

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 18.04.01 «Химическая технология», профиль «Химия и технология биологически активных веществ»

Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

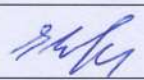
Тема работы
Разработка нового метода синтеза арилсульфонатов

УДК 547.057:665.666.45

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ71	Ерин Кирилл Дмитриевич		23.05.19

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель НОЦ Н.М. Кижнера	Краснокутская Е.А.	Д.х.н., профессор		03.06.19

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Подопрigора И.В.	К.э.н., доцент		30.05.19

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Романова Светлана Владимировна			06.06.19

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель ООП «Химия и технология биологически активных веществ»	Сарычева Т.А.	К.х.н., доцент		08.06.19

Томск – 2019 г.

Планируемые результаты обучения
по ООП 18.04.01 «Химическая технология» (магистр)
профиль «Химия и технология биологически активных веществ»

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

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

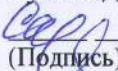
Инженерная школа новых производственных технологий

Направление подготовки 18.04.01 «Химическая технология», профиль «Химия и технология биологически активных веществ»

Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель ООП


 03.06.19 Сарычева Т.А.

(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
4ГМ71	Ерину Кириллу Дмитриевичу

Тема работы:

Разработка нового метода синтеза арилсульфонатов

Утверждена приказом директора (дата, номер)

12.04.2019, № 2849/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:

03.06.2019

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 материала 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 арендиазоний сульфонаты, арилтрифторметансульфонаты, арилтолуолсульфонаты, арилкамфорасульффонаты. Арилсульфонаты являются соединениями с широкой областью применения в тонком органическом синтезе.

Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i>	• Литературный обзор • Описание объекта и методов исследования • Синтез 4-бромфенил сульфонов • Результаты проведенного исследования • Выводы • Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение • Социальная ответственность
Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>	

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы

(с указанием разделов)

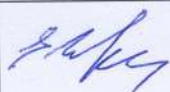
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.	Подопригора И.В., доцент отделения социально-гуманитарных наук, к.э.н.
Социальная ответственность	Романова С.В., старший преподаватель отделения общетехнических дисциплин
Иностранная часть	Рыбушкина С.В., старший преподаватель отделения иностранных языков

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

Литературный обзор

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	29.01.2019
--	------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель НОЦ Н.М. Кижнера	Краснокутская Е.А.	д.х.н., профессор		29.01.2019

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ71	Ерин Кирилл Дмитриевич		29.01.2019

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

Студенту:

Группа	ФИО
4ГМ71	Ерин Кирилл Дмитриевич

Школа	НПТ	Отделение школы (НОЦ)	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	Магистр	Направление/специальность	18.04.01 «Химическая технология»

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

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

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ	Доступность исходных продуктов, простота методики, селективность процесса, экологичность, скорость и время реакции, выход и чистота полученного продукта.
2. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок	Расчет основной заработной платы, баланс рабочего времени, общая стоимость оборудования и материалов
3. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности	Удобство в эксплуатации, материалоемкость, надежность, энергосбережение, помехоустойчивость

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

- Карта сегментирования потенциального рынка
- Диаграмма Исикавы

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

20.03.19

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Подопригора И.В.	к.э.н., доцент		30.05.19

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ71	Ерин Кирилл Дмитриевич		20.03.19

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
4ГМ71	Ерин Кирилл Дмитриевич

Школа	ИШНПТ	Отделение (НОЦ)	НОЦ Н.М.Кижнера
Уровень образования	магистратура	Направление/специальность	18.04.01Химическая технология

Тема ВКР:

Разработка нового метода синтеза арилсульфонатов	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<i>Объектом исследования является новый метод синтеза ароматических сложных эфиров сульфоновых кислот (трифторметансульфокислоты, п-толуолсульфокислоты и камфорасульфокислоты).</i> <i>Арилсульфонаты могут быть широко использованы для синтеза биологически активных веществ и лекарственных средств в фармацевтической области. Работа проводилась в лаборатории Научно-образовательного центра Н.М. Кижнера ТПУ.</i>
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.	<i>Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 01.04.2019).</i> <i>Работникам выдаются необходимые вещи по техническому регламенту ТР ТС – 09-2011 «О безопасности средств индивидуальной защиты».</i>
2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия	<i>Вредные и опасные факторы:</i> 1. Отклонение показателей микроклимата 2. Превышение уровня шума 3. Влияние вредных веществ 4. Недостаточная освещенность рабочей зоны 5. Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может

	Воздействие объекта на гидросферу-сбросы; Воздействие объекта на литосферу-отходы.
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	1. ЧС техногенного и стихийного характера 2. Пожар, выброс вредных веществ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	20.03.19
--	----------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Романова Светлана Владимировна			08.06.19

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ71	Ерин Кирилл Дмитриевич		20.03.19

Реферат

Выпускная квалификационная работа изложена на 111 с., содержит рисунков 6, схем 26, таблиц 24, источников информации 69, приложений 2.

Ключевые слова: диазотирование, арендиазоний сульфонаты, трифторметансульфокислота, арилтрифторметансульфонаты, арилтолуолсульфонаты, арилкамфоросульфонаты.

Объектом исследования являются арендиазоний сульфонаты, арилтрифторметансульфонаты, арилтолуолсульфонаты, арилкамфоросульфонаты.

Цель работы – разработка нового метода синтеза арилсульфонатов.

В процессе исследования проводились сбор и анализ литературы по теме диссертационной работы, экспериментальные работы, установление структуры полученных соединений современными физико-химическими методами (ГХ-МС, определение температуры плавления), проводился анализ полученных экспериментальных данных.

В результате исследования показана принципиальная возможность получения арилсульфонатов (тозилатов, трифлатов и камфоросульфонов) из арендиазоний сульфонов в присутствии сульфокислот.

Область применения: арилсульфонаты – важные полупродукты органического синтеза, используются в реакциях нуклеофильного замещения, элиминирования, C-C-сочетания, для получения чистых энантиомеров (арилкамфоросульфонов).

Обозначения и сокращения

ЯМР – ядерно-магнитный резонанс

ГХ-МС – газовая хроматография–масс-спектрометрия

ТСХ – тонкослойная хроматография

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

TfOH – трифторметансульфокислота

-OTf – анион трифторметансульфокислоты (трифлат-анион)

p-TsOH – *p*-толуолсульфокислота

-OTs – анион толуолсульфокислоты (тозилат-анион)

Оглавление

Введение	12
Глава 1 Литературный обзор	13
1.1 Применение арилсульфонатов в органическом синтезе	13
1.2 Способы получения арилсульфонатов	19
Глава 2 Объект и методы исследования	29
Глава 3 Результаты проведенного исследования	33
Глава 4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	44
4.1 Предпроектный анализ. Потенциальные потребители результатов исследования	44
4.1.1 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	45
4.1.2 Диаграмма Исикавы	48
4.1.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации	49
4.1.4 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования	50
4.2 Инициация проекта	51
4.2.1 Цели и результат проекта	51
4.2.2 Организационная структура проекта	52
4.2.3 Ограничения и допущения проекта	53
4.3 Планирование управления научно-техническим проектом	53
4.3.1 Иерархическая структура работ проекта	53
4.3.2 Контрольные события проекта	54
4.3.3 План проекта	55
4.4 Бюджет научного исследования	57
4.4.1 Сырье, материалы, покупные изделия (за вычетом отходов)	57
4.4.2 Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	58
4.4.3 Расчет амортизационных отчислений	58
4.4.4 Расчет фонда заработной платы	59
4.4.5 Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала	62
4.4.6 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)	63
4.4.7 Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала	64
4.5 Реестр рисков проекта	64
4.6 Оценка сравнительной эффективности исследования	65
Глава 5 Социальная ответственность	68
5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	68
5.2 Профессиональная социальная ответственность	70
5.3 Обоснование мероприятий по защите исследователя от действия опасных и вредных факторов	78

5.4 Экологическая безопасность.....	79
5.5 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	80
Выводы	84
Список публикаций	85
Список использованных источников	86
Приложение А	94
Приложение Б – Данные ГХ-МС.....	108

Введение

Сложные эфиры сульфоновых кислот известны и применяются в органическом синтезе уже несколько десятков лет. Арилсульфонаты представляют собой соединения общей формулы $\text{Ar-OSO}_2\text{R}$, где Ar – ароматический радикал, а OSO_2R - остаток сульфоновой кислоты. Сульфонатные группы - *n*-толуолсульфонатная (тозилатная) и трифторметансульфонатная (трифлатная), являются хорошими уходящими структурными блоками, которые относительно легко могут быть заменены на другие функциональные группы, что применяется в широком ряду реакций. В качестве электрофильных партнеров арилсульфонаты имеют много преимуществ, таких как легкодоступность из производных фенола, простота синтеза и очистки и их относительная устойчивость к гидролизу. К тому же, использование сульфонатов является более экологичным, чем использование галогензамещенных соединений, так как это позволяет избежать отходов от использования галогенидов.

Основным методом получения арилсульфонатов является ацилирование фенолов хлорангидридами или ангидридамисульфокислот.

В данной работе предлагается иной путь получения арилсульфонатов – из ароматических солей диазония.

Глава 1 Литературный обзор

1.1 Применение арилсульфонатов в органическом синтезе

Сложные эфиры сульфоновых кислот (сульфонаты) являются мощным электрофилом, который может использоваться во многих важных превращениях в органическом синтезе.

Сульфонаты, в большинстве случаев, могут быть получены путем обычной этерификации сульфокислот либо переэтерификацией с участием спирта и сульфонового эфира. Также сульфонаты могут быть образованы посредством высокоэффективной реакции нуклеофильного ацильного замещения спиртов и сульфонилгалогенидов [1–6] (схема 1).

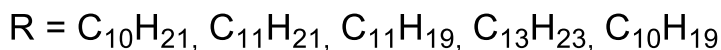
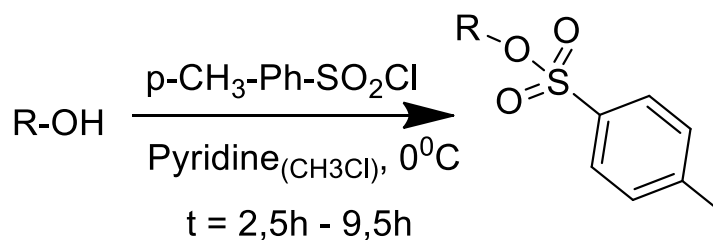


Схема 1 – получение ряда тозилатов реакцией п-толуол-сульфонилхлорида со спиртами либо фенолами [1]

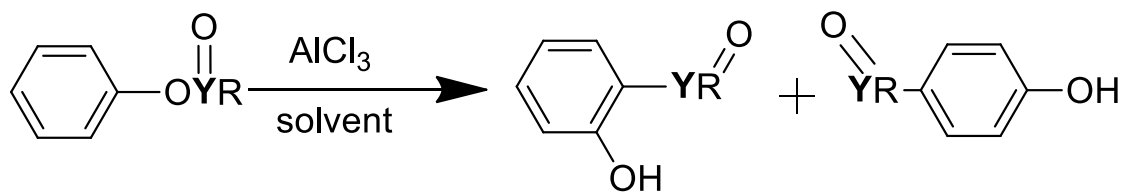
Высокая эффективность этих реакций (выходы 89%-98% [1]) привела к частому и широкому использованию сульфонатных групп в качестве средства защиты спиртов в ходе многостадийного синтеза [7].

Арилсульфонаты широко применяются и в качестве субстратов для различных синтетических превращений. Двойственность защитной группы и субстрата обеспечивает защиту и последующее преобразование, что может быть очень практичным при многоэтапном синтезе. В мягких кислых условиях большинство сульфонатов обычно стабильны. Сульфогруппы являются по своей природе лабильными [8]. С. Миллер в своей работе, посвященной

защитным свойствам сульфонатных групп [8], продемонстрировал, что NaOH или VBr₃ могут расщеплять большинство групп сульфоновых эфиров в условиях отсутствия воды.

С точки зрения синтеза, сульфонатные группы характеризуются как хорошие уходящие и подавляющие реакционную способность общих галогенидных уходящих групп, таких как хлор и бром. Следовательно, сульфонаты можно аналогичным образом применять в реакциях замещения, элиминирования, восстановления, а также в реакциях, катализируемых переходными металлами [9–16]. Стоит отметить, что возможность использования арилсульфонатов в качестве альтернативы галогенидам расширяет количество возможных прекурсоров для дальнейших реакций до произвольного набора фенолов, что обуславливает вариативность и количество доступных путей замещения, которые, обычно, не доступны при использовании галогенпроизводных [11–16].

Также арилсульфонаты применяются в реакциях перегруппировки Фриса для получения соответствующих сульфонилфенолов (схема 2) [17], которые являются полезными промежуточными соединениями для производства сероорганических соединений, таких как интермедиаты для получения лекарственных и агрохимических продуктов, термографические материалы и эффективные противовирусные средства [18].



