

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

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Разработка путей получения арилгликозида изосалерипозида

УДК 661.12:547.918:577.15.19

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Дорошенко Иван Алексеевич		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Степанова Елена Владимировна	к. х. н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Якимова Татьяна Борисовна	к.э.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ООД	Горбенко Михаил Владимирович	к. т. н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ИШХБМТ	Романенко С.В.	д.х.н.		

Томск – 2020 г.

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

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
 Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП
 18.04.01 Химическая технология
 _____ Романенко С.В.
 09.03.2020 г.

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ81	Дорошенко Иван Алексеевич

Тема работы:

Разработка путей получения арилгликозида изосалирепозид

Утверждена приказом директора (дата, номер)	
---	--

Срок сдачи студентом выполненной работы:	05.06.2020 г.
--	---------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе</p> <p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>Объектом исследования является арилгликозид изо-салирепозид</p>
<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><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,</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Обзор литературы • Объект и методы исследования • Описание экспериментальной части • Результаты проведенного исследования • Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение • Социальная ответственность

<i>подлежащих разработке; заключение по работе).</i>	• Заключение
Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>	
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i>	
Раздел	Консультант
Литературный обзор Экспериментальная часть	Степанова Елена Владимировна
Финансовый менеджмент	Якимова Татьяна Борисовна
Социальная ответственность	Горбенко Михаил Владимирович
Английский язык	Устюжанина Анна Константиновна
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
Литературный обзор	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	09.03.2020 г.
---	---------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Степанова Е.В.	к. х. н.		09.03.2020 г.

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Дорошенко Иван Алексеевич		09.03.2020 г.

*Результаты обучения по направлению 18.04.01 Химическая технология, программа
«Перспективные химические и биомедицинские технологии»*

Код	Результат обучения
Универсальные компетенции	
P1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий
P2	Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
P3	Способен организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
P4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном языке, для академического и профессионального взаимодействия
P5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
P6	Способен определить и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
Общепрофессиональные и профессиональные компетенции	
P7	Способен использовать глубокие естественно-научные, математические и инженерные знания в области современных технологий химического производства для решения междисциплинарных инженерных задач
P8	Способен формулировать и решать научные задачи, проводить теоретические и экспериментальные исследования в области создания новых соединений, материалов и изделий биомедицинского назначения и их физико-химического анализа, с использованием современных подходов к обработке и анализу информации
P9	Способен оптимизировать химико-технологические процессы и управлять ими для создания новых соединений, материалов и изделий биомедицинского назначения и их физико-химического анализа, конкурентоспособных на мировом рынке, соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда, выполнять требования по защите окружающей среды в качестве члена и/или руководителя коллектива
P10	Способен осуществлять педагогическую деятельность в области профессиональной подготовки

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

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
Уровень образования магистратура
Период выполнения весенний семестр 2019/2020 учебного года

Форма представления работы:

магистерская диссертация

**КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
выполнения выпускной квалификационной работы**

Срок сдачи студентом выполненной работы: 05.06.2020 г.

Дата контроля	Название раздела, вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела
23.03.2020 г.	Разработка раздела «Введение»	10
06.04.2020 г.	Разработка раздела «Природные гликозиды. Салирепозид, изо-салирепозид. Содержание в природе, применение на практике и методы синтеза. Литературный обзор»	10
20.04.2020 г.	Разработка раздела «Результаты и их обсуждение»	10
04.05.2020 г.	Разработка раздела «Экспериментальная часть»	10
18.05.2020 г.	Разработка разделов «Социальная ответственность» и «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение», раздела ВКР на иностранном языке	10
05.06.2020 г.	Оформление ВКР	10
19.06.2020 г.	Представление ВКР	40

Составил преподаватель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Степанова Елена Владимировна	к. х. н.		09.03.2020 г.

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ИШХБМТ	Романенко С.В.	д. х. н.		09.03.2020 г.

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа содержит 127 страницы, 27 таблиц, 25 рисунков, 29 схем, 54 источников литературы.

Целью выпускной работы является разработка путей получения арилгликозида *изо*-салирепозида.

Были поставлены и решены следующие задачи:

- разработка путей синтетического получения арилгликозида *изо*-салирепозида.

Ключевые слова: разработка, поиск, салирепозид, *изо*-салирепозид, арилгликозид.

В первой части работы приведено описание общих сведений о природных гликозидах, их применении и свойствах, а так же представлен обзор необходимых методов синтеза.

Вторая часть работы состоит из полученных результатов и их обсуждений.

В третьей части содержатся подробное описание методик синтеза и представление результатов проверки подлинности полученных продуктов.

В четвертом разделе ВКР приведены анализ и расчёт основных параметров для реализации конкурентоспособного продукта и требования ресурсоэффективности и ресурсосбережения.

Пятая глава рассматривает вопросы о выполнении требований к безопасности и гигиене труда, к промышленной безопасности, охране окружающей среды и ресурсосбережению.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ И НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

ВКР – выпускная квалификационная работа

ЦТМАБ - цетилтриметиламмония бромид

ДНФГ – 2,4-динитрофенилгидразин

Ph – фенил (C_6H_5-)

TMSOTf – триметилсилил трифлат

Pu – пиридин

Et – этил (CH_3CH_2-)

Me – метил (CH_3-)

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

НТИ – научно-техническое

ПДК – предельно допустимая концентрация

Ac – ацетильная группа ($CH_3C=O$)

ГХ-МС – газовая хроматография масс спектрометрия

S_N2 – нуклеофильное замещение

PTSA или p-TsOH - *para*-толуолсульфоновая кислота

ТФУК – трифторуксусная кислота

R – радикал

DCC – 1,3-Дициклогексилкарбодиимид

DMAP – диметиламинопиридин

S_E – электрофильное замещение

Оглавление

Введение	11
1. Природные гликозиды. Салирепозид, изо-салирепозид. Содержание в природе, применение на практике и методы синтеза. Литературный обзор	13
1.1 Салирепозид. Нахождение в природе, свойства, аналоги.....	13
1.2 Способы синтеза природных гликозидов.....	17
1.2.1 Способы защиты гидроксильных групп.....	17
1.2.2 Реакции гликозилирования	22
1.2.3 Формилирование	24
2. Результаты и их обсуждение	27
2.1 Ретросинтетический анализ <i>изо</i> -салирепозид.....	27
2.2 Разработка общих схем синтеза <i>изо</i> -салирепозид	30
3. Экспериментальная часть	40
3.1 Синтез по пути II.....	41
3.2 Синтез по пути I.....	47
4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	51
4.1 Потенциальные потребители результатов исследования	51
4.1.1 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	52
4.1.2 FAST-анализ	54
4.1.3 Диаграмма Исикавы.....	57
4.1.4 SWOT-анализ	57
4.2 Инициация проекта.....	61
4.2.1 Цели и результат проекта.....	61

4.2.2	Организационная структура проекта.....	61
4.2.3	Ограничения и допущения проекта	62
4.3	Планирование управления научно-техническим проектом	63
4.3.1	Определение трудоемкости выполнения работ.....	63
4.3.2	Разработка графика проведения научного исследования.....	63
4.3.5	Бюджет научно-технического исследования (НТИ)	68
4.3.6	Материальные затраты ТПУ.....	68
4.3.7	Расчет затрат на оборудование для научно-экспериментальных работ.....	70
4.3.8	Основная заработная плата исполнителей темы	70
4.3.9	Дополнительная заработная плата исполнителей темы	73
4.3.10	Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления).....	73
4.3.11	Накладные расходы	74
4.3.12	Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта	74
4.4	Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования..	76
	Заключение по разделу	79
5.	Социальная ответственность	83
5.1	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	83
5.2	Производственная безопасность	85
5.2.1	Отклонения показателей микроклимата.....	86
5.2.2	Недостаточная освещенность рабочей зоны.....	87
5.2.3	Работа с движущимися машинами и механизмами	90
5.2.4	Поражение электрическим током	91

5.2.5 Возникновение пожара.....	91
5.2.6 Химические факторы.....	92
5.2.7 Повышенная или пониженная температура поверхностей оборудования, материалов.....	97
5.3 Экологическая безопасность.....	98
5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	100
5.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований.....	100
5.4.2 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть при производстве объекта исследования на производстве.....	100
5.4.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС	101
Выводы по разделу	104
Приложение А	106
Список литературы	120

Введение

На данный момент, современная медицина занимается поиском веществ, которые содержатся в природе и обладают полезными фармакологическими свойствами. Лекарственные вещества, изготовленные из природного сырья, имеют некоторые преимущества перед лекарствами синтетического типа – сравнимо низкая токсичность препаратов и большая эффективность при использовании на практике. Но, к сожалению, содержание подобных веществ в природе крайне мало. Если увеличить потребление природного сырья до требуемых количеств, то это может нанести огромный ущерб природе и экологии в целом. Так же можно выделить, что в растительном сырье присутствует большое количество примесей, никак не относящихся к изготовлению лекарственных препаратов – балластных веществ. Таким образом, необходимо исследовать растительные вещества, имеющие полезные фармакологические свойства и разработать синтетический путь их получения. При синтетическом их получении, можно добиться химической чистоты веществ, что позволит более полно и подробно изучить их фармакологические свойства и биологическую активность в целом. Одними из подобных веществ являются гликозиды, содержащиеся в растениях разных родов и видов.

Цель данной ВКР: разработка путей синтетического получения арилгликозида изо-салирепозид.

Объект исследования: арилгликозид изо-салирепозид.

Научная новизна. Впервые разработан путь синтетического получения арилгликозида изо-салирепозид как перспективного природного фармацевтического препарата. При решении задачи химического синтеза изо-салирепозид впервые показано, что при гликозильровании гидрохинона β -пентаацетатом глюкозы может быть получен тетраацетиларбутин (продукт моногликозильрования), о чем ранее не упоминалось в литературе.

Практическая значимость.

Был разработан синтетический путь получения арилгликозида изо-салирепозид и применен на практике. Получение данного арилгликозида позволяет приступить к изучению его биологической активности и возможности применения в фармацевтике. Разработанные методики синтезов могут быть также применены для получения различных соединений, структурных аналогов изо-салирепозид.

Апробация работы.

Результаты, полученные в данной работе, обсуждались на:

Международная научно-практическая конференция имени профессора Л. П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (2017 г, 2018 г).

1. Природные гликозиды. Салирепозид, изо-салирепозид. Содержание в природе, применение на практике и методы синтеза.

Литературный обзор

1.1 Салирепозид. Нахождение в природе, свойства, аналоги

Зачастую в медицине используются экстракты растений, проявляющие фармакологический эффект. В качестве примера можно привести исследование лекарственного состава листьев наперстянки. В народной медицине наперстянка использовалась, как средство для улучшения работы сердца. При изучении данного растения оказалось, что кардиотоническое действие на работу сердца оказывает имеющийся в листьях растения гликозид дигитоксин¹ (Рис.1) В современной медицине листья наперстянки используются в качестве сырья для получения природного гликозида дигитоксина, который впоследствии используется, как основной компонент для изготовления таблеток «Дигитоксин» по 0,0001г – известного противоракового препарата.

Для изучения фармакологического действия лекарственных растений необходимо знать, какой именно компонент, содержащийся среди большого разнообразия веществ, оказывает необходимый фармакологический эффект. При подробном изучении оказалось, что с помощью различных методов, можно выделить необходимые компоненты. Но, к сожалению, содержание таких компонентов в растительном сырье зачастую крайне мало. Поэтому возникла необходимость воспроизвести необходимое вещество синтетическим путем.

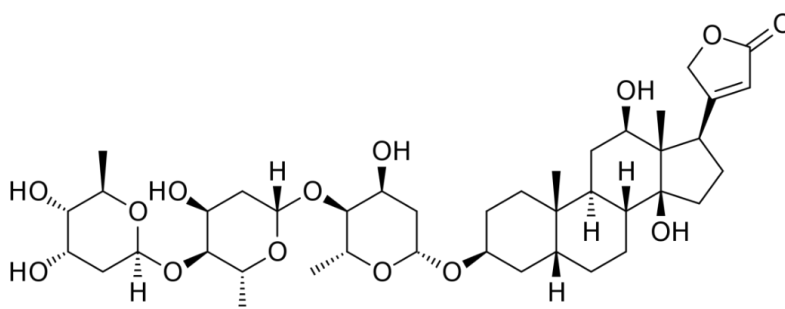


Рисунок 1. Химическая формула гликозида дигитоксина

В данной ВКР изучаются способы получения природного арилгликозида *изо*-салирепозид (Рис.2), который ранее не был получен и не был исследован. Известно, что изомеры одних и тех же веществ, могут проявлять аналогичный фармакологический эффект. На данном основании, можно сделать вывод о том, что свойства арилгликозида *изо*-салирепозид могут проявлять аналогичный фармакологический эффект салирепозиду.

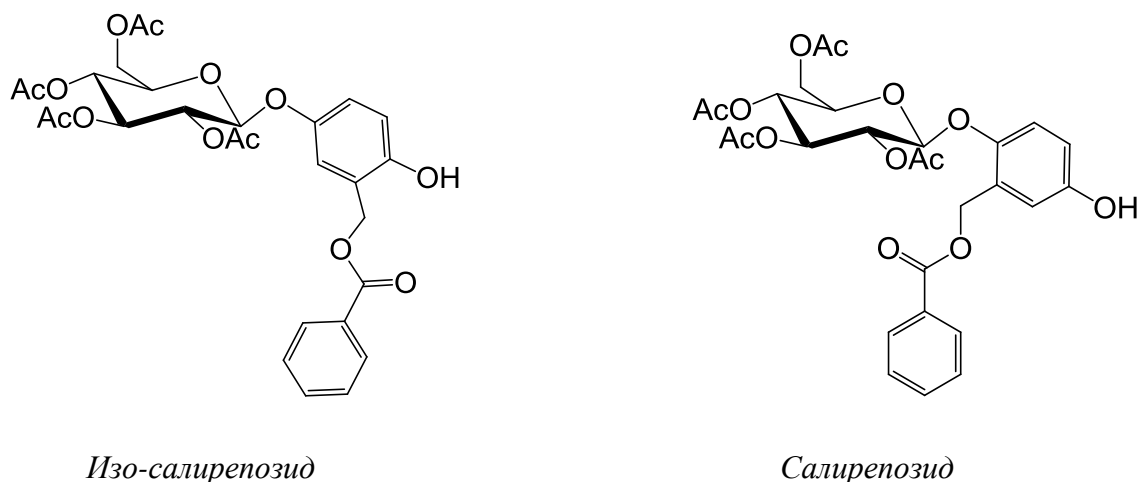


Рисунок 2. Структурные формулы природных гликозидов

Известно, что еще в древние времена в Северной и Восточной Индии, экстракт корней и коры осины использовался в качестве противоядия от укусов змей, что делает данное растение потенциальным сырьем для исследования на содержание гликозидов. При изучении экстракта *Populus tremula* (Осины обыкновенной) на содержание фенолгликозидов, было обнаружено нахождение в экстракте несколько видов фенолгликозидов, в том числе и салирепозид (Рис. 3). Для подтверждения полученной информации, использовались методы газовой хроматографии и масс спектрометрии (Рис.3), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) (Рис.4). В обоих случаях в экстракте обнаруживалось значительное количество салирепозид, а также вещество схожее по хроматографической подвижности, поглощению УФ излучения и масс-спектру. Нами было предположено, что это соединение – изомер салирепозид.

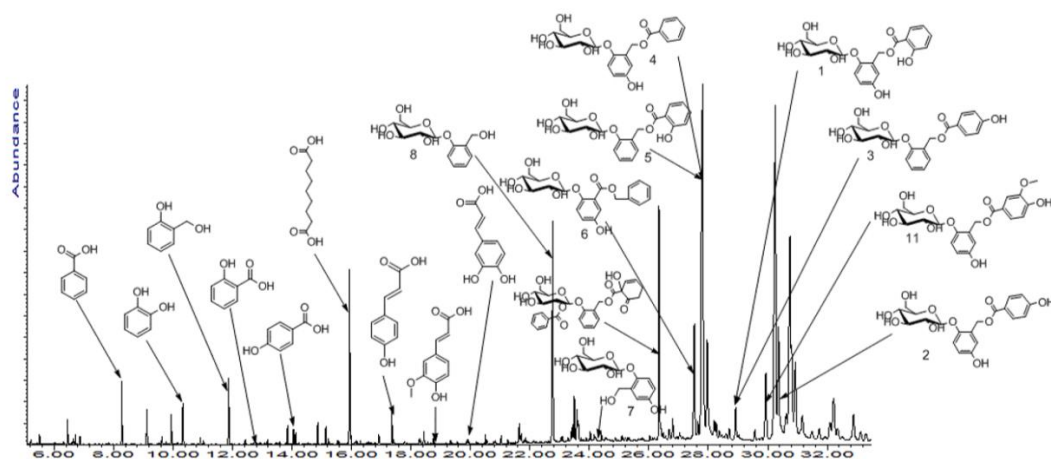


Рисунок 3. Результат исследования химического состава коры *P.tremula* методом ГХМС (по общему ионному току)²

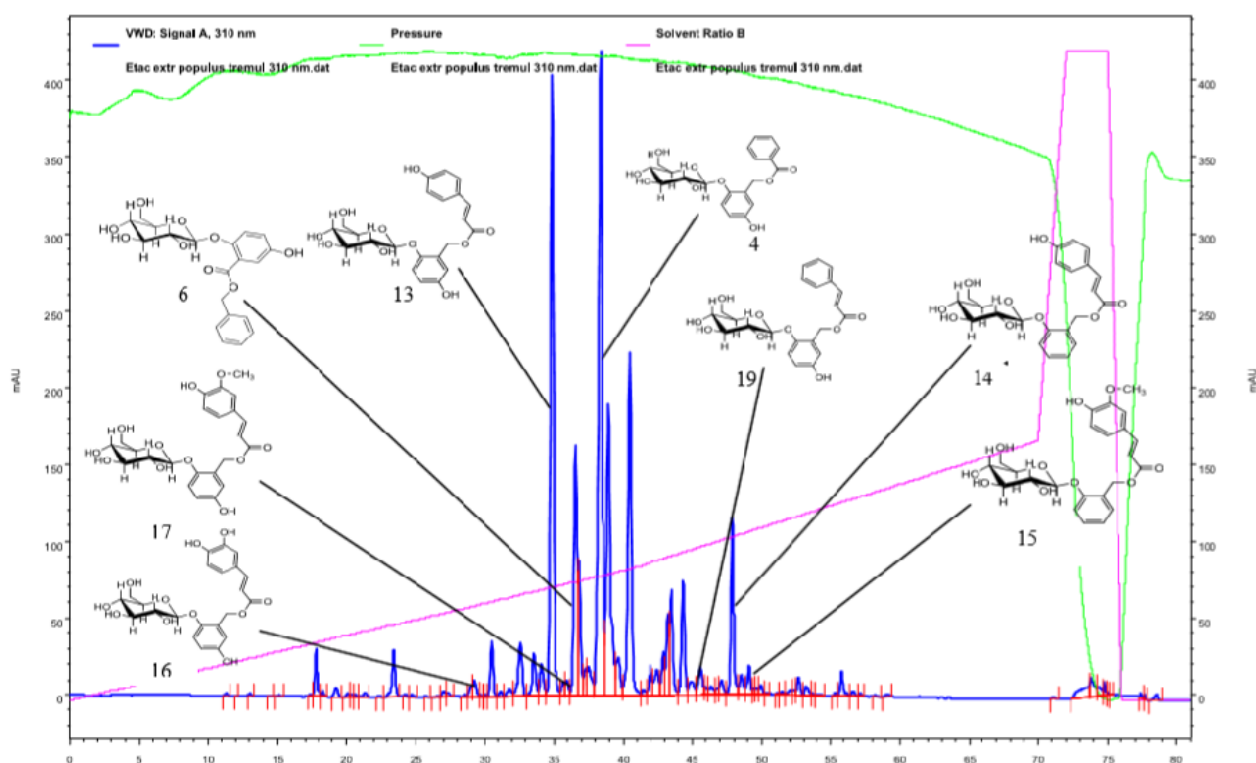


Рисунок 4. Результат исследования химического состава коры *P.tremula* методом ВЭЖХ (колонка Eclipse PlusC-18, 310 нм)².

Так же, для поиска природных фенолгликозидов, использовался экстракт растения *Symplocos racemosa* (Лодхра). Такое название растение получило в результате имеющихся у неё свойств. Лодхра – «делающий тело упругим». Ранее в Северной Индии, пользовались экстрактами данного растения для применения в виде мазей для остановки кровотечения дёсен, в качестве противоядия от укусов скорпионов, и в качестве омолаживающего

средства. В результате, наличие гликозида салирепозид в этом растении подтвердилось³.

Описанные выше свойства *S. racemosa* вызвали научный интерес. Свойство противоядия подтолкнуло к изучению цитотоксичности данного растения. Салирепозид, выделенный из *S. racemosa*, показал высокую ингибирующую активность на ферменты фосфодиэстеразы-1 из змеиного яда и фосфодиэстеразы-1 нуклеотид-пирофосфатазы человека.⁴ Было установлено, что оба соединения не оказывали токсического эффекта до концентрации 5001M/mL, в то время как больше 90% клеток были жизнеспособны после 3-х часов инкубации⁵. Такое свойство делает данные соединения потенциальными кандидатами на терапию артрита⁶.

1.2 Способы синтеза природных гликозидов

1.2.1 Способы защиты гидроксильных групп

Простые эфиры

Для проведения защиты гидроксильной группы используются бромиды или хлориды бензила⁷. Реакция проходит в присутствии неорганических оснований. Эта защитная группа не проявляет ни основных, ни кислотных свойств и достаточно инертна к действию металлоорганических соединений, различных окислителей и восстановителей, а так же устойчива в щелочной и слабокислой средах⁸. Разрушается защита в условиях каталитического гидрогенолиза⁹.

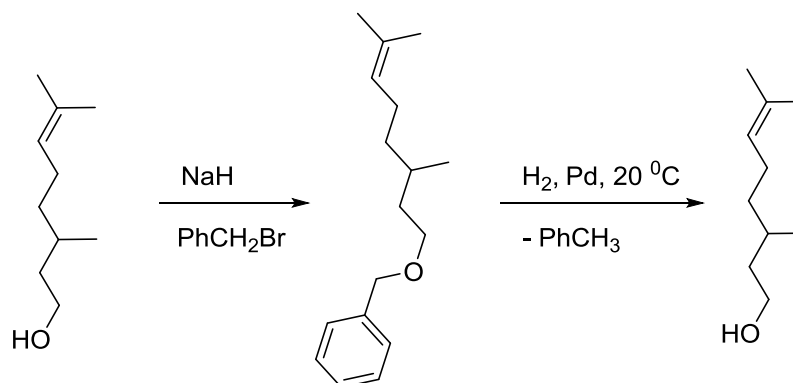


Схема 1. Пример присоединения и снятия защитной бензильной группы

Трифенилметильная (тримильная) группа широко применяется с целью селективной защиты наиболее доступных первичных гидроксильных центров в полиспиртах. Присоединение тримильной группы происходит при взаимодействии хлорида трифенилметила в присутствии органических оснований. Трифенилметильная группа устойчива в щелочной среде и снимается с помощью кислотного гидролиза¹⁰.

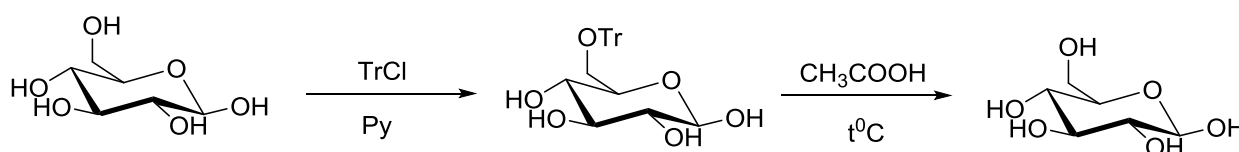


Схема 2. Присоединение и снятие защитной тримильной группы

В качестве кремний-содержащих простых эфирных групп используются например, триметилсилильная (TMS), триизопропилсилильная (TIPS) и *трет*-бутилдиметилсилильная (TBDMS) защитные группы.

Силилирование с помощью TMS-группы проводится в среде пиридина¹¹. Снятие TMS-защиты чаще всего проводится с помощью кислот Льюиса¹².

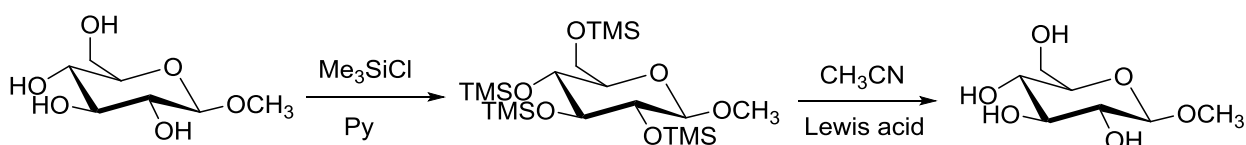


Схема 3. Присоединение и снятие TMS-защиты

Трет-бутилдиметилсилильная группа в основном используется для проведения селективной защиты первичных гидроксильных групп. При использовании защитной TBDMS-группы для силилирования третичных спиртов, возникают трудности, так как третичные спирты относительно устойчивы к силилированию этим объемным силилирующим реагентом¹³. То же самое можно сказать и о TIPS-группе¹³. Как правило, эти защитные группы являются гидролитически стабильными, и их удаление осуществляют под действием фторид-ионов в среде органического растворителя¹⁴.

