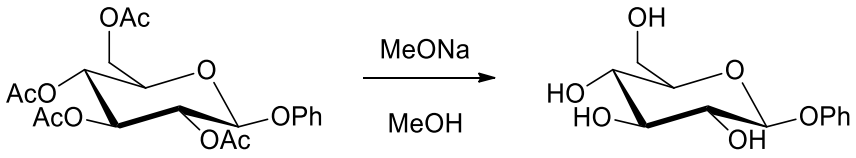


Figure 14. Removal of protective groups by Zemplen method

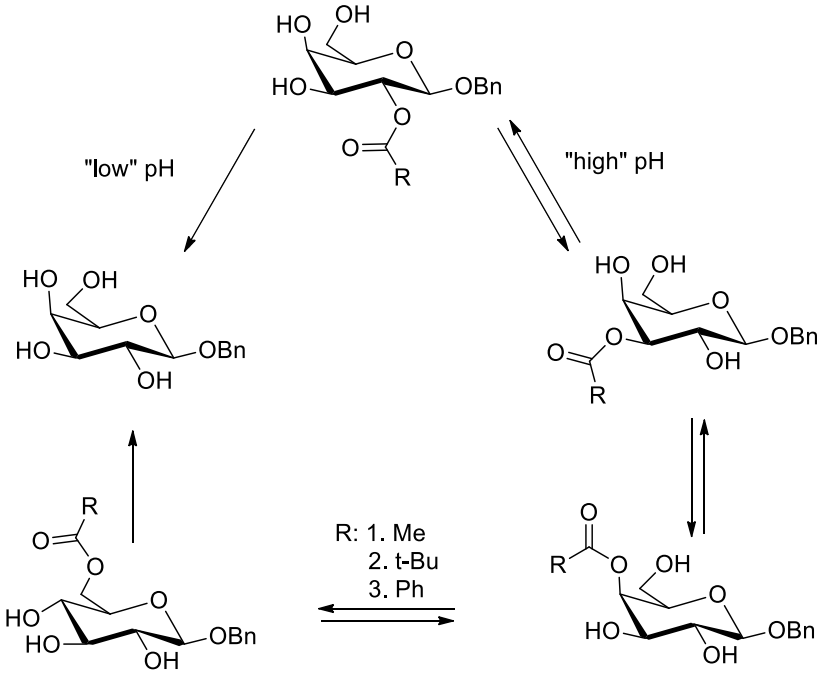


Figure 15. Intramolecular migration of acyl groups

However, a protective groups removing method under base conditions is non-selective and leads to the removal of all ester and other labile bonds, and also leads to protective groups migration (figure 15). Migration rate increases while the size of the protective group decreases.

Less frequently method in comparison with the base condition method is acid alcoholysis. This method is more gentle and leads to the selective removal of acetyl groups in the presence of other esters. However, acidic conditions can contribute to the breakdown of glycosidic bonds due to low stability under these conditions. However, using this method became possible to obtain 2-*O* acetyl aryl

glycoside blocks (figure 16), which can be used in the synthesis of natural oligosaccharides. In this work the method that allows obtaining 1,2 *trans* products in one step, using ethanol, chloroform, and hydrochloric acid as a catalyst was developed.

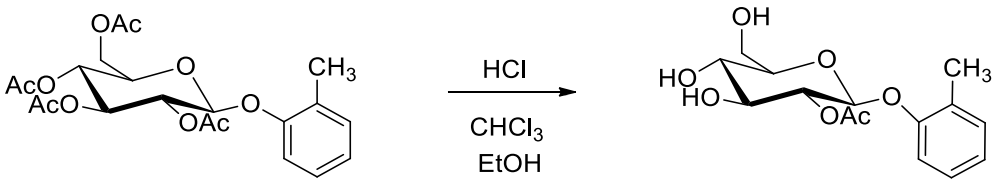


Figure 16. Selective removal of acetyl groups using acid catalysis

Since deacetylation under base condition has some disadvantages, protective groups removal under acid condition attracts more and more attention in the carbohydrate chemistry. It allows stereoselectively to remove protective groups without leading to migration and destruction of the glycosidic linkage. Sugars deacetylation mechanism study will allow selectively obtaining monoacetylated derivatives that attract interest because of their biological activity.