Y = C - Fries rearrangement

Y = S - thia-Fries rearrangement

Схема 2 – перегруппировка Фриса [17]

Серосодержащие соединения в окружающей среде лучше всего изучены в роли загрязняющих ее веществ, возникших, по большей части, из-за

применения красителей и поверхностно-активных веществ, имеющих в своем составе серосодержащие соединения. Однако, алифатические и ароматические сульфонаты составляют большую часть (30–50%) серы, встречающейся в природе в аэробных почвах [19,20], с образованием неорганического сульфата менее чем на 5% от общей серы, а остальное составляют серосодержащие аминокислоты либо пептиды и сульфатные эфиры [21]. Различные алифатические и ароматические сульфонаты могут использоваться бактериями либо в качестве источников серы [21], либо в качестве источников углерода, азота и энергии в целом [22–24]. Способность мобилизовать серу из алифатических C2-сульфонатов, по-видимому, широко распространена среди почвенных бактерий. Однако ароматические сульфонаты могут иметь большее, чем алкилсульфонаты, значение в качестве источника питательной для растений серы, поскольку было установлено, что мобилизация серы из арилсульфонатов напрямую связана со стимуляцией роста таких культур как томат и арабидопсис [24]. Таким образом, можно утверждать о перспективности использования ароматических сложных эфиров сульфокислот в качестве удобрения.

Несмотря довольно большую универсальность арилсульфонатов в синтетическом плане, можно утверждать, что, на данный момент, важнейшей областью применения ароматических эфиров сульфокислот является постоянно развивающаяся область разработки новых методологий синтеза углерод-углеродных связей. Арилсульфонаты (преимущественно эфиры трифторметансульфокислоты) используются в реакциях образования углерод-углеродных связей, таких как перекрестное соединение Соногаширы (схема 3) [10–16], кросс-связь Сузуки (схема 4) [25–28], кросс-связь Негиши (схема 5) [29–32] или реакции образования связи C-C, такие как связь Уллмана (схема 6) [33–36].

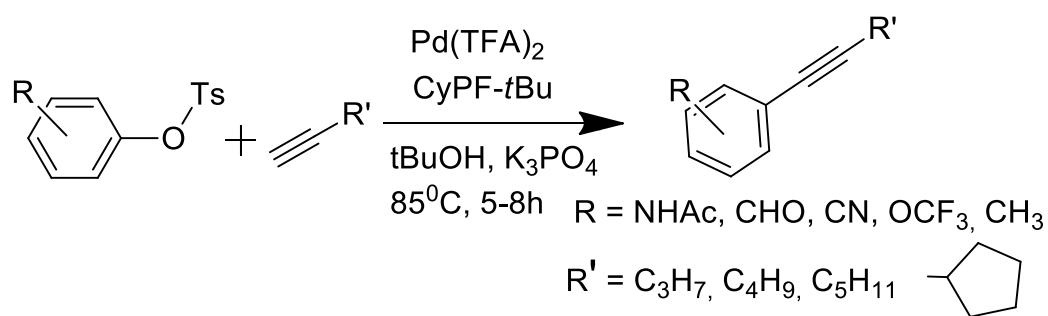


Схема 3 – Реакция кросс-сочетания Соногаширы с использованием арилтозилатов [12]

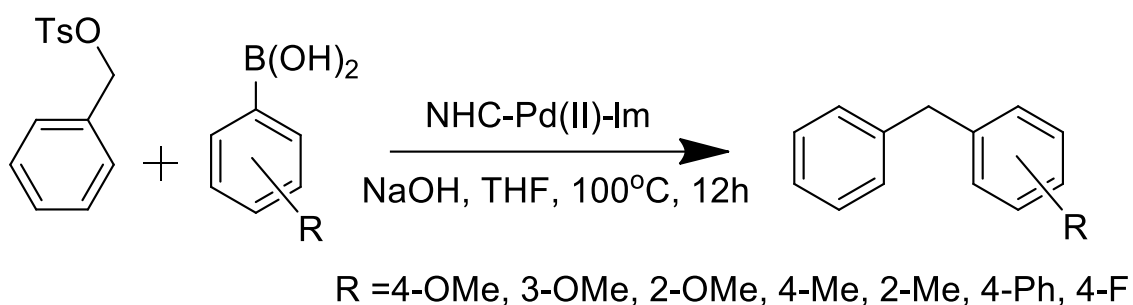


Схема 4 – Реакция кросс-сочетания Сузуки с использованием арилтозилатов [28]

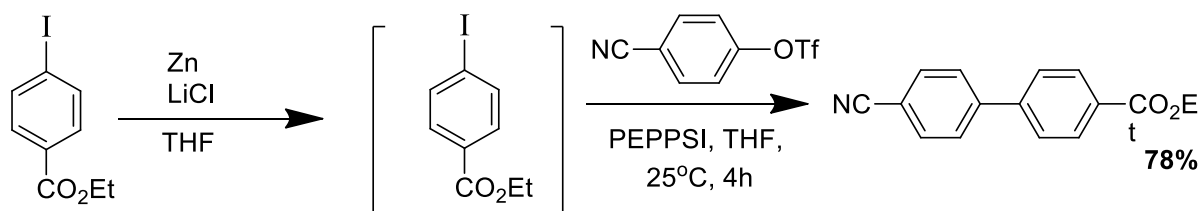


Схема 5 – Реакция кросс-сочетания Негиши с использованием арилтрифлатов [32]

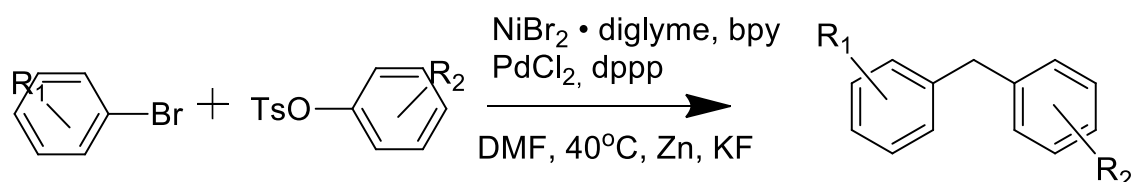


Схема 6 – Реакция кросс-сочетания Уллмана с использованием арилтозилатов [37]

Но стоит отметить, что в таких реакциях до сих пор продолжают часто использовать алкенил-, либо арилиодиды и бромиды в качестве электрофильных агентов из-за их относительно высокой реакционной способности. Благодаря разработке новых лигандов стало возможным перекрестное соединение недорогих, но слабореакционноспособных арилхлоридов [38]. Однако, в работе с галогенпроизводными, как с алкильными, так и с ароматическими, есть несколько недостатков: во-первых, органогалогениды, как правило, не являются экологически чистыми. Во-вторых, в результате сочетания арилгалогенида, образуются побочные галогензамещенные продукты, которые также являются загрязнителями окружающей среды. Наконец, арилгалогениды не всегда легко доступны. Например, синтез арилгалогенидов часто требует трудоемких стадий, суровых условий реакции и образования отходов [39].

Эфиры п-толуолсульфокислоты (тозилаты) проявляют меньшую реакционную способность, чем эфиры трифторметансульфокислоты (трифлаты), поэтому их применение в металл-катализируемых реакциях образования связи «углерод-углерод» до некоторых пор осуществлялось гораздо реже [40]; предпочтение отдавалось арилтрифлатам, либо же арилгалогенидам, так как для проведения окислительного присоединения с участием арилтозилатов требовались либо повышенная температура, либо активированное перед этим соединение, или же повышенные загрузки катализатора [41–43]. И несмотря на то, что комплексы стерически затрудненных алкилфосфинов могут вступать в реакцию даже с относительно слабореакционными арилхлоридами [38], все же, на тот момент, большинство из них не присоединяло арилтозилаты, в которых отсутствовали активирующие их группы [44].

Но, тем не менее, использование ароматических эфиров п-толуолсульфокислоты в реакциях кросс-сочетания выглядит перспективнее, нежели использование трифлатов – арилтозилаты удобнее в использовании и

хранении, так как они являются высококристаллическими твердыми веществами со значительно более высокой гидролитической стабильностью, чем у арилтрифлатов. Эти свойства позволяют использовать арилтозилаты в качестве защитных групп при многоступенчатом синтезе, допускающем несколько ортогональных преобразований, а затем их трансформацию через кросс-сочетание на соответствующем этапе в синтетической последовательности [45]. И наоборот - большая стабильность арилтозилатов делает эту функциональность менее реактивной по отношению к процессам, катализируемым палладием.

В 2003 г. Дж. Хартвиг со своими коллегами [42–44] сообщил о разработанном ими комплексе Pd (0), который вступает в реакцию окислительного присоединения с арилтозилатами при комнатной температуре с образованием выделяемого арилпалладий-(II)-тозилатного комплекса. Эта мягкая активация позволяет провести катализируемое палладием сочетание арилтозилатов с арильными реагентами Гриньяра или же аминами при комнатной температуре. Также возможно проведение реакции при повышенных температурах, но с уменьшенными загрузками. На схеме 7 представлена реакция окислительного присоединения фенилтозилата к палладиевому комплексу.

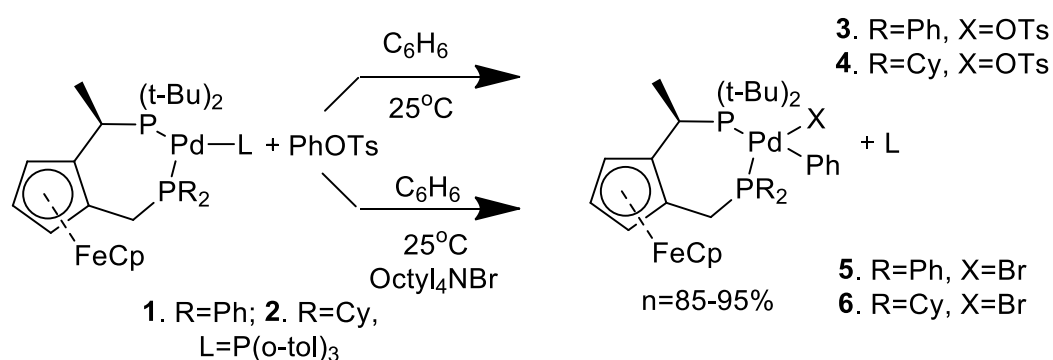


Схема 7 – реакция окислительного присоединения с образованием фенилпалладий(II)-тозилатного комплекса [44]

Благодаря своей весьма обширной фактической области применения и еще не до конца раскрытому синтетическому потенциалу, актуальность арилсульфонатов спустя много лет остается на уровне. Однако, вдобавок к этому, научное сообщество еще сильнее заинтересовалось этими соединениями после обнаружения того, что из-за своей высокой алкилирующей/арилирующей способности сульфонаты, а в особенности сульфонатные эфиры простых спиртов, вступают во взаимодействие с цепочкой ДНК, что вызывает мутагенные реакции, которые впоследствии могут привести к онкологическим заболеваниям [46].

Эта выявленная особенность сложных эфиров сульфокислот побудила большинство крупных фармацевтических компаний начать тщательные исследования образования и гидролиза этих соединений, так как в фармацевтической промышленности широко применяются сульфонатные соли промежуточных и активных фармацевтических ингредиентов, а спирты часто используются в качестве растворителей для кристаллизации при выделении сульфонатной соли. Когда сульфокислота и спирт одновременно присутствуют в любом количестве хотя бы в каком-то одном потоке процесса, то все равно существует потенциал для образования некоторого количества эфира этого спирта и сульфокислоты [46].

Делая вывод, можно заметить, что сложные эфиры сульфоновых кислот являются востребованными соединениями широкого спектра применения, и исследования этой группы веществ актуальны и в настоящее время.

1.2 Способы получения арилсульфонатов

Первые ароматические эфиры сульфоновых кислот упоминаются в 1936 году [47]. Данная работа состояла в получении ряда эфиров бензолсульфокислоты и п-толуолсульфокислоты из *орто*-, *мета*-, и *пара*-бромфенолов и *о*-, *м*-, и *п*-фенилфенолов путем их взаимодействия с хлорангидридом сульфокислоты в присутствии пиридина. Автор сообщает о

выходах 67-94% в случае с бензолсульфокислотой и 75-98% в случае с п-толуолсульфокислотой.

Несмотря на довольно большое количество способов получения этих веществ, подобная методика получения арилсульфонатов довольно широко используется и в наше время. В большинстве методов проводится взаимодействие фенолов с тозилирующими либо трифлирующими агентами в виде ангидрида соответствующей сульфокислоты, или в виде сульфонилхлорида. В качестве основания все также используется пиридин, реже триэтиламин, иногда встречаются случаи использования неорганических оснований.

Однако, подобные методики имеют несколько проблем. Одной из них является то, что сопутствующая и нежелательная потеря сульфонатов в их хлориды может происходить непосредственно во время тозилирования, так как в ходе взаимодействия образуется побочное соединение пиридина гидрохлорид, которое действует как Cl^- -нуклеофил. Эта побочная реакция часто имеет место, когда используются избыточные количества пиридина в качестве растворителя и / или, когда температура реакции повышена. Во-вторых, для завершения тозилирования обычно требуются больше, чем эквимольные количества (около 10 экв.) пиридина, что возвращает нас к первой проблеме. В-третьих, для реакции малореакционноспособных спиртов обычно требуется относительно большое количество времени (более 10 часов) [48].

Спустя продолжительное время, в 1956 году о получении арилсульфонатов пишут Еффенбергер со своими коллегами [49]. На тот момент уже были известны алкильные эфиры трифторметансульфокислоты [50], зарекомендовавшие себя как реакционноспособные алкилирующие агенты за счёт хорошо уходящей трифлатной группы. В ходе данной работы был получен ряд арилтрифлатов реакцией между фенолом и n -трифторметилсульфонил имидазолом с добавлением иона фенолята в качестве

катализатора. Реакция проводилась при нагревании до 80-90°C в течение двух часов (схема 8).