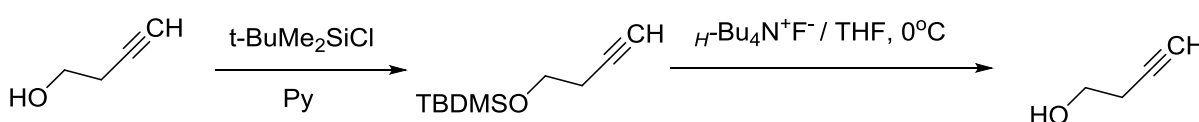


Схема 4. Присоединение и снятие TBDMS-защиты

Еще одним способом защиты гидроксильных групп, является преобразование спиртов в тетрагидропирановые эфиры (THF)¹⁵. Такой способ защиты создает ацетали, которые стабильны в щелочных средах. Защищенные молекулы устойчивы к воздействию алкилирующих агентов, металлоорганических соединений и LiAlH_4 ¹⁶. Снятие защитной группы происходит с уксусной кислотой в водном этане¹⁷.

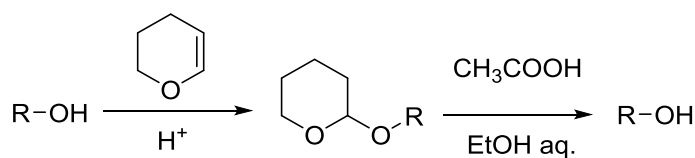


Схема 5. Присоединение и снятие ТНФ-защиты

Этилиденные и бензилиденные ацетали

Данные виды защитных групп используются для защиты сразу двух гидроксильных центров, что позволяет пользоваться ими в химии сахаров и гликозидов¹⁸. Вводятся действием на молекулу соответствующих ацеталей в присутствии кислотных катализаторов. Удаление происходит при тех же условиях, что и при удалении ТНФ-защиты – гидрогенолиз в кислой среде, либо гидролиз в кислой среде¹⁹.

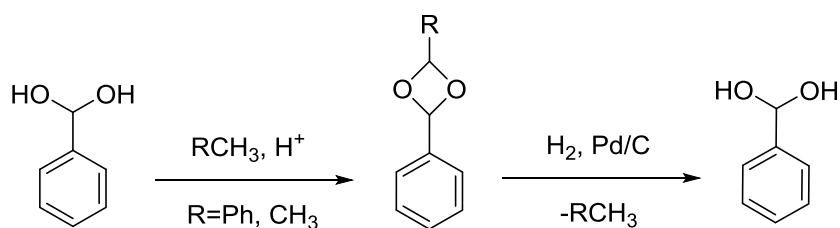


Схема 6. Присоединение и снятие ацетальной защиты

Изопропилиденные кетали

Изопропилиденная защита так же, как и этилиденные и бензилиденные ацетали, способна защитить сразу два гидроксильных центра²⁰, однако она имеет ряд преимуществ:

а) ее введение не приводит к возникновению в защищаемой молекуле нового хирального центра и образованию диастереомеров;

б) она менее лабильна по сравнению с ацетальными группировками и условия ее удаления можно широко варьировать, в зависимости от строения защищаемых центров²¹.

Эта особенность изопропилиденовой защиты иногда позволяет селективно удалить одну из нескольких защитных групп этого типа, имеющих в молекуле¹⁹.

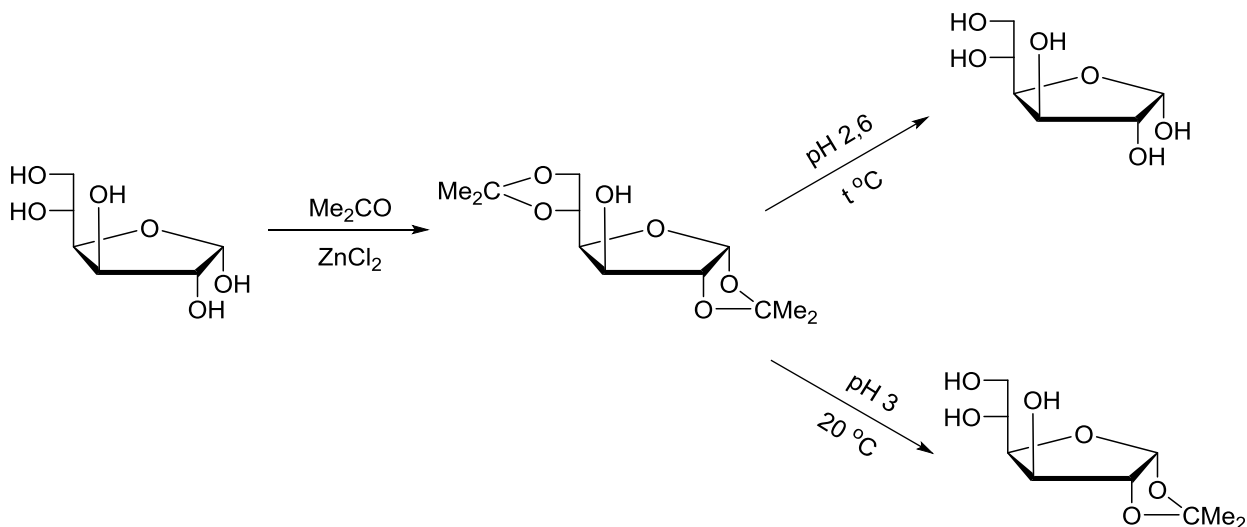


Схема 7. Присоединение и снятие изопропилиденовой защиты

Так же, в качестве защитной группы сразу двух гидроксильных групп используют производные борной кислоты²². Два соседних гидроксильных атома образуют связи с борсодержащим соединением, что способствует созданию устойчивого в нейтральной среде боратного комплекса.

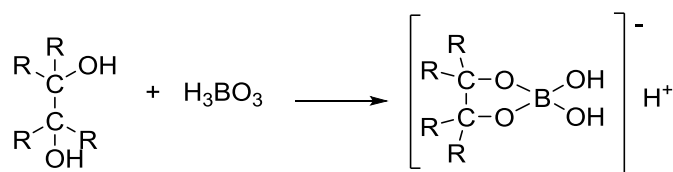


Схема 8. Механизм получения боратного комплекса

Так же, в качестве защитных групп сразу двух соседних гидроксильных групп могут использоваться алкилоловянные соединения²³.

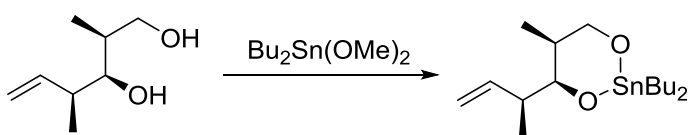


Схема 9. Защита соседних гидроксильных групп путем создания станниловых эфиров

Соединения алкокситрибутилолова очень чувствительны к гидролизу и легко отдают спирт и бис (трибутилолово) оксид, и часто применяются для *in situ* введения других защитных групп и быстро удаляются из молекулы. Дибутилстаннилиден ацетали, напротив, обычно более стабильны; действительно, некоторые из них могут даже перекристаллизовываться из метанола²⁴. Очевидным недостатком оловоорганических соединений является их высокая токсичность.

1.2.2 Реакции гликозирования

Метод Михаэля

Артур Михаэль в 1879 году провел реакцию гликозирования, которую описал в статье «О синтезе гелицина и фенолгликозида»²⁵. Суть реакции заключалась в растворении 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -*O*-глюкопиранозилхлорида и фенолята натрия в этиловом спирте. В результате получился *O*-ацетилированный фенолгликозид.

Считается, что данный тип реакции протекает с преобладанием механизма S_N2 , с соучастием 2-*O*-ацетильной группы, в результате обращая конфигурацию гликозидного центра²⁵.

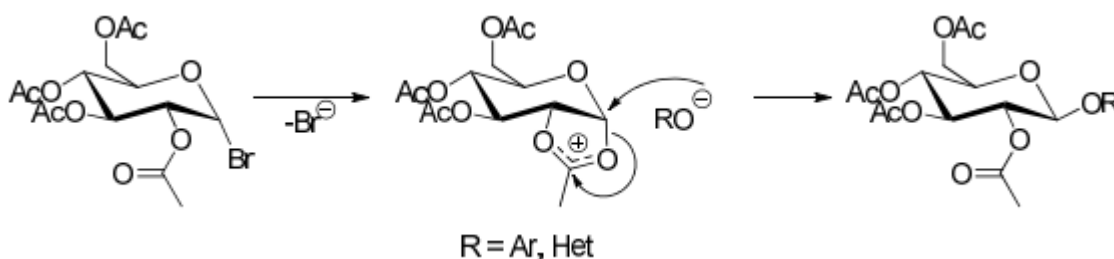


Схема 10. Механизм реакции гликозирования по методу Михаэля

При получении фенолятов в подобных реакциях, необходимо получать бромиды, которые достаточно устойчивы к органическим растворителям, используемых для реакции²⁶. Но при использовании метода Михаэля для гликозирования есть вероятность образования большого количества примесей в виде ортоэфиров, а так же присутствует частичное снятие ацетильных групп. В связи с подобными недостатками рассмотренного метода, применение его для синтеза *изо*-салерипозида может быть не очень эффективно.

Метод Кёнигса-Кнорра

По данному методу происходит синтез арилгликозидов и алкилгликозидов, а так же гликозидов, имеющих сложные группы связанных между собой моносахаридных остатков – олигосахаридов. Реакция протекает в хинолине, с добавлением солей тяжёлых металлов, или же в присутствии

органических оснований, в качестве акцепторов кислоты. Использование органических оснований позволяет уменьшить время протекания реакции и минимализировать шансы протекания побочных реакций²⁷.

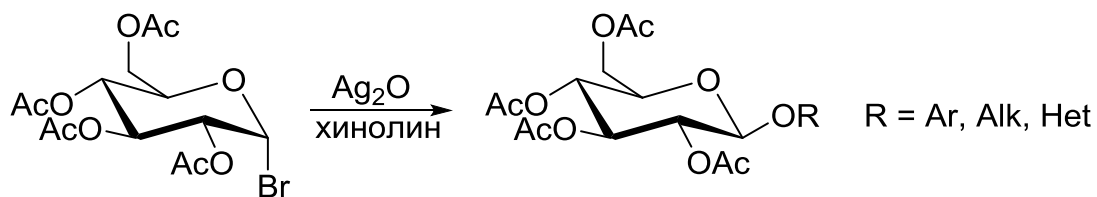


Схема 11. Реакция по методу Кёнигса-Кнорра. Вместо брома могут быть и другие галогены.

Было замечено, что ацилбромиды сахаров вступают в реакцию лучше, чем хлориды, и поэтому наиболее предпочтительны в такой реакции. В качестве акцептора кислоты, как правило, используется окись серебра.

Метод Гельфериха

Суть данного метода в конденсации *пер*-ацетилированных сахаров с фенолами. Реакция протекает при нагревании и в присутствии галогенида металла (например ZnCl_2), использованного в качестве промотора.

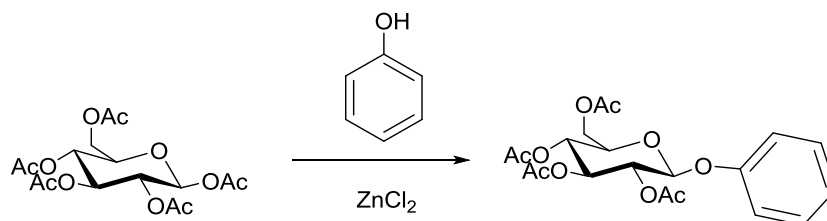


Схема 12. Реакция по методу Гельфериха

1.2.3 Формилирование

По методу Даффа.

Наиболее оптимальным методом *орто*-формилирования из описанных в литературе, является метод Даффа. При протекании реакции, гексаметилентетрамин (уротропин) конденсируется с фенолами, впоследствии образуя полупродукт, который вступает в контакт с трифторуксусной кислотой (ТФУК) и в результате образует имины, которые при проведении гидролиза превращаются в арилальдегиды (Схема 13). Положительными сторонами, при проведении реакции по методу Даффа, являются отсутствие необходимости в создании сложных условий для протекания реакции, и получение высокого выхода альдегидов.

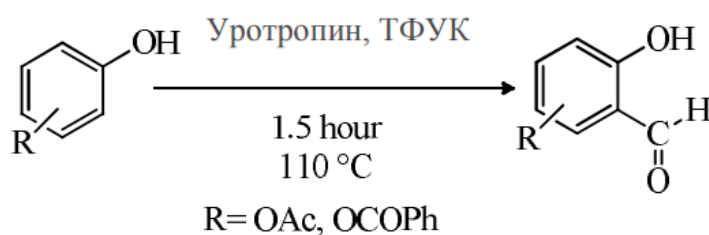


Схема 13. *о*-формилирование по методу Даффа²⁸

Реакция Даффа протекает по механизму S_E (электрофильное присоединение).

Данная реакция наиболее подходящая для использования её в синтезе *изо*-салирепозида.

Механизм реакции Даффа состоит в первоначальном образовании высокореакционной промежуточной частицы - катиона формальдимины $CH_2=NR_2^+$, который образуется при кислотном разложении уротропина:

Катион формальдимины $CH_2=NR_2^+$ выступает в качестве электрофильного формилирующего реагента, который присоединяется к ароматическому кольцу в *о*-положение и далее после модификации кислотным гидролизом (с катализатором - уксусной или трифторуксусной кислотой), превращается в кето-ароматическое соединение.

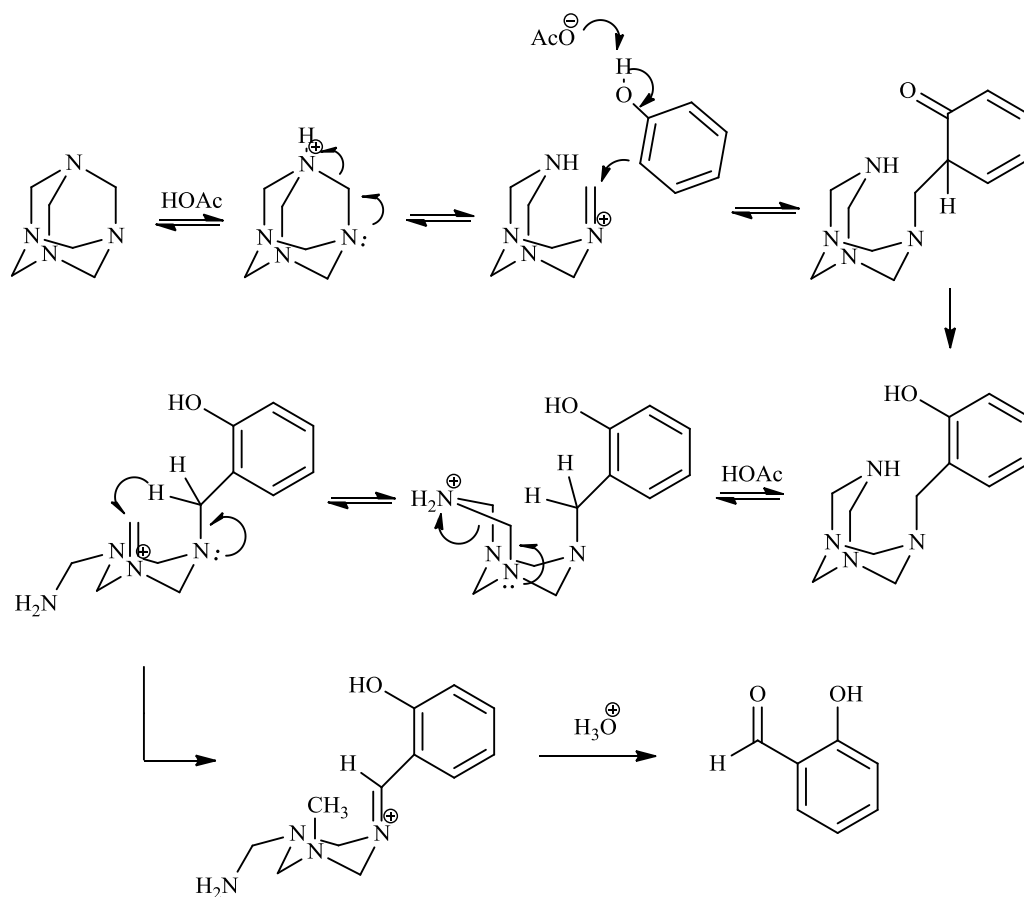


Схема 14. Механизм реакции формилирования по методу Даффа

Метод Раймера-Тимана

Данный способ *орто*-формилирования основывается на использовании, в качестве исходных веществ - фенолятов²⁹. Реакция протекает в присутствии щёлочи и хлороформа, при охлаждении до 0°C.

Метод Раймера-Тимана имеет очевидное ограничение: не подходит для лабильных субстратов, в которых присутствуют сложноэфирные группы, так как они могут очень быстро гидролизоваться в щелочных условиях.

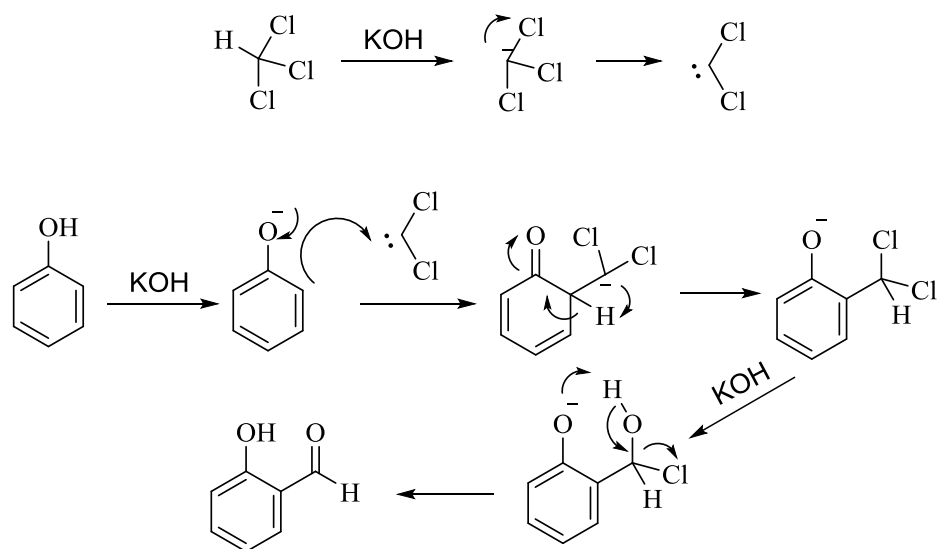


Схема 15. Механизм реакции по методу Раймера-Тимана

По методу Гаттермана

Формилирование согласно этому методу протекает в орто-положение от электронодонорной группы под действием синильной и соляной кислот. Считается, что реакция протекает из-за образования нестабильных комплексов цианистого водорода, хлористого водорода и катализатора³⁰. В таких комплексах электронная плотность у атома углерода цианогруппы понижена, что позволяет присоединить атом кислорода с образованием альдегидной группы.

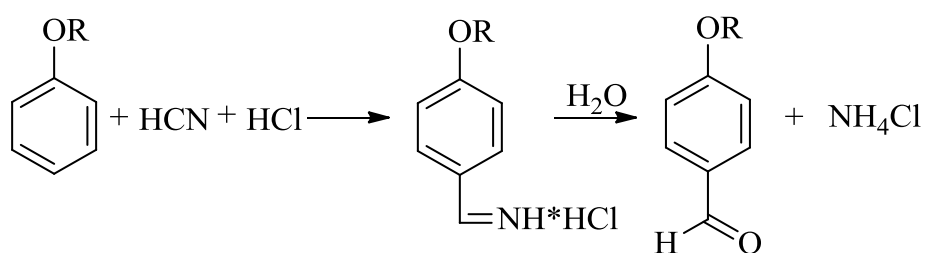


Схема 16. Реакция по методу Гаттермана

Недостатком данного метода является то, что формилирование идёт в *пара*-положение, и достичь *орто*-селективности не удаётся. Из-за такого недостатка так же невозможно использование таких известных реакций формилирования, как реакции Вильсмейера — Хаака³¹ и реакции Рихе³².

2. Результаты и их обсуждение

2.1 Ретросинтетический анализ *изо*-салирепозида

Для того, чтобы осуществить синтез *изо*-салирепозида, проведем его ретросинтетический анализ. Данная процедура поможет увидеть возможные пути синтеза, а так же позволит определить, какие вещества необходимо использовать в выбранном синтезе.

Гликозид *изо*-салирепозид **1** можно получить, либо прогликозилировав фенол **2**, либо провести реакцию бензоилирования гликозида **3**, но чтобы провести эти реакции, необходимо провести защиту гидроксигруппы находящейся в *орто*-положении.

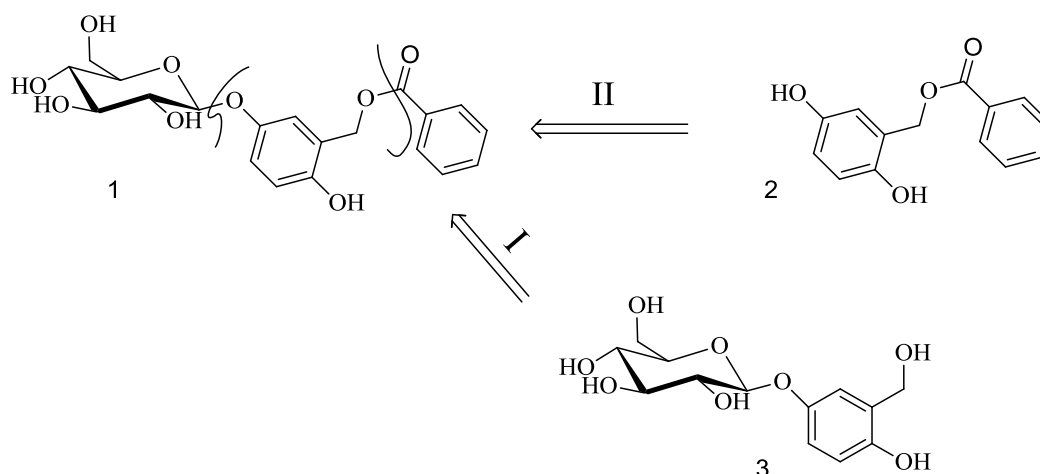


Схема 18. Возможные варианты создания гликозида **2**

Рассмотрим синтез, проходящий по пути **I**.

Получить гликозид **3** можно двумя способами: либо провести реакцию гликозилирования фенола **4**, либо восстановить альдегидную группу гликозида **5**, полученную, например, реакцией *орто*-формилирования гликозида **6** по методу Даффа²⁸.

При проведении реакции гликозилирования фенола **3**, можно столкнуться с большим количеством сложностей. Так как фенол имеет три свободные гидроксильные группы, то мы получим большое количество примесей в виде ди- и три- замещенных гликозидов, либо необходимо будет

провести некоторое количество реакций по защите гидроксильных групп, но это очень громоздко и уменьшит выход необходимого гликозида **3**. Поэтому, такой вариант нам не подходит, а вот вариант с восстановлением ранее присоединенной альдегидной группой довольно прост, и имеет возможность получить большой выход продукта реакции.

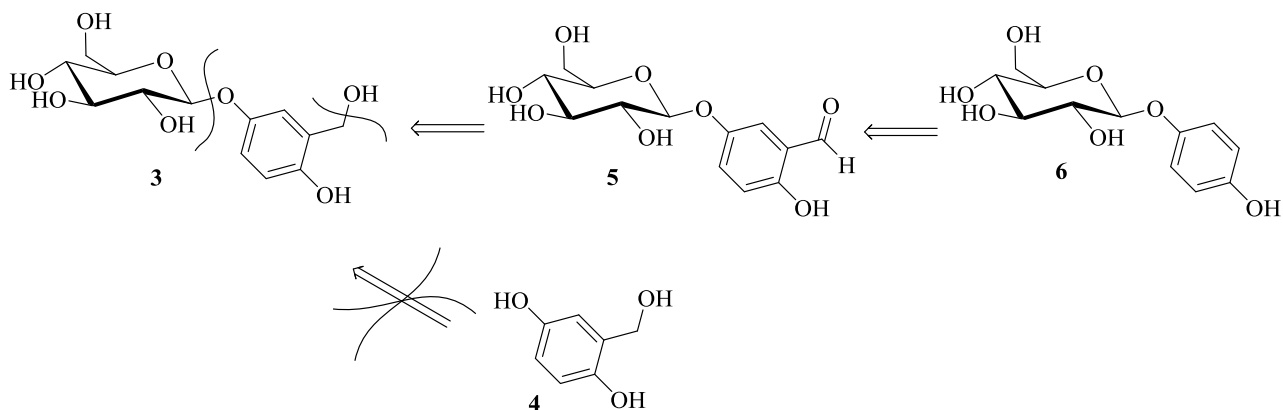


Схема 19. Варианты получения гликозида **3**

Но для того чтобы реакция восстановления альдегидной группы прошла с максимальным выходом продукта **3**, необходимо чтобы все гидроксильные группы на момент проведения реакции были защищены. Для защиты *para*-гидрокси группы можно использовать метод ацетилирования, а в случае с углеводным остатком, для упрощения задачи, можно использовать в реакции создания гликозидной связи проацетилированный сахар - β-пентаацетат глюкозы.