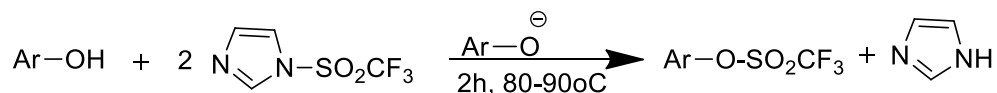


Схема 8 – получение арилтрифлатов реакцией фенола с н-трифторметансульфонил имидазолом [50]

По окончании взаимодействия, реакцию массу остужают до комнатной температуры и приливают небольшое количество диэтилового эфира. Имидазол, который немедленно осаждается при добавлении 5 мл абс. эфира к охлажденной реакционной смеси отфильтровывают, эфирный раствор промывают 5 мл 2 н. NaOH, сушат над MgSO₄ и отгоняют растворитель. Выходы замещенных фенилтрифлатов составили 68-76%.

Через несколько десятков лет Д. Францем с коллегами была предложена альтернативная методика [51], где различные арилтрифлаты получали реакцией фенола с ангидридом трифторметансульфокислоты в двухфазной системе толуол-30% K₃PO₄водн. (схема 9). Ангидрид трифторметансульфокислоты медленно добавляли в реакционную смесь при 0°C, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. После, слои реакционной массы разделили, слой толуола промыли водой и затем отогнали, получая соответствующий трифлат.

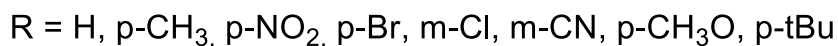
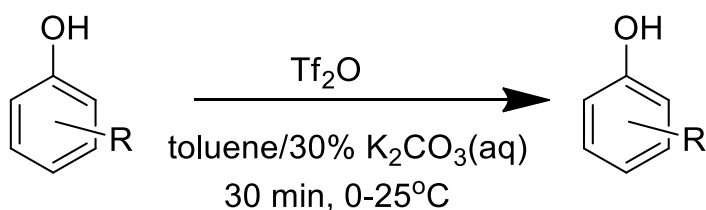


Схема 9 – получение арилтрифлатов реакцией фенола с ангидридом трифторметансульфокислоты [51]

Кроме того, хорошие выходы могут быть получены в отсутствие любого органического растворителя ($R=H$, $p\text{-CH}_3\text{O}$). Наконец, выделение трифлата легко достигается простым выпариванием органического растворителя после разделения фаз для получения продуктов с чистотой порядка 95%.

Данный метод позволяет получать арилтрифлаты без использования аминных оснований и дорогостоящих трифлирующих агентов, таких как сульфонилхлориды. Продолжаются исследования по распространению данной методологии на другие субстраты.

Также известен способ получения арилтозилатов, описанный С. Чомагичем и Р. Ширрмахером [52], путем реакции ангидрида *p*-толуолсульфокислоты со спиртами и фенолами сложного строения в хлористом метиле с добавлением $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ в качестве катализатора (схема 10). Ангидрид *p*-толуолсульфокислоты растворили в CH_2Cl_2 , добавили навеску $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, затем, когда навеска катализатора растворилась, также при перемешивании приливали спирт. Реакция проходит при комнатной температуре и, в зависимости от строения спирта, занимает от 10 минут до 24 часов. Очистку продукта проводили методом флэш-хроматографии на силикагеле, где элюентом являлась смесь этилацетат-гексан (1:4).

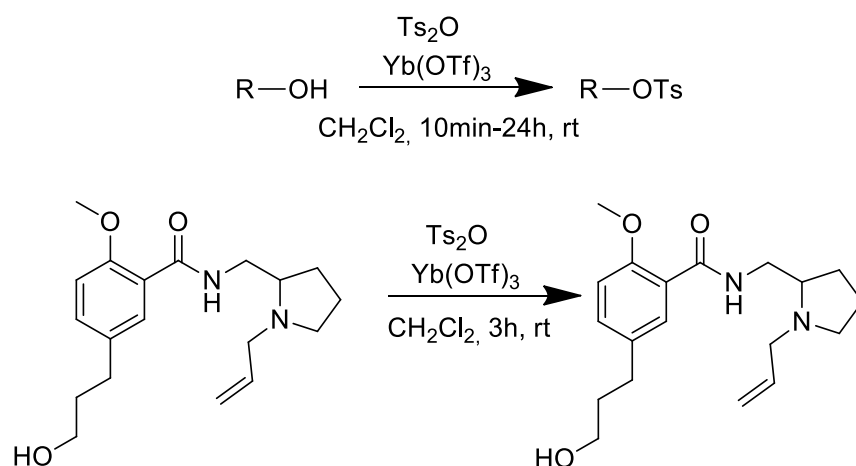


Схема 10 – получение арилтозилатов реакцией спиртов с ангидридом толуолсульфокислоты в присутствии $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ [52]

Трифторметансульфонат иттербия является толерантным к воде многократным катализатором, который способствует поляризации и ослаблению связи кислород-сера, облегчая нуклеофильную атаку спиртов. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ применяется для смягчения условий тозилрования, увеличения хемоселективности, уменьшения количества побочных реакций при большом избытке ангидрида п-толуолсульфокислоты и повышения выхода продуктов.

Д.-Г. Кимом и Д. О. Джангом был разработан мягкий и эффективный катализируемый индием метод без использования оснований, разработанный для получения сульфонамидов и сложных эфиров сульфоновых кислот [53]. Ряд арилтозилатов был получен взаимодействием толуолсульфонилхлорида с фенолом при кипячении в ацетонитриле в присутствии 0.1 экв. индия. В раствор п-толуолсульфонилхлорида в CH_3CN добавляли навеску катализатора и перемешивали в атмосфере аргона в течение 8-12 часов (схема 11).. Очистку продукта проводили методом флэш-хроматографии на силикагеле, где элюентом являлась смесь этилацетат-гексан (1:4). Выходы продуктов составили 74-86%.

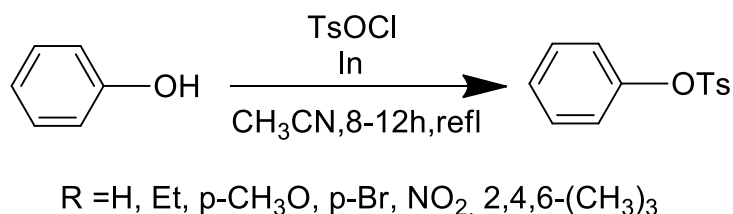


Схема 11 - катализируемое индием получение арилтозилатов через взаимодействие фенолов с толуолсульфонилхлоридом [53].

Незамещенный фенол и фенолы с электронодонорной группой дают соответствующие сульфоновые эфиры с хорошими выходами, в то время как продукты реакций с фенолами, имеющими в своем строении электроноакцепторную группу, получаются с меньшим выходом. Стерически затрудненный триметилзамещенный фенол давал плохой выход целевого сульфоната, но выход увеличился при проведении реакции в ДМФА при 120°C .

С. Лзем с группой коллег был разработан более экологичный метод получения арилсульфонатов [54], преимущество которого заключается в отсутствии органических оснований и галогенсодержащих растворителей. Методика заключается в реакции между хлорангидридом сульфокислоты и фенолами разного строения в присутствии 15% NaOH либо 10% K₂CO₃. Также стоит обратить внимание на то, что хлорангидрид толуолсульфокислоты подвергается гидролизу в основных условиях при температуре окружающей среды, поэтому крайне важно контролировать температуру реакции при 0°C во время его добавления. Также было принято во внимание, что Ms₂Cl более реакционноспособен по отношению к воде, чем Ts₂Cl, и опытным путем подтверждено, что при применении методов тозилрования в получении мезилатов, получается смесь исходного фенола с его мезилатом. Так как метансульфонилхлорид является более реакционноспособным по отношению к воде, чем тозилхлорид, то твердый порошок K₂CO₃ использовали в качестве основы для уменьшения гидролиза MsCl. В итоге опять была получена смесь фенола и его мезилата, что, вероятно, связано с плохой растворимостью K₂CO₃ в ТГФ. После проведения подбора оптимальных условий мезилирования, было замечено, что реакция мезилирования в ТГФ в присутствии триэтиламина в качестве органического основания прошла за 10 минут с выходом 99%, та же самая реакция в этилацетате также дала такой же хороший выход через 10 минут. Между ТГФ и этилацетатом более предпочтителен этилацетат, поскольку он более экологичен, чем ТГФ [55,56]. Кроме того, при использовании этилацетата в качестве растворителя, нет необходимости использовать дополнительный растворитель на стадии обработки, и разделение обычно проще и быстрее.

Таким образом был получен весьма широкий ряд из 41 сложного эфира толуолсульфо- и метансульфокислот соответственно с выходами не менее 70%. Общая схема данного способа получения арилтозилатов представлена на схеме 12.

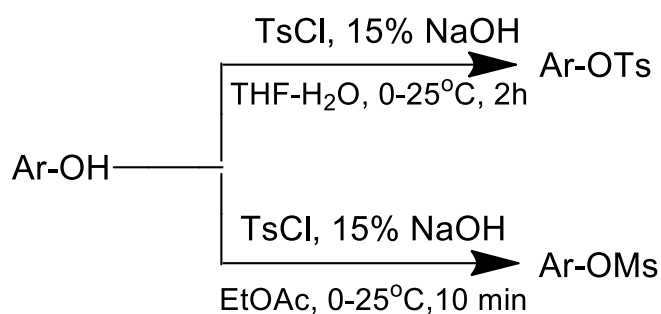


Схема 12 – экологичный способ получения арилсульфонатов реакцией хлорангидридов сульфокислот с фенолами в присутствии основания [54]

В поисках быстрого и универсального способа получения арилсульфонатов, Сюй Л. и Ся. Ч. получили ряд арилтозилатов с применением контролируемого микроволнового излучения [57], где хлорангидрид п-толуолсульфокислоты реагирует с фенолами в присутствии K_2CO_3 либо Na_2CO_3 , которые выступают одновременно в роли основания и в роли осушающего агента. (схема 13). Выходы продуктов составили 92-99%. Известно, что сфокусированное микроволновое излучение значительно сокращает время реакции для нескольких различных типов органических и металлоорганических превращений [58–62].

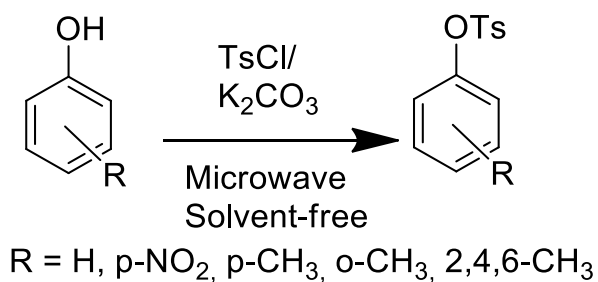


Схема 13 – получение арилтозилатов с применением контролируемого микроволнового излучения [57]

В данной работе было проведено сравнение времени протекания реакций и выходов продуктов при воздействии микроволн и при обычном нагревании до 45°C . Во всех представленных в этой работе случаях, под действием микроволнового излучения реакция проходит с большим выходом и со

скоростью, превышающую скорость реакции при обычном нагреве более чем в 100 раз.

Известен еще один альтернативный способ получения арилсульфонатов без применения растворителя заключается в реакции между хлорангидридом толуолсульфокислоты и фенолами в присутствии полиоксометаллатов (додекатангтрофосфат алюминия ($\text{AlPW}_{12}\text{O}_{40}$) и додекамолибдофосфат алюминия ($\text{AlPMo}_{12}\text{O}_{40}$) в качестве высокоэффективных, негигроскопичных, неагрессивных, гетерогенных и экологически благоприятных катализаторов для эффективного тозилрования различных спиртов и фенолов [63]. Навеску $\text{AlPMo}_{12}\text{O}_{40}$ и фенол растирают в ступке при комнатной температуре 10-30 минут, затем масса нейтрализуется раствором NaHCO_3 и экстрагуруется хлороформом. Продукты очищались колоночной хроматографией на силикагеле смесью этилацетат-гексан (1:4). Выходы продуктов составили 45-98% в зависимости от сложности строения спирта.

Преимущества данного метода могут быть суммированы как: высокая стереоселективность, хорошие выходы желаемых продуктов, короткое время реакции, мягкие условия без растворителей и простая экспериментальная процедура и выделение продукта. Единственным недостатком этой системы является выделение HCl в качестве побочного продукта.

Еще одним способом получения арилсульфонатов является разработанный Лю Х., Юаньчжень С. и Гу Й. метод, заключающийся в тозилоксилировании анилидов с использованием фенилиодина (III) бис (трифторацетата) (PIFA), с толуолсульфокислотой для получения соответствующего тозилата [64]. К раствору анилида и $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в ацетонитриле добавляют PIFA и сульфокислоту, реакционная масса перемешивается при комнатной температуре (схема 14). Выходы продуктов составили 16-97%. Применение фенилиодозотрифтор-ацетата способствует получению пара-оксигенированных продуктов.

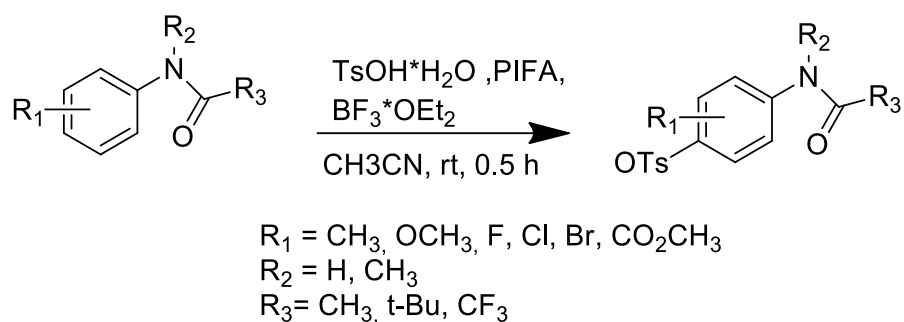


Схема 14 – получение арилтозилатов через тозилоксилирование анилидов толуолсульфокислотой с использованием PIFA [64]

Авторы данной работы также представляют возможный механизм PIFA-индуцированного тозилоксилирования анилидов (рис. 1).