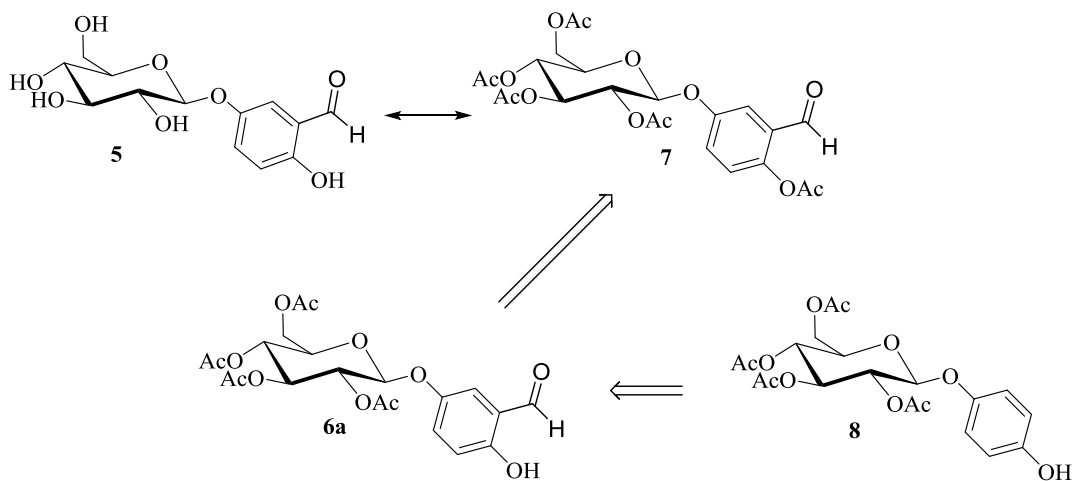


Схема 20. Необходимый гликозид **7** для реакции восстановления

Для получения гликозида **6a** необходимо получить гликозид **8**, который в свою очередь можно получить путем гликозилирования вещества с двумя свободными гидроксильными группами, а именно гидрохинона **9**.

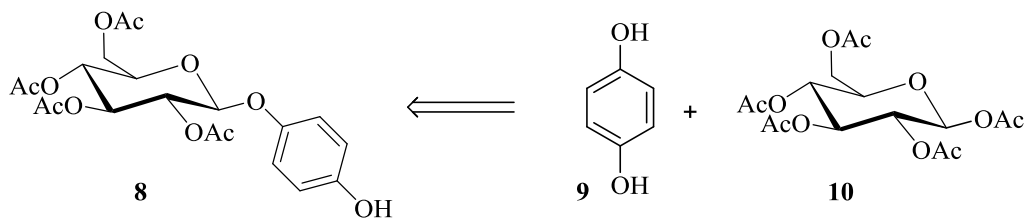


Схема 21. Получение монозамещенного гликозида **8**

Теперь же рассмотрим синтез по пути **II**.

Для этого нам необходимо получить фенол **2**. Это можно сделать, с помощью реакции бензоилирования гидроксильной группы, находящейся в *орто*-положении фенола **4**.

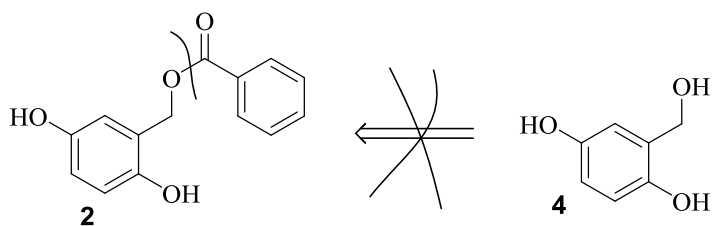


Схема 22. Получение фенола **2**.

Но, как уже было описано выше, для этого необходимо селективно защищать фенольные гидроксилы и затем также селективно снимать защитные группы, кроме того, фенол **4** не является коммерчески доступным, и его получение является громоздкой и сложной задачей. По данной причине, в синтезе будет использоваться путь **I**.

В результате, было выявлено, что в качестве исходных веществ можно использовать гидрохинон и β -пентаацетат глюкозы.

2.2 Разработка общих схем синтеза *изо*-салирепозида

На основе изученных литературных данных и ретросинтетического анализа, необходимо предположить некоторые пути синтеза арилгликозида *изо*-салирепозида.

В результате изучения ретросинтетического анализа, можно предположить две стратегии протекания синтеза, по которым может быть получен необходимый продукт – это первоначальный синтез агликона *изо*-салирепозида и дальнейшее гликозилирование полученного агликона(I), или же можно сначала провести гликозилирование гидрохинона, а в дальнейшем выстраивать необходимый нам агликон(II).

Первым был рассмотрен синтез, проходящий по первой(I) стратегии.

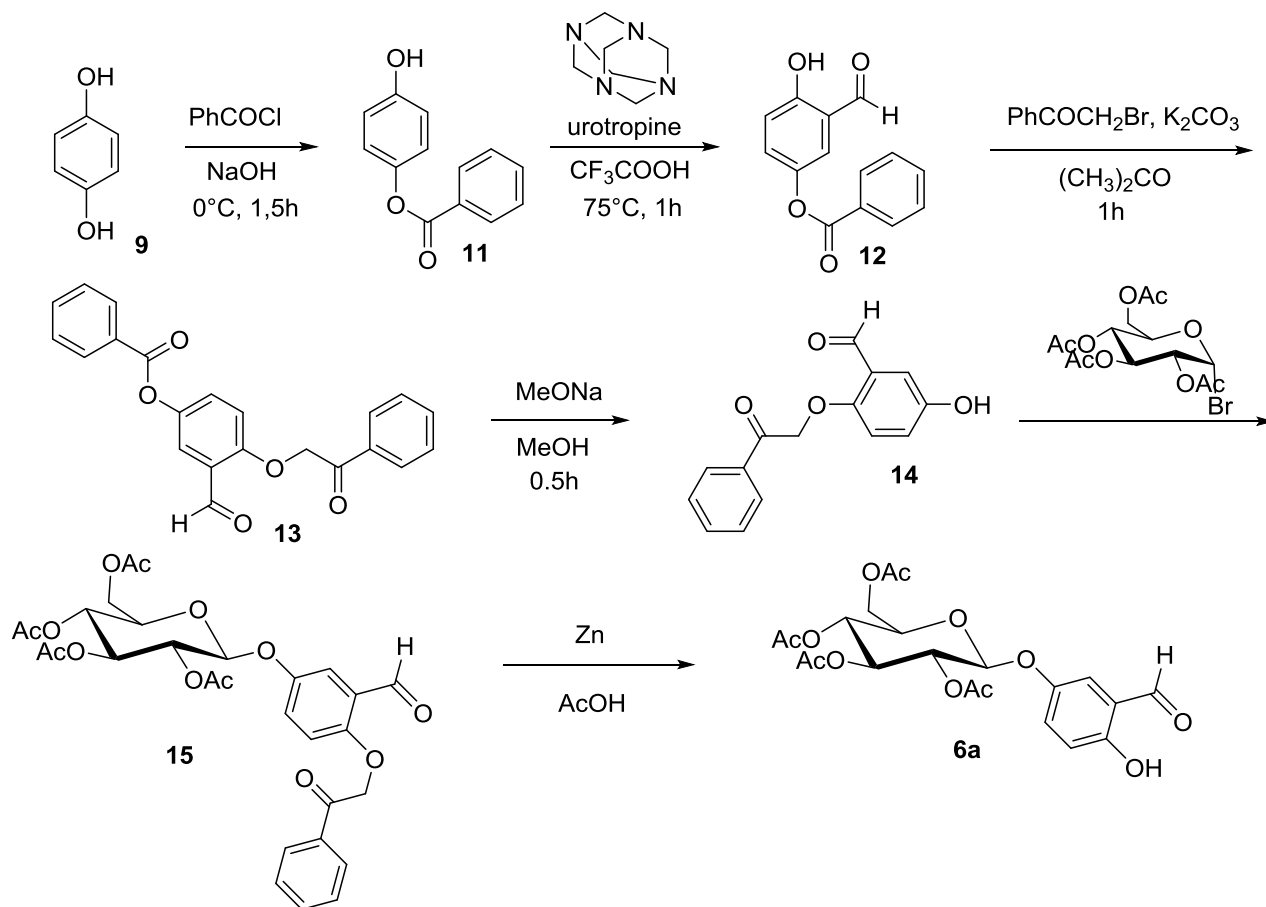


Схема 23. Синтез *изо*-салирепозида с защитой гидроксигрупп способами бензоилирования и алкилирования

Так как в качестве исходного сырья было принято использовать гидрохинон, первой стадией на пути создания агликона **14** является реакция

селективной защиты одной гидроксильной группы гидрохинона **9** путём бензоилирования. В качестве защитного агента использовался бензоилхлорид. Продуктом реакции стал фенол **11** (выход реакции 74%). Реакция прошла без каких-либо осложнений, а продукт проверялся с помощью тонкослойной хроматографии в присутствии метчика.

Следующей реакцией является *орто*-формилирование полученного фенола **11** по методу Даффа²⁸ с получением альдегида **12**. При использовании данного метода, следует заметить, что возможно возникновение большого количества побочных продуктов, если обе из гидроксогрупп не будут защищены, или если по обеим гидроксогруппам будет произведена защита. Получение необходимого формилфенола происходит только при проведении защиты одной из гидроксогрупп³³, что мы и сделали в первой реакции. Реакция прошла без осложнений с получением альдегида **12** (52%). Чистота продукта была подтверждена с помощью тонкослойной хроматографии с обработкой динитрофенилгидразина (ДНФГ), а так же с помощью ГХ-МС.

В конечном гликозиде, сахар должен находиться в *para*-положении арильного кольца. Для гликозидирования по *para*-гидроксигруппе с получением гликозида **15**, для начала необходимо произвести защиту второй гидроксильной группы путём алкилирования. Ацильная группа может быть легко удалена с сохранение алкильной и получением фенола **14**.

Алкилирование альдегида **12** проводили с использованием бромацетофенона³⁴ в присутствии карбоната калия (Схема 23). В качестве растворителя используется ацетон. Но, в результате проведения данной реакции, возникли проблемы с получением фенола **13**. Полученный продукт был проанализирован при помощи метода ЯМР ¹H, спектр представлен на Рис. 7.

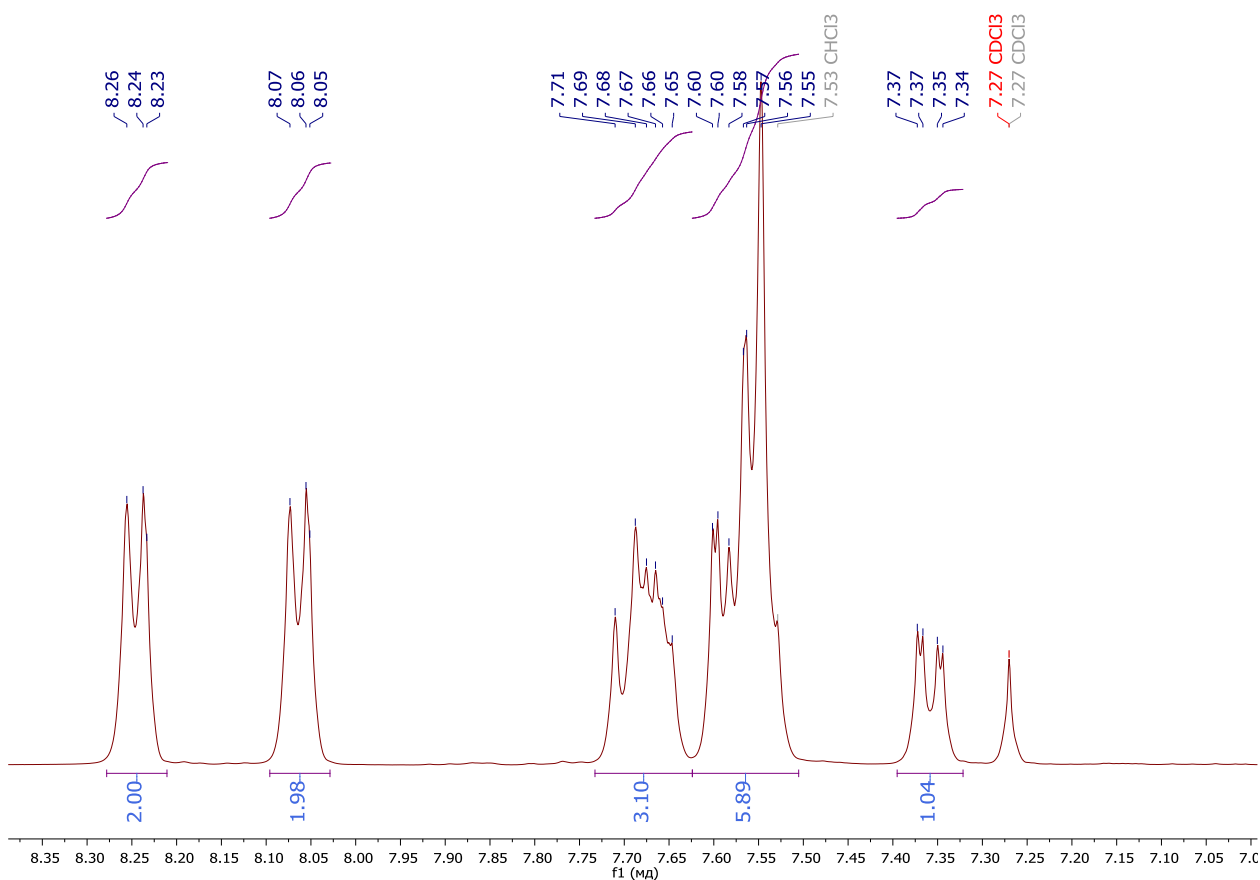


Рисунок 7. ЯМР ^1H 400 МГц спектр полученного соединения **13а**

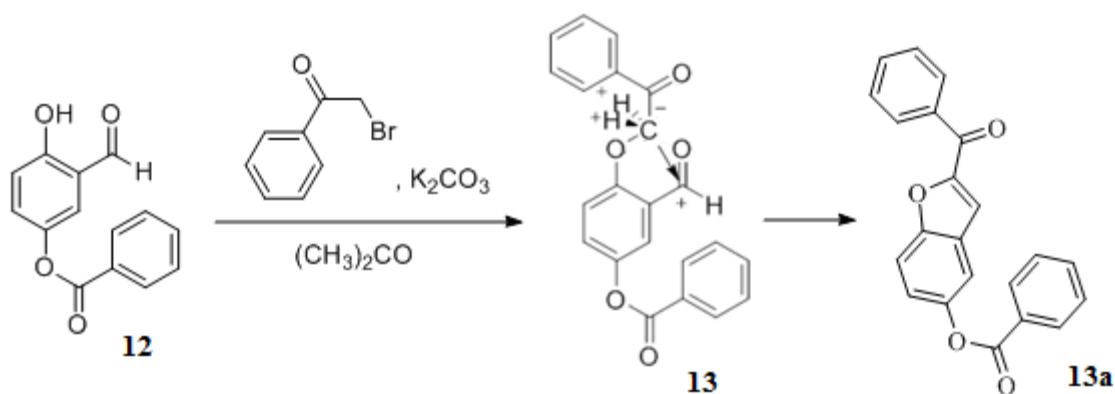


Схема 24. Образованный в результате реакции алкилирования
2-бензоилбензофуран-5-илбензоат

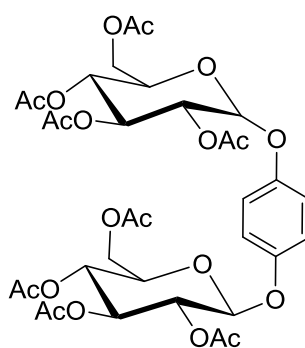
На спектре явно отсутствует сигнал от альдегидной группы, который должен находиться в области более слабых полей, а так же отсутствует сигнал от метиленовой группы присоединенного алкильного агента, который должен находиться в области более сильных полей³⁵.

В соединении **13** электронная плотность на метиленовой группе уменьшилась из-за наличия двух электроакцепторов. В результате, на метиленовом углероде, образовывался преимущественно отрицательный заряд, в результате чего стала возможной конденсация с углеродом альдегидной группы и образование соединения **13a**.

В результате получения продукта, который впоследствии в синтезе использоваться не может, мы отвергли ранее разработанную нами схему синтеза *изо*-салерипозида, и разработали альтернативный путь синтеза.

В новой схеме синтеза стратегией является сначала проведение реакции гликозилирования с получением монозамещенного гликозида **7**, и в дальнейшем, проведение ряда реакций по «выстраиванию» необходимого агликона.

Стоит отметить, что ранее не проводились успешные реакции прямого гликозилирования с получением монозамещенного гликозида. Считалось, что при проведении такой реакции образуется дизамещенный фенол **8a** (Схема 25) в качестве основного продукта, а монозамещенный гликозид **8** присутствовал только в качестве незначительных примесей.



8a

Схема 25. Дизамещенный фенол

Но нам удалось подобрать необходимые параметры и условия проведения реакции, чтобы получить монозамещенный гликозид **8** в качестве основного продукта реакции, в то время, как дизамещенный гликозид **8a** присутствует в качестве незначительных примесей.

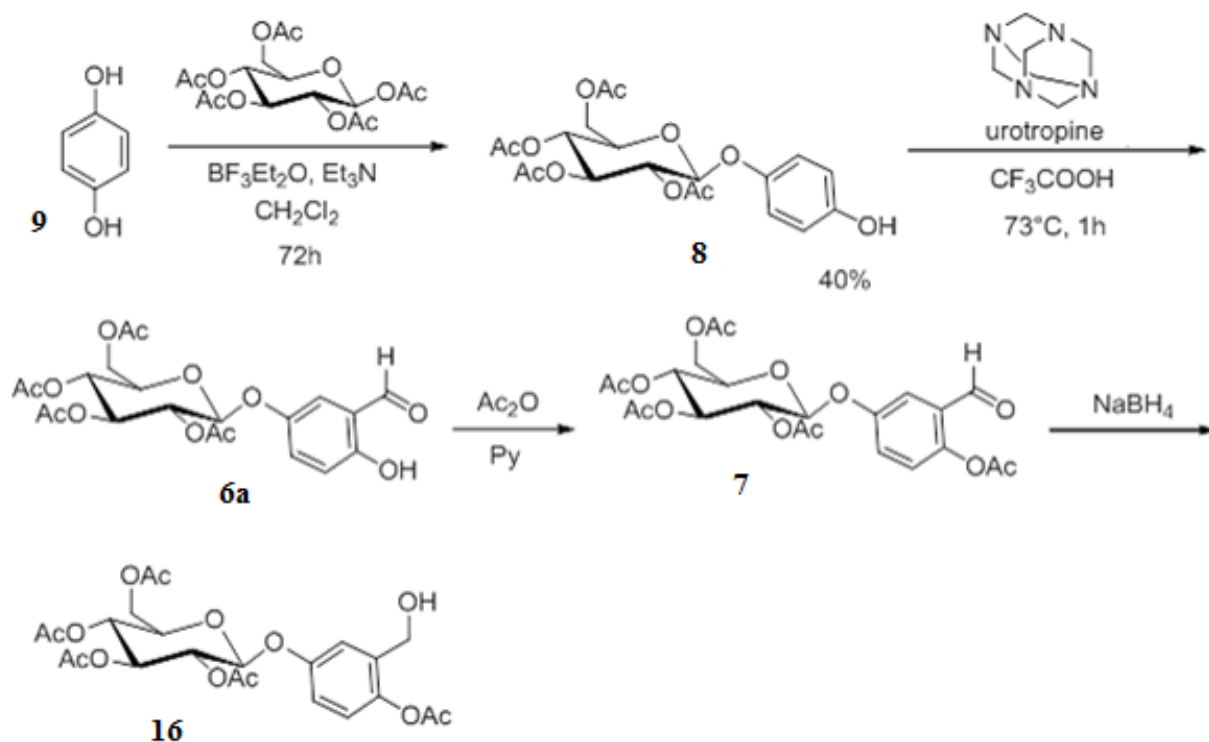


Схема 26. Синтез прекурсора изо-салирепозиды на основе «прямого» гликозилирования

Реакция прямого гликозилирования гидрохинона **9** с получением гликозида **8** прошла успешно, о чем свидетельствуют результаты спектроскопии ядерно-магнитного резонанса продукта **8** (Рисунок 8). Сигналы от протонов фенольного кольца представлены двумя дублетами 6.75 на 6.88 м.д., а сигналы в области от 3.78 до 5.30 м.д. показывают наличие только одного сахарного остатка. Смысл проведения реакции заключался в том, чтобы к β -пентаацетату глюкозы, добавить избыточное количество гидрохинона. То есть, при расчёте количества компонентов реакции в соотношении 1:1 моль вещества, получалось большое количество дизамещенного гликозида, а при пересчёте на 1 моль β -пентаацетата глюкозы добавлять 4 моля гидрохинона, то молекул сахара не будет хватать для замещения второй гидроксильной группы гидрохинона, и в результате образуется монозамещенный гликозид, в качестве основного продукта. Реакция прошла успешно с выходом в 40%.

Следующим этапом было проведение реакции формилирования полученного гликозида **8**. Однако в результате проведения реакции было обнаружено большое количество изомеров необходимого нам продукта **6a**, содержащих альдегидную группу в *мета*-положении кольца, а также диформилпроизводных, вследствие чего, выделение гликозида **6a** являлось проблематичным.

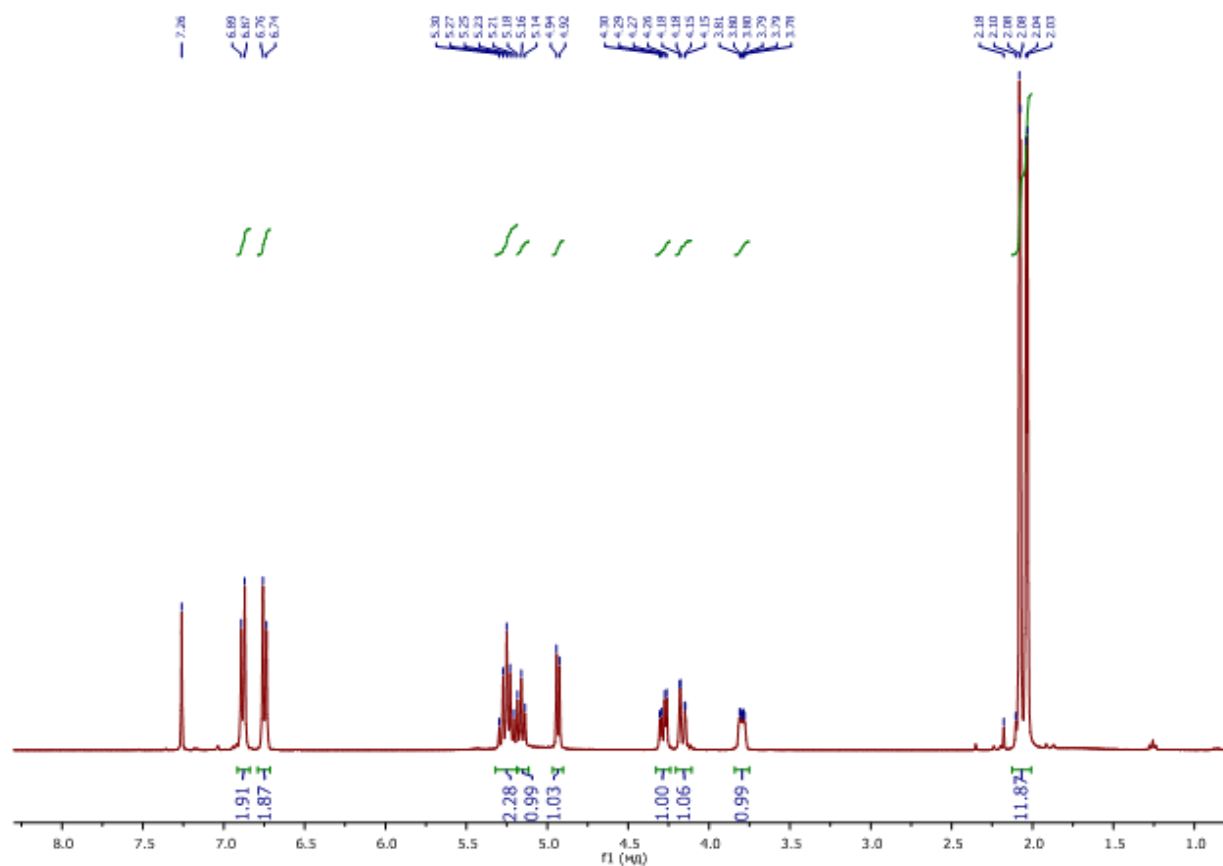


Рисунок 8. Спектр ^1H ЯМР полученного гликозида **8**

При дальнейшем изучении литературы, было принято решение вернуться к первоначальной схеме синтеза, согласно которой необходима защита обеих гидроксигрупп.