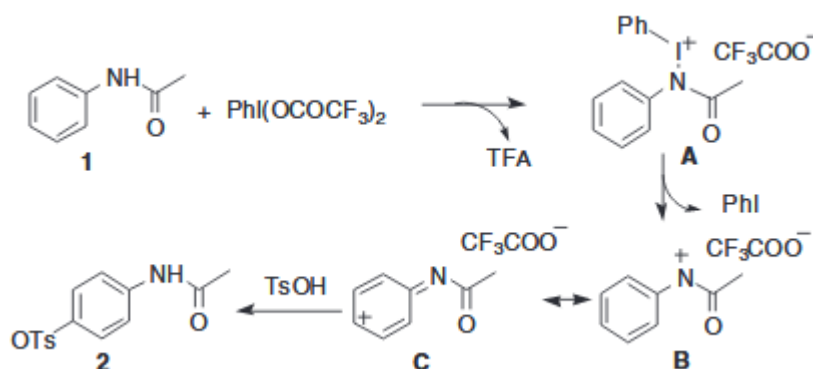


Рисунок 1 – предполагаемый механизм тозилоксилирования анилидов

М. Барbero с соавторами [65] использовали принципиально иной подход для получения мезилатов: разложение при нагревании арендиазоний о-бензолдисульфониимидов в метансульфокислоте (схема 15). В результате был получен широкий ряд арилметансульфонатов с хорошими выходами.

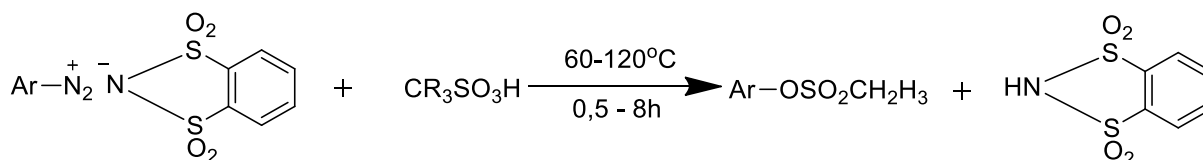


Схема 15 – получение арилмезилатов [65]

Кроме того, было показано, что изомерные хлорфенилдиазоний о-бензолдисульфонимиды при нагревании в трифторметансульфокислоте успешно превращаются в соответствующие фенилтрифлаты (схема 16).

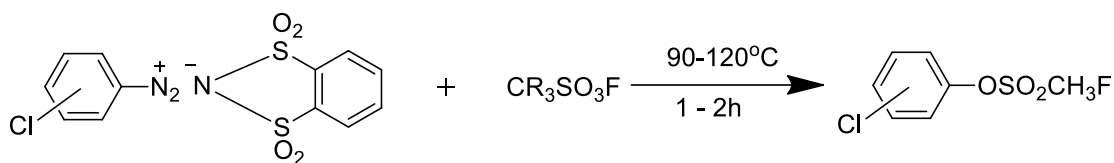


Схема 15 – получение арилтрифлатов [65]

Преимуществами такого подхода по мнению авторов является простое получение исходных солей диазония с высоким выходом 85-99% [66] и высокая вариативность структуры получаемых сульфонатов, зависящей от строения используемой диазониевой соли.

Глава 4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

4.1 Предпроектный анализ. Потенциальные потребители результатов исследования

В настоящее время ароматические эфиры сульфоновых кислот применяются в широком ряду различных реакций, однако основное направление применения этих соединений - применение их в реакциях кросс-сочетания вместо различных галогенидов, так как сульфонатные группы обладают хорошей уходящей способностью. Реакции кросс-сочетания применяют в промышленных процессах, в частности, в синтезе фармацевтических препаратов.

В нашей работе исследуется и оптимизируется метод получения ряда эфиров сульфокислот, и в дальнейшем, результаты этих исследований могут быть использованы в производстве различных субстанций.

Можно сделать вывод, что потенциальными потребителями различных арилсульфонатов являются предприятия, занимающиеся производством химических реагентов и субстратов, а также предприятия, специализирующиеся на выпуске фармацевтической продукции.

Для анализа потребителей был рассмотрен целевой рынок фармацевтических производителей и проведено его сегментирование. Сегментирование рынка потребителей данной работы проведено на основе двух факторов: размер фармацевтической компании и сфера приложения биоматериалов.

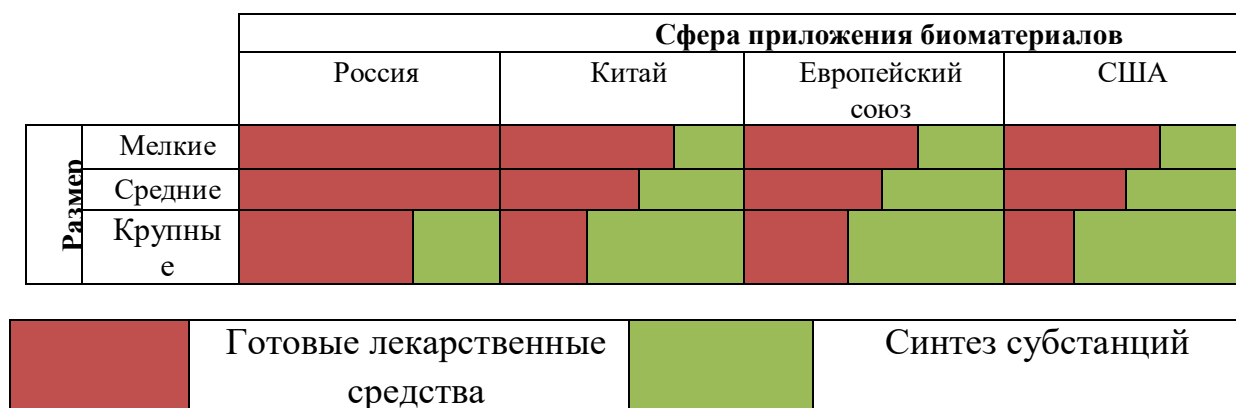


Рисунок 4.1 – Карта сегментирования потенциального рынка

Как видно из рисунка 4.1, основной рынок российской фармацевтической промышленности, в отличие от зарубежных, составляет производство готовых лекарственных средств. Разрабатываемые нами методики синтеза могут быть применены в синтезе лекарственных субстанций на территории России.

4.1.1 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Детальный анализ конкурирующих разработок, существующих на рынке, проводится регулярно, поскольку рынок пребывает в постоянном движении. Анализ конкурентных технических решений с позиции эффективности использования ресурсов позволяет осуществить оценку сравнительной эффективности нашей научной разработки и определить направления для соответствующего повышения эффективности.

Данный анализ осуществляется с помощью оценочной карты, которая представлена в таблице 4.1.

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

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Бф	Бк1	Бк2	Кф	Кк1	Кк2
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Экологичность	0,1	6	6	4	0,6	0,6	0,4
2. Удобство в эксплуатации	0,05	5	3	6	0,25	0,15	0,3
3. Простота методики	0,11	9	9	6	0,99	0,99	0,66
4. Скорость протекания реакции	0,11	4	3	5	0,44	0,33	0,55
5. Длительность реакции	0,1	4	3	6	0,4	0,3	0,6
6. Выход целевого продукта	0,08	4	5	5	0,32	0,4	0,4
7. Условия проведения реакции	0,02	6	6	4	0,12	0,12	0,08
8. Конкурентоспособность продукта	0,15	5	5	5	0,75	0,75	0,75
9. Цена	0,1	5	5	3	0,5	0,5	0,3
10. Уровень проникновения на рынок	0,1	3	3	4	0,3	0,3	0,4
11. Финансирование научной разработки	0,03	5	3	3	0,15	0,09	0,09
12. Срок выхода на рынок	0,05	4	5	5	0,2	0,25	0,25
Итого	1				5,02	4,78	4,78

Бф – Получение ароматических эфиров сульфокислот через термическое разложение п-замещенных солей фенилдиазония в присутствии соответствующей сульфокислоты (для удобства сравнения возьмем реакцию с трифторметансульфокислотой);

Бк1 – Получение ароматических эфиров сульфокислот через термическое разложение арилдиазоний о-бензолдисульфониимидов в трифторметансульфокислоте [53];

Б_{к2} – Получение арилсульфонатов реакцией фенола с ангидридом трифторметансульфокислоты в двухфазной системе толуол- К₃РO₄ водн. [37].

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_i,$$

Где К – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_i – вес показателя (в долях единицы); B_i – балл i -го показателя.

Расчет коэффициента конкурентоспособности:

$$K = \frac{K_{\phi}}{K_{к1}} = \frac{5,02}{4,78} = 1,0502$$

Коэффициент конкурентоспособности больше 1, что указывает на способность данного исследования составить конкуренцию на рынке.

4.1.2 Диаграмма Исикавы

Диаграмма Исикавы — способ, позволяющий графически изображать причинно-следственные связи между факторами и последствиями в данном исследовании. Для данной работы диаграмма Исикавы представлена на рисунке 4.2.

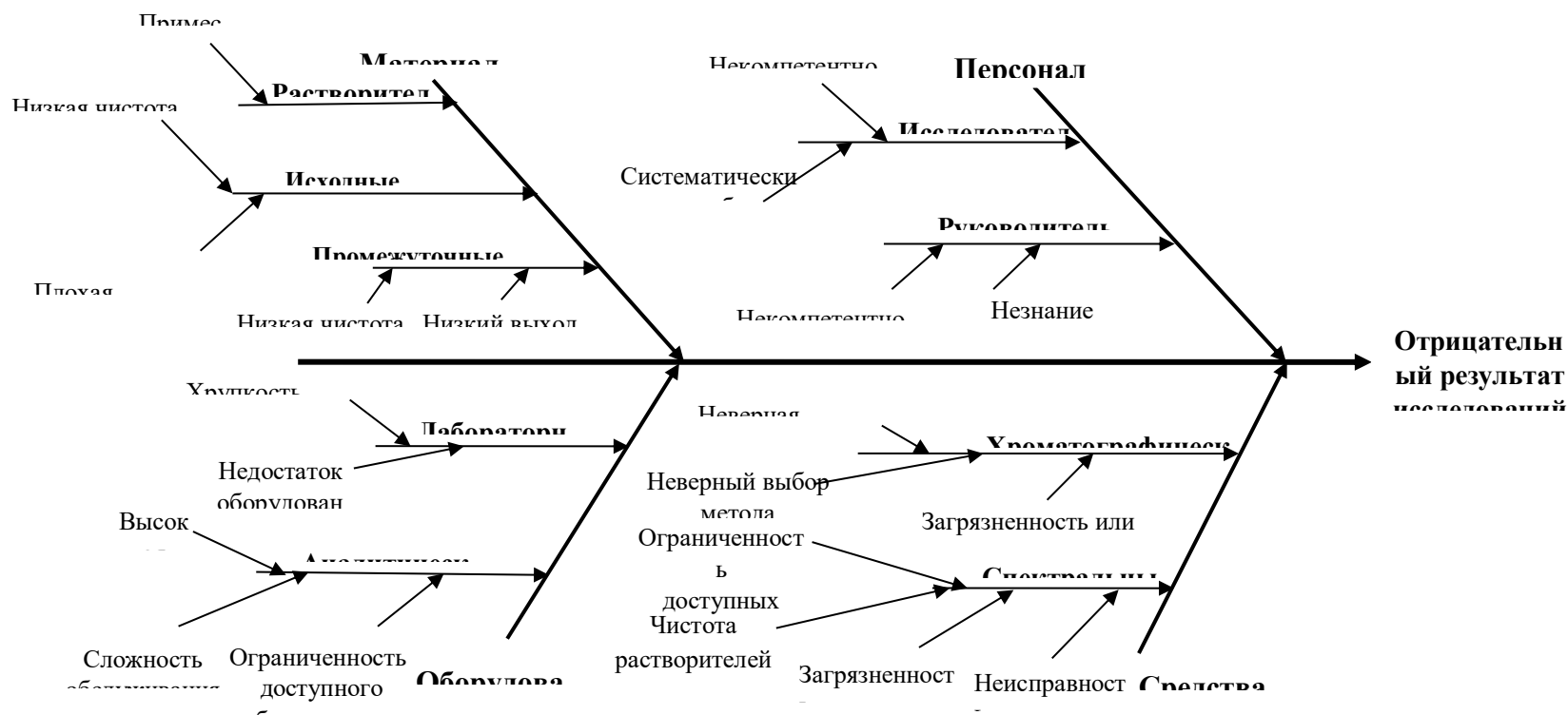


Рисунок 4.2 –Общий вид диаграммы Исикавы для разработки нового метода синтеза арилсульфонатов

4.1.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации

Степень готовности научного проекта к коммерциализации можно оценить с помощью ряда критериев. Бланк оценки готовности данного научного проекта к коммерциализации предоставлен в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Бланк оценки степени готовности проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1	Определен имеющийся научно-технический задел	5	4
2	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	3	2
3	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	2	2
4	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	2	2
5	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	3	2
6	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	2	2
7	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	2	2
8	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	1	1
9	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	2	1
10	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	5	3
11	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	2	2
12	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	4	3
13	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	3	3
14	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	3	2
15	Проработан механизм реализации научного проекта	4	4
	ИТОГО БАЛЛОВ	41	37

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

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i$$

Значение $B_{\text{сум}}$ равно 37, из чего можно сделать вывод о наличии у данного проекта среднего уровня перспективности коммерциализации.

Недостатком является слабая проработка стратегии внедрения данной технологии на широкий рынок.

4.1.4 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

Для коммерциализации результатов научно-технического исследования можно использовать торговлю патентными лицензиями, то есть, это продажа разработки исследования третьим лицам-лицензиатам, а также с помощью организации совместных предприятий, работающих по схеме «российское производство – зарубежное распространение».

Использование торговли патентными лицензиями, нацелено на дальнейшее сотрудничество с зарубежными странами, что позволит повысить эффективность исследования и осуществлять технологический и научно-технический обмен, а также обмен опытом работы между людьми из разных стран, работающими в данной области. Такой научно-технический обмен неизменно приводит к экономическому развитию страны и укреплению международных экономических отношений.

Организация совместного предприятия перспективна привлечением в страну передовых технологий и их внедрением в производство. Кроме того, подобные совместные предприятия являются источниками дополнительных материальных и финансовых ресурсов, поскольку привлекают иностранный капитал в российскую экономику. Благодаря этому становится возможным расширение экспортной базы, сокращение импорта и расширение рынков сбыта.

4.2 Инициация проекта

При инициации исследовательского проекта определяются первоначальные цели проекта или содержание научной работы. Также, в данном разделе определяются начальные финансовые затраты. Для эффективной работы в рамках данного проекта также необходимо определить внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые влияют на общий результат научного исследования. Для этого научного проекта имеются заинтересованные группы, представленные в таблице 4.3, ниже, в таблице 4.4, указаны начальные цели и результаты работы над проектом, а также рабочая группа, выполняющая данное исследование (таблица 4.5).

4.2.1 Цели и результат проекта

В данном разделе приведена информация о заинтересованных сторонах проекта, иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Таблица 4.3 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Научный руководитель	Получение промежуточных соединений с достаточной чистотой для дальнейшего синтеза с приемлемыми выходами и непосредственное получение конечных продуктов с доказательством их структуры.
Магистрант	

Таблица 4.4 – Цели и результат проекта

Цели проекта:	Создание метода синтеза ряда замещенных ароматических эфиров сульфоновых кислот на примере реакций ряда сульфонатных солей замещенного арилдиазония с некоторыми сульфокислотами; описание физических свойств и спектральных данных полученных соединений, сравнение с литературными источниками.
Ожидаемые результаты проекта:	Получение ряда ранее известных, а также новых ароматических эфиров сульфокислот с использованием разработанного метода синтеза данных соединений.
Критерии приемки результата проекта:	Воспроизводимость методики, ЯМР-спектры, температуры плавления, спектры ГХ-МС
Требования к результату проекта:	Требование:
	Высокие выходы (препаративные) целевых эфиров.
	Разработанная методика должна позволять получать широкий ряд ароматических эфиров сульфокислот.
	Соответствие спектров структуре соединений

4.2.2 Организационная структура проекта.

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

Таблица 4.5 – Рабочая группа проекта

№ п/п	Фамилия И.О. место работы, должность	Функции в проекте	Основные обязанности
1	Краснокутская Елена Александровна, д.х.н. профессор	Руководитель проекта	Осуществляет детальное планирование проекта; информацию для создания и актуализации планов работ; контролирует сроки выполнения работ по проекту
	Санжиса А.Н., аспирант	Координация действий для выполнения работы исполнителя	Оказание помощи в реализации поставленных задач в рамках цели проекта.
2	Ерин Кирилл Дмитриевич, магистрант	Исполнитель проекта	Выполняет проект
3	Подопригора Игнат Валерьевич, к.э.н., доцент	Консультант по разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Оказание методической помощи при работе над разделом «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» в магистерской диссертации
4	Романова Светлана Владимировна, старший преподаватель	Консультант по разделу «Социальная ответственность»	Оказание методической помощи при работе над разделом «Социальная ответственность»
5	Рыбушкина Светлана Владимировна, старший преподаватель	Консультант-лингвист	Оказание методической помощи при работе над переводом части магистерской диссертации на иностранный язык

4.2.3 Ограничения и допущения проекта

К ограничениям проекта относят те факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников проекта, а также «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованы на данном этапе исследования (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/ допущения
Бюджет проекта	-
Источник финансирования	-
Сроки проекта	10.2018 – 06.2019
Дата утверждения плана управления проектом	5.10.2018
Дата завершения проекта	3.06.2019
Прочие ограничения и допущения*	Не имеются

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

4.3 Планирование управления научно-техническим проектом

4.3.1 Иерархическая структура работ проекта

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. Планирование научного проекта состоит из процессов определения цели работы, разработки последовательности действий и общего содержания работы, требуемых для достижения определенных целей. Результат планирования представлен на рисунке 4.3.

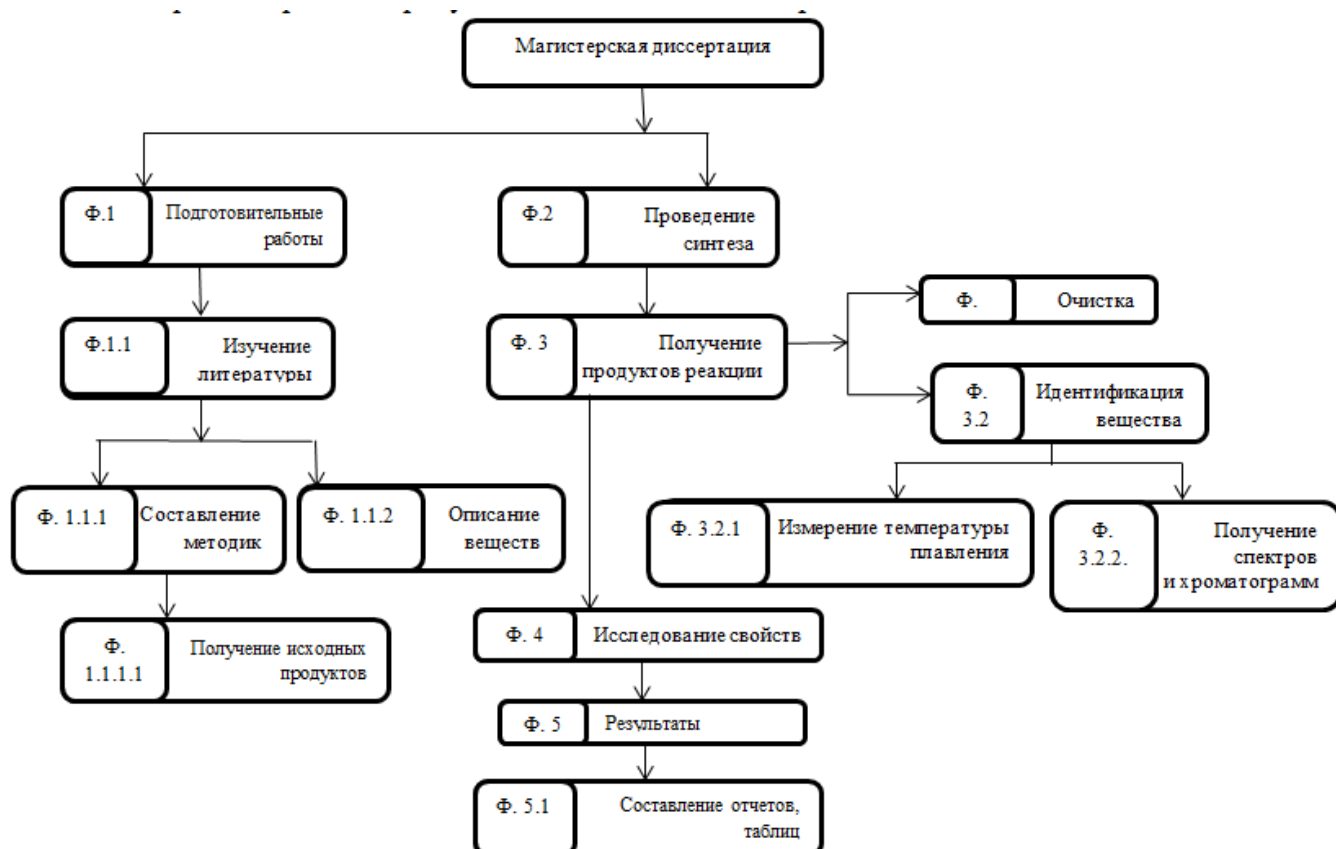


Рисунок 4.3 – Иерархическая структура работ по проекту

4.3.2 Контрольные события проекта

Таблица 4.7 – Контрольные события проекта

№ п/п	Контрольное событие	Дата	Результат
1	Изучение литературных источников	08.10.2018-30.12.2018	Составление литературного обзора
2	Проведение подготовительных работ	10.10.2018-30.12.2018	Проведение подготовительных синтезов: получение исходных продуктов, необходимых для дальнейшего синтеза; очистка веществ
3	Работа над магистерской диссертацией	03.12.2018-30.05.2019	Оптимизация и реализация разработанной методики получения арилсульфонатов
		01.04.2019-01.06.2019	Написание магистерской диссертации

4.3.3 План проекта

Для планирования какого-либо научного проекта необходимо выстроить календарный план проекта. Календарный план данного проекта отображен в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Календарный план проекта

Код работ ы	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников (ФИО ответственных исполнителей)
1	Литературный обзор	55	15.10.2018	30 .12.2018	Ерин К.Д.
2	Составление методик работы	20	8.10.2018	06.11.2018	Краснокутская Е.А., Санжиев А.Н.
3	Проведение реакций получения арилсульфонатов с последующими изменениями в первоначальной методике	138	06.11.2018	1.06.2019	Ерин К.Д. Санжиев. А.Н.
4	Исследование свойств, анализ полученных веществ	16	06.05.2019	30.05.2019	Ерин К.Д. Санжиев А.Н.
5	Обсуждение результатов	2	30.05.2019	01.06.2019	Ерин К.Д., Санжиев А.Н., Краснокутская Е.А.
6	Составление отчета	18	01.05.2019	03.06.2019	Ерин К.Д. Краснокутская Е.А.
И т о г о:		201			

Таблица 4.9 – Календарный план-график проведения НИОКР по теме:
Разработка нового метода синтеза арилсульфонатов

Код работ	Исполнители	Т _к , раб. дн	Продолжительность выполнения работ						
			08.10.	15.10.	06.11		06.05.	30.05.	01.06.
			2018	2018	2018	30.12.	2019	2019	2019
			-	-	-	-	-	-	-
			15.10	06.11.	30.12.	06.05.	30.05.	01.06.	03.06.
			2018	2018	2018	2019	2019	2019	2019
1	Магистрант	55							
2	Руководитель	20							
	Аспирант								
3	Аспирант	138							
	Магистрант								
4	Аспирант	16							
	Магистрант								
5	Магистрант	2							
	Аспирант								
	Руководитель								
6	Магистрант	18							
	Руководитель								
ИТОГО		158							

Руководитель 

Аспирант 

Магистрант 

4.4 Бюджет научного исследования

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

4.4.1 Сырье, материалы, покупные изделия (за вычетом отходов)

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

Таблица 4.9 – Сырье, материалы, комплектующие изделия и покупные полуфабрикаты

Наименование	Единица измерения	Количество (тара)	Цена за ед., руб.	Затраты на материалы, (З _м), руб.
Диметилсульфоксид	л	1 л	4231,5	4231,5
Дихлорметан	л	4 л	291	1164
Диэтиловый эфир	л	4 л	400	1200
Гексан	л	4 л	182	728
Этанол	л	1 л	140	140
Ацетон	л	4 л	103	412
Этилацетат	л	6 л	153	918
т-бутилнитрит	мл	100 мл	3500	3500
DL-10-камфора сульфокислота	г	100 г	3000	3000
n-толуолсульфокислота	г	100 г	15360,05	15360,05
Трифторметансульфокислота	г	100 г	2913,91	2913,91
Всего за материалы				33567,46
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%)				1678,373
Итого по статье С _м				35246

4.4.2 Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

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

Таблица 4.10 – Расчет бюджета затрат на приобретение спецоборудования для научных работ

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, руб.	Общая стоимость оборудования, руб.
1.	Цилиндр	3	120	360
2.	Штатив	1	1800	1800
3.	Колба круглодонная	2	97	194
4.	Стакан	6	91	546
5.	Колба плоскодонная	3	65	195
6.	Палочки стеклянные	3	13	39
7.	Термометр	1	200	200
8.	Прямой холодильник	1	260	260
9.	Дефлегматор	1	1190	1190
10.	Пипетка мерная, 0,1 мл	1	171,9	171,9
11.	Пипетка мерная, 1 мл	3	54	162
12.	Пипетка мерная, 10 мл	3	46	138
	Итого			5256

4.4.3 Расчет амортизационных отчислений

Затраты определяются в виде амортизации по формуле:

$$E_{\text{ам}} = \frac{\sum K_{\text{оби}} \cdot H_{\text{оби}} \cdot T_{\text{оби}}}{365 \cdot 100}$$

где $K_{обі}$ – стоимость ед. прибора или оборудования, руб.; $H_{амі}$ – норма амортизации прибора или оборудования, %; $T_{обі}$ – время использования оборудования, дни.