Основываясь на полученных результатах, было решено изменить защитную группу на силильную (TIPSCl), так как она выступает в роли электронодонора, и даже при наличии СН водорода для образования цикла, циклизации продукта не должно случиться.

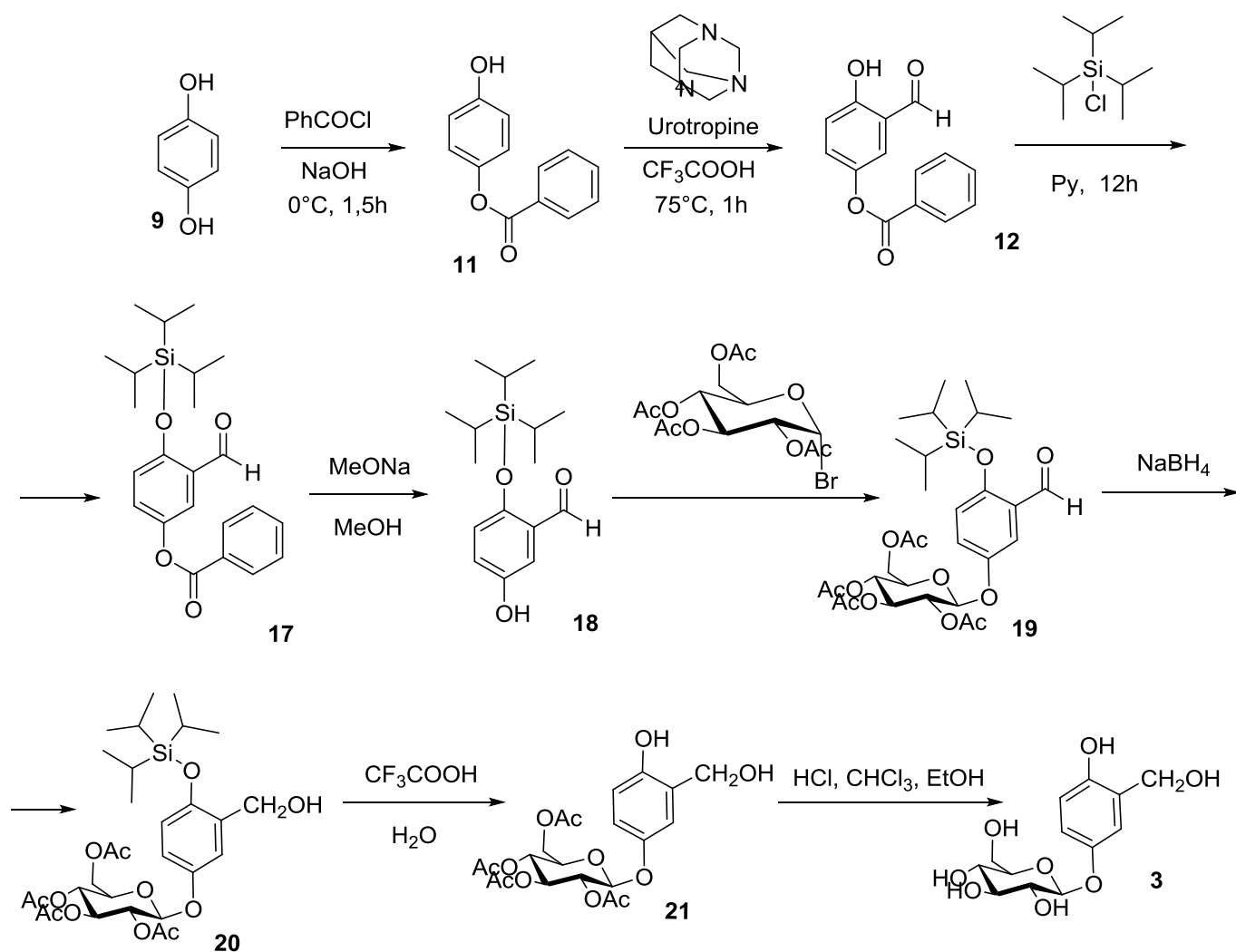


Схема 27. Синтез прекурсора *изо*-салирепозида с TIPS-защитой гидроксильной группы

Реакция защиты свободной гидроксильной группы промежуточного соединения **12** проводилась в среде аргона, растворителем выступал пиридин. Реакция прошла с получением продукта **17**. Продукт реакции был проверен с помощью анализов тонкослойной хроматографии и ядерно-магнитного резонанса (Рис. 9). Выход реакции составил 56%.

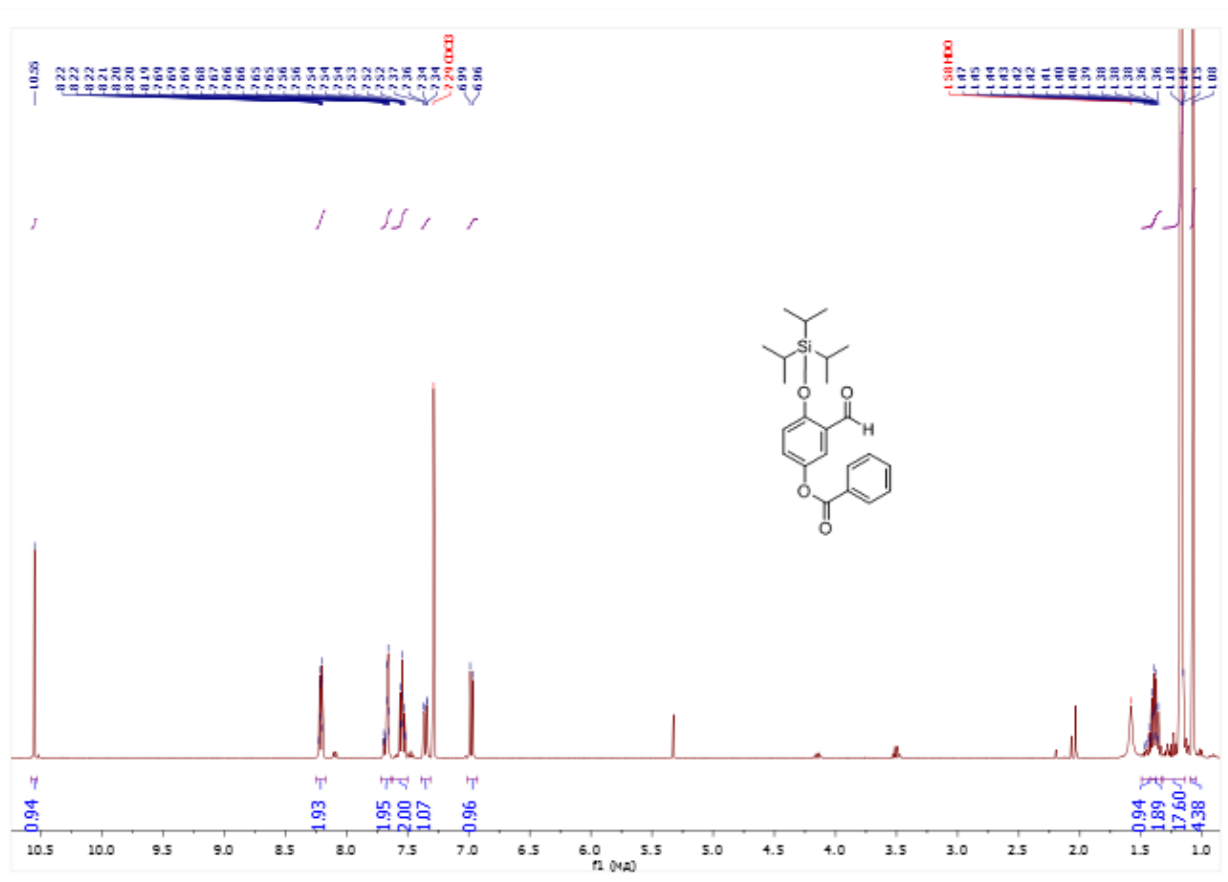


Рисунок 9. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) полученного продукта **17**

При последующем снятии бензоильной защитной группы, образуется свободная гидроксильная группа, по которой в дальнейшем будет проходить гликозилирование.

Снятие бензоильной группы проводили при щелочном pH (NaOMe , MeOH), в результате она связывается с ионами Na^+ , в результате чего образуя анион бензойной кислоты, легко удаляемый промывкой водой. Необходимый нам продукт **18**, в свою очередь, был извлечен этилацетатом (Рис. 10). Выход реакции 51%.

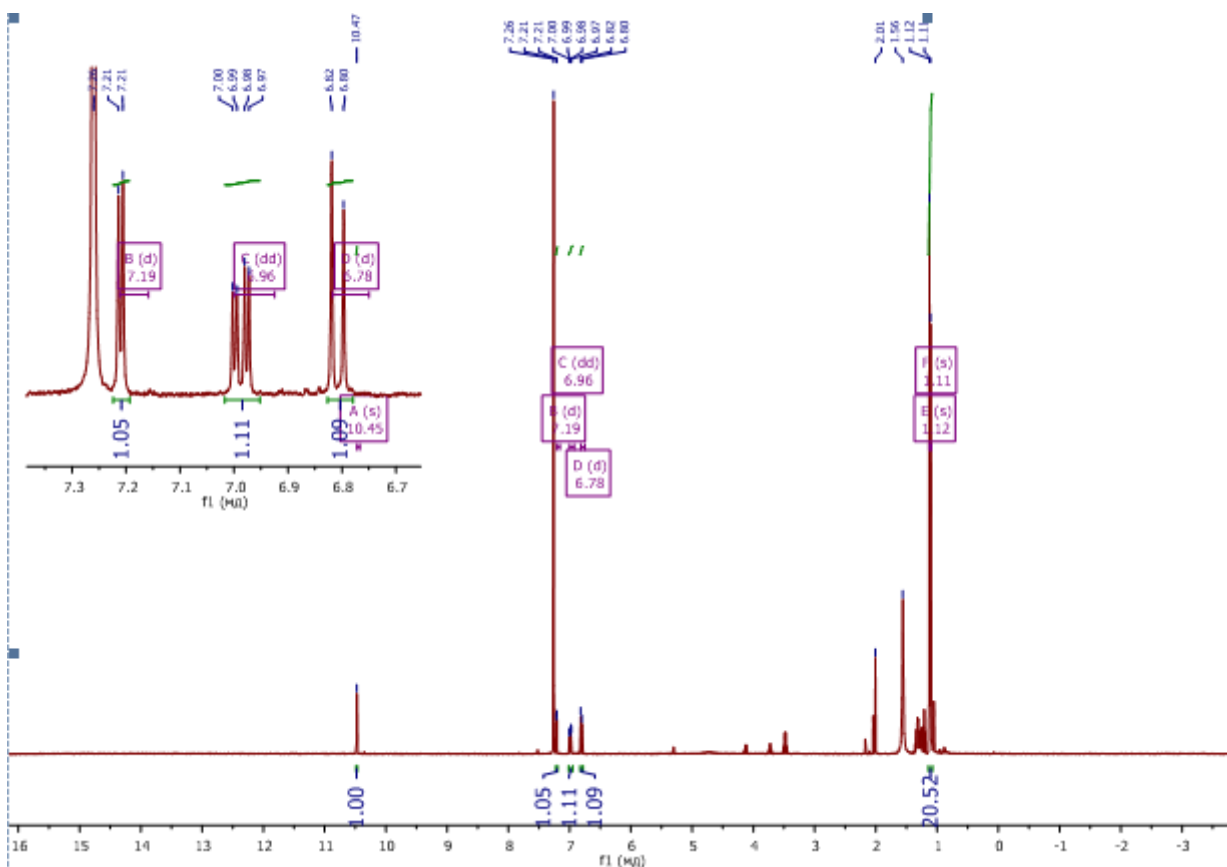


Рисунок 10. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) полученного продукта **18**

Следующей стадией синтеза является гликозилирование гидроксильной группы полученного соединения **18**.

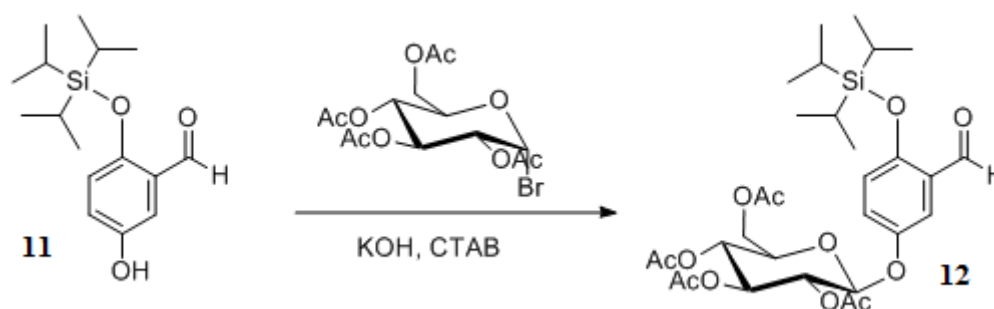


Схема 28. Гликозилирование продукта **18** по методу Михаэля

Синтез проводили с помощью ацетобромглюкозы в присутствии основания. Так же в реакцию добавили катализатор фазового переноса - ацетилтриметиламмония бромид (ЦТМАБ), т.к. в реакции используется двухфазная система: хлороформ - вода. Во время реакции, при взаимодействии с ионами калия, образуется фенолят-анион, который далее гликозилируется ацетобромглюкозой по методу Михаэля. Так как раствор

щелочи – водная фаза, молекула агликона растворена в ней, а молекула гликозильного донора ацетобромглюкозы растворена в хлороформе, реакция становится возможной при использовании межфазного катализатора (ЦТМАБ).

После проведения реакции, продукт проверялся методом тонкослойной хроматографии и она показала, что в реакционной массе находится исходное вещество без потенциального продукта.

Вследствие неудавшейся реакции гликозилирования по методу Михаэля, было решено опробовать другой метод гликозилирования – метод Кёнигса-Кнорра.

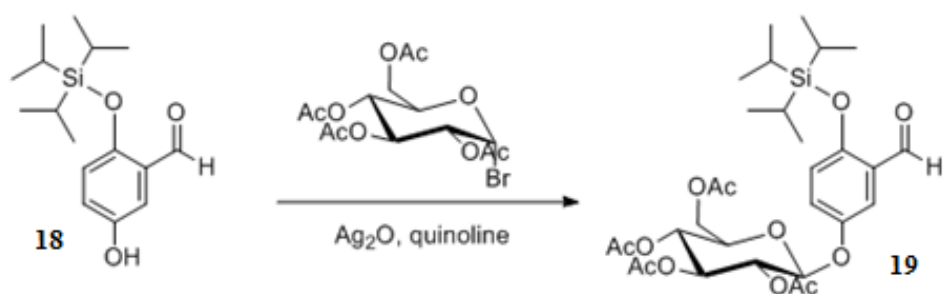


Схема 29. Гликозилирование продукта **11** по методу Кенигса-Кнорра

Исходный фенол был растворен в хинолине. Далее туда была добавлена ацетобромглюкоза и оксид серебра. После проведения реакции, реакционная масса разбавлялась метилхлоридом, для экстракции продукта. Реакционная масса центрифугировали из-за необходимости избавиться от оксида серебра и фильтровали через силикагель.

По результатам тонкослойной хроматографии в реакционной массе находятся исходные вещества реакции. Следовательно, реакция не прошла.

Работа над разработкой пути синтеза *изо*-салирепозида продолжается.

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

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ81	Дорошенко Иван Алексеевич

Школа	Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий		
Уровень образования	Магистр	Направление	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 материальных ресурсов в соответствии с рыночными ценами. Оклады в соответствии с окладами сотрудников «НИ ТПУ»
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	- районный коэффициент- 1.3; - накладные расходы – 16%; - норма амортизации - 11%.
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Общий налоговый режим. Отчисления во внебюджетные фонды – 30.2 %

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ	Построение оценочной карты для сравнения конкурентных разработок. Определение целевого рынка и проведение его сегментирования.
2. Разработка устава научно-технического проекта	Определение целей проекта. Определение заинтересованных сторон и их ожиданий.
3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок	Определение этапов работ; определение трудоемкости работ; разработка графика Ганта. Определение затрат на проектирование (смета затрат)
4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности	Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

<ol style="list-style-type: none"> 1. Причинно-следственная диаграмма Исикавы 2. Функционально-стоимостная диаграмма 3. Матрица SWOT 4. Календарный план график проведения работ 5. Бюджет НТИ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	09.03.2020
---	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Якимова Т.Б.	к.э.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Дорошенко И.А.		

4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

4.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Фармацевтика и органическая химия очень сильно похожи между собой. Изучение химических процессов при создании лекарственных средств, определение их подлинности, определение действующего вещества и примесей, а также изучение химических превращений при их хранении – их главная задача.

Арилгликозиды имеют большую биологическую активность, что позволяет использовать их потенциал в фармацевтике, а в некоторых случаях и в сельском хозяйстве.

Получить представленный в работе арилгликозид синтетическим путём ранее никому не удавалось, поэтому целью работы является разработка синтеза природного арилгликозида изо-салерипозида, который в дальнейшем можно будет применять для внедрения в фармацевтическую промышленность, а по возможности и в сельскохозяйственную.

		Биологически-активные соединения			
		Способ получения	Изучение биологической активности	Чистота полученного продукта	Многостадийность
арилгликози	Природные				
	Синтетическое				

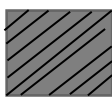

Выделение из природных источников  Синтетические методы получения 

Рисунок 22. Карта сегментирования арилгликозидов

По данным, приведенным на *рис. 25* можно сделать вывод, что получение биологически активных компонентов из природного сырья – это трудоемкий процесс, а содержание действующих веществ в природном сырье очень мало, что не дает возможности для их полного физико-химического и фармакологического изучения. Поэтому весьма актуальным является разработка синтетических путей получения данных соединений.

4.1.1 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения целесообразно проводить при помощи оценочной карты, изображенной в таблице 1, для этого были определены два конкурента на рынке.

Расчет показателя конкурентоспособности производился по следующей формуле:

$$K = \sum_i B_i \cdot B_i, \quad (1)$$

где B_i - бал i -го показателя, B_i - вес показателя (в долях единицы).

Выход продукта – данный критерий является одним из важнейших критериев, потому что вся работа заключается в получении определенного вещества, с которым в дальнейшем предстоит работать далее (проводить исследования на биологическую активность и т.д.)

Стадийность получения/сложность выделения – этот критерий оценивается ниже остальных по той причине, что если продукт химической реакции имеет очень важные и полезные свойства, то какая бы стадийность и сложность получения не была, его необходимо будет получать.

Чистота полученного арилгликозида – так является очень важным критерием, так как при большом количестве примесей и балластных веществ, не будет возможности использовать продукт в качестве сырья на производстве и значительно сократится выход продукта.

Энергоёмкость процесса - данный критерий важен для многих предприятий. Чем меньше используется энергии для производства, тем дольше можно продолжать процесс производства.

Доступность исходных веществ – для химической отрасли, этот критерий так же является очень важным, так как при дешевом и простом получении исходных веществ, можно производить очень большое количество продукта.

Экологичность – конечно, любое производство должно оказывать минимальное вредное влияние на окружающую среду, во избежание экологических катастроф.

Таблица 1. Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы		Конкурентоспособность	
		Б _с	Б _п	К _с	К _п
1	2	3	4	2	3
Химические критерии оценки ресурсоэффективности					
1. Выход продукта	0.25	5	3	1.00	0.60
2. Стадийность получения/ сложность выделения	0.05	4	4	0.20	0.20
3. Чистота полученного арилгликозида	0.20	5	4	1.25	1.00
4. Энергоёмкость процесса	0.15	5	4	0.75	0.60
5. Доступность исходных веществ	0.20	5	3	1.00	0.60
6. Экологичность	0.15	4	5	0.60	0.75
Итого	1			4.80	3.75
Индексы: с – синтетический способ, п – выделение из природного сырья.					

Согласно вышеприведенному расчету видно, что получение ариликозидов синтетическим путем имеет более высокий показатель конкурентоспособности $K = 4.8$. Это обусловлено высоким выходом продукта, по сравнению с количеством выхода из природных источников, чистотой полученного соединения, а также доступностью необходимых реактивов для осуществления синтеза.

4.1.2 FAST-анализ

Объектом исследования магистерской диссертации, является исследование путей синтетического получения арилгликозида *изо*-салирепозид. Объектом анализа является арилгликозид *изо*-салирепозид.

Таблица 2. Классификация функций, выполняемых объектом исследования

Наименование вещества	Выполняемая (потенциально) функция	Ранг функции		
		Главная	Основная	Вспомогательная
Арилгликозид <i>изо</i> -салирепозид	Биологическая активность	X		
	Средство для терапии артрита		X	
	Остановка кровотечений десен			X
	Косметическое средство			X

Для определения значимости выполняемых функций объектом необходимо построить матрицу смежности, это лежит в основе метода Блумбергома В.А. и Глущенко В.Ф.

Таблица 3. Матрица смежности

	Функция 1	Функция 2	Функция 3	Функция 4
Функция 1	=	>	>	>
Функция 2	<	=	>	>
Функция 3	<	<	=	>
Функция 4	<	<	<	=

Примечание: «=» – функции одинаковы по значимости, «<» и «>» обозначают более и менее значимые функции.

На втором этапе матрица смежности преобразовывается в матрицу количественных соотношений функций (табл.5). для этого зададимся следующими значениями: «=» – 1, «<» и «>» по 0,5.

Таблица 4. Матрица количественных соотношений функций

	Функция 1	Функция 2	Функция 3	Функция 4	Итого
Функция 1	1	1,5	1,5	1,5	5,5
Функция 2	0,5	1	1,5	1,5	4,5
Функция 3	0,5	0,5	1	1,5	3,5
Функция 4	0,5	0,5	0,5	1	2,5
					16

Определение значимости функции:

$$\text{Функция 1} = 5,5/16=0,34;$$

$$\text{Функция 2} = 4,5/16=0,28;$$

$$\text{Функция 3} = 3,5/16=0,22;$$

$$\text{Функция 4} = 2,5/16=0,16.$$

Таблица 5. Анализ стоимости функции

Наименование детали	Выполняемая функция	Норма расхода, кг	Трудоемкость детали, нормо-ч	Стоимость материала, руб	Заработная плата, руб	Себестоимость, руб
Арилгликозид <i>изо-</i> салирепозид	Биологическая активность	-	-	-	-	-
	Средство для терапии артрита	-	-	-	-	-
	Остановка кровотечений десен	-	-	-	-	-
	Косметическое средство	-	-	-	-	-

Информация, полученная в предыдущих пунктах, визуализируется в виде диаграммы.



Рисунок 23. Функционально-стоимостная диаграмма

4.1.3 Диаграмма Исикавы

Для выявления различных причинно-следственных связей был использован метод диаграмм Исикавы.

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

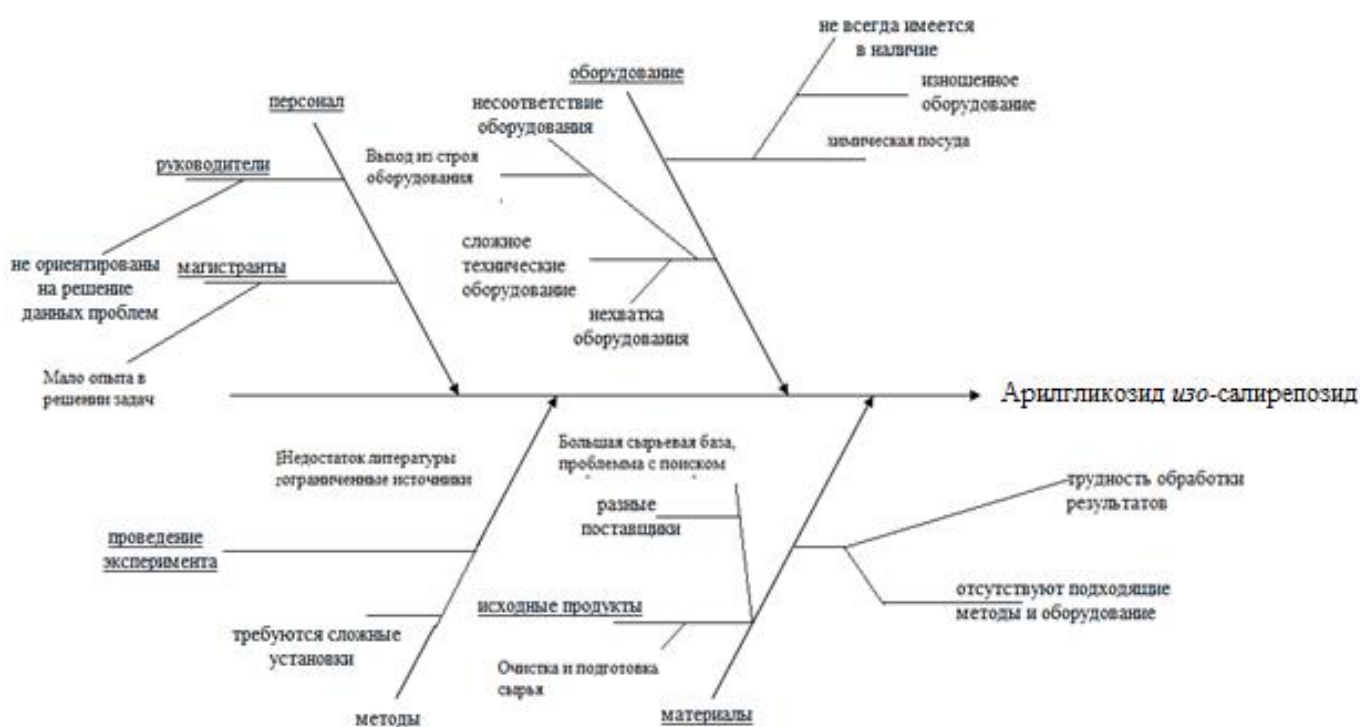


Рисунок 24. Причина–следственная диаграмма Исикавы

4.1.4 SWOT-анализ

Комплексный анализ для исследования внешней и внутренней среды научно-исследовательского проекта был проведён на основе SWOT-анализа.