Таблица 4.11 – Расчет бюджета затрат на приобретение спецоборудования для научных работ

№	Наименование оборудования	Цена единицы оборудования, $K_{обі}$, руб	Время использования, $T_{обі}$, дни	Норма амортизации, $H_{амі}$, %	Сумма амортизационных отчислений, $E_{ам}$, руб.
1	Электроплитка с магнитной мешалкой HP-20D-Unit	18500	90	10,4	474,4
2	Весы аналитические HTR-120CEShinko	40120	1	8,8	9,67
3	Аквадистилятор ДЭ-4-2М	19467	50	10	266,7
4	Газовый хроматограф Agilent 7890A	3727994	10	11	11235,05
5	Испаритель ротаторный	98430	20	10	539,34
	Итого				12525

4.4.4 Расчет фонда заработной платы

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением проекта, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату.

$$C_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}$$

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

$Z_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата

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

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_{\text{раб}},$$

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

$T_{\text{р}}$ – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.;

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}},$$

где $Z_{\text{м}}$ – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 24 раб. дня $M = 11,2$ месяца, 5-дневная неделя;

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

$F_{\text{д}}$ – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн.

$$Z_{\text{дн}}^{\text{рук}} = \frac{51584 \cdot 10,4}{251} = 2137,34 \text{ р/дн}$$

$$Z_{\text{дн}}^{\text{асп}} = \frac{9924 \cdot 10,4}{251} = 417,85 \text{ р/дн}$$

$$Z_{\text{дн}}^{\text{маг/бак}} = \frac{2477 \cdot 10,4}{251} = 131,41 \text{ р/дн}$$

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_{\text{м}} = Z_{\text{б}} \cdot (k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}}$$

где $Z_{\text{б}}$ – базовый оклад, руб.;

$k_{\text{пр}}$ – премиальный коэффициент, (определяется Положением об оплате труда);

k_d – коэффициент доплат и надбавок (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: определяется Положением об оплате труда);

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

Таблица 4.12 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Студенты	Аспирант
Календарное число дней	365	365	365
Количество нерабочих дней			
- выходные дни	44	48	48
- праздничные дни	14	14	14
Потери рабочего времени			
- отпуск	56	28	28
- невыходы по болезни	0	0	0
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	251	251
Действительное рабочее время реализуемого проекта		158	158

Таблица 4.13 – Расчет основной заработной платы

№ п/п	Наименование этапов	Исполнители по категориям	Трудо-емкость, чел.-дн.	Заработная плата, приходящаяся на один чел.-дн., тыс.руб.	Всего заработная плата по тарифу (окладам), тыс. руб.
1	Составление методик работы	Краснокутская Е.А.	20	2,13734	81,219
2	Обсуждение результатов		18		

3	Составление методи к работы	Санжиев А.Н.	20	0,41785	66,02
4	Получение арилсульфонатов		138		
5	Исследование свойств, анализ полученных веществ				
6	Обсуждение результатов				
7	Составление отчета.				
8	Литературный обзор	Ерин К.Д..	15+138 =153	0,10429	15,956
9	Получение арилсульфонатов				
10	Исследование свойств, анализ полученных веществ				
11	Обсуждение результатов				
12	Составление отчета				

Таблица 4.14 – 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	39680	-	-	1,3	51584	2137,34	38	81218,92
Аспирант	7634	-	-	1,3	9924	417,85	158	66020,3
Магистрант	1906	-	-	1,3	2477	104,29	138	15656,37
Итого:								162895,6

4.4.5 Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала

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

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

где $Z_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата, руб.;

$k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной зарплаты;

$Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата, руб.

В табл. 4.14 приведена форма расчёта основной и дополнительной заработной платы.

Таблица 4.14 – Расчет дополнительной заработной платы

Заработная плата	Руководитель	Аспирант	Магистрант
Основная зарплата	81218,92	66020,3	15656,37
Дополнительная зарплата	12182,84	9903,04	2348,45
Итого по статье $C_{\text{зп}}$	93401,76	75923,34	18004,82

4.4.6 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления, установленные законодательством Российской Федерации.

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

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

На 2019 г. установлен размер страховых взносов равный 28% для учреждений, осуществляющих образовательную и научную деятельность.

Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды.

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

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

Таблица 4.15 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Руководитель проекта	81218,92	12182,84
Аспирант	66020,3	9903,04
Магистрант	15656,37	2348,45
Коэффициент отчисления во внебюджетные фонды	28 %	
Отчисления, руб.	45610,7652	6841,615
Итого	52452,37998	

4.4.7 Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала

Накладные расходы составляют порядка 16 % от суммы основной и дополнительной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнение темы.

Расчет накладных расходов ведется по следующей формуле:

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

где $k_{\text{накл}}$ – коэффициент накладных расходов.

$$C_{\text{накл}} = 0,16 \cdot 169517,3 = 27122,768$$

Таблица 4.16 – Группировка по статьям

Наименование статьи	Сумма, руб.
Материальные затраты НТИ	35246
Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	17781
Затраты по сновной заработной плате исполнителей темы	162895,6
Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	24434,34
Отчисления во внебюджетные фонды	50766,41
Накладные расходы	27122,768
Итого:	293811,778

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

4.5 Реестр рисков проекта

На пути реализации проекта могут возникнуть разного рода риски, представляющие опасность того, что поставленные цели проекта могут быть не достигнуты полностью или частично. Полностью избежать риска практически

невозможно, но снизить их угрозу можно, уменьшая действие неблагоприятных факторов. Возможные риски представлены в таблице 4.17.

Таблица 4.17 – Реестр рисков

№	Риск	Вероятность наступления (1-5)	Влияние риска (1-5)	Уровень риска	Способы смягчения риска
1	Низкий выход целевого продукта	3	5	высокий	Очистка исходных веществ; чистая хим. посуда; точное следование методике синтеза.
2	Образование большого количества побочных продуктов	4	5	высокий	Очистка исходных веществ; чистая хим. посуда; точное следование методике синтеза.

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

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

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

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

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

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

где I_{pi} – интегральный показатель ресурсоэффективности для i -го варианта исполнения разработки;

a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

b_i^a, b_i^p – бальная оценка i -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности приведен в форме таблицы (табл. 4.18).

Таблица 4.18 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициен т параметра	Исп. 1	Анало г 1	Анало г 2
1. Способствует росту производительности труда	0,1	4	5	5
2. Удобство в эксплуатации	0,15	4	5	5
3. Энергосбережение	0,15	4	4	4

Продолжение таблицы 4.18

4. Надежность	0,20	5	5	5
5. Воспроизводимость	0,25	4	4	5
6. Материалоемкость	0,15	4	4	4
ИТОГО	1	4,2	4,45	4,7

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки $I_{испi}$ определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

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

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения разработки позволит определить сравнительную эффективность проекта и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных. Сравнительная эффективность проекта ($\mathcal{E}_{ср}$):

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

Таблица 4.19 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2	Исп.3
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,999	0,999	1,000
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,2	4,45	4,7
3	Интегральный показатель эффективности	4,2	4,45	4,7
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	0,94	0,95	1,00

Вывод: Сравнение значений интегральных показателей эффективности вариантов исполнения разработки показало, что все три варианта исполнения являются практически равнозначными с точки зрения финансовой и ресурсной точек зрения.

Список публикаций

- 1) Ерин К.Д., Санжиев А.Н. Синтез арилсульфонатов через реакцию диазотирования в присутствии трифторметансульфокислоты // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XX Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых г. Томск, 20-23 мая 2019г. – Томск: ТПУ, 2019. – с. 162

Приложение А

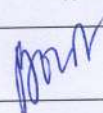
Глава 1

Литературный обзор

Студент:

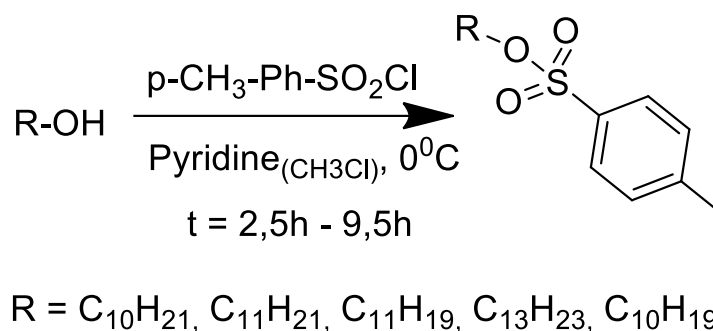
Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ71	Ерин Кирилл Дмитриевич		05.06.2019

Консультант – лингвист отделения иностранных языков:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Рыбушкина С.В.			05.06.2019

1.1 The usage of aryl sulfonates in organic synthesis

The sulfonate esters (sulfonates) are a potent electrophile that are used in several important transformations in organic synthesis. Sulfonate esters can be formed through typical esterification of sulfonic acids, and through transesterifications involving an alcohol and sulfonate ester. Alternatively, sulfonate esters may be formed via the highly efficient nucleophilic acyl substitution reaction of alcohols and sulfonyl halides [1–6] (Scheme 1).



Scheme 1 – preparation of a series of tosylates by the reaction of p-toluene sulfonyl chloride with alcohols or phenols [1].

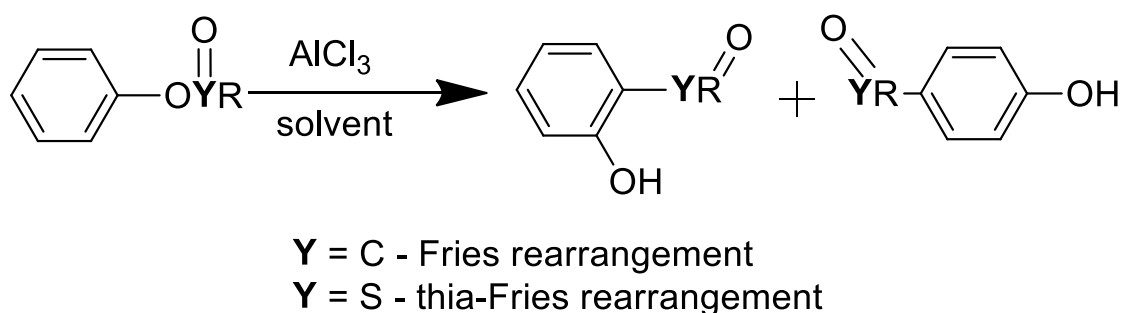
The efficiency of these reactions (yields 89% -98% [1]) has led to the widespread use of sulfonate formation as a means to protect alcohols in the course of multistep syntheses [7].

Sulfonate esters may also be used as substrates in various synthetic transformations. This protecting group/substrate duality allows for protection and subsequent transformation, which can be very practical in multistep syntheses. Under mild acidic conditions, most sulfonates are generally stable. The sulfonate ester group is intrinsically labile [8]. S. Miller, in his work on the protective properties of sulfonate groups [8], demonstrated that NaOH or BBr₃ can cleave most sulfonic ester groups under nonaqueous conditions.

Synthetically, sulfonate esters are characterized as good leaving groups, trumping the reactivity of the common halide leaving groups, like chlorine and bromine. Thus, sulfonate esters can be similarly applied in substitution, elimination, reduction, and transition metal-catalyzed reactions [9-16]. It's worth noting that the

possibility to use sulfonates as alternative substrates to halides is advantageous in that it expands possible precursors to a medley of phenols which often offer unique patterns of substitution in which halide analogs are not commonly available [11-16].

Aryl sulfonates are also used in Fries rearrangement reactions to produce the corresponding sulfonylphenols (Scheme 2) [17], which are useful intermediates for the production of organic sulfur compounds, such as intermediates for the preparation of medicinal and agrochemical products, thermographic materials and effective antiviral agents [18].

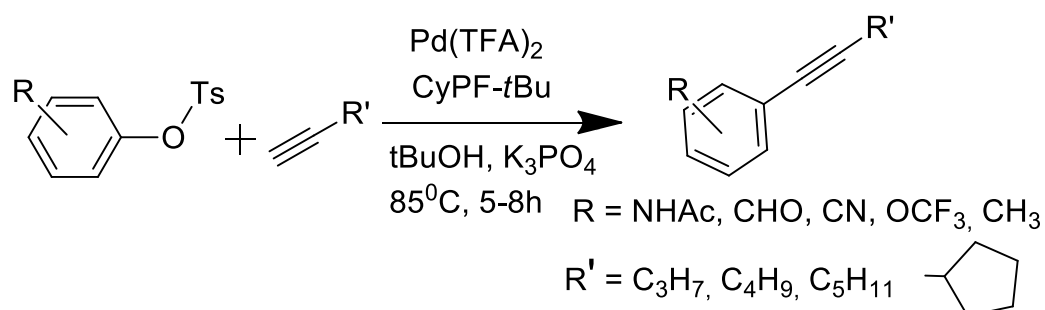


Scheme 2 – Fries rearrangement reaction [17]

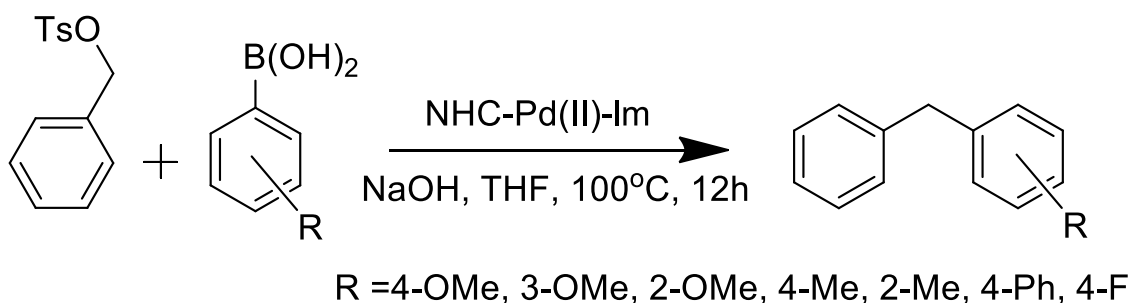
Sulfur-containing compounds in the environment are best studied in the role of polluting substances, which have arisen, for the most part, due to the use of dyes and surfactants, which contain sulfur-containing compounds. But aliphatic and aromatic sulfonates constitute the majority (30–50%) of sulfur found in nature in aerobic soils [19,20], with the formation of inorganic sulfate less than 5% of the total sulfur, and the rest is sulfur-containing amino acids or peptides and sulfate esters [21]. Various aliphatic and aromatic sulfonates can be used by bacteria either as sources of sulfur [21] or as sources of carbon, nitrogen, and energy in general [22-24]. The ability to mobilize sulfur from aliphatic C2-sulfonates appears to be widespread among soil bacteria. However, aromatic sulfonates may be more important as a source of nourishing sulfur for plants than alkyl sulfonates, since it has been found that the mobilization of sulfur from aryl sulfonates is directly related to the stimulation of the growth of such crops as tomato and arabidopsis [24]. Thus, it

can be argued about the prospects for the use of aromatic esters of sulfonic acids as fertilizer.

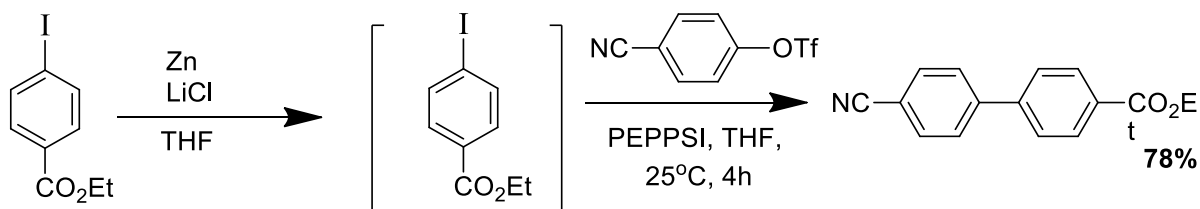
Despite the relatively high versatility of arylsulfonates in synthetic terms, it can be argued that, at the moment, the most important area of use for the aromatic esters of sulfonic acids is the constantly developing area of developing new methodologies for the synthesis of carbon-carbon bonds. Aryl sulfonates (mainly trifluoromethanesulfonic esters) are used in carbon-carbon bond formation reactions, such as Sonogashira cross-coupling (Scheme 3) [10-16], Suzuki cross-coupling (Scheme 4) [25-28], Negishi cross-coupling (Scheme 5) [29-32] or reactions of C – C bond formation, such as the Ullman coupling (Scheme 6) [33-36].



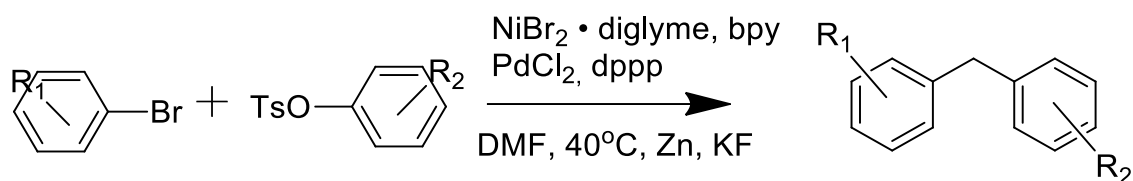
Scheme 3 - Sonogashira cross-coupling reaction using aryl tosylates [12]



Scheme 4 - Suzuki cross-coupling reaction using aryl tosylates [28]



Scheme 5 - Negishi cross-coupling reaction using aryl triflates [32]



Scheme 6 - Ullman cross-coupling reaction using aryl tosylates [37]

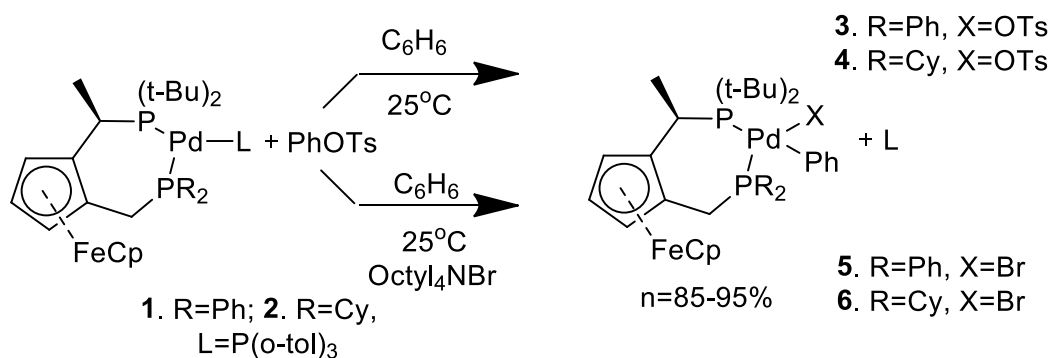
But It is worth noting that in such reactions, alkenyl- or aryl iodides and bromides are still often used as electrophilic agents because of their relatively high reactivity. Thanks to the development of new ligands, it became possible to cross-connect inexpensive but weakly reactive aryl chlorides [38]. However, there are several disadvantages in working with halogen derivatives, both with alkyl and with aromatic ones: first, organohalides, as a rule, are not environmentally friendly. Secondly, as a result of a combination of aryl halide, halogen-substituted products are formed, which are also environmental pollutants. Finally, aryl halides are not always readily available. For example, the synthesis of aryl halides often requires laborious stages, harsh reaction conditions and waste generation [39].

The p-toluenesulfonic esters (tosylates) are less reactive than trifluoromethanesulfonic esters (triflates), so their use in metal-catalyzed carbon-carbon linkages has been much less common [40]; preference was given to aryl triflates or aryl halides, since for carrying out the oxidative addition with the participation of aryl tosylates, either an elevated temperature or a pre-activated compound or increased catalyst load were required [41–43]. And despite the fact that complexes of sterically hindered alkylphosphines can react even with relatively weakly reactive aryl chlorides [38], yet, at that time, most of them did not attach aryl tosylates, in which there were no groups activating them [44].

However, the use of p-toluenesulfonic acid aromatic esters in cross-coupling reactions looks more promising than the use of triflates — aryl tosylates are easier to use and store, since they are highly crystalline solids with a significantly higher hydrolytic stability than in aryl triflates. These properties allow aryl tosylates to be used as protective groups in multi-stage synthesis, allowing for multiple orthogonal transformations, and then transforming them through cross-combination at

an appropriate stage in a synthetic sequence [45]. And vice versa - greater stability of aryl tosylates makes this functionality less reactive with respect to processes catalyzed by palladium.

In 2003, J. Hartwig and his colleagues [42–44] reported on the Pd (0) complex that they developed, which reacts oxidative addition with aryl tosylates at room temperature to form the aryl palladium- (II) –tosylate complex. This mild activation allows palladium-catalyzed combination of aryl tosylates with aryl Grignard reagents or amines at room temperature. It is also possible to conduct the reaction at elevated temperatures, but with reduced loads. Scheme 7 shows the reaction of the oxidative addition of phenyl tosylate to the palladium complex.



Scheme 7 — oxidative addition reaction with the formation of the phenyl palladium (II) -tosylate complex [44]

Due to its very wide application area and not yet fully disclosed synthetic potential, the relevance of arylsulfonates after many years remains at the level. However, in addition to this, the scientific community has become even more interested in these compounds after discovering that, due to their high alkylating / arylating capacity, sulfonates, and in particular the sulfonate ethers of simple alcohols, interact with the DNA chain, which causes mutagenic reactions that can later lead to cancer [46].

This feature of sulfonic acid esters prompted the majority of large pharmaceutical companies to start a thorough study of the formation and hydrolysis of these compounds, since sulfonate salts of intermediate and active pharmaceutical ingredients are widely used in the pharmaceutical industry, and alcohols are often

used as solvents for crystallization in the isolation of sulfate salt. When sulfonic acid and alcohol are simultaneously present in any quantity at least in any one process flow, there is still the potential for the formation of some amount of the ether of this alcohol and sulfonic acid [46].

Concluding, it can be noted that sulfonic acid esters are demanded compounds of a wide range of applications, and studies of this group of substances are still relevant.

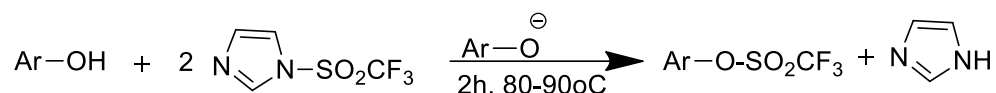
1.2 Methods for the synthesis of arylsulfonates

The first aromatic esters of sulfonic acids are mentioned in 1936 [47]. This work consisted in the preparation of a series of benzenesulfonic acid esters and p-toluenesulfonic acids from ortho-, meta-, and para-bromophenols and o-, m-, and p-phenylphenols by their interaction with sulfonic acid chloride in the presence of pyridine. The author reports on the yields of 67-94% in the case of benzenesulfonic acid and 75-98% in the case of p-toluenesulfonic acid.

Despite the rather large number of methods for producing these substances, a similar method of obtaining arylsulfonates is quite widely used in our time. In most methods, phenols are reacted with toiling agents or triflicating agents in the form of anhydride of the corresponding sulfonic acid, or in the form of sulfonyl chloride. Pyridine is also used as a base, less often triethylamine, sometimes there are cases of using inorganic bases.

However, similar techniques have several problems. One of them is that the concomitant and undesirable loss of sulfonates in their chlorides can occur immediately during tosylation, since during the reaction a side compound of pyridine hydrochloride is formed, which acts as a Cl-nucleophile. This side reaction often occurs when excessive amounts of pyridine are used as a solvent and / or when the reaction temperature is elevated. Secondly, to complete the tosylation usually more equimolar amounts (about 10 eq.) Of pyridine are required, which brings us back to the first problem. Thirdly, the reaction of low-reactive alcohols usually requires a relatively large amount of time (more than 10 hours) [48].

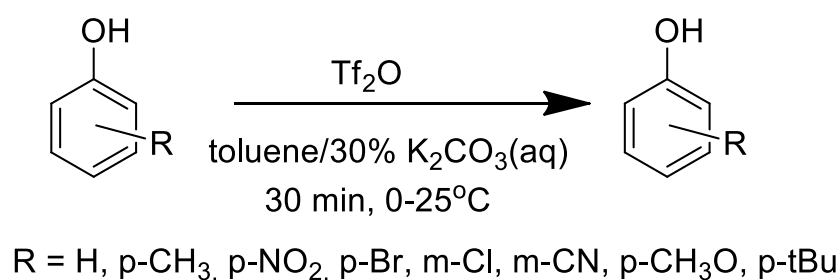
After a long time, in 1956, Effenberger and his colleagues write about obtaining arylsulfonates [49]. At that time, trifluoromethanesulfonic acid alkyl esters [50], which proved to be reactive alkylating agents due to a well-leaving triflate group, were already known. In the course of this work, a series of aryl triflates was obtained by the reaction between phenol and n-trifluoromethylsulfonyl imidazole with the addition of phenolate ion as a catalyst. The reaction was carried out by heating to 80-90°C for two hours (Scheme 8).



Scheme 8 — Preparation of aryl triflates by reacting phenol with n-trifluoromethanesulfonyl imidazole [50]

At the end of the reaction, the reaction mass is cooled to room temperature and a small amount of diethyl ether is added. Imidazole, which immediately precipitates upon addition of 5 ml of abs. ether to the cooled reaction mixture is filtered, the ether solution is washed with 5 ml of 2 n. NaOH, dried over MgSO₄ and the solvent is distilled off. The outputs of the substituted phenyltriflates were 68-76%.

After several decades, D. Frantz and colleagues proposed an alternative method [51], where various aryl triflates were obtained by reacting phenol with trifluoromethanesulfonic anhydride in a two-phase system of toluene-30% K₃PO₄aq. (Scheme 9). Trifluoromethanesulfonic anhydride was slowly added to the reaction mixture at 0°C, then heated to r.t. and stirred for 30 minutes. After that, the layers of the reaction mass were separated, the toluene layer was washed with water and then distilled off to obtain the corresponding triflate.



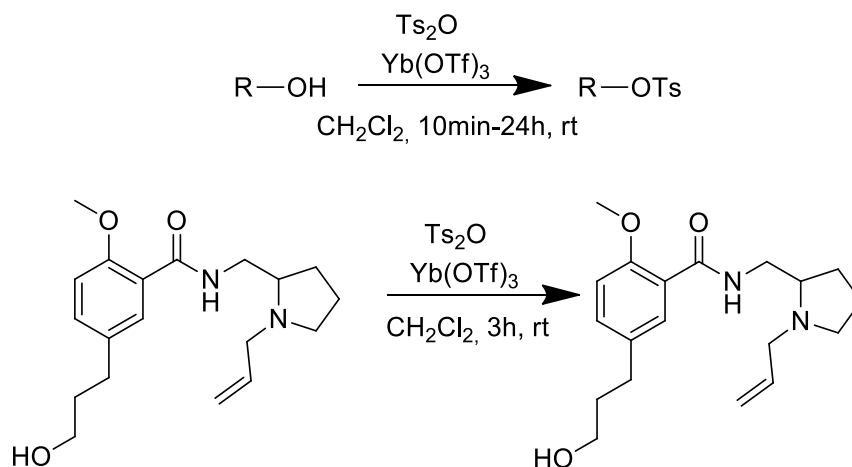
Scheme 9 — Preparation of aryl triflates by reacting phenol with
trifluoromethanesulfonic anhydride [51]

In addition, good yields can be obtained in the absence of any organic solvent ($R = H, p\text{-CH}_3O$). Finally, the isolation of triflate is easily achieved by simple evaporation of the organic solvent after separation of the phases to obtain products with a purity of about 95%.