Один из методов анализа заключается в описании сильных и слабых сторон проекта, в выявлении возможностей и угроз для реализации проекта,

которые проявились или могут проявиться в его внешней среде. Результаты первого этапа анализа представлены в таблице 7.

Таблица 6. Описание сильных и слабых сторон проекта, а так же его возможностей и угроз для реализации.

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Поэтапная разработка синтеза. С2. Получение продукта из простых и доступных субстратов С3. Собственная уникальная технология С4. Высокий выход продукта</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Отсутствие прототипа научной разработки Сл2. Сложность выделения полупродукта Сл3. Возможность нехватки полупродукта для конечного синтеза Сл4. Длительное время разработки синтеза.</p>
<p>Возможности: В1. Возможность фармацевтического изучения полученного арилгликозида. В2. Появление дополнительного спроса на новый продукт В3.Расширение диапазона товаров В4. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ</p>		

<p>Угрозы:</p> <p>У1. Отсутствие спроса на новые технологии производства</p> <p>У2. Развитая конкуренция технологий производства</p> <p>У3. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования</p>		
---	--	--

На основе таблицы 6 можно вывести окончательную матрицу SWOT-анализа. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. Матрица SWOT-анализа

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>С1. Поэтапная разработка синтеза.</p> <p>С2. Получение продукта из простых и доступных субстратов</p> <p>С3. Собственная уникальная технология</p> <p>С4. Высокий выход продукта</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1. Отсутствие прототипа научной разработки</p> <p>Сл2. Сложность выделения полупродукта</p> <p>Сл3. Возможность нехватки полупродукта для конечного синтеза</p> <p>Сл4. Длительное время разработки синтеза.</p>
--	--	---

<p>Возможности:</p> <p>В1. Возможность фармацевтического изучение полученного арилгликозида.</p> <p>В2. Появление дополнительного спроса на новый продукт</p> <p>В3.Расширение диапазона товаров</p> <p>В4. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ</p>	<p>Разработка схемы получения производных арилгликозидов и использование полученного продукта при изготовлении лекарственных препаратов</p>	<p>При тщательном изучении синтеза и получения конечного синтеза, будет получена возможность изучения фармакологического эффекта продукта. Для этого будет широко использована инфраструктура ТПУ.</p>
<p>Угрозы:</p> <p>У1. Отсутствие спроса на новые технологии производства</p> <p>У2. Развитая конкуренция технологий производства</p> <p>У3. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования</p>	<p>За счет уникальности и получения продукта из легкодоступных субстратов продукт сможет конкурировать на рынке и способен ослабить влияние перечисленных угроз.</p>	<p>При обнаружении полезных фармакологических свойств у продукта, возникнет спрос на данный продукт, а так же будут устранены некоторые недочеты в схеме синтеза и появится спрос на технологи производства.</p>

Из приведенной таблицы 7 можно сделать следующий вывод:

- новому продукту достаточно тяжело входить на рынок, но после проведения дополнительных исследований и разрешения на использовании его в фармацевтической промышленности, возможно расширение лекарственных препаратов, которые будут активно использоваться потребителями.

4.2 Инициация проекта

4.2.1 Цели и результат проекта

Информация по заинтересованным сторонам проекта представлена в таблице 8. Цели и результаты проекта представлены в таблице 9.

Таблица 8. Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Научный руководитель	Разработка наиболее прочных керамических пропантов с низкой насыпной плотностью
Магистрант	

Таблица 9. Цели и результат проекта

Цели проекта:	Разработка путей синтеза природного арилгликозида <i>изо</i> -салирепозид
Ожидаемые результаты проекта:	Нахождение наиболее простого, ресурсозатратного и воспроизводимого синтеза.
Критерии приемки результата проекта:	Получение синтетически изготовленного природного арилгликозида <i>изо</i> -салирепозид и проведение анализов, подтверждающих подлинность вещества.
Требования к результату:	Воспроизводимость, дешевизна.

4.2.2 Организационная структура проекта

В этом разделе необходимо рассмотреть рабочую группу данного проекта, роль каждого участника в данном проекте, а также функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в данном научно-исследовательском проекте.

Таблица 10. Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудозатраты, час.
1.	Степанова Е.В., Доцент ИШХБМТ	Руководитель проекта	Координирует деятельность участников проекта; постановка целей и задач; контроль сроков выполнения научных работ по проекту	76
2.	Дорошенко И.А., магистрант	Исполнитель проекта	Выполнение научного проекта	618

Трудозатраты были рассчитаны на основании следующих данных: проект выполняется 5 месяцев, руководитель проекта принимает участие 2 раза в неделю на протяжении 3 часов, исполнители работают в среднем 5 дней в неделю по 6 часов.

4.2.3 Ограничения и допущения проекта

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

Ограничения и факторы можно рассмотреть в таблице 11.

Таблица 11. Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/ допущения
Бюджет проекта	300 000 р
Источник финансирования НИ ТПУ	НИ ТПУ
Сроки проекта	20.09.2019 – 5.06.2020
Дата утверждения плана управления проектом	05.09.2019
Дата завершения проекта	7.06.2020
Прочие ограничения и допущения*	Время использования оборудования.

4.3 Планирование управления научно-техническим проектом

4.3.1 Определение трудоемкости выполнения работ

Трудовые затраты в большинстве случаев образуют основную часть стоимости разработки, поэтому важным моментом является определение трудоемкости работ каждого из участников научного исследования.

Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ожі}$ используется формула:

$$t_{ожі} = \frac{3t_{\min i} + 2t_{\max i}}{5},$$

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

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_p , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями:

$$T_{pi} = \frac{t_{ожі}}{Ч_i},$$

где T_{pi} – продолжительность одной работы, раб. дн.; $t_{ожі}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.–дн; $Ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел. Результаты представлены в таблице 4.

4.3.2 Разработка графика проведения научного исследования

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

Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные дни. Для этого необходимо воспользоваться следующей формулой:

$$T_{ki} = T_{pi} * k_{\text{кал}}, \quad (5)$$

где T_{ki} – продолжительность выполнения i -й работы в календарных днях; T_{pi} – продолжительность выполнения i -й работы в рабочих днях; $k_{\text{кал}}$ – коэффициент календарности. Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (6)$$

где $T_{\text{кал}}$ – количество календарных дней в году; $T_{\text{вых}}$ – количество выходных дней в году; $T_{\text{пр}}$ – количество праздничных дней в году. Рассчитанные значения в календарных днях по каждой работе T_{ki} необходимо округлить до целого числа. Результаты расчетов занесены в таблице 12.

Таблица 12. Временные показатели проведения научного исследования

№	Название работ	Трудоемкость работ			Исполнители	T_{pi} , раб.дн.	T_{ki} , кал.дн.
		t_{min} , чел- дн.	t_{max} , чел- дн.	$t_{\text{ож}}$, чел- дн.			
№	1	2	3	4	5	6	7
1	Составление технического задания	0,2	1	0,5	Р	0,1	1
		0,2	1	0,5	И	0,1	1
2	Выбор направления исследований	0,5	2	1	Р	0,5	1
		0,5	2	1	И	0,5	1
3	Подбор и изучение материалов	0,5	2	1	Р	0,5	4
		5	10	7	И	3,5	4
4	Патентный обзор	7	10	8,2	И	8,2	10

	литературы						
5	Календарное	1	2	1,4	Р	0,7	1
	планирование работ по теме	1	2	1,4	И	0,7	1
6	Проведение теоретических расчетов и обоснований	3	5	3,8	И	1,9	2
7	Проведение экспериментов	5	8	6,2	И	3,1	4
8	Сопоставление результатов с теоретическими исследованиями	0,5	2	1	Р	0,5	1
		3	5	3,8	И	1,9	2
9	Оценка эффективности результатов	0,9	1,5	0,6	Р	0,2	2
		5	6	5,4	И	2,7	3
10	Определение целесообразности проведения ВКР	0,5	2	1	Р	1	4
		5	7	5,8	И	2,9	4
11	Оценка эффективности производства	5	10	7	И	3,5	4
12	Разработка СО	7	10	8,2	И	4,1	5
13	Приготовление опытного образца	0,5	2	1	Р	1	2
		14	28	19,	И	9,8	12
14	Анализ опытного образца	1	2	1	Р	0,5	2
		5	7	5,8	И	2,9	4
15	Составление пояснительной записки	13	16	14,	И	14	17

Р – руководитель;

И – исполнитель;

Таблица 13. Календарный план-график проведения НИОКР по теме

№ Раб.	Вид работ	Исполните ли	T_{ki} , кал.дн	Продолжительность выполнения работ															
				Февр.		Март			Апр.			Май			Июнь				
				2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2			
1.	Составление технического задания	Руковод. Инженер	1	█															
2.	Выбор направления исследований	Руковод. Инженер	1	█															
3.	Подбор и изучение материалов	Руковод. Инженер	1 4	█															
4.	Патентный обзор литературы	Инженер	10		█	█	█												
5.	Календарное планирование работ по теме	Руковод. Инженер	1				█												
6.	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Инженер	2				█												
7.	Проведение экспериментов	Инженер	4				█	█											
8.	Сопоставление	Руковод.	1						█										

	результатов с теоретическим и исследованиям и	Инженер	2																
9.	Оценка эффективности результатов	Руковод. Инженер	1 3																
10.	Определение целесообразности проведения ВКР	Руковод. Инженер	1 4																
11.	Оценка эффективности производства	Инженер	4																
12.	Разработка СО	Инженер	5																
13.	Приготовление опытного образца	Руковод. Инженер	1 12																
14.	Анализ опытного образца	Руковод. Инженер	1 4																
15.	Составление пояснительной записки	Инженер	17																

Руководитель

Инженер

4.3.5 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

При планировании бюджета НТИ должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов расходов, связанных с его выполнением. В процессе формирования бюджета НТИ используется следующая группировка затрат по статьям:

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

4.3.6 Материальные затраты ТПУ

Для выполнения данной ВКР требуются материальные затраты на:

- приобретаемые со стороны сырье и материалы, необходимые для создания научно-технической продукции;
- покупные материалы, используемые в процессе создания научно-технической продукции для обеспечения нормального технологического процесса и для упаковки продукции или расходуемых на другие производственные и хозяйственные нужды;
- покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты, подвергающиеся в дальнейшем монтажу или дополнительной обработке;
- сырье и материалы, покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты, используемые в качестве объектов исследований (испытаний) и для эксплуатации, технического обслуживания и ремонта изделий – объектов испытаний (исследований).

Материальные затраты НТИ представлены в таблице 14.

Таблица 14. Материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество		Цена за ед., руб	Затраты на материалы, (З _м), руб.	
		Исп. 1	Исп.2		Исп. 1	Исп.2
1	2	3	4	5	6	7
Ацетон	л	2	2	130.84	261.68	261.68
Бром	кг	0.0144	0.0072	1894.43	27.28	13.64
Глюкоза	кг	0.008	0.004	284.84	2.28	1.14
Гидроксид натрия	кг	1.206138	0.6	203.07	244.93	121.84
Гидросульфит натрия	кг	0.019885	0.01	23.2	843.58	424.23
Серная кислота	кг	0.00123	0.00061	57.25	0.07	0.03
Уксусный ангидрид	л	0.039	0.016	60.00	2.34	0.96
Фосфор красный	кг	0.0028	0.0014	11900	33.32	16.66
Соляная кислота	кг	0.00412	0.00238	102.22	0.42	0.24
Хлороформ	л	1.078	0.1	9954.06	10730.48	995.41
Этиловый спирт	л	0.5	0.5	12777.57	6388.79	6388.79
Метанол	л	0.0106	0.0106	436.13	4.62	4.62
Сульфат натрия	кг	0.1	0.1	11006.89	1100.69	1100.69
Хлористый метилен	л	0.3	0.3	156.73 (kg)	62.38	62.38
Этилацетат	л	0.1	0.1	183.99	18.40	18.40
Гексан	л	0.5	0.5	421.13	210.57	210.57
Пиридин	л	0.076231	0.038	1061.70	80.93	40.34
Бензол	л	1	1	312.10	312.10	312.10
VF ₃ Et ₂ O	л	0.000381	0.000381	2367.72	0.90	0.90
Трифторуксусная к-та	л	0.030	0.030	25777.58	773.32	773.32
Триэтиламин	л	0.000089	0.000089	6377.57	0.57	0.57
Уротропин	кг	0.000875	0.000875	16449.91	14.39	14.39
Итого					21114.04	10762.90

4.3.7 Расчет затрат на оборудование для научно-экспериментальных работ

Для оборудования нужно рассчитать величину годовых амортизационных отчислений по следующей формуле:

$$A_{\text{год}} = \frac{C_{\text{п}} * Н}{T_{\text{пи}} * 100},$$

где $C_{\text{п}}$ – первоначальная стоимость, руб.;

$T_{\text{пи}}$ – время полезного использования, дн.

$Н$ – норма амортизации, %;

Результаты расчетов приведены в таблице 15.

Таблица 15. Затраты на оборудование

№ п/п	Наименование оборудования	Норма амортизации, %	Кол-во единиц оборудования	Количество рабочих дней	Цена ед. оборудования, руб.	Сумма амортизационных отчислений
1	Электрическая плита	-	1		26000.00	-
2	Сушильный шкаф	-	1		34000.00	-
3	Роторный испаритель	11	1	15	214320.00	1571.68
4	ВЭЖХ	11	1	10	711000.00	7821.00
5	ГХ/МС	11	1	25	2500000.00	11000.00
Итого						20392.00

4.3.8 Основная заработная плата исполнителей темы

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

дополнительную заработную плату. Также включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20 – 30 % от тарифа или оклада:

$$Z_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп} ,$$

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

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

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_p ,$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата одного работника; $Z_{дн}$ – среднедневная заработная плата работника, руб; T_p – продолжительность работ, выполняемых научно – техническим работником, раб. дни. (табл.17).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d} ,$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.; M – количество месяцев работы без отпуска в течение года; F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно – технического персонала, раб. дн.

В таблице 7 приведен баланс рабочего времени каждого работника НТИ.

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_{ок} \cdot k_p ,$$

где $Z_{ок}$ – заработная плата по окладу, руб.;

k_p – районный коэффициент, для Гомска равный 1,3.

Расчет основной заработной платы приведен в таблице 18. Общая заработная плата исполнителей работы представлена в таблице 19.

Таблица 16. Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней <ul style="list-style-type: none"> • выходные дни: • праздничные дни: 	66	118
Потери рабочего времени <ul style="list-style-type: none"> • отпуск: • невыходы по болезни: 	48	24
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	223

Таблица 17. Расчет основной заработной платы

Исполнители	$Z_{мс}$, руб.	k_p	Z_m , руб.	$Z_{дн}$, руб.	T_p , раб.дн.	$Z_{осн}$, руб.
Руководитель	27753	1.3	36078.90	1494.9	5	7474.5
Инженер	9489	1.3	12335.7	619.5	60	37170
Итого						44644.5

Таблица 18. Общая заработная плата исполнителей

Исполнитель	$Z_{осн}$, руб.	$Z_{доп}$, руб.	$Z_{зн}$, руб.
Руководитель	7474.5	1121.12	8595.62
Инженер	37170	5575.5	42745.5

4.3.9 Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают величину предусмотренных Трудовым кодексом РФ доплат за отклонение от нормальных условий труда, а также выплат, связанных с обеспечением гарантий и компенсаций (при исполнении государственных и общественных обязанностей, при совмещении работы с обучением, при предоставлении ежегодного оплачиваемого отпуска и т.д.).

Расчет дополнительной заработной платы ведется по формуле:

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

где $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимается равным 0,12).

4.3.10 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

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

Величина этих отчислений определяется по формуле:

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

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды.

На 2015 г. в соответствии с Федеральным законом от 24.07.2009 № 212-ФЗ (ред. от 31.12.2014) установлен размер страховых взносов равный 30.2%.

Отчисления во внебюджетные фонды представлены в таблице 19.

Таблица 19. Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб	Дополнительная заработная плата, руб
Руководитель проекта	7474.5	1121.12
Инженер	37170	5575.5
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,302	
Итого:	15505.01	

4.3.11 Накладные расходы

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

$$Z_{\text{накл}} = k_{\text{нр}} \cdot (\text{сумма статей } 1 \div 4) ,$$

где $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы (допустимо 16%).

4.3.12 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

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

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в таблице 20.

Таблица 20. Расчет бюджета затрат НИИ

Наименование статьи	Сумма, руб.	Примечание
1. Материальные затраты НИИ	21114.04	Табл. 16
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	80392.00	Табл. 17
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	44644.5	Табл. 18
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	6696.62	Табл. 19
5. Отчисления во внебюджетные фонды	15505.01	Табл. 20
6. Накладные расходы	41520.57	16% от суммы ст. 1-5
7. Бюджет затрат НИИ	209872.74	Сумма ст. 1-6

Как видно из таблицы 20 основные затраты НИИ приходятся на специальное оборудование для научных работ.

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

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

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

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

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).

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

Исп.1 – Синтез;

Исп.2 – Получение из природного сырья;

Таблица 21. Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Критерии \ Объект исследования	Весовой коэффициент параметра	Исп.1	Исп.2
1. Способствует росту производительности труда	0.25	5	4
2. Удобство в эксплуатации	0.15	4	4
3. Надежность	0.20	5	5

4. Воспроизводимость	0.25	4	4
5. Материалоемкость	0.15	5	4
Итого	1		

Расчет интегрального финансового показателя разработки:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.1}} = \frac{\Phi_{\text{р1}}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{209872.74}{229364.49} = 0,91; \quad I_{\text{финр}}^{\text{исп.2}} = \frac{\Phi_{\text{р2}}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{229364.49}{229364.49} = 1;$$

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности:

$$I_{\text{р1}} = (0,25 + 0,15 + 0,20) * 5 + (0,25 + 0,15) * 4 = 4.6$$

$$I_{\text{р2}} = (0,25 + 0,25 + 0,15 + 0,15) * 4 + 0,20 * 5 = 4.2$$

Расчет интегрального показателя эффективности:

$$I_{\text{исп1}} = \frac{4,6}{0,91} = 5.06; \quad I_{\text{исп2}} = \frac{4,2}{1} = 4.2$$

Расчет сравнительной эффективности вариантов исполнения:

$$\mathcal{E}_{\text{ср1}} = \frac{5.06}{5.06} = 1; \quad \mathcal{E}_{\text{ср2}} = \frac{4.2}{5.06} = 0.83;$$

Таблица 22. Сравнительная эффективность разработки

№п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0.91	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4.6	4.2
3	Интегральный показатель эффективности	5.06	4.2
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0.83

Вариант исполнения НИП напрямую связан подбором необходимого количества реагентов. Более точный расчет количества реагентов, установит более точную цену за их покупку.

Заключение по разделу

В результате работы над разделом "Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение" определена перспективность научно-исследовательского проекта, его коммерческий и инновационный потенциал, а также рассчитана себестоимость реализации данной научно-исследовательской работы. Прослеживается перспективность и целесообразность проведенного исследования. В данном разделе были проанализированы все стороны данной работы, с точки зрения экономической части.

Основным преимуществом проекта, которое необходимо развивать, является использование природного более дешёвого сырья, хорошие показатели свойств разрабатываемого синтеза.

Общий бюджет НИИ составил 209872.74 рублей, что не превышает ограничения в 300000 рублей.

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ81	Дорошенко Иван Алексеевич

Школа	ИШХБМТ	Отделение (НОЦ)	-
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

Тема ВКР:

Разработка путей синтетического получения изо-салирепозида

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

<p>1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения</p>	<p><i>Объектом исследования является нахождение пути синтеза природного гликозида – изо-салирепозида. Этот гликозид потенциально имеет биологическую активность, поэтому может применяться в качестве лекарственного средства. Рабочей зоной является ПНИЛ №312 НЦИК, представляющей собой сухое отапливаемое помещение с хорошей освещенностью и вентиляцией.</i></p>
---	--

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</p> <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 	<ul style="list-style-type: none"> – <i>ГОСТ Р ИСО 26000 «Руководство по социальной ответственности».</i> – <i>Трудовой кодекс Российской Федерации (с изменениями на 27 декабря 2018 года) Кодекс РФ от 30.12.2001 N 197-ФЗ.</i> – <i>ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация».</i> – <i>СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение.</i> – <i>ГОСТ 12.1.007–76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.</i> – <i>ГОСТ 12.1.038–82 ССБТ. Электробезопасность. Предельно допустимые уровни напряжений прикосновения и токов.</i> – <i>ГОСТ 12.2.003–91 ССБТ. Оборудование производственное. Общие</i>
--	--

	<p><i>требования безопасности.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>ГОСТ 12.1.005-88. ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны.</i> – <i>СП 60.13330.2012 Отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха</i> – <i>СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений.</i> – <i>ГОСТ 12.2.061-81 Общие требования безопасности к рабочим местам</i> – <i>123-ФЗ. Технический регламент о требованиях пожарной безопасности, 2013.</i> – <i>ГОСТ Р 22.0.01-94. Безопасность в ЧС. Основные положения. - М.: Стандартинформ, 2016.</i>
<p>2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p><i>2.1 Во время работы на сотрудника могут влиять такие вредные и опасные факторы как:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>большое количество токсичных веществ,</i> – <i>запыленность помещения,</i> – <i>шум,</i> – <i>получение травм во время работы с необходимыми приборами (травмы термические, электрические),</i> – <i>пожаровзрываопасность.</i> <p><i>2.2 Обоснование мероприятий по снижению воздействия:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>большое количество токсичных веществ.</i> <p><i>Меры безопасности – использование для работы специализированных вытяжных шкафов, использование защитных перчаток, очков, халатов;</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>запыленность помещения.</i> <p><i>Меры безопасности – использование приборов очистки и циркуляции воздуха;</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>шум.</i> <p><i>Использование шумоподавляющих наушников,</i></p>

	<p>беруш;</p> <ul style="list-style-type: none"> – термические (ожоги). Ср-ва защиты – перчатки, асбестовое одеяло; – электрические (поражения током). Ср-ва защиты – заземление, диэлектрический материал; – пожаровзрывоопасность. Ср-ва защиты - разработан план эвакуации из помещения, размещены огнетушители и ящики с песком, действует система оповещения о пожаре.
3. Экологическая безопасность:	<p>Экологическая безопасность состоит в :</p> <ul style="list-style-type: none"> –защите селитебной зоны; –анализе воздействия объекта на атмосферу; –анализе воздействия объекта на литосферу; –анализе воздействия объекта на гидросферу.
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	<p>Возможные ЧС в рамках данной ВКР:</p> <ul style="list-style-type: none"> – опасность поражения током человека; – опасность получения ожога, как химического, так и термического; – опасность возникновения пожара. <p>Наиболее типичной ЧС может являться получение ожога, как химического, так и термического.</p> <p>Действия необходимые для предотвращения данной ЧС:</p> <ul style="list-style-type: none"> – перед началом работы ознакомиться с правилами техники безопасности; – ознакомиться с правилами оказания первой помощи при получении ожога.

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

09.03.2020

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения общетехнических дисциплин	Горбенко Михаил Владимирович	К. Т. Н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Дорошенко Иван Алексеевич		

5. Социальная ответственность

5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

В соответствии с трудовым кодексом РФ³⁶ запрещается применение труда лиц, не достигших восемнадцати лет, на работах с вредными и (или) опасными условиями труда. Ограничивается применение труда женщин на тяжелых работах и работах с вредными и (или) опасными условиями труда.