This method makes it possible to obtain aryl triflates without the use of amine bases and expensive triflicating agents, such as sulfonyl chlorides. Research is continuing on the spread of this methodology to other substrates.

Also known is the method for the preparation of aryl tosylates described by S. Chomagic and R. Schirmacher [52] by reacting p-toluenesulfonic anhydride with alcohols and complex phenols in methylene chloride with the addition of $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ as a catalyst (Scheme 10).

Anhydride of p-toluenesulfonic acid was dissolved in CH_2Cl_2 , a portion of $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ was added, then, when the portion of the catalyst dissolved, the alcohol was also poured in with stirring. The reaction takes place at room temperature and, depending on the structure of the alcohol, takes from 10 minutes to 24 hours. Purification of the product was performed by the method of flash chromatography on silica gel, where the eluent was a mixture of ethyl acetate-hexane (1: 4).

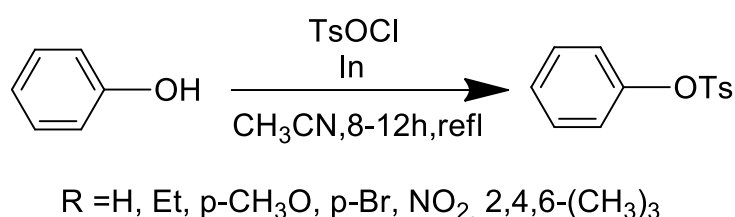


Scheme 10 — Preparation of aryl tosylates by reacting alcohols with toluene
sulfonic anhydride in the presence of $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ [52]

Ytterbium trifluoromethanesulfonate is a water-tolerant reusable catalyst that promotes polarization and weakens the oxygen-sulfur bond, facilitating the nucleophilic attack of alcohols. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ is used to mitigate tosylation conditions, increase chemoselectivity, reduce the number of side reactions with a large excess of p-toluenesulfonic anhydride and increase product yields.

Kim J.G. and Doo O.J have developed a soft and effective base-catalyzed indium-catalyzed method designed to produce sulfonamides and sulfonic acid esters [53]. A series of aryl tosylates was obtained by reacting toluenesulfonyl chloride with phenol by boiling in acetonitrile in the presence of 0.1 eq. India. A portion of the catalyst was added to a solution of p-toluene sulfonyl chloride in CH_3CN and stirred under argon for 8-12 hours (Scheme 11).

Purification of the product was performed by the method of flash chromatography on silica gel, where the eluent was a mixture of ethyl acetate-hexane (1: 4). Yields of products amounted to 74-86%.



Scheme 11 — indium-catalyzed production of aryl tosylates through the interaction of phenols with toluenesulfonyl chloride [53]

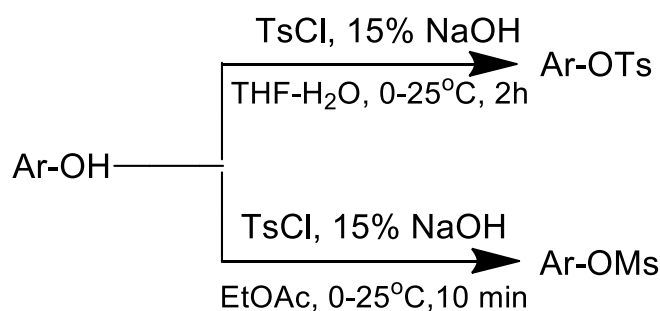
Unsubstituted phenol and phenols with an electron-donating group give the corresponding sulfonic esters with good yields, while the reaction products with phenols that have an electron-withdrawing group in their structure was obtained with a smaller yield. The sterically hindered trimethyl-substituted phenol gave a poor yield of the desired sulfonate, but the yield increased when the reaction was carried out in DMF at 120°C .

S. Lei and a group of his colleagues developed a more environmentally friendly method for the preparation of arylsulfonates [54], the advantage of which is

the absence of organic bases and halogen-containing solvents. The method consists in the reaction between sulfonic acid chloride and phenols of different structure in the presence of 15% NaOH or 10% K₂CO₃. You should also pay attention to the fact that toluenesulfonic acid chloride hydrolyses under basic conditions at ambient temperature, so it is extremely important to control the reaction temperature at 0 ° C during its addition. It was also taken into account that Ms₂Cl is more reactive towards water than Ts₂Cl, and it was experimentally confirmed that using tosylation methods in the preparation of mesylates, a mixture of the starting phenol with its mesylate is obtained. Since methanesulfonyl chloride is more reactive with water than tosyl chloride, solid K₂CO₃ powder was used as a basis for reducing the hydrolysis of MsCl. As a result, a mixture of phenol and its mesylate was obtained again, which is probably due to the poor solubility of K₂CO₃ in THF. After selecting the optimal mesylation conditions, it was noticed that the mesylation reaction in THF in the presence of triethylamine as an organic base took place in 10 minutes with a yield of 99%, the same reaction in ethyl acetate also gave the same good yield after 10 minutes.

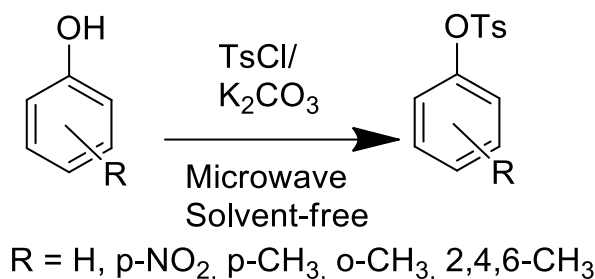
When choosing between THF and ethyl acetate, ethyl acetate is more preferable because it is more environmentally friendly than THF [55,56]. In addition, when using ethyl acetate as a solvent, there is no need to use additional solvent during the processing step, and separation is usually easier and faster.

Thus, a very wide range of 41 toluenesulfonic and methanesulfonic acid esters, respectively, was obtained with yields of at least 70%. The general scheme of this method of obtaining aryltosylate presented in scheme 12.



Scheme 12 - an eco-friendly method of producing arylsulfonates by reacting sulfonate chlorides with phenols in the presence of a base [54]

In search of a fast and versatile way to get arylsulfonates, Xu L. and Xia. C. received a number of aryl tosylates using controlled microwave radiation [57], where p-toluenesulfonic acid chloride reacts with phenols in the presence of K_2CO_3 or Na_2CO_3 , which act simultaneously as a base and as a drying agent. (Scheme 13). The outputs of the products amounted to 92-99%. It is known that focused microwave radiation significantly reduces the reaction time for several different types of organic and organometallic transformations [58–62].



Scheme 13 - production of aryl tosylates using controlled microwave radiation [57]

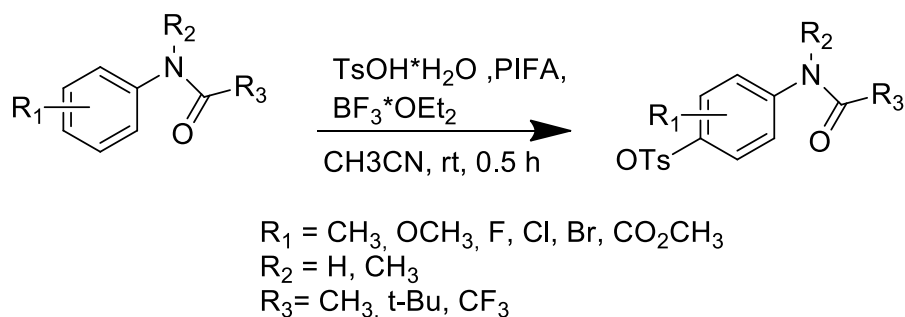
In this work, a comparison was made of the reaction time and product yields when exposed to microwaves and with ordinary heating to 45°C. In all the cases presented in this work, under the action of microwave radiation, the reaction proceeds with a high yield and at a rate exceeding the reaction rate during normal heating by more than 100 times.

Another alternative method for the preparation of arylsulfonates without the use of a solvent is the reaction between toluenesulfonic acid chloride and phenols in the presence of polyoxometalates (aluminum dodecatungtrophosphate ($\text{AlPW}_{12}\text{O}_{40}$) and aluminum dodecamine molybdophosphate ($\text{AlPMo}_{12}\text{O}_{40}$) as highly effective, non-hygroscopic, non-aggressive, heterogeneous and environmentally friendly catalysts for effective tosylation of various alcohols and phenols [63]. A portion of $\text{AlPMo}_{12}\text{O}_{40}$ and phenol is ground in a mortar at room temperature for 10-

30 minutes, then the mass is neutralized with a solution of NaHCO_3 and extracted with chloroform. The products were purified by silica gel column chromatography with ethyl acetate-hexane (1: 4). The outputs of the products amounted to 45-98%, depending on the complexity of the structure of alcohol.

The advantages of this method can be summarized as: high stereoselectivity, good yields of desired products, short reaction time, mild solvent-free conditions and a simple experimental procedure and product isolation. The only drawback of this system is the release of HCl as a by-product.

Another method for the preparation of arylsulfonates is the method developed by Liu H., Yuanzhen S. and Gu Y., consisting in tosyloxylation of anilides using phenyliodine (III) bis (trifluoroacetate) (PIFA) with toluene sulfonic acid to obtain the corresponding tosylate [64]. PIFA and sulfonic acid are added to a solution of anilide and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in acetonitrile, the reaction mixture is stirred at room temperature (Scheme 14). Product yields were 16–97%. The use of phenyliodo-dosifluoroacetate helps to produce para-oxygenated products.



Scheme 14 — Preparation of aryl tosylates through tosyloxylation of anilides with toluene sulfonic acid using PIFA [64]

The authors of this work also present a possible mechanism for the PIFA-induced tosyloxylation of anilides (Fig. 1).

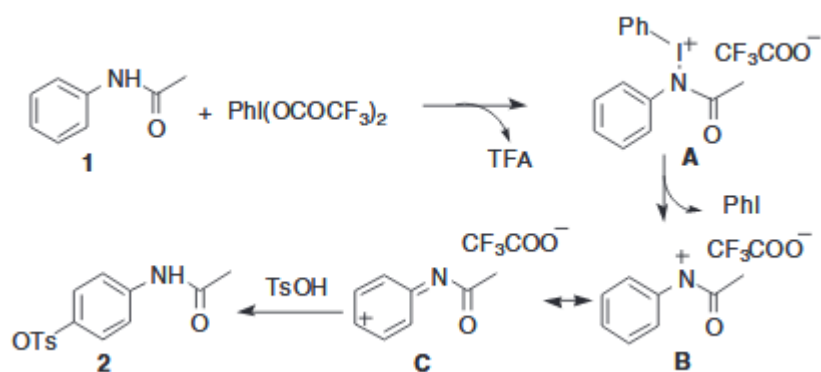
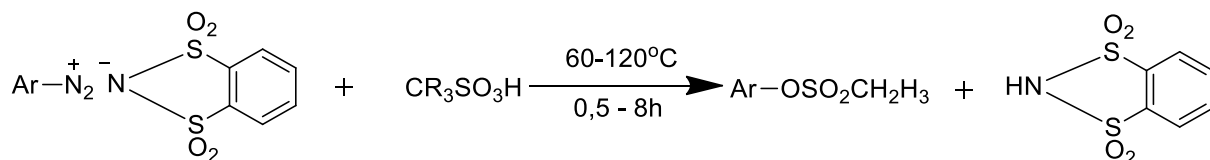


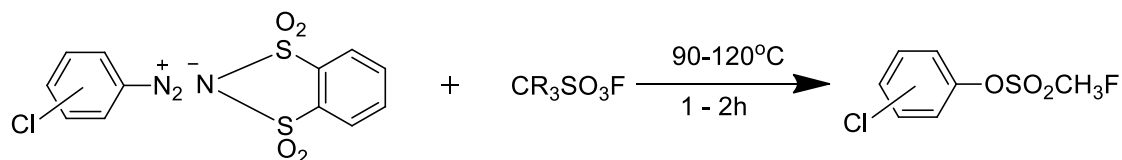
Figure 1 — The alleged mechanism of anilide tosyloxylation

M. Barbero et al. [65] used a fundamentally different approach to the preparation of mesylates: decomposition when heated of aryl diazonium-benzenedisulfonimides in methanesulfonic acid (Scheme 15). As a result, a wide range of aryl methanesulfonates was obtained with good yields.



Scheme 15 — Preparation of aryl mesylates [65]

In addition, it was shown that the isomeric chlorophenyldiazonium o-benzenedisulfonimides, when heated in trifluoromethanesulfonic acid, are successfully converted into the corresponding phenyl triflates (Scheme 16).



Scheme 16 — preparation of aryl triflates [65]

According to the authors, the advantages of this approach are simple preparation of initial diazonium salts with a high yield of 85–99% [66] and high variability of the structure of the resulting sulfonates, depending on the structure of the diazonium salt used.