В целях сохранения и повышения работоспособности, ускорения адаптации к действию неблагоприятных условий труда, профилактики заболеваний, работающих в контакте с химическими веществами, следует проводить витаминизацию. Так же работники химических лабораторий, проходят за счет средств работодателя обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры для определения пригодности этих работников для выполнения поручаемой работы и предупреждения профессиональных заболеваний.

В соответствии с техническим регламентом³⁷ каждому работнику с вредными и (или) опасными условиями труда выдается:

- специальная одежда, обувь и другие средства индивидуальной защиты.
- также смывающие и обезвреживающие средства, прошедшие обязательную сертификацию соответствия в установленном законодательством РФ о техническом регулировании порядке, в соответствии с установленными нормами.

Правильное расположение и компоновка рабочего места, обеспечение удобной позы и свободы трудовых движений и правильное использование оборудования обеспечивают высокую эффективность процесса и значительно снижают утомляемость.

Оптимальная поза человека в процессе трудовой деятельности обеспечивает высокую работоспособность и производительность труда. Неправильное расположение положение тела на рабочем месте приводит к

быстрому возникновению статической усталости, снижению качества и скорости выполняемой работы. Размерные характеристики и расположение рабочего места приведены в ГОСТ – 12.2.033-78³⁸.

Выполнение ВКР в основном происходит стоя и при постоянном передвижении. При этом нагрузка повышается на мышцы нижних конечностей и увеличиваются энергозатраты. Для перераспределения нагрузки равномерно, следует изменять положение позы, это приведет к улучшению условий кровообращения и ограничит монотонность работы.

5.2 Производственная безопасность

Производство включает множество процессов, в которых человек подвергается или может подвергаться воздействию опасностей разного рода. К этим опасностям относят все процессы, явления, объекты, которые способные причинять ущерб физическому и моральному состоянию человека. Они могут по-разному воздействовать на человека прямо или косвенно, а так же вызывать разные угрожающие для жизни последствия.

Интенсификация потенциальных опасных и вредных производственных факторов проводится по ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация»³⁹.

Таблица 23. Возможные опасные и вредные факторы

Факторы ГОСТ 12.0.003-2015	Этапы работ			Нормативные документы
	разработ ка	изготовле ние	эксплуата ция	
Отклонения показателей микроклимата	+	+	-	ГОСТ 12.0.003-2015
Недостаточная освещённость рабочей зоны	+	+	-	СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03.
Работа с движущимися машинами и механизмами		+	-	ГОСТ 12.2.061-81
Поражение электрическим током		+	-	ГОСТ 12.1.019-2017
Возникновение пожара		+	-	ГОСТ 12.1.010-76
Химические факторы		+	-	ГН 2.2.5.3532-18
Повышенная или пониженная температура поверхностей оборудования, материалов.		+	-	ГОСТ 12.4.011-89 ССБТ

5.2.1 Отклонения показателей микроклимата

Во время работы в лаборатории необходимо создать благоприятные условия микроклимата рабочего места. Длительное воздействие на человека неблагоприятных условий микроклимата может резко ухудшать его самочувствие, снижать производительность труда и приводить к заболеваниям, поэтому показатели микроклимата должны обеспечивать сохранение теплового баланса человека с окружающей средой и поддержание оптимального или допустимого теплового состояния организма.

Показателями, характеризующие микроклимат, являются: температура и относительная влажность воздуха, скорость движения воздуха, интенсивность теплового излучения, нормы которых приведены в таблице 24.

Таблица 24. Оптимальные и допустимые нормы микроклимата в лаборатории ⁴⁰

Период года	Категория работ	Температура, °С					Относительная влажность, %		Скорость движения, м/с	
		оптимальная	допустимая				оптимальная	допустимая, не более	оптимальная, не более	допустимая
			верхняя граница		нижняя граница					
			постоянная	непостоянная	постоянная	непостоянная				
Холодный	IIa	18-20	23	24	17	15	40-60	75	0,2	Не более 0,3
Теплый	IIa	21-23	27	29	18	17	40-60	65 (при 26°С)	0,3	0,2-0,4

Высокая температура способствует быстрой утомляемости работающего, и может привести к перегреву организма, вызвать нарушение терморегуляции, что может привести к ухудшению самочувствия, снижению внимания, тепловому удару, тем самым увеличивая нагрузку на сердце.

Низкая температура воздуха может вызвать местное или общее переохлаждение организма, стать причиной простудного заболевания.

Подвижность воздуха эффективно способствует теплоотдаче организма человека и положительно проявляется при высоких температурах и отрицательно при низких.

Недостаточная влажность воздуха в рабочем помещении может вызвать кашель, неприятное першение в горле, что может снизить работоспособность человека.

5.2.2 Недостаточная освещенность рабочей зоны

В химической лаборатории большее количество времени приходится работать в вытяжном шкафу, для исключения распространения летучих вредных реагентов по помещению. Недостаточная освещенность может возникнуть из-за малого количества окон, или их неудобном расположении, при котором в помещение попадает малое количество дневного света, так же данный фактор возникает по причине частых работ в вечернее время суток или же в зимний период, сопровождающийся ранним наступлением темноты. В совокупности эти факторы влияют на ухудшение зрения человека. Для нормализации освещения во время работы используется искусственный свет, создаваемый лампами накаливания во взрывозащищенном исполнении. Нормы освещения в химической лаборатории представлены в таблице 25.

Таблица 25. Нормируемые показатели освещения в лаборатории органической химии⁴¹

Естественное освещение		Совмещенное освещение		Искусственное освещение				
КЕО _{ен} , %		КЕО _{ен} , %		Освещенность, лк				
При верхнем или комбинированном освещении	При боковом освещении	При верхнем или комбинированном освещении	При боковом освещении	При комбинированном освещении		При общем освещении	Показатель дискомфорта, М, не более	Коэффициент пульсации освещенности, К _п , %, не более
				всего	от общего			
3,5	1,2	2,1	0,7	500	300	400	40	10

Освещение нормируется СНиП 23.05-95* «Естественное и искусственное освещение»⁴², по освещенности относится к IVa разряду (работа со средней точностью), наименьший размер объекта различения свыше 0,5-1,0 мм, величина нормируемой освещенности равна 300 лк общего освещения. Размеры помещения 18×15×6 м. Высота рабочей поверхности составляет 0,9 м. Коэффициент отражения стен $\rho_c = 30\%$, потолка $\rho_n = 50\%$ (Табл. 10¹¹). Коэффициент запаса (для помещения со средним выделением пыли, табл. 9¹¹) $k = 1,8$, коэффициент неравномерности $Z = 1,1$ (для люминесцентных ламп)⁴³.

Рассчитываем систему общего люминесцентного освещения.

Выбираем светильники типа ОД, $\lambda = 1,3$ (Табл. 7¹¹).

Площадь помещения составляет:

$$S = A \cdot B = 18 \cdot 15 = 270 \text{ м}^2 \quad (1)$$

Уровень от рабочей поверхности до потолка рассчитывается по формуле 2¹¹.

$$h = H - h_p = 6 - 0,9 = 5,1 \text{ м.} \quad (2)$$

где h_p – высота рабочей поверхности, м.

Расчетная длина между двумя рядами светильников рассчитывается по формуле 4¹¹. Соответствующее число рядов светильников (n) находится

как отношение ширины помещения к расчетной длине между светильниками¹¹. Выбранные лампы типа ЛБ, мощностью 40 Вт, со световым потоком 2800 лм (Табл. 1¹¹).

$$L = \lambda \cdot h = 1,3 \cdot 5,1 = 6,63 \text{ м.} \quad (3)$$

где λ – оптимальное соотношение световых потоков.

$$n = \frac{B}{L} = \frac{15}{6,63} = 2,26. \quad (4)$$

Принимаем число рядов равным 2. Индекс помещения¹¹ рассчитывается по формуле 5 и составляет:

$$i = \frac{S}{(A+B) \cdot n} = \frac{270}{(18+15) \cdot 2} = 4,09. \quad (5)$$

Коэффициент использования потока принять равным (Табл. 11¹¹):

$$\eta = 0,59 \quad (6)$$

Необходимое число необходимых ламп для освещения находится по формуле 7, которая выражается из уравнения светового потока светильников¹¹ (7а).

$$\Phi = \frac{E \cdot S \cdot k \cdot Z}{N \cdot \eta} \quad (7a)$$

$$N = \frac{E \cdot S \cdot Z \cdot k}{\Phi \cdot \eta} = \frac{300 \cdot 270 \cdot 1,1 \cdot 1,8}{5600 \cdot 0,59} = 48, \quad (7)$$

В светильнике две лампы, световой поток каждой равен 2800 лм, соответственно световой поток Φ светильника в два раза больше и составляет 5600 лм.

В помещении два ряда светильников типа ОД. В соответствии с расчетом, в ряду 12 светильников. При длине светильника 1,23 м, их общая длина составляет 14,76 м. Расстояние между светильниками в ряду равно 20 см.

Схема расположения светильников представлена на рисунке 25.

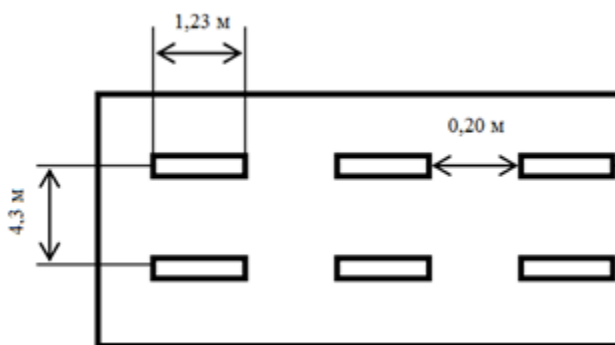


Рисунок 25. Схема расположения светильников

Способ размещения светильников в лаборатории – симметричный, это обеспечивает равномерное освещение оборудования и рабочих мест.

5.2.3 Работа с движущимися машинами и механизмами

Во время работы в лаборатории по синтезированию арил-гликозидов или промежуточных компонентов, участвующих в реакциях, необходимо использование выпарной установки, которая во время работы совершает вращательные движения.

Во время работы, необходимо держаться от вращающихся элементов на безопасном расстоянии, следить за соблюдением внешнего вида, предписанного правилами техники безопасности в научной лаборатории⁴⁴.

Перед работой необходимо проверять исправность оборудования на холостом ходу. Не должно присутствовать посторонних звуков. Требования безопасности во время работы по ГОСТ 12.2.061-81⁴⁵:

1. Необходимо быть внимательным, не отвлекаться на посторонние дела и разговоры;
2. Спецодежда должна быть полностью застегнута.
3. Ограждения и вывески

5.2.4 Поражение электрическим током

При выполнении ВКР использовались следующие электрические приборы: электрическая плитка, насос роторного испарителя и сушильный шкаф.

В лабораториях разрешается использовать электроприборы только заводского производства. Перед началом работы необходимо проверить исправность токопроводящих проводов. Приборы должны содержаться в чистоте. Изолирующими защитными средствами являются диэлектрические перчатки, инструмент с изолированными ручками, резиновые коврики. В местах, представляющих опасность поражения электрическим током, вывешены указатели напряжения. По окончании работы необходимо отключить электроустановки от силовой сети.

Поражение электрическим током при проведении ВКР может возникнуть при неосторожном обращении с соединительными проводами или при возникновении аварийной ситуации – замыкания токоведущих частей на корпус оборудования при отсутствии заземления и зануления. Это может произойти при работе с печью и электрическими лабораторными приборами.

Допустимые уровни напряжений прикосновения и токов приведены в таблице 26.

Таблица 26. Допустимые уровни напряжений прикосновения и токов⁴⁶

Род тока	U, В	I, мА	Продолжительность, мин
Переменный, 50 Гц	2	0,3	<10
Постоянный	8	1	<10

5.2.5 Возникновение пожара

Общие требования к пожарной безопасности нормируются ФЗ-123⁴⁷. Лаборатория для проведения ВКР относится к категории В¹³. При технологических процессах, проводимых во время исследований, применялись горючие вещества. При их взаимодействии с воздухом

возникла опасность образования горючей смеси, что влекло за собой возможность пожара. Так же причинами пожара могло быть нарушение правил эксплуатации электронагревательных приборов, короткое замыкание и нарушения правил обращения с легковоспламеняющимися веществами.

Для устранения и предотвращения возникновения пожаров в лаборатории предусмотрены организационные и технические меры обеспечения пожарной безопасности: обучение и инструктаж персонала, разработка плана эвакуации, наличие автоматических средств сигнализации и первичных средств пожаротушения: ящиков с песком и огнетушителей.

5.2.6 Химические факторы

При работе в химической лаборатории существует большая вероятность быть подверженным различным опасным химическим факторам. Это объясняется тем, что большое количество реагентов, растворителей находится в жидком состоянии, а так же чаще всего эти вещества летучи. При работе с такими веществами, их пары могут попасть в дыхательные пути, что окажет негативное воздействие на слизистую поверхность носа и может нанести вред органам дыхания, а так же может поразить слизистую оболочку глаза, что вызовет слезоточивость, покраснение и, при попадании в больших количествах, ожог. Так же при попадании на кожу веществ данного рода можно получить химический ожог. Для минимизации получения данного вида травм необходимо действовать по технике безопасности в аналитических лабораториях⁴⁸: открывать, наливать, разбавлять вещества такого типа необходимо в перчатках, халате, защитных очках и не вынимая сосуд с реагентом из рабочего пространства вытяжного шкафа. По характеру воздействия на организм вещества данного вида являются токсическими, раздражающими, сенсibiliзирующими, канцерогенными.

Что касается твердых химических веществ, то работа с таковыми менее опасна, так как нанести вред человеку они могут только при попадании на кожу в большом количестве, и при попадании в желудочно-кишечный тракт,

что может вызвать мутагенный и влияющий на репродуктивную функцию эффект.

Для минимизации получения вреда от веществ данного вида необходимо так же выполнять условия техники безопасности при работе в аналитической лаборатории⁴⁸: добавлять вещества, используя шпатель или иные подручные принадлежности. Перед работой одеть перчатки, халат. Работать в тяге, так как эти вещества тоже могут иметь токсичные испарения, способные нанести вред здоровью человека.

Ниже приведена характеристика вредных веществ, используемых в синтезе природных арилгликозидов.

Таблица 27. Характеристика вредных веществ, используемых в синтезе природных арилгликозидов⁴⁹

Название вещества (формула)	Физические свойства	ПДК, мг/м ³ (класс опасности)	Общий характер воздействия	Первая помощь
1	2	3	4	5
Ацетон (CH ₃) ₂ CO	Бесцветная прозрачная легколетучая жидкость; 711 мг/л. T _{кип} = 56 °C	200 (IV)	Наркотик, последовательно поражающий ЦНС, раздражает слизистые оболочки глаз, горла, носа.	При отравлении через дыхательные пути – свежий воздух, вдыхание нашатырного спирта.
Бром Br ₂	Тяжёлая едкая жидкость красно-бурого цвета с сильным неприятным запахом. T _{кип} = 58,8 °C	0,5 (II)	Раздражает слизистые оболочки, вызывает головокружение, носовые кровотечения, а при более высоких концентрациях – спазмы дыхательных путей, удушье.	При отравлении пострадавшего нужно немедленно вывести на свежий воздух, для восстановления дыхания можно на небольшое время пользоваться тампоном, смоченным нашатырным спиртом, на короткое время периодически поднося его к носу пострадавшего.

Серная кислота H_2SO_4	Маслянистая жидкость без цвета и запаха.	1 (II)	Поражают кожу, слизистые оболочки, дыхательные пути (вызывают химические ожоги).	При попадании в глаза или полость рта необходимо промыть большим количеством воды, затем раствором соды или марганцовки.
Соляная кислота HCl	Бесцветная «дымящая» на воздухе, едкая жидкость.	5 (III)	Раздражает слизистые оболочки, дыхательные пути, при попадании на кожу вызывает сильные химические ожоги.	Ингаляция 2% раствором двууглекислой соды. При ожоге пораженное место немедленно промывают водой, затем раствором двууглекислой соды и снова водой.
Уксусный ангидрид $(CH_3CO)_2O$	Бесцветная жидкость с резким запахом $T_{кип} = 139,6\text{ }^{\circ}C$	21 (IV)	Раздражает слизистые оболочки, длительное воздействие может привести к отеку легких.	При попадании уксусного ангидрида на кожу и слизистую оболочку глаз - обильное промывание водой.
Хлороформ $CHCl_3$	бесцветная летучая жидкость с эфирным запахом $T_{кип} = 61,2\text{ }^{\circ}C$	20 (IV)	Пагубно влияет на работу ЦС, оказывает токсическое действие на внутренние органы, особенно на печень.	При отравлении пострадавшего нужно немедленно вывести на свежий воздух, покой.
Этанол C_2H_5OH	Бесцветная жидкость, $T_{кип} = 78,37\text{ }^{\circ}C$	1000 (IV)	Наркотическое вещество, вызывает сначала возбуждение, затем паралич ЦНС.	При отравлении пероральном – промывание желудка, введение питьевой соды.
Метанол CH_4O	Бесцветная жидкость, $T_{кип} = 64,7\text{ }^{\circ}C$	15/5 (III)	Оказывает токсическое воздействие на организм, вызывает головную боль, общую слабость, озноб, тошноту, рвоту, может привести к слепоте и летальному исходу	При отравлении необходимо ввести 10% раствор этанола внутривенно или 30-40% раствор этанола перорально из расчёта 2 г раствора на 1 кг массы тела в сутки
Тионилхлорид Cl_2OS	бесцветная дымящаяся на воздухе жидкость с удушающим запахом, $T_{кип} = 76,11\text{ }^{\circ}C$	0,3 (II)	Раздражает слизистые оболочки, вызывает тяжёлые ожоги	При поражении кожи удалить загрязнённую одежду, при поражении глаз снять контактные линзы, если не

				тяжело. При поражении кожи, глаз или полости рта – промыть (прополоскать) большим количеством воды. При поражении органов дыхания немедленно вывести на свежий воздух, обеспечить пострадавшему покой и искусственное дыхание по показаниям. При поражении органов пищеварения не вызывать рвоту.
Дихлорметан CH_2Cl_2	бесцветная легколетучая жидкость с эфирным запахом, $T_{\text{кип}} = 40^\circ\text{C}$	100/50 (IV)	Наркотическое вещество, оказывает токсическое воздействие на внутренние органы, особенно на печень и жировую ткань, пагубно влияет на ЦНС	Вывести на свежий воздух, дать крепкий чай или кофе; внутрь – амидопирин, кофеин; промыть глаза чистой водой или 2% раствором натрия гидрокарбоната, щелочные полоскания.
Пиридин $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	бесцветная жидкость с резким неприятным запахом, $T_{\text{кип}} = 115,6^\circ\text{C}$	5 (II)	Оказывает токсическое воздействие на ЦНС и кожу	Обеспечить пострадавшему покой, доступ свежего воздуха и искусственное дыхание по показаниям. Удалить загрязнённую одежду (контактные линзы) и промыть поражённый участок большим количеством воды. Прополоскать рот, не вызывать рвоту.
Пиперидин $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$	Бесцветная жидкость с аммиачным запахом,	0,2 (II)	Токсичен при попадании на кожу и при вдыхании паров	Обеспечить доступ свежего воздуха, покой и искусственное

	$T_{\text{кип}} = 106^{\circ}\text{C}$			дыхание по показаниям, удалить загрязнённую одежду (контактные линзы) промыть поражённый участок большим количеством воды. Прополоскать рот, не вызывать рвоту.
Бензол C_6H_6	Бесцветная жидкость со специфичным сладковатым запахом $T_{\text{кип}} = 80,1^{\circ}\text{C}$	15/5 (II)	Оказывает наркотическое воздействие, при отравлении вызывает эйфорию, тошноту, головокружение, проникает через неповреждённую кожу. Острое отравление может привести к смерти либо длительным расстройствам здоровья. Являет канцерогеном	Обеспечить пострадавшему доступ свежего воздуха и покой. Удалить загрязнённую одежду (контактные линзы) промыть поражённый участок большим количеством воды. Прополоскать рот, не вызывать рвоту.
Гексан C_6H_{14}	Бесцветная жидкость со слабым запахом, $T_{\text{кип}} = 68^{\circ}\text{C}$	900/300 (IV)	Вещество раздражает глаза. Проглатывание жидкости может вызвать аспирацию в легких с риском возникновения химического воспаления легких. Вещество может оказывать действие на ЦНС.	Обеспечить пострадавшему доступ свежего воздуха и покой. Удалить загрязнённую одежду (контактные линзы) промыть поражённый участок большим количеством воды (кожу с мылом). Прополоскать рот.
Этилацетат $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$	Бесцветная жидкость с характерным эфирным запахом	200/50 (IV)	Пары этилацетата раздражают слизистые оболочки глаз и дыхательных путей, при действии на кожу вызывают дерматиты и экземы	Вдыхание паров аммиака, ингаляция кислорода, сердечные препараты. Промывание желудка и солевое слабительное
Щёлочи едкие (растворы в пересчёте на гидроксид натрия)	Бесцветная жидкость	0,5 (II)	При попадании на кожу, слизистые оболочки и в глаза образуются серьёзные химические ожоги. Попадание в глаза	При контакте со слизистыми поверхностями промыть поражённый участок струёй

			вызывает необратимые изменения зрительного нерва (атрофию) и, как следствие, потерю зрения	воды, при попадании на кожу – слабым раствором уксусной или борной кислоты. При попадании в глаза следует немедленно промыть их сначала слабым раствором борной кислоты, а затем водой.
Хинолин C_9H_7N	Бесцветная гигроскопичная жидкость с характерным запахом. Превращается в коричневую при воздействии света, $T_{кип} = 238^{\circ}C$	0,5/0,1 (II)	Пар раздражает глаза и кожу. Вещество может оказывать действие на печень и сетчатку глаз.	Обеспечить пострадавшему доступ свежего воздуха и покой. Сначала промыть пораженный участок большим количеством воды, затем удалить загрязненную одежду и снова промыть. Промыть глаза большим количеством воды, снять контактные линзы. Прополоскать рот

5.2.7 Повышенная или пониженная температура поверхностей оборудования, материалов

При работе в химической лаборатории используется большое количество разного рода оборудования, которое необходимо для нагревания, сушки, поддержания той или иной температуры реакции и т.п. В результате неосторожного обращения с таким оборудованием, можно нанести вред своему здоровью в виде получения ожога об нагретые поверхности установок, или же получение ожога от установок или веществ с очень низкой температурой (жидкий азот). Во избежание получения данных травм необходимо использовать средства защиты от повышенных или пониженных температур поверхностей оборудования, материалов, заготовок, такие как перчатки, асбестовое одеяло и прочие теплоизолирующие материалы⁵⁰.

5.3 Экологическая безопасность

Объект исследования данной ВКР в небольшом количестве содержится в природе, а именно в листьях и коре деревьев семейства *Ивовых* и *Осин*¹. Находясь в растениях, гликозиды не наносят ущерба, а даже наоборот – полезны. Из этого можно сделать вывод, что для биосферы данный гликозид безвреден, чего не скажешь о процессе его синтеза.

Особенностью экологического воздействия химических лабораторий является многообразие источников и видов выделяющихся вредных веществ.

Ряд загрязняющих веществ выбрасывается в атмосферный воздух или сбрасывается в природные водоемы в относительно небольших по массе количествах, но характеризующихся высокой токсичностью. Общие санитарно-эпидемиологические правила и нормативы приведены в СанПиН 2.1.7.1322-03⁵¹.

Основными загрязнителями атмосферного воздуха являются углеводороды, кислоты, щелочи, растворы солей, органическая и неорганическая пыль и т.п. Выбросы вредных веществ происходят при выполнении экспериментальной работы: при переливе, смешении, измерении объемов реактивов¹⁵. При фильтрации и перегонке. Для снижения загрязнения необходимо проводить работу в вытяжном шкафу при включенной вентиляции, обеспечивать герметичность тары и установки с помощью посуды с притертыми шлифами.

Химическое загрязнение воды происходит в результате удаления органических отходов в хозяйственно-бытовую канализацию при экстракции, отгонки под вакуумом и проведении хроматографических методов анализа. Организация отдельного сбора и хранения органических отходов, обезвреживание кислых и щелочных стоков производится согласно утвержденным инструкциям⁵². Регенерация растворителей позволяет максимально снизить выбросы в гидросферу.

При соблюдении правил работы в химической лаборатории, правил сбора, использования, обезвреживания и размещения опасных отходов, ВКР

«Синтез природных арилгликозидов» не окажет даже незначительного негативного воздействия на окружающую среду.

5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

5.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований

Объект исследования в рамках данной ВКР – природный арилгликозид изо-салерипозид, который, при синтезировании, представляет белые, мелкозернистые кристаллы, не является инициатором ЧС, так как не имеет взрывоопасных, опасных химических и прочих свойств, которые могли бы повлиять на возникновение ЧС.

5.4.2 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть при производстве объекта исследования на производстве

Согласно ГОСТ Р 22.0.01-94 – обстановка на определенной территории, сложившаяся в результате аварии, опасного природного явления, катастрофы, стихийного или иного бедствия, которые могут повлечь или повлекли за собой человеческие жертвы, ущерб здоровью людей или окружающей среде, значительные материальные потери и нарушение условий жизнедеятельности людей. Следуя данному определению можно предположить возникновение следующих ЧС на предприятии по синтезу природного арилгликозида изо-салерипозида⁵³:

- Чрезвычайные ситуации техногенного характера:
 - Взрывы и пожары
 - Аварии с выбросом химически опасных веществ
 - Аварии на коммунальных системах жизнеобеспечения
- Чрезвычайные ситуации природного характера:
 - Геофизические опасные явления
- Чрезвычайные ситуации экологического характера:
 - Чрезвычайные ситуации, вызванные изменением состояния суши, атмосферы, гидросферы, биосферы в результате деятельности человека.

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

Промышленное производство того или иного химического продукта сопровождается большим количеством химических реакций, которые очень часто протекают при больших температурах, давлениях, а так же иногда необходимо соблюдение определенных инертных сред(среда азота). В совокупности, подобные условия для производства, повышают риск возникновения разного рода ЧС(взрывы).

Так же на производстве, для проведения вышеперечисленных реакций, используется большое количество разного рода оборудования. Несоблюдение инструкций по эксплуатации аппарата может привести так же к опасным последствиям в виде возникновения ЧС(пожары).

Помимо условий техногенного характера, есть шанс возникновения ЧС в результате природных явлений(землетрясения, оползни и т.д.)

Для минимизации возможности возникновения ЧС¹⁹:

– Организации обязаны:

а) планировать и осуществлять необходимые меры в области защиты работников организаций и подведомственных объектов производственного и социального назначения от чрезвычайных ситуаций;

б) планировать и проводить мероприятия по повышению устойчивости функционирования организаций и обеспечению жизнедеятельности работников организаций в чрезвычайных ситуациях;

в) обеспечивать создание, подготовку и поддержание в готовности к применению сил и средств предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций, осуществлять подготовку работников организаций в области защиты от чрезвычайных ситуаций;

г) создавать и поддерживать в постоянной готовности локальные системы оповещения о чрезвычайных ситуациях;

Рабочие обязаны соблюдать технику безопасности в химических лабораториях, а именно:

1) В химической лаборатории необходимо работать в халате из хлопчатобумажной ткани. Верхнюю одежду следует оставлять в гардеробе или размещать в специально предназначенных для этого шкафах в лаборатории;

2) Рабочее место следует содержать в чистоте, не загромождая его предметами, не относящимися к данной работе. Реактивы, пролитые или рассыпанные на столе или на полу, необходимо тотчас убрать и нейтрализовать;

3) Нельзя работать одному в лаборатории, так как при несчастном случае некому будет оказать помощь пострадавшему и ликвидировать последствия аварии;

4) Недопустимо в лаборатории курить, принимать пищу, пить воду из химической посуды;

5) Приступая к работе, необходимо заранее изучить свойства используемых и синтезируемых веществ. Прежде чем начать эксперимент, нужно хорошо уяснить технику выполнения работы, а также схему прибора;

6) Работу необходимо проводить аккуратно, следя за тем, чтобы вещества не попадали на кожу лица и рук, так как многие из них действуют раздражающе на кожу и слизистые оболочки;

7) Категорически запрещается пробовать какие-либо вещества на вкус. Испытывать вещества на запах можно, осторожно направляя к себе его пары легким движением руки, а не наклоняясь к сосуду и не вдыхая их полной грудью;

8) На всех банках, склянках и другой посуде, где хранятся вещества, должны быть этикетки с указанием их названия;

9) При нагревании жидкостей и твердых веществ в пробирках и колбах необходимо следить за тем, чтобы отверстия сосудов были направлены в сторону от себя и других работающих. Нельзя заглядывать

сверху в открытые нагреваемые сосуды во избежание поражения при неожиданном выбросе горячей массы;

10) После окончания работы необходимо выключить воду, электроприборы, привести в порядок рабочее место.

В случае возникновения ЧС необходимо⁵⁴:

- ввести режим повышенной готовности или чрезвычайной ситуации для органов управления и сил единой государственной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций и принять решение об установлении уровня реагирования и о введении дополнительных мер по защите от чрезвычайной ситуации работников данной организации и иных граждан, находящихся на ее территории. В структуре НИ ТПУ существует штаб по делам гражданской ГО и ЧС, который является ведомственным органом управления по предупреждению и ликвидации ЧС и гражданской обороны, уполномоченным решать задачи по их предупреждению и ликвидации.

Заключение по разделу

В ходе выполнения раздела «Социальная ответственность» были установлены вредные и опасные факторы, которые могут возникнуть при разработке, изготовлении и эксплуатации арилгликозида *изо*-салирепозида. По мере анализа данных факторов были представлены пути решения по обеспечению нормальных условий жизнедеятельности рабочих, их защите от любых опасностей и вредных факторов, предотвращению чрезвычайных ситуаций техногенного характера и ликвидации их последствий.

При выполнении данной ВКР используются вещества, обеспечивающие минимальное воздействие на природу.

При соблюдении всех перечисленных мер, рабочее место будет соответствовать НТД.

Выводы

1. По результатам ретросинтетического анализа были разработаны две стратегии синтеза изо-салирепозиды. В качестве наиболее перспективной стратегией синтеза была выбрана схема, включающая, первоначальный синтез агликона, защиту свободных гидроксильных групп и дальнейшее гликозилирование агликона.

2. Впервые осуществлен синтез агликона изо-салирепозиды, дальнейшее гликозилирование которого позволит получить изо-салирепозид.

3. Впервые была проведена реакция прямого гликозилирования гидрохинона с получением монозамещенного гликозида.

Приложение А

Раздел 1.

Природные гликозиды. Салирепозид, изо-салирепозид.

Содержание в природе, применение на практике и методы синтеза. Литературный обзор.

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Дорошенко Иван Алексеевич		

Консультант школы отделения (НОЦ) _____:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата

Консультант – лингвист отделения (НОЦ) школы _____ ИШХБМТ _____:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОИЯ	Устюжанина Анна Константиновна	к.ф.н.		

1. Natural glycosides. Salireposide, *iso*-salireposide. Content in nature, practical application and synthesis methods. Salireposide. Being in nature, properties, analogues

1.1 Literature review

Often, plant extracts exhibiting a pharmacological effect are used in medicine. An example is the study of the medicinal composition leaves of digitalis. In folk medicine, digitalis was used as a means to improve heart function. When studying this plant, it turned out that the cardiotoxic effect on the work of the heart is exerted by the digitoxin glycoside present in the leaves of the plant (Fig. 1). In modern medicine, digitalis leaves are used as raw materials for the production of the natural digitoxin glycoside, which is subsequently used as the main component for the manufacture of tablets "Digitoxin" at 0.0001 g - a well-known anti-cancer drug.

To study the pharmacological action of medicinal plants, it is necessary to know which component, contained among a wide variety of substances, has the necessary pharmacological effect. In a detailed study, it turned out that using various methods, it is possible to isolate the necessary components. But, unfortunately, the content of such components in plant materials is often extremely small. Therefore, there was a need to reproduce the necessary substance synthetically.

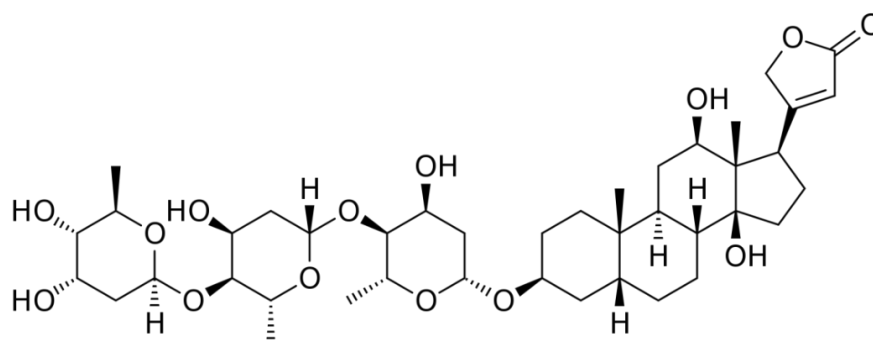


Figure 1. The chemical formula of digitoxin glycoside

In this work, we study methods for producing the natural aryl glycoside of *iso*-salireposide (Fig. 2), which was not previously obtained and has not been

investigated. It is known that isomers of the same substances can exhibit a similar pharmacological effect. Based on this, it can be concluded that the properties of the *iso*-salireposide aryl glycoside may exhibit a similar pharmacological effect of salireposide.

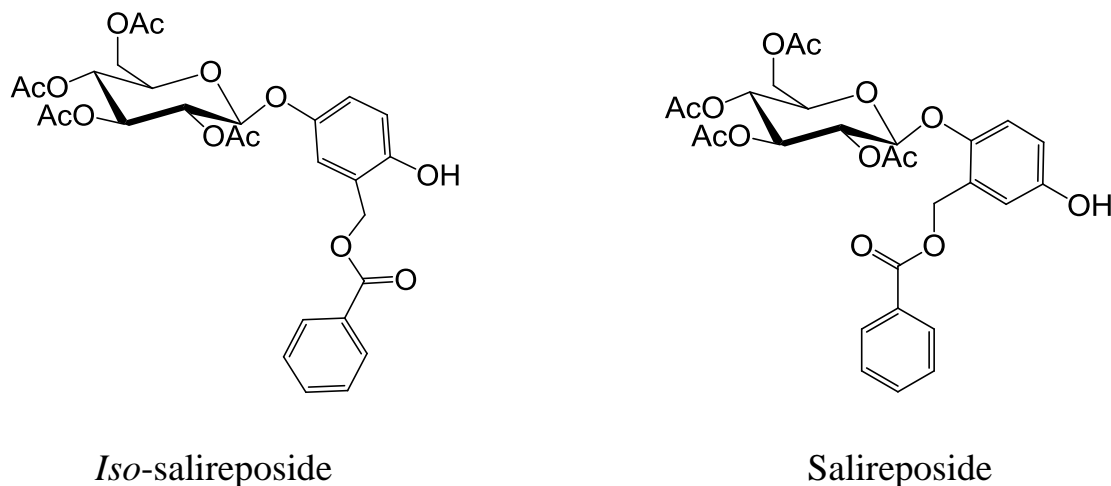


Figure 2. Structural formulas of natural glycosides

It is known that in ancient times in North and East India, the extract of roots and aspen bark was used as an antidote to snakebites, which makes this plant a potential raw material for research on glycoside content. When studying the extract of *Populus tremula* (Aspen vulgaris) on the content of phenol glycosides, it was found that several types of phenol glycosides were found in the extract, including salireposide (Fig. 3). To confirm the information obtained, methods of gas chromatography and mass spectrometry (Fig. 3), high-performance liquid chromatography (HPLC) (Fig. 4) were used. In both cases, a significant amount of salireposide was found in the extract, as well as a substance similar in chromatographic mobility, UV absorption, and mass spectrum. We have suggested that this compound is an isomer of salireposide.

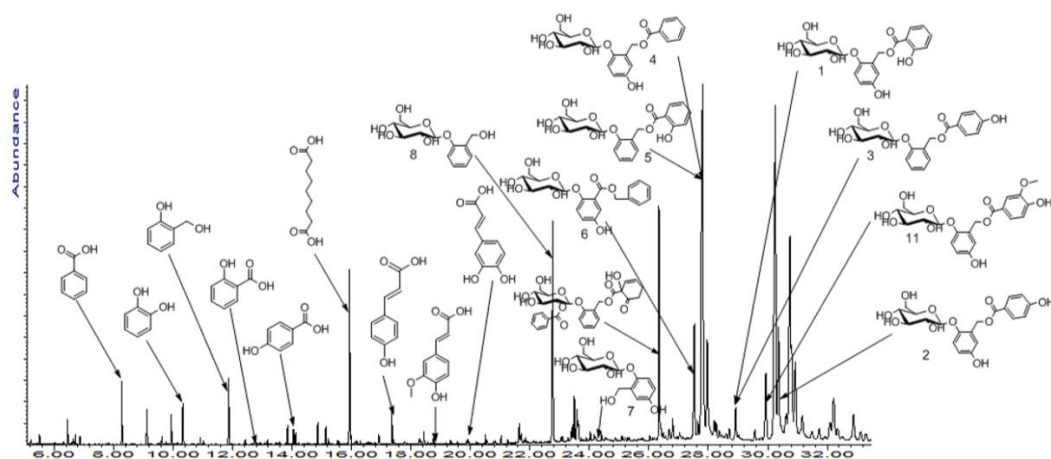


Figure 3. The result of a study of the chemical composition of *P. tremula* cortex by the (GC-MS) method ²

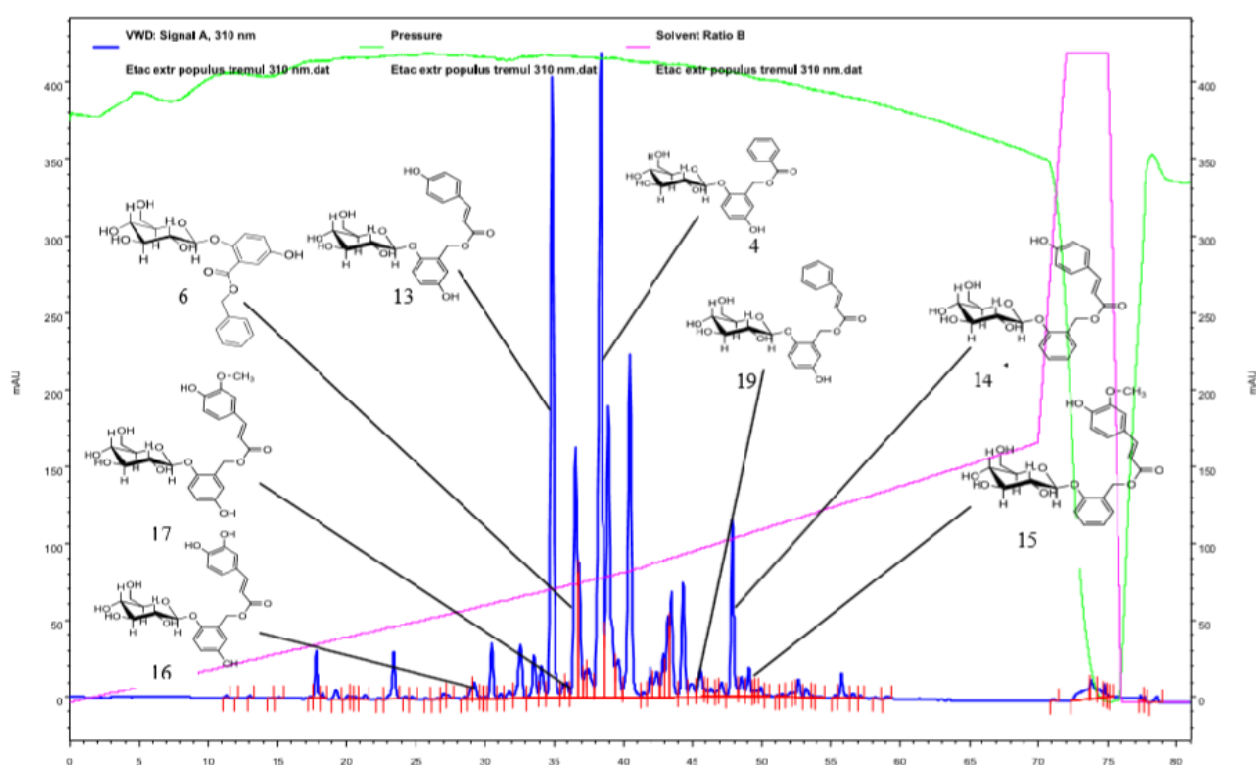


Figure 4. The result of the study of the chemical composition of *P. tremula* bark by HPLC (column Esclipse PlusC-18, 310 nm)

Also, to search for natural phenol glycosides, an extract of the plant *Symplocos racemosa* (Lodhra) was used. This name the plant received as a result of its properties. Lodhra - "making the body elastic." Earlier in North India, they used extracts of this plant for use in the form of ointments to stop gum bleeding, as an antidote to scorpion bites, and as an anti-aging agent. As a result, the presence of salireposide in this plant was confirmed.

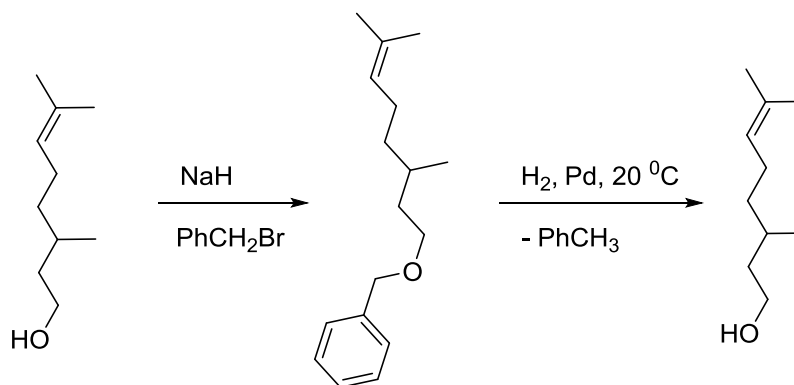
The properties of *S. racemosa* described above aroused scientific interest. The antidote property has led to the study of the cytotoxicity of this plant. Salireposide isolated from *S. racemosa* showed high inhibitory activity on enzymes of phosphodiesterase-1 from snake venom and phosphodiesterase-1 of human nucleotide pyrophosphatase. Both compounds were found to have no toxic effect up to a concentration of 500IM / mL, while more than 90% of the cells were viable after 3 hours of incubation. This property makes these compounds potential candidates for arthritis therapy.

1.2 Methods for the synthesis of natural glycosides

1.2.1 Methods of protecting hydroxyls

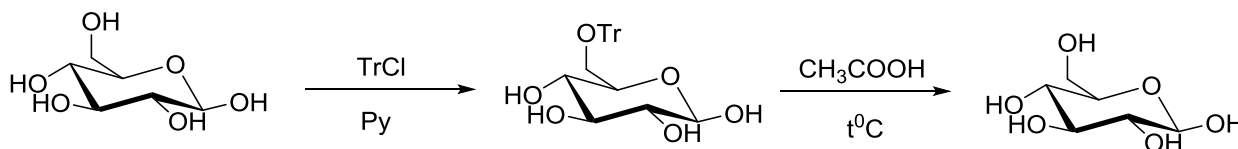
Ethers

Benzyl bromides or chlorides are used to protect the hydroxyl group. The reaction proceeds in the presence of inorganic bases. This protective group shows neither basic nor acidic properties and is rather inert to the action of organometallic compounds, various oxidizing agents and reducing agents, and is also stable in alkaline and slightly acidic environments. The protection is destroyed under the conditions of catalytic hydrogenolysis.



Scheme 1. An example of attachment and removal of a protective benzyl group

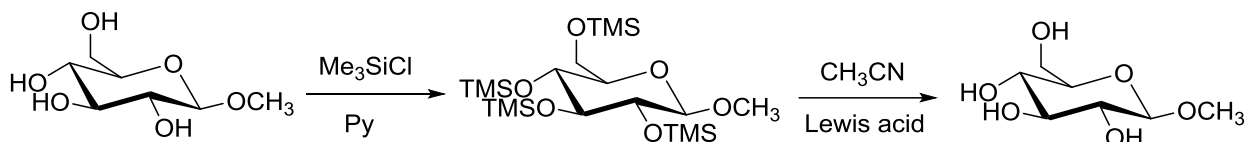
The triphenylmethyl (trityl) group is widely used to selectively protect the most accessible primary hydroxyl centers in polyalcohols. The addition of a trityl group occurs upon the interaction of triphenylmethyl chloride in the presence of organic bases. The triphenylmethyl group is stable in an alkaline medium and is removed by acid hydrolysis.



. Scheme 2. Attachment and removal of the protective trityl group

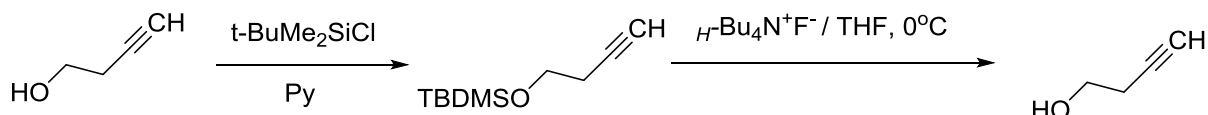
As silicon-containing ether groups, for example, trimethylsilyl (TMS), triisopropylsilyl (TIPS) and tert-butyldimethylsilyl (TBDMS) protecting groups are used.

Silylation using a TMS group is carried out in a pyridine medium. The removal of TMS protection is carried out using acetonitrile in the presence of a Lewis acid.



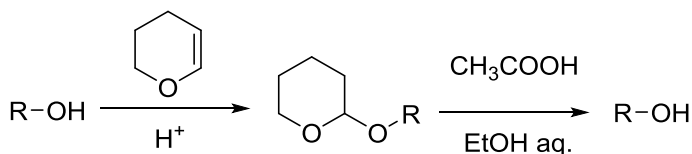
Scheme 3. Attaching and removing TMS protection

The tert-butyldimethylsilyl group is often used to protect the primary hydroxyl groups. When using the protective TBDMS group for silylation of tertiary alcohols, difficulties arise, since tertiary alcohols are relatively resistant to silylation with this bulky silylating reagent¹³. The same can be said of the TIPS group. As a rule, these protective groups are hydrolytically stable, and their removal is carried out under the action of fluoride ions in an organic solvent.



Scheme 4. Attachment and removal of TBDMS protection

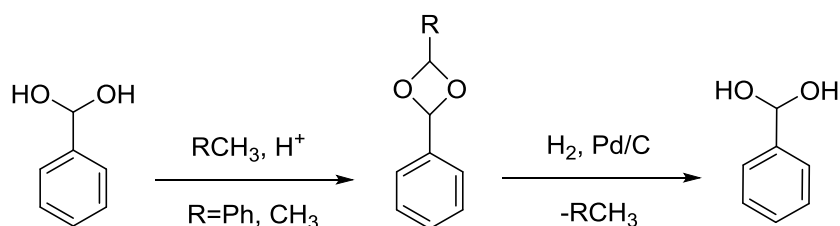
Another way to protect hydroxyl groups is the conversion of alcohols to tetrahydropyran ethers (THF). This type of protection creates acetals that are stable in alkaline environments. Protected molecules are resistant to alkylating agents, organometallic compounds and LiAlH_4 . Deprotection occurs with acetic acid in aqueous ethane.



Scheme 5. Attachment and removal of THF protection

Ethylidene and benzylidene acetals

These types of protective groups are used to protect two hydroxyl centers at once, which allow them to be used in the chemistry of sugars and glycosides. They are introduced by the action on the molecule of the corresponding acetals in the presence of acid catalysts. Removal occurs under the same conditions as when removing the THF protection — hydrogenolysis in an acidic medium or hydrolysis in an acidic medium.



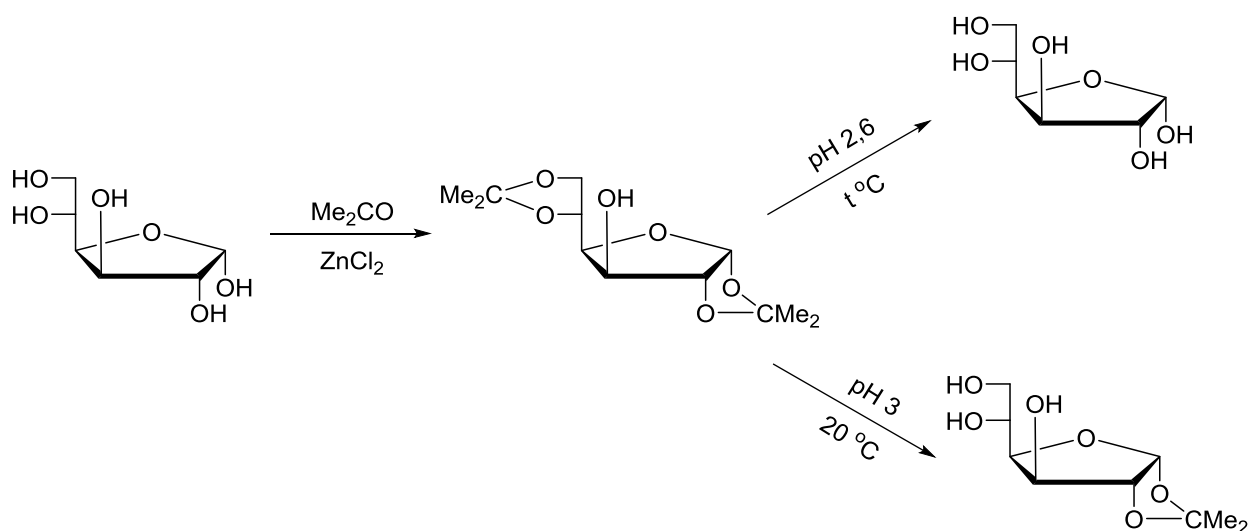
Scheme 6. Attachment and removal of acetals protection

Isopropylidene ketals

Isopropylidene protection, like ethylidene and benzylidene acetals, can protect two hydroxyl centers at once, however, it has several advantages:

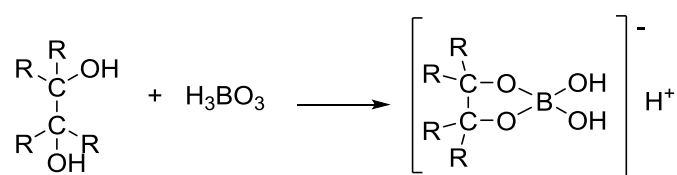
- Its introduction does not lead to the appearance in the protected molecule of a new chiral center and the formation of diastereomers;
- It is less labile compared to acetal groups and the conditions for its removal can vary widely, depending on the structure of the protected centers.

This feature of isopropylidene protection sometimes allows one to selectively remove one of several protective groups of this type present in the molecule¹⁹.



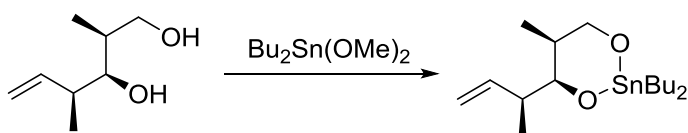
Scheme 7. Attachment and removal of isopropylidene protection

Also, derivatives of boric acid are used as a protective group of two hydroxyls at once. Two neighboring hydroxyls form bonds with a boron-containing compound, which contributes to the creation of a borate complex stable in a neutral environment.



Scheme 8. The mechanism of obtaining the borate complex

Also, alkyltin compounds can be used as protective groups of two neighboring hydroxyls at once.



Scheme 9. Protection of neighboring hydroxogroups by creating stannyl ethers

Alkoxytributyltin compounds are very sensitive to hydrolysis and easily give off alcohol and bis (tributyltin) oxide, and are often used for in situ introduction of other protective groups and are quickly removed from the

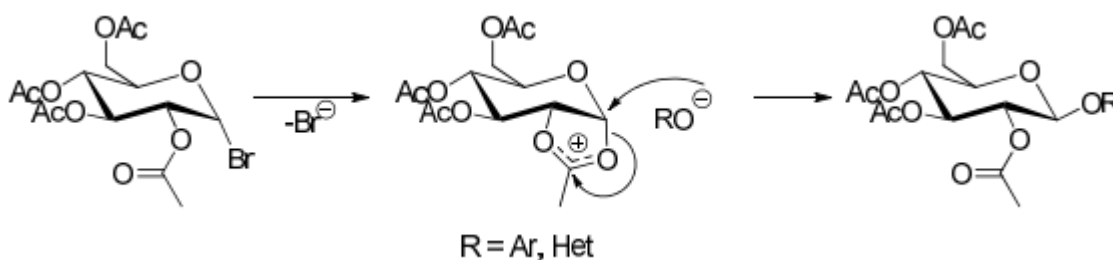
molecule. Dibutylstannylidene acetals, in contrast, are usually more stable; indeed, some of them may even recrystallize from methanol. An obvious drawback of organotin compounds is their high toxicity.

1.2.2 Glycosylation Reactions

Michael's method

Arthur Michael in 1879 carried out the glycosylation reaction, which he described in the article "On the synthesis of helicin and phenol glycoside.". The essence of the reaction was the dissolution of 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -O-glucopyranosyl chloride and sodium phenolate in ethyl alcohol. The result is O-acetylated phenylglucoside.

It is believed that this type of reaction proceeds with a predominance of the SN2 mechanism, with the complicity of the 2-O-acetyl group, as a result of reversing the configuration of the glycoside center²⁵.

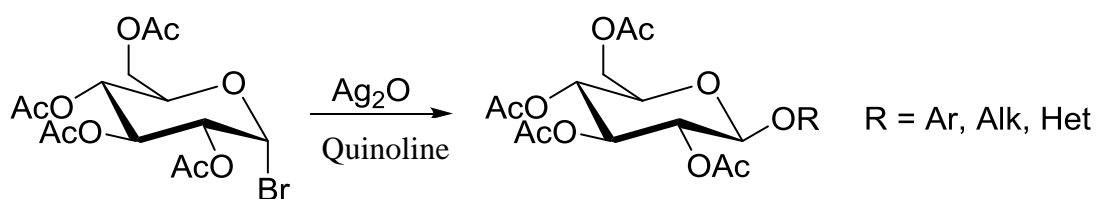


Scheme 10. The mechanism of the glycosylation reaction according to the Michael method

Upon receipt of phenolates in such reactions, it is necessary to obtain bromides that are sufficiently resistant to the organic solvents used for the reaction. But when using the Michael method for glycosylation, there is a possibility of the formation of a large number of impurities in the form of orthoesters, and there is also a partial removal of acetyl groups. Due to similar drawbacks of the considered method, its use for the synthesis of *iso*-salireposide may not be very effective.

Koenigs-Knorr method

According to this method, aryl glycosides and alkyl glycosides are synthesized, as well as glycosides having complex groups of interconnected monosaccharide residues - oligosaccharides. The reaction proceeds in quinoline, with the addition of salts of heavy metals, or in the presence of organic bases, as acid acceptors. The use of organic bases can reduce the reaction time and minimize the chances of adverse reactions.

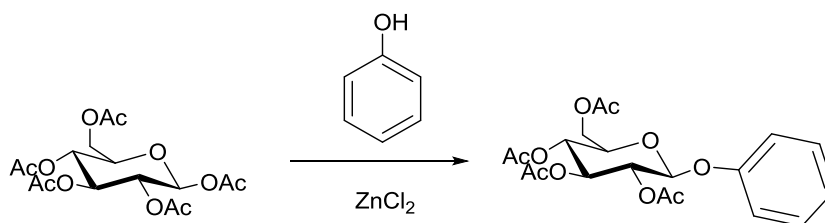


Scheme 11. The reaction according to the Koenigs-Knorr method (instead of bromine, there may be other halogens)

It has been observed that sugar acyl bromides react better than chlorides, and are therefore most preferred in such a reaction. As an acid acceptor, silver oxide is typically used.

Helferich's method

The essence of this method is the condensation of per-acetylated sugars with phenols. The reaction proceeds when heated and in the presence of a metal halide (e.g. ZnCl_2) used as a promoter.

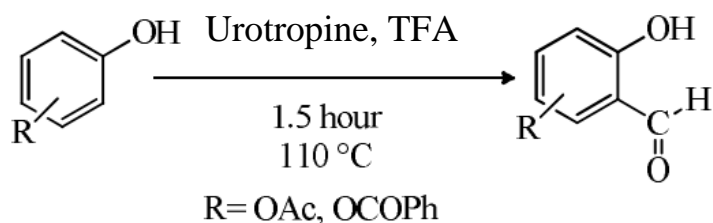


Scheme 12. The reaction according to the Helferich method

1.2.3 Formylation

According to the Duff method

The most optimal method of orthoformylation described in the literature is the Duff method. During the course of the reaction, hexamethylenetetramine (urotropin) condenses with phenols, subsequently forming an intermediate that comes into contact with trifluoroacetic acid (TFA) and as a result forms imines, which, upon hydrolysis, turn into arylaldehydes (Scheme 13). On the plus side, when carrying out the reaction according to the Duff method, there is no need to create difficult conditions for the reaction to proceed, and to obtain a high yield of aldehydes.



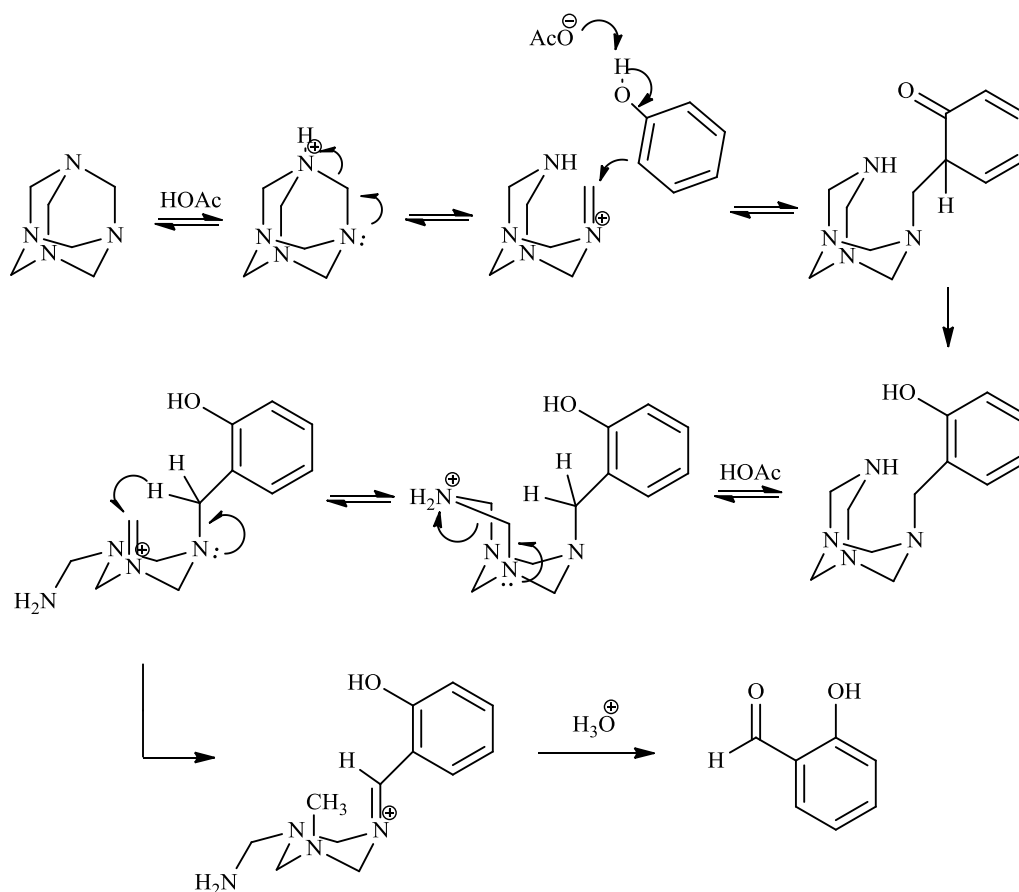
Scheme 13. O-Formylation by Duff Method

The Duff reaction proceeds according to the SE mechanism (electrophilic attachment).

This reaction is most suitable for use in the synthesis of *iso*-salireposide.

The mechanism of the Duff reaction consists in the initial formation of a highly reactive intermediate particle - the formaldimine cation $\text{CH}_2 = \text{NH}_2^+$ is formed during the acid decomposition of urotropine:

Formaldimine cation $\text{CH}_2 = \text{NH}_2^+$ acts as an electrophilic formative reagent, which is attached to the aromatic ring in the o-position and then, after modification with acid hydrolysis (with the catalyst as acetic or trifluoroacetic acid), it turns into a keto-aromatic compound.

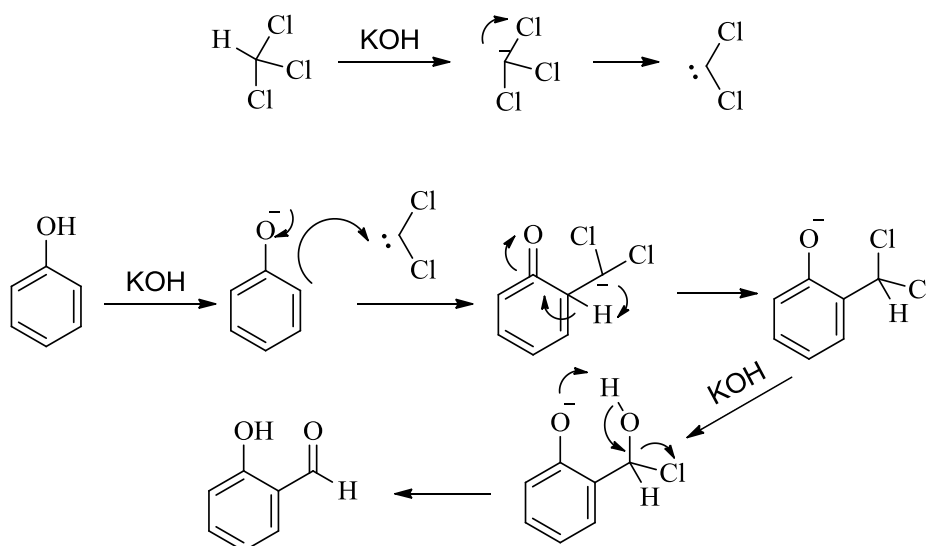


Scheme 14. The reaction mechanism according to the Duff method

The Rymer-Timan method

This method of ortho-formylation is based on the use of phenolates as starting materials. The reaction proceeds in the presence of alkali and chloroform, upon cooling to 0 ° C.

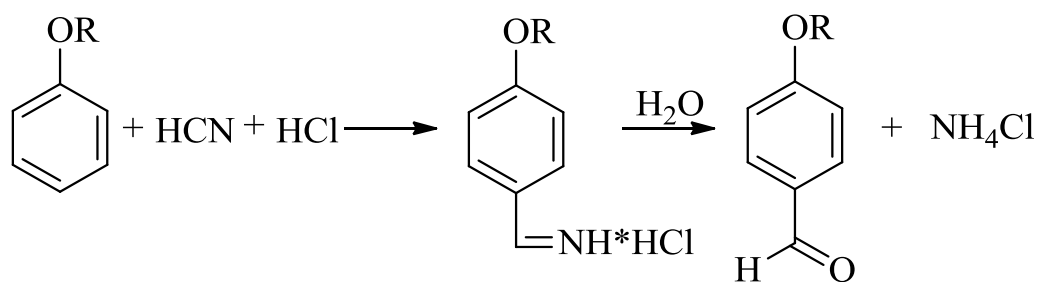
The Rymer-Timan method has an obvious limitation: it is not suitable for labile substrates in which ester groups are present, since they can hydrolyze very quickly under alkaline conditions.



Scheme 15. The reaction mechanism according to the method of Rymer-Timan

According to the Gatterman method

It is believed that the reaction proceeds due to the formation of unstable complexes of hydrogen cyanide, hydrogen chloride and catalyst. In such complexes, the electron density at the carbon atom of the cyano group is reduced, which allows the oxygen atom to be attached to form an aldehyde group.



Scheme 16. Reaction according to the method of Gatterman

The disadvantage of this method is that formylation goes to the para position, and it is not possible to achieve ortho-selectivity. Due to this drawback, it is also impossible to use such well-known formylation reactions as the Vilsmeier-Haack reaction and the Richet reaction.

Список литературы

- ¹ А.И. Левента, Л.Н. Минакина, О.П. Клёц., Сердечные гликозиды., Учебное пособие. – 2013. - 29 с.
- ² Степанова Елена Владимировна., Сложные эфиры фенолокислотфеногликозидов: Общие методы синтеза и нахождение в коре *Populustremula* (осины обыкновенной). – 2014. – 22 с.
- ³ Viqar Uddin Ahmad, Muhammad Athar Abbasi, Hidayat Hussain, Muhammad Nadeem Akhtar, Umar Farooq, Naheed Fatima, M.Iqbal Choudhary., Phenolic glycosides from *Symplocos racemosa*: natural inhibitors of phosphodiesterase I, *Phytochemistry*, 2003.– 63(2).– 217–20.
- ⁴ Ahmad, V. U., Abbasi, M. A., Hussain, H., Akhtar, M. N., Farooq, U., Fatima, N., & Choudhary, M. I. (2003). Phenolic glycosides from *Symplocos racemosa*: natural inhibitors of phosphodiesterase I. *Phytochemistry*, 63(2), 217-220.
- ⁵ Abbasi, M. A., Ahmad, V. U., Zubair, M., Fatima, N., Farooq, U., Hussain, S., ... & Choudhary, M. I. (2004). Phosphodiesterase and thymidine phosphorylase-inhibiting salirepin derivatives from *Symplocos racemosa*. *Planta medica*, 70(12), 1189-1194.
- ⁶ Choudhary M.I., Naheed F., Abbasi M.A., Jalil S., Glycosides, a new class of human recombinant nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase-1 inhibitors. *J. Bioorg. & Med. Chem.*, 2004.– 12(22).– 5793–5798.
- ⁷ García, J., Fernández, S., Ferrero, M., Sanghvi, Y. S., & Gotor, V. (2004). A mild, efficient and regioselective enzymatic procedure for 5'-O-benzoylation of 2'-deoxynucleosides. *Tetrahedron letters*, 45(8), 1709-1712.

⁸ Vatele, J. M. (2005). 2-(Prenyloxymethyl) benzoyl (POMB) as a new temporary protecting group for alcohols. *Tetrahedron letters*, 46(13), 2299-2301

⁹ Plante, O. J., Buchwald, S. L., & Seeberger, P. H. (2000). Halobenzyl ethers as protecting groups for organic synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 122(29), 7148-7149.

¹⁰ Kohli, V., Blöcker, H. +., & Köster, H. +. (1980). The triphenylmethyl (trityl) group and its uses in nucleotide chemistry. *Tetrahedron Letters*, 21(28), 2683-2686.

¹¹ Shareef, A., Angove, M. J., & Wells, J. D. (2006). Optimization of silylation using N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoroacetamide, N, O-bis-(trimethylsilyl)-trifluoroacetamide and N-(tert-butyldimethylsilyl)-N-methyltrifluoroacetamide for the determination of the estrogens estrone and 17 α -ethinylestradiol by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1108(1), 121-128.

¹² Cort, A. D. (1990). A Simple and Convenient Method for Cleavage of Silyl Esters. *Synthetic Communications*, 20(5), 757-760.

¹³ Khalafi-Nezhad, Ali, Reza Fareghi Alamdari, and Negar Zekri. "Efficient and selective protection of alcohols and phenols with triisopropylsilyl chloride/imidazole using microwave irradiation." *Tetrahedron* 56.38 (2000): 7503-7506.

¹⁴ Zhang, W., & Robins, M. J. (1992). Removal of silyl protecting groups from hydroxyl functions with ammonium fluoride in methanol. *Tetrahedron letters*, 33(9), 1177-1180.

¹⁵ Greene, T. W., & Greene, P. G. M. (1991). *Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis*.

¹⁶ Oskooie, H. A., Abaszadeh, M. R., Zamani, F. F., & Heravi, M. M. (1998). Bis [Trinitratocerium (IV)] Chromate [Ce (No3) 2 Cro4] and tris-[Trinitratocerium (IV)] Paraperiodate [(No3) 3Ce] 3 H2IO6. Two Mild and Efficient Catalysts for Tetrahydropyranlation of Alcohols. *Synthetic communications*, 28(12), 2281-2285.

¹⁷ Gala, D., Steinman, M., & Jaret, R. S. (1986). Tetrahydropyran as an efficient alcohol protecting group for the synthesis of penems: synthesis of Sch 34343. *The Journal of Organic Chemistry*, 51(23), 4488-4490.

¹⁸ Masaru Kojima, Yutaka Nakamura, Seiji Takeuchi. A practical fluorous benzylidene acetal protecting group for a quick synthesis of disaccharides // *Tetrahedron Letters*. Volume 48, Issue 25, 18 June 2007, Pages 4431-4436.

¹⁹ Liu, Y., Zeng, J., Sun, J., Cai, L., Zhao, Y., Fang, J., ... & Wan, Q. (2018). 1, 4-Dithiothreitol mediated cleavage of the acetal and ketal type of diol protecting groups. *Organic Chemistry Frontiers*, 5(16), 2427-2431.

²⁰ Mahalingam, S. M., & Aidhen, I. S. (2005). Efficient and rapid regioselective deprotection of isopropylidene ketals. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 60(9), 962-966.

²¹ Barker, S. A., & Bourne, E. J. (1952). Acetals and Ketals of the Tetrityls. Pentitols and Hexitols. In *Advances in carbohydrate chemistry* (Vol. 7, pp. 137-207). Academic Press.

²² Yorisato Hisanaga, Toshizumi Tanabe, Kiyoshi Yamauchi, et al. The methylation of ribonucleosides by trimethyl phosphate or dimethyl sulfate in the presence of boric acid.. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1981, Vol.54, No.5, p.1569.

²³ Francois Guibe, Allylic protecting groups and their use in a complex environment part I: Allylic protection of alcohols//Tetrahedron, Volume 53, Issue 40, 6 October 1997, Pages 13509-13556.

²⁴ Stevens, C. M.; Watanabe, R. J. Am. Chem. Soc. 1950, 72,725-727.

²⁵ Michael A. On the synthesis of helicin and phenolglucoside //Am. Chem. J. – 1879. – Т. 1. – С. 305-312.

²⁶ Аветян Д. Л., Степанова Е. В. Синтез природного ваниллолозида и его производных // Достижения и проблемы современной химии: тезисы докладов всероссийской молодежной конференции-школы с международным участием, Санкт-Петербург, 10-13 Ноября **2014**. - Санкт-Петербург: СПбГУ, 2014 - С. 103.

²⁷ Igarashi, K. The Koenigs-Knorr Reaction. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., **1977**, 34, 243–283.

²⁸ Д.В. Полтавец., Исследование реакционной способности дифенолов в реакциях формилирования. – 2013. – 4 с.

²⁹ Reimer, K., and Tiemann, F.: Ber 1876, 9, 824.

³⁰ Зильберман Е. Н. Реакции нитрилов с галоидоводородами и нуклеофильными реагентами //Успехи химии. – 1962. – Т. 31. – №. 11. – С. 1309-1347.

³¹ Vilsmeier A., Haack A. Über die Einwirkung von Halogenphosphor auf Alkyl-formanilide. Eine neue Methode zur Darstellung sekundärer und tertiärer p-Alkylamino-benzaldehyde Chemische Berichte. — 1927. — Bd. 60, Nr. 1. — S. 119-122.

³² Über α -Halogenäther, IV. Synthesen aromatischer Aldehyde mit Dichlormethyl-alkyläthern Alfred Rieche, Hans Gross and Eugen Höft Chemische Berichte Volume 93, Issue 1, pages 88-94, Januar 1960.

³³ Степанова Елена Владимировна., Сложные эфиры фенолокислотфеногликозидов: Общие методы синтеза и нахождение в коре *Populustremula* (осины обыкновенной). – 2014. – 22 с.

³⁴ Zengming S., P. Dornan, H. A. Khan, T. K. Woo, V. M. Dong. Mechanistic Insights into the Rhodium Catalyzed Intramolecular Ketone Hydroacylation. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131 (3), pp 1077–1091.

³⁵ Р. Сильверстейн, Ф. Вебстер, Д. Кимл., Спектрометрическая идентификация органических соединений., Учебники и учеб. пособ.д/высшей школы(ВУЗы)., Бином Лаборатория знаний., 2011, 557 с.

³⁶ "Трудовой кодекс Российской Федерации" от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 05.02.2018)

³⁷ Технический регламент о безопасности средств индивидуальной защиты [Электронный ресурс]. – 2009. – Режим доступа: http://www.gost.ru/wps/wcm/connect/6792db0046779a94aa07be8104aeacf2/Post_Prav_24.12.2009_1213.pdf?MOD=AJPERES

³⁸ ГОСТ-12.2.033-78. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования. Введ. 01.01.1979 г. – Государственный комитет стандартов Совета Министров СССР, 1978. – 7 с.

³⁹ ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация»

⁴⁰ СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений

⁴¹ СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278–03. Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещённому освещению жилых и общественных зданий.

⁴² СНиП 23-05-95* Естественное и искусственное освещение.

⁴³ Безопасность жизнедеятельности. Расчёт искусственного освещения. Методические указания к выполнению индивидуальных заданий для студентов дневного и заочного обучения всех направлений и специальностей ТПУ. – Томск: Изд. ТПУ, 2008. – 20 с.

⁴⁴ Захаров Л.Н. Техника безопасности в химических лабораториях. – Л.: Химия, 1991. – 336 с.

⁴⁵ ГОСТ 12.2.061-81 Общие требования безопасности к рабочим места.

⁴⁶ ГОСТ 12.1.038-82. Электробезопасность. Предельно допустимые уровни напряжений прикосновения и токов. Введ. 01.07.1983 г. – Министерство здравоохранения РФ, 1983– 5 с.

⁴⁷ 123-ФЗ. Технический регламент о требованиях пожарной безопасности, 2013. – 16 с.

⁴⁸ ПНД Ф 12.13.1-03 Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения).

⁴⁹ ГН 2.2.5.3532-18 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

⁵⁰ .ГОСТ 12.4.011-89 ССБТ. Средства защиты работающих. Общие требования и классификация.

⁵¹ СанПиН 2.1.7.1322-03 Гигиенические требования к размещению и обезвреживанию отходов производства и потребления.

⁵² ГОСТ 17.1.3.13-86 Охрана природы (ССОП). Гидросфера. Общие требования к охране поверхностных вод от загрязнения.

⁵³ ГОСТ Р 22.0.01-94. Безопасность в ЧС. Основные положения. - М.: Стандартиформ, 2016, - 8 с.

⁵⁴ ФЗРФ № 68-ФЗ от 21.12.1994 «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера».