

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

### БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
<b>Исследование реакций ацилпроизводных бетулина с арилидозокарбоксилатами</b>
УДК: 547.597:544.4

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д6Б	Кузнецова Алина Евгеньевна		

Руководитель ВКР

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

### КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

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

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Сечин А.А.	к.т.н.		

### ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

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

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

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

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

**ЗАДАНИЕ**  
**на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

Бакалаврской работы
---------------------

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

Студенту:

Группа	ФИО
2Д6Б	Кузнецовой Алине Евгеньевне

Тема работы:

Исследование реакций ацилпроизводных бетулина с арилиодозокарбоксилатами	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№ 62-47/с от 02.03.2020

Срок сдачи студентом выполненной работы:	11.06.20
------------------------------------------	----------

**ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:**

<b>Исходные данные к работе</b>	<p>Основной объект исследования: диацетат бетулина.</p> <p>Окислительный реагент: фенилиодозодиацетат.</p> <p>Объект изучения не несет непосредственной опасности для окружающей среды.</p>
---------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b>	1. Постановка цели и задач работы 2. Литературный обзор 3. Объект, реагент и метод исследования 4. Обсуждение результатов 5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение 6. Социальная ответственность 7. Заключение по работе
<b>Перечень графического материала</b>	Графическое представление полученных результатов.
<b>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</b>	
<b>Раздел</b>	<b>Консультант</b>
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Якимова Т.Б.
Социальная ответственность	Сечин А.А.

<b>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</b>	02.09.2019
-------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

**Задание выдал руководитель:**

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

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д6Б	Кузнецова Алина Евгеньевна		

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

Инженерная школа природных ресурсов

Направление подготовки: Химическая технология 18.03.01

Уровень образования: бакалавриат

Отделение химической инженерии

Период выполнения \_\_\_\_\_ (осенний / весенний семестр 2019 /2020 учебного года)

Форма представления работы:

Бакалаврская работа
---------------------

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

### КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	11.06.20
------------------------------------------	----------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
27.04.20	<i>Литературный обзор по теме</i>	25
20.05.20	<i>Методики эксперимента</i>	30
28.05.20	<i>Обсуждение результатов</i>	45

**СОСТАВИЛ:**

**Руководитель ВКР**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Е.А. Мамаева	К.Х.Н.		

**СОГЛАСОВАНО:**

**Руководитель ООП**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Михеева Е.В.	К.Х.Н.		

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

Студенту:

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>
2Д6Б	Кузнецовой Алине Евгеньевне

<b>Школа</b>	<b>ИШПР</b>	<b>Отделение школы (НОЦ)</b>	
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	Химическая технология

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

1. Стоимость ресурсов исследования: материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Стоимость выполняемых работ, материальных ресурсов, согласно применяемой техники и технологии, в соответствии с рыночными ценами. Оклады в соответствии с окладами сотрудников «НИ ТПУ»
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	- районный коэффициент- 1,3; - коэффициент доплат – 0,3; - накладные расходы – 16%; - норма амортизации – 10%.
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Отчисления во внебюджетные фонды – 30,2 %

**Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:**

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения исследования с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Проведение анализа конкурентных решений и SWOT-анализа проекта
2. Планирование и формирование бюджета проводимых исследований	Определение этапов работ; определение трудоемкости работ; разработка графика Ганта. Определение затрат на проектирование (смета затрат)
3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	Проведение сравнительной оценки экономической эффективности исследования

**Перечень графического материала):**

1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Матрица SWOT
3. Календарный план график проведения работ

<b>Дата выдачи задания для раздела по линейному графику</b>	02.09.2019
-------------------------------------------------------------	------------

**Задание выдал консультант:**

<b>Должность</b>	<b>ФИО</b>	<b>Ученая степень, звание</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
Доцент ОСГН	Якимова Т.Б.	К.Э.Н.		

**Задание принял к исполнению студент:**

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
2Д6Б	Кузнецова Алина Евгеньевна		

## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
2Д6Б	Кузнецовой Алине Евгеньевне

Школа	ИШПР	Отделение (НОЦ)	
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	Химическая технология

Тема ВКР:

Исследование реакций ацилпроизводных бетулина с арилидозокарбоксилатами	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<p>Объект исследования – диацетат бетулина. Приборы – электрические плиты, устройства для перемешивания. Методика: ацетилировали бетулин уксусным ангидридом с целью получения его ацилпроизводного; Полученный диацетат бетулина вводили в реакции с фенилидозодиацетатом при повышенной температуре. Рабочая зона – лаборатория ТПУ. Область применения объекта исследования и его производных – химикофармацевтическая промышленность</p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<p><b>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;</li> <li>– организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.</li> </ul>	<p>Правовые нормы трудового законодательства, регулирующие соблюдение безопасности при работе в производственных помещениях. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 31.12.2014). СН-НИИ-68 – указания по проектированию научно-исследовательских институтов и лабораторий</p>
<p><b>2. Производственная безопасность:</b></p> <p>2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов</p> <p>2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p>При выполнении работы в лаборатории существуют следующие вредные и опасные факторы: отклонения показателей микроклимата, повышенный уровень шума, недостаточная освещенность рабочей зоны, вероятность поражения электрическим током, повышенный уровень токсичных веществ в воздухе помещения и электромагнитное поле</p>
<p><b>3. Экологическая безопасность:</b></p>	<p>При выполнении работы применяются растворители, являющиеся токсичными летучими веществами. Их</p>

	пары попадают непосредственно в атмосферу. Влияние твердых и жидких отходов нивелируется проведением мероприятий по охране окружающей среды
<b>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</b>	Возможные ЧС: химические отравления или ожоги, возгорания. Наиболее вероятное ЧС: возгорание из-за короткого замыкания или неисправности проводки

<b>Дата выдачи задания для раздела по линейному графику</b>	02.09.2019
-------------------------------------------------------------	------------

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ООД	Сечин Андрей Александрович	к.т.н.		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д6Б	Кузнецова Алина Евгеньевна		

## ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ООП

Код результата	Результат обучения	Требования ФГОС ВПО, критериев и/или заинтересованных сторон
<i>Профессиональные компетенции</i>		
P1	Применять базовые и специальные, математические, естественнонаучные, социально-экономические и профессиональные знания в профессиональной деятельности	Требования ФГОС ВО (ОПК - 1, 2, 3) Критерий 5 АИОР (п.1.1), CDIO(п. 1.1, 4.1, 4.3, 4.8)
P2	Применять знания в области современных химических технологий для решения производственных задач	Требования ФГОС ВО (ПК-1, 4,18), Критерий 5 АИОР (пп.1.1,1.2), CDIO (п. 1.1, 3.2, 4.2, 4.3, 4.5, 4.6)
P3	Ставить и решать задачи производственного анализа, связанные с созданием и переработкой материалов с использованием моделирования объектов и процессов химической технологии	Требования ФГОС ВО (ПК-1, 2, 4, 16 ОПК-2,3), Критерий 5 АИОР (пп.1.2), CDIO (1.2, 2.1, 4.5)
P4	Разрабатывать <i>новые</i> технологические процессы, проектировать и использовать новое оборудование химической технологии, <i>проектировать объекты химической технологии в контексте предприятия , общества и окружающей среды</i>	Требования ФГОС ВО (ПК-4, 5, 11), Критерий 5 АИОР (п.1.3), CDIO (п.1.3, 4.4, 4.7)
P5	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в области современных химических технологий	Требования ФГОС ВО (ПК-10, 16), Критерий 5 АИОР (п.1.4), CDIO (п. 2.2)
P6	Внедрять, эксплуатировать и обслуживать современное высокотехнологичное оборудование, обеспечивать его высокую эффективность, <i>выводить на рынок новые материалы</i> , соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химико-технологическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды.	Требования ФГОС ВО (ПК-6,10,12,13,14,15, ОПК-6), Критерий 5 АИОР (п.1.5) CDIO (п. 4.1, 4.7, 4.8, 3.1, 4.6)
<i>Общекультурные компетенции</i>		
P7	Демонстрировать знания социальных, этических и культурных аспектов профессиональной деятельности.	Требования ФГОС ВО (ОК-1,2,3,4,6,7), Критерий 5 АИОР (пп.2.4,2.5), CDIO (п. 2.5)
P8	Самостоятельно учиться и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности.	Требования ФГОС ВО (ОК-7), Критерий 5 АИОР (2.6), CDIO (п. 2.4)
P9	<i>Активно</i> владеть <i>иностранным языком</i> на уровне, позволяющем разрабатывать документацию, презентовать результаты профессиональной деятельности.	Требования ФГОС ВО (ОК-5, ПК-20) , Критерий 5 АИОР (п.2.2), CDIO (п. 3.2, 3.3)
P10	Эффективно работать индивидуально и в коллективе, <i>демонстрировать лидерство в инженерной деятельности и инженерном предпринимательстве</i> , ответственность за результаты работы и готовность следовать корпоративной культуре организации.	Требования ФГОС ВО (ОК-6, 7, ПК-14) , Критерий 5 АИОР (пп.1.6, 2.3) CDIO (п. 4.7, 4.8, 3.1)



## Реферат

Выпускная квалификационная работа состоит из 107 листов, 29 схем, 22 таблиц, 5 рисунков, 60 источников литературы и 9 приложений.

**Ключевые слова:** тритерпеноиды, бетулин, диацетат бетулина, ацилпроизводные бетулина, окисление, арилиодозокарбоксилаты, фенилиодозодиацетат.

**Основными объектами исследования** являются 3 $\beta$ ,28-дигидрокси-20(29)-лупен (бетулин), 3 $\beta$ ,28-диацетоксилуп-20(29)-ен (диацетат бетулина).

**Основные реагенты:** фенилдиацетокси- $\lambda^3$ -йодан (фенилиодозодиацетат).

**Цель работы:** исследование химических трансформаций ацилпроизводных бетулина под действием арилиодозокарбоксилатов – соединений поливалентного йода.

В процессе бакалаврской работы осуществлялось окислительное превращение ацилпроизводного бетулина – диацетата бетулина – под действием фенилиодозодиацетата в условиях сплавления.

В результате окислительного превращения диацетата бетулина под действием фенилиодозодиацетата в условиях сплавления была получена смесь 30-гидрокси- и 30-ацетокси- 3 $\beta$ ,28-ди-О-ацетилбетулинов, являющихся потенциальными носителями фармакологических свойств. Структуры синтезированных 30-производных диацетата бетулина были подтверждены с привлечением современных физико-химических методов анализа.

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

Выпускная бакалаврская работа была выполнена в лаборатории Отделения химической инженерии ИШПР ТПУ студентом группы 2Д6Б А.Е. Кузнецовой под научным руководством к.х.н., доцента ОХИ ИШПР ТПУ Е.А. Мамаевой.

## **Определения, обозначения, нормативные ссылки, сокращения**

БАВ – биологически активные вещества

ПТ – пентациклические тритерпеноиды

АИК – арилиодозокарбоксилаты

ДАБ – диацетат бетулина

Ас – ацетильная группа

ДМДО – диметилдиоксиран

ДМСО – диметилсульфоксид

PDC – пиридиный дихромат

PCC – пиридиный хлорхромат

Et – этильная группа

SHO – пространственно затрудненный окислитель

DMN-AZADO – 1,5-диметил-9-азанорадамантан-N-оксил

ФИА – фенилиодозодиацетат

TMCA, TMS-N3 – триметилсилилазид

SDS – лаурилсульфат натрия, додецилсульфат натрия

DMP – периодинан Десса-Мартина

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

ФХМА – физико-химические методы исследования

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ПМР – протонный магнитный резонанс

## Оглавление

Введение.....	15
1 Превращения бетулина и его ацилпроизводных, а также некоторых алкенов и спиртов под действием окислительных реагентов (Литературный обзор) .	18
1.1 Окислительные превращения бетулина и его ацилпроизводных .....	21
1.1.1 Модификация изопропенильного фрагмента .....	22
1.1.2 Модификация гидроксильных групп .....	25
1.2 Модификация лупановых производных под действием соединений поливалентного иода.....	29
1.3 Модификация алкенов под действием соединений поливалентного иода .....	31
1.4 Модификация спиртов под действием соединений поливалентного йода .....	34
2 Экспериментальная часть.....	36
2.1 Приборы .....	36
2.2 Приготовление исходных субстратов и реагентов .....	37
2.2.1 Экстракция бетулина из коры березы и его очистка.....	38
2.2.2 Синтез диацетата бетулина и его очистка .....	39
2.2.3 Синтез фенилиодозодиацетата .....	40
2.3 Исследование химической трансформации диацетата бетулина под действием фенилиодозодиацетата.....	41
2.3.1 Синтез 30-гидрокси- и 30-ацетоксидиацетатов бетулина.....	41
3 Обсуждение результатов .....	43
3.1 Исследование реакции диацетата бетулина с ФИА .....	45
3.2 Прогноз биологической активности 30-гидрокси- и 30-ацетокси- 3 $\beta$ ,28-ди-О-ацетилбетулинов.....	48

4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение...	51
4.1 Общая характеристика НИР.....	51
4.2 Анализ конкурентных технических решений с точки зрения ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	52
4.3 SWOT – анализ .....	54
4.4 Определение возможных альтернатив при проведении исследований.	58
4.5 Планирование научно-исследовательской работы.....	58
4.5.1 Структура работ в рамках научного исследования .....	58
4.5.2 Определение трудоемкости выполнения работ .....	59
4.5.3 Разработка графика проведения научного исследования .....	60
4.6 Бюджет научно – технического исследования.....	66
4.6.1 Расчёт материальных затрат .....	66
4.6.2 Расчёт затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ .....	68
4.6.3 Основная заработная плата исполнителей темы .....	69
4.6.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы .....	71
4.6.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления).....	72
4.6.6 Накладные расходы .....	72
4.6.7 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта .....	73
4.7 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования .....	74
5 Социальная ответственность .....	77
5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности .....	78
5.1.1 Специальные правовые нормы трудового законодательства.....	78

5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя .....	79
5.2 Профессиональная социальная безопасность .....	79
5.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования .....	79
5.2.2 Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований .....	80
5.2.3 Обоснование мероприятий по защите исследователя от действия опасных и вредных факторов.....	81
5.3 Экологическая безопасность.....	85
5.3.1 Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду .....	85
5.3.2 Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду ...	85
5.3.3 Обоснование мероприятий по защите окружающей среды .....	86
5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	87
5.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований .....	87
5.4.2 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований.....	87
5.4.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС .....	88
Заключение .....	90
Список использованных источников .....	91
Приложение А. ИК-спектр луп-20(29)-ен-3β,28-диола (бетулина) 1 .....	99
Приложение Б. Масс-спектр луп-20(29)-ен-3β,28-диола (бетулина) 1.....	100
Приложение В. ПМР-спектр луп-20(29)-ен-3β,28-диола (бетулина) 1 .....	101

Приложение Г. ИК-спектр 3 $\beta$ ,28-диацетокси-20(29)-лупена (диацетата бетулина) 5 .....	102
Приложение Д. Масс-спектр 3 $\beta$ ,28-диацетокси-20(29)-лупена (диацетата бетулина) 5 .....	103
Приложение Е. ПМР-спектр 3 $\beta$ ,28-диацетокси-20(29)-лупена (диацетата бетулина) 5 .....	104
Приложение Ж. ИК-спектр фенилдиацетокси- $\lambda^3$ -иодана (фенилиодозодиацетата) 20 .....	105
Приложение И. ПМР-спектр 30-гидрокси-3 $\beta$ ,28-диацетокси-20(29)-лупена 8 и 3 $\beta$ ,28,30-триацетокси-20(29)-лупена 39 .....	106
Приложение К. $^{13}\text{C}$ -спектр 30-гидрокси-3 $\beta$ ,28-диацетокси-20(29)-лупена 8 и 3 $\beta$ ,28,30-триацетокси-20(29)-лупена 39 .....	107

## **Введение**

**Общая характеристика бакалаврской работы.** Данная работа посвящена исследованию химических трансформаций ацилпроизводных бетулина под действием арилиодозокарбоксилатов. В ходе работы проводилось окислительное химическое превращение диацетата бетулина – ацилпроизводного бетулина – под действием фенилиодозодиацетата в условиях сплавления.

**Актуальность темы бакалаврской работы.** В последние годы интенсивно исследуются свойства и химические превращения нативных биологически активных веществ. Увеличение числа исследований, посвященных различным синтетическим трансформациям природных соединений, обусловлено разнообразием объектов изучения и их доступностью.

Актуальность нашей работы определяется наличием у вышеупомянутых веществ широкого спектра физиологической активности. Немаловажное значение имеет и то, что сырьё, используемое для их получения, характеризуется относительно низкой стоимостью, естественной возобновляемостью и приспособленностью к условиям окружающей среды.

Бетулин является наиболее распространенным представителем пентациклических тритерпеноидов лупанового ряда. Он обладает различными ценными фармакологическими свойствами. Однако отечественные и зарубежные ученые доказали, что производные бетулина обладают более выраженной биологической активностью и расширенным диапазоном действия. Например, ацильное производное бетулина – диацетат бетулина – проявляет выраженные гиполипидемические, желчегонные и антиоксидантные свойства. По этой причине разработка методов трансформации бетулина выступает в роли приоритетной и перспективной тактики.

Важным направлением синтеза модифицированных производных бетулина является окисление соединений ряда лупана. Так, в настоящее время создан лекарственный препарат Бевиримат на основе оксопроизводного бетулина (бетулиновой кислоты) ввиду уникальных химико-фармацевтических свойств. Несмотря на разнообразие сведений об окислительных превращениях ацилпроизводных бетулина, в литературе отсутствуют примеры использования соединений поливалентного иода для подобных целей. Резюмируя представленную информацию, можно с уверенностью утверждать, что поиск новых способов селективного окисления ацилпроизводных бетулина представляет собой актуальную задачу для химической технологии.

**Цель работы:** исследование химических трансформаций ацилпроизводных бетулина под действием арилиодозокарбоксилатов – соединений поливалентного иода.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. Получить и очистить бетулин, подтвердить его структуру с помощью ФХМА.
2. Синтезировать и очистить ацилпроизводное бетулина – диацетат бетулина (ДАБ), подтвердить его структуру с помощью ФХМА.
3. Получить реагент поливалентного иода – фенилиодозодиацетат (ФИА).
4. Исследовать реакции ДАБ с ФИА в условиях сплавления, выделить продукты превращения.
5. Установить структуры соединений, полученных в результате взаимодействия ДАБ с ФИА, на основе данных ФХМА.
6. Провести компьютерное прогнозирование спектра биологической активности для синтезированных веществ.

**Предмет исследований:** химические и физико-химические свойства бетулина и его ацилпроизводного – диацетата бетулина, а также продуктов



химической трансформации последнего – 30-гидрокси-3 $\beta$ ,28-ди-О-ацетилбетулина и 30-ацетокси-3 $\beta$ ,28-ди-О-ацетилбетулина.

**Научная новизна работы** определяется тем, что впервые:

1. разработан новый экспрессный и безкатализаторный способ окисления и ацетоксилирования диацетата бетулина по 30-му положению с использованием соединений поливалентного иода;
2. проведена реакция диацетата бетулина с фенилиодозодиацетатом в условиях сплавления с получением 30-гидрокси- и 30-ацетокси- 3 $\beta$ ,28-ди-О-ацетилбетулинов;
3. приведены результаты компьютерного прогнозирования вероятных видов физиологической активности для образовавшихся продуктов (с помощью программы PASS C&T).

**Научно-практическая значимость** работы заключается в разработке новой методики окисления и ацетоксилирования диацетата бетулина с преимущественным получением 30-гидрокси- и 30-ацетокси- 3 $\beta$ ,28-ди-О-ацетилбетулинов, являющихся потенциальными носителями фармакологической активности. Полученные результаты представляют теоретический и практический интерес, вносят значительный вклад в развитие химико-фармацевтического профиля, химии пентациклических тритерпеноидов и соединений поливалентного иода.

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

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

## **1 Превращения бетулина и его ацилпроизводных, а также некоторых алкенов и спиртов под действием окислительных реагентов (Литературный обзор)**

В последние годы интенсивно исследуются свойства и химические превращения нативных биологически активных веществ (БАВ). Актуальность работ, посвященных различным синтетическим трансформациям природных соединений, определяется наличием у данных веществ широкого спектра физиологической активности. Немаловажное значение имеет и то, что сырьё, используемое для получения БАВ, характеризуется доступностью, естественной возобновляемостью и приспособленностью к условиям окружающей среды.

Повышенный интерес для изучения вызывают пентациклические тритерпеноиды (ПТ). Они образуют одну из основных групп тритерпеноидов и представляют собой биологически активные фитохимические соединения. Пентациклические тритерпеноиды дифференцируются на ряды лупана, олеанана, урсана, гопана, тараксерана, баурана и фриделана [1]. Наиболее распространенным и доступным представителем лупанового ряда является бетулин (Схема 1), известный также как 3 $\beta$ ,28-дигидрокси-20(29)-лупен, – кристаллическое органическое вещество с формулой C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub>. Бетулин, как и его производные, обладают ценными фармакологическими свойствами: иммуностимулирующими, гепатопротекторными, противовоспалительными, антивирусными, антисептическими и противоопухолевыми [2].

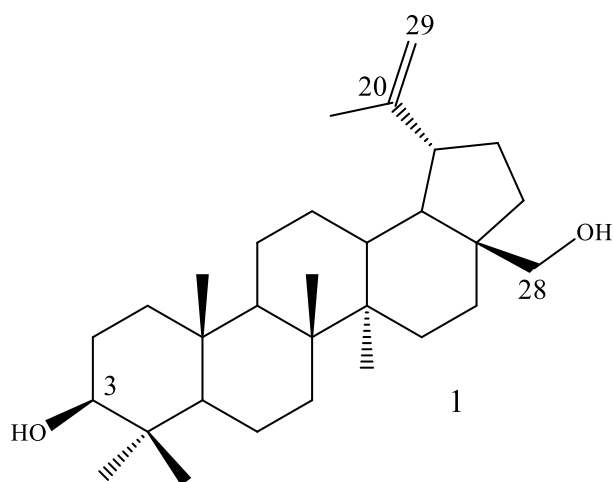


Схема 1 – Структурная формула бетулина

Бетулин содержится в коре березы, в кожуре фруктов, в листьях и коре других деревьев, однако именно береста является одним из важнейших промышленных источников данного вещества. Его содержание в бересте варьируется от 10 до 40% по массе в зависимости от вида березы, места и условий ее произрастания, возраста дерева, сезона [3].

Основным методом извлечения бетулина из бересты является его экстракция. В последнее десятилетие запатентован ряд способов выделения бетулина с использованием как неполярных углеводородов – гексана [4], толуола [5], уайт-спирита [6], смеси неполярных растворителей, например, смесь толуола с петролейным эфиром [7], так и полярных растворителей – этанола и других спиртов [8].

Целенаправленная химическая модификация бетулина в ряде случаев приводит к получению веществ, которые обладают более выраженной биологической активностью, широким спектром действия и низкой токсичностью. Особого внимания заслуживают ацилпроизводные бетулина. Самым известным из них является 3 $\beta$ ,28-диацетоксилуп-20(29)-ен (диацетат бетулина), который обладает гиполипидемическим, желчегонным и антиоксидантным действием [9]. 3,28-О-Диникотинат бетулина проявляет анти-ВИЧ-активность. Кроме того, данное соединение обладает гепатопротекторными свойствами, которые превышают активность официально разрешенного препарата Silibinin [10]. Установлено, что ряд

ацилатов бетулина превосходит гепатопротекторное действие бетулина и силибора, проявляющееся при лечении заболеваний печени подопытных животных, вызванных  $\text{CCl}_4$ , тетрациклином и этанолом. Противоязвенный эффект бисгемифталата и диникотината бетулина аналогичен активности препаратов «Вентер» и «Омез» в дозах 12 и 20 мг/кг [11]. Эфиры бетулина с пальмитиновой и линолевой кислотами проявляют антиартритное действие [12].

Важным направлением синтеза модифицированных производных бетулина является его окисление. Сложность селективного окисления бетулина обусловлена наличием в его молекуле трех активных реакционных центров – двух спиртовых групп и одной кратной связи (Схема 1), а также трудностью регулирования активности определенных групп и глубины протекания процесса. Зачастую, перечисленные синтетические проблемы решаются путём тщательного подбора условий и методов окисления. Немаловажным фактором успешности таких реакций является использование селективных окислительных реагентов. К другим распространенным приемам относится «защита» функциональных групп, способных к окислению, тем самым уменьшается вероятность протекания процессов по нескольким направлениям. Так, например, с целью модификации изопропенильного фрагмента ОН-группы бетулина защищают ацильными остатками.

Несмотря на большое количество известных методов окисления лупановых производных, поиск новых способов селективного проведения таких процессов по-прежнему актуален, поскольку может привести к синтезам продуктов с более выраженными фармакологическими свойствами, чем у самого бетулина. Например, перспективными оксо-соединениями являются бетулиновая и бетулоновая кислоты, бетулон, бетулоновый и бетулиновый альдегиды. Так, вследствие селективной цитотоксичности и удовлетворительного терапевтического индекса, бетулиновая кислота рассматривается как перспективный химиотерапевтический противораковый

агент [13]. Кроме того, на её основе был разработан анти-ВИЧ препарат нового механизма действия — Бевиримат [14]. Бетулоновая кислота встречается во многих растениях и имеет выраженный противовирусный эффект [15]. На основе бетулона, полученного в результате бактериальной трансформации бетулина, путем последующей химической модификации синтезирован 3,4-секобетулин, рассматриваемый в качестве противоопухолевого агента [16]. Бетулиновый и бетулоновый альдегид на данный момент остаются малоизученными соединениями, однако, существуют исследования, подтверждающие их противовирусную активность [17].

В настоящее время происходит процесс широкого вовлечения соединений поливалентного йода в практику препаративного органического синтеза. Это связано с повышенной, а нередко и уникальной реакционной способностью арилиодозосоединений, в том числе арилиодозокарбоксилатов (АИК), по сравнению с другими известными окислителями [18]. Однако, примеры использования АИК в качестве реагентов в реакциях с пентациклическими тритерпеноидами ограничены несколькими сообщениями, поэтому разработка новых способов трансформации бетулина и его производных с использованием йодозосодержащих реагентов является перспективным направлением для органической, биоорганической химии и химико-фармацевтической отрасли в целом.

В связи с этим, предметом рассмотрения данного литературного обзора являются окислительные превращения бетулина и его ацилпроизводных, а также некоторых алкенов и спиртов вследствие структурного подобия активных функциональных групп.

### **1.1 Окислительные превращения бетулина и его ацилпроизводных**

В разделе рассматриваются реакции окисления бетулина и его ацилпроизводных с использованием различных окислительных агентов.

В молекуле бетулина **1** (Схема 1) присутствует три реакционных центра: первичная гидроксильная группа при С-28, вторичная спиртовая группа при С-3 и кратная связь в изопропенильной группе при С-20–С-29 положении. В связи с этим, бетулин способен вступать в реакции, характерные для спиртов (этерификация, окисление), и реакции с участием изопропенильной группы (изомеризация, восстановление, окисление).

Доказано, что, по сравнению с бетулином, его производные обладают более выраженными фармакологическими свойствами. По этой причине в настоящее время активно исследуются реакции модификации не только самого бетулина, но и его ацилпроизводных. В разделе будут рассмотрены их окислительные превращения, поскольку именно этому типу синтетических трансформаций посвящена данная дипломная работа.

### 1.1.1 Модификация изопропенильного фрагмента

В связи с наличием изопропенильной группировки для бетулина и его ацилпроизводных возможны реакции окисления, характерные для класса алкенов.

Так, при окислении соединения **1** диоксидом селена образуется 3β,28-дигидроксиуп-20(29)-ен-30-аль **2** (Схема 2) [19]:

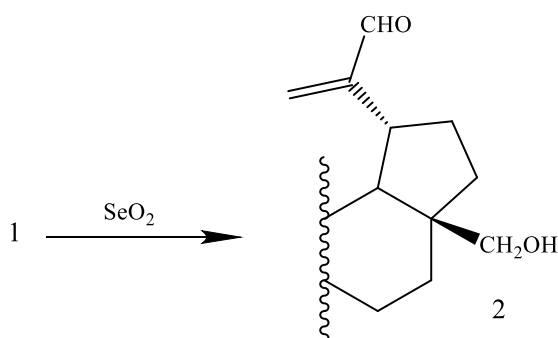


Схема 2 – Окисление бетулина диоксидом селена

При действии моноадфталевой кислоты на бетулин образуется 20,29-эпоксид бетулина **3** (Схема 3) [20]:

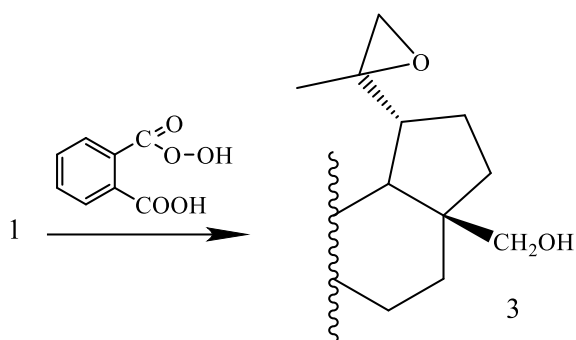


Схема 3 – Окисление бетулина мононафталевой кислотой

При обработке тетраоксидом осмия бетулин окисляется до 20,29-дигидробетулина **4** (Схема 4) [19]:

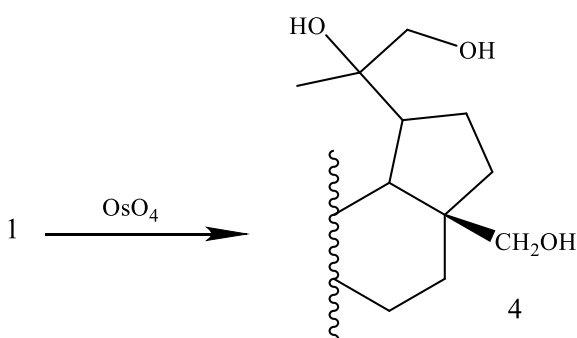


Схема 4 – Окисление бетулина тетраоксидом осмия

Установлено, что окисление диацетата бетулина (ДАБ) **5** пероксидом водорода в растворе хлороформа, протекает с 90% селективностью по эпексиду **6** при 98% конверсии субстрата в присутствии катализатора  $Q_3\{PO_4[WO(O_2)_2]_4\}$ , где  $Q - [Bu^n_4]_3^+$ ,  $[C_5H_5N(n-C_{16}H_{33})]_3^+$ ,  $[Me(n-C_8H_{17})_3N]_3^+$ , показавшего высокую активность в реакции окисления бетулина **1** (Схема 5) [21]:

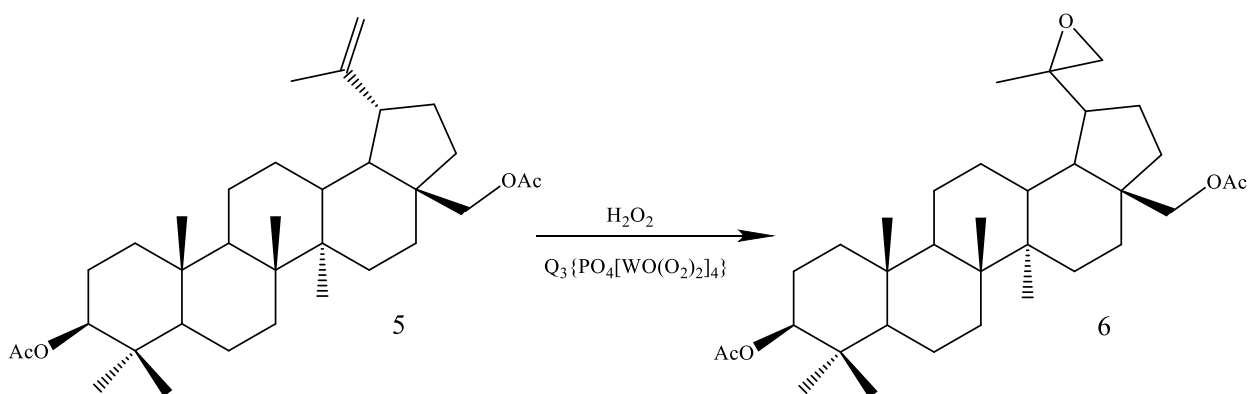


Схема 5 – Окисление диацетата бетулина пероксидом водорода

Высокая конверсия по диацетату и селективность по эпоксиду диацетата бетулина достигается за 4 часа при температуре 60°C при использовании хлороформа в качестве органической фазы.

Окисление бетулина **1** диметилдиоксираном (ДМДО) приводит к образованию 20,29-эпоксида бетулина **3** или 3-оксо-20,29-эпоксибетулина **7** в зависимости от количества окислителя. Использование 1–1.2 эквивалентов ДМДО позволяет получить соединение **3**, а использование 2 эквивалентов ДМДО – соединение **7** (Схема 6) [22]:

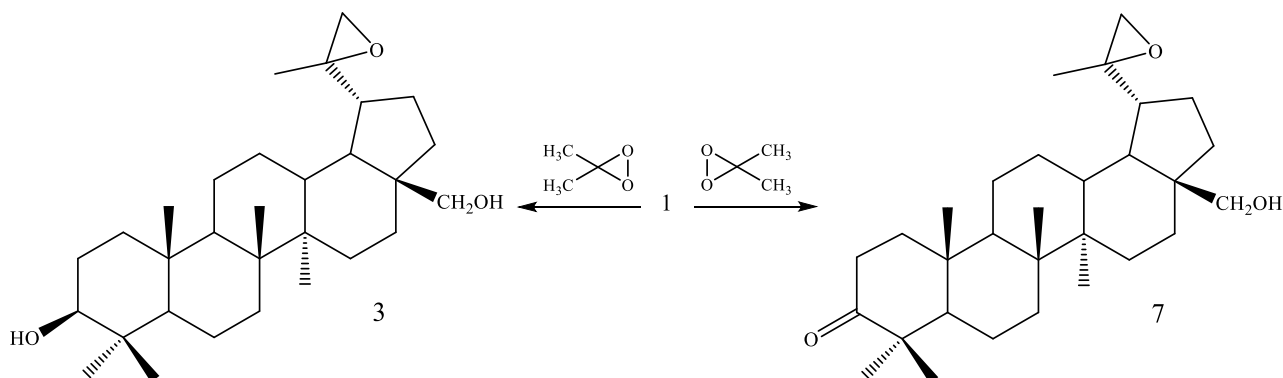


Схема 6 – Окисление бетулина диметилдиоксираном

Надбензойная кислота превращает диацетат бетулина **5** в сложную смесь соединений с преобладанием аллильного спирта **8** и нортерпеноида **9** (Схема 7) [23]:

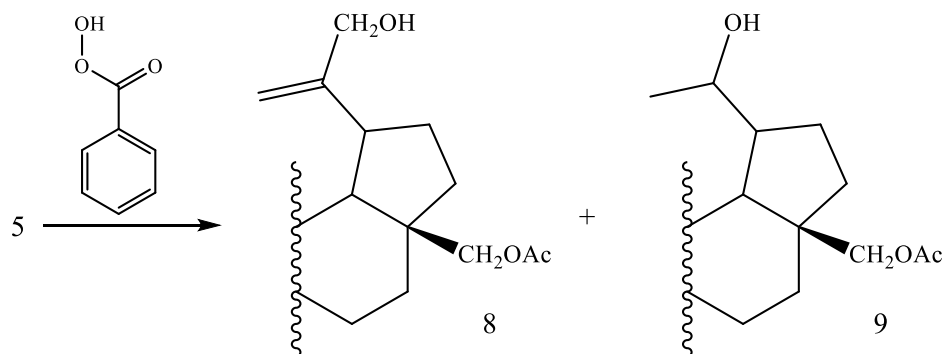


Схема 7 – Окисление диацетата бетулина надбензойной кислотой

Окисление ДАБ **5** надмуравьиной и надуксусной кислотами привело к альдегиду **10** и норкетону **11** (Схема 8) [13]:



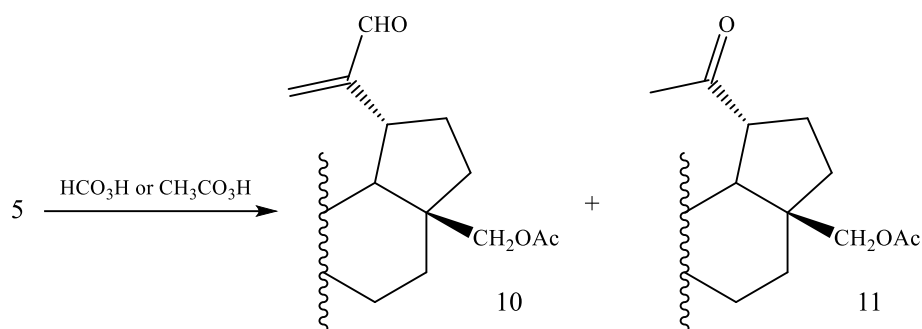


Схема 8 – Окисление диацетата бетулина надмуравьиной и надуксусной кислотами

Следовательно, при действии различных окислителей (диоксида селена, мононадфталевой кислоты, диметилдиоксирана и др.) на изопрופןильный фрагмент бетулина образуются такие химические соединения, как 3 $\beta$ ,28-дигидроксилуп-20(29)-ен-30-аль 2, 20,29-эпоксид бетулина 3, 20,29-дигидроксидбетулин 4, 3-оксо-20,29-эпоксидбетулин 7. В свою очередь, диацетат бетулина 5 окисляется до эпоксида ДАБ 6, аллильного спирта 8, нортерпеноида 9, альдегида 10 или норкетона 11.

Следует отметить, что в большинстве рассмотренных методов окисления лупановых производных не удастся достичь высокой селективности протекания процесса по изопрופןильной группе вследствие образования смеси продуктов. Исследователи связывают этот факт с перегруппировками изопрופןильного фрагмента в хлорсодержащих растворителях [13, 24].

### 1.1.2 Модификация гидроксильных групп

В молекуле бетулина присутствуют первичная и вторичная гидроксильные группы, ввиду этого данное соединение способно вступать в реакции окисления, характерные для спиртов.

Так, при окислении бетулина 1 диметилсульфоксидом (ДМСО), активированным оксалилхлоридом (по Сверну) образуется бетулоновый альдегид 12 с выходом 93% (Схема 9) [25]:

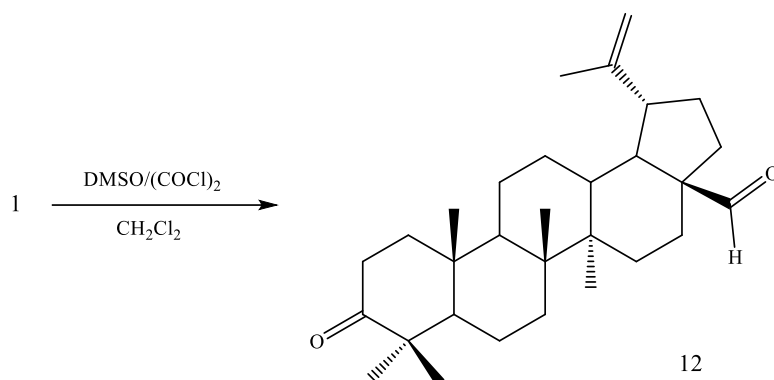


Схема 9 – Окисление бетулина диметилсульфоксидом

В литературе описано несколько способов окисления бетулина **1** реагентами хрома (VI): пиридиний дихромат (PDC), пиридиний хлорхромат (PCC) эффективно окисляют соединение **1** в хлористом метиле до бетулонового альдегида **12** (Схема 10) [26]:

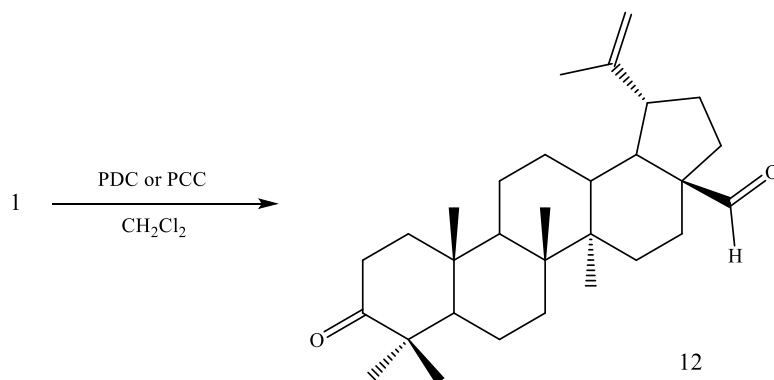


Схема 10 – Окисление бетулина PDC или PCC

Окисление бетулина **1** хромовым ангидридом в уксусной кислоте осуществляется избирательно, основным продуктом реакции является бетулоновая кислота **13** (Схема 11) [27]:

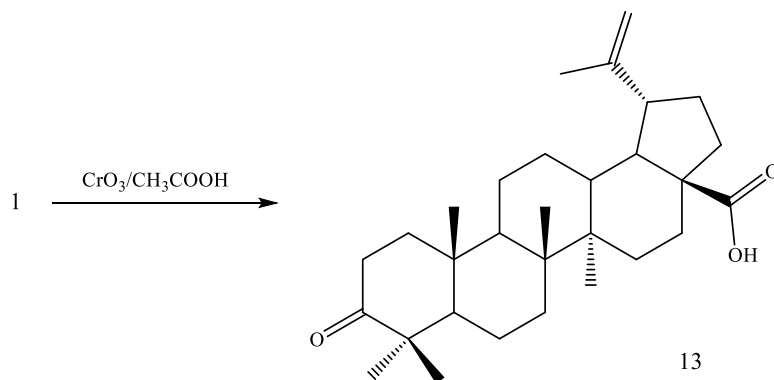


Схема 11 – Окисление бетулина хромовым ангидридом (триоксидом хрома)

Аналогичным образом протекает реакция при использовании в качестве окислителя стандартного реактива Джонса ( $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) [28].

Окисление бетулина **1** в интенсивно перемешиваемой двухфазной системе растворителей  $\text{EtOAc-H}_2\text{O}$  каталитическими количествами  $\text{RuO}_4$ , регенерируемого *in situ* из продукта его восстановления –  $\text{RuO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  под действием растворенного в водной фазе  $\text{NaIO}_4$  дает 3 $\beta$ -гидрокси-20-оксо-30-норлупан-28-овую кислоту **14** с выходом около 60% (Схема 12) [29]:

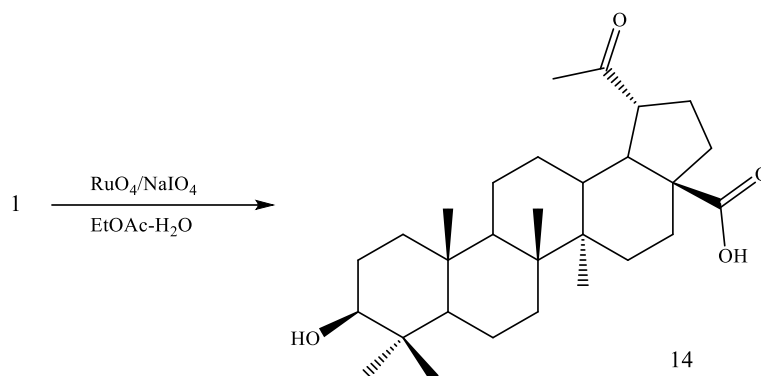


Схема 12 – Окисление бетулина тетраоксидом рутения и периодатом натрия

Избирательное окисление бетулина **1** достигается путём использования пространственно затрудненного окислителя (sterically hindered oxidant, SHO) с регенерацией последнего *in situ*. В качестве первичного окислителя используется перманганат калия с катализатором фазового перехода дибензо-18-краун-6. Соотношение вторичного окислителя SHO к бетулину **1** составляло 5 мольных %. Обнаружено, что основным продуктом окисления является бетулиновый альдегид **15** (Схема 13) [30]:

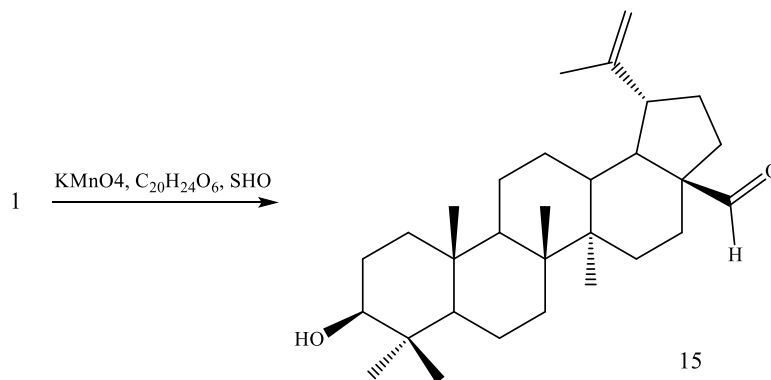


Схема 13 – Окисление бетулина SHO

Реакция бетулина **1** с  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaClO}$  в среде бутилацетата, водного фосфатного буфера и моногидрата бромида тетрабутиламмония ( $\text{Bu}_4\text{NBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) в присутствии катализатора (4-ацетида-2,2,6,6-тетрамилпиперидин-1-ил)оксила (4-ацетида-ТЕМПО), образуется бетулиновая кислота **16** (Схема 14) [31]:

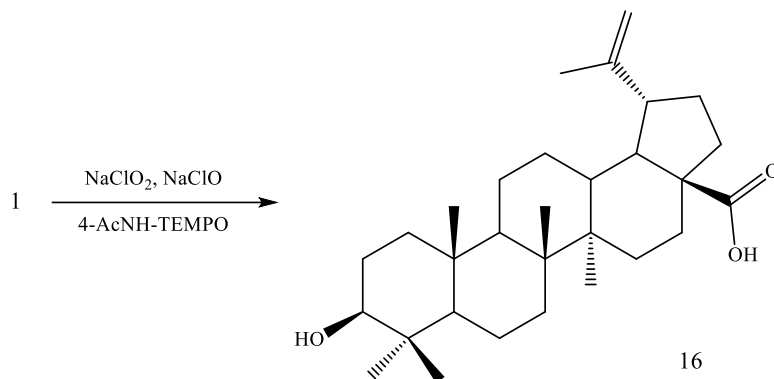


Схема 14 – Окисление бетулина смесью  $\text{NaClO}_2$  и  $\text{NaClO}$

Окисление 28-О-ацетил-бетулина **17** одним и более эквивалентами диметилсульфоксида, активированного уксусным ангидридом (по Олбрайту-Голдмену) сопровождается образованием смеси 3-оксо-28-О-ацетил-бетулина **18** и 3-О-метилтиометил-28-О-ацетил-бетулина **19** (Схема 15) [32]:

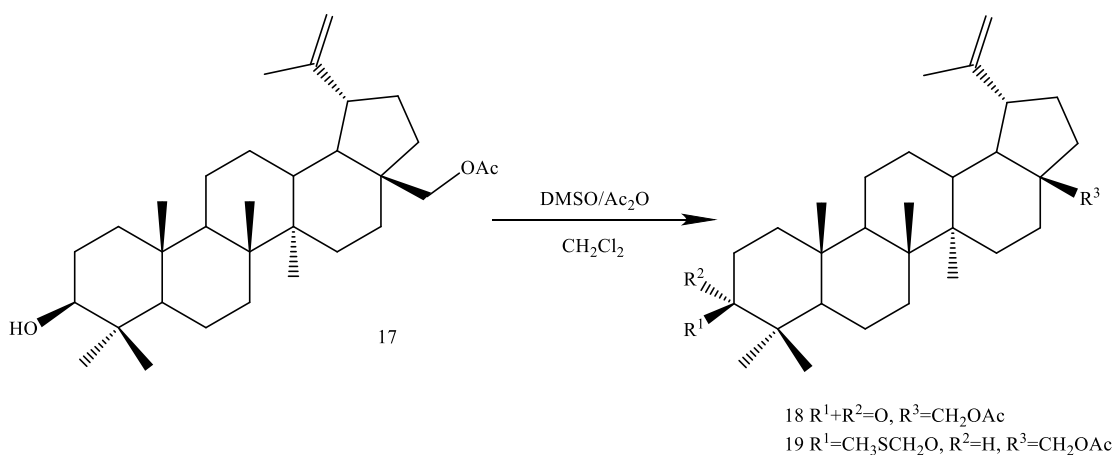


Схема 15 – Окисление 28-О-ацетата бетулина диметилсульфоксидом

Таким образом, модификация гидроксильных групп соединения **1** в присутствии окислителей приводит к образованию различных оксо-производных, при этом, как правило, изопренильный фрагмент сохраняется. Более глубокое окисление бетулина позволяет получать его кислоты: бетулоновую **13** и бетулиновую **16**. Так, действие хромового

ангидрида или стандартного реактива Джонса вызывает окисление обеих ОН-групп и приводит к получению бетулоновой кислоты **13**. В случае применения  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaClO}$  и катализатора 4-ацетамидо-ТЕМПО удастся селективно провести процесс глубокого окисления только одной первичной спиртовой группы бетулина **1**, что является одним из немногочисленных примеров одностадийного синтеза бетулиновой кислоты **16**. В свою очередь, в условиях мягкого окисления образуются преимущественно альдегиды. Например, в результате реакций с использованием диметилсульфоксида, активированного оксалилхлоридом, или пиридиния дихромата/пиридиния хлорхромата бетулин превращается в бетулоновый альдегид **12**. Под действием пространственно затрудненного окислителя «SHO» соединение **1** окисляется до бетулинового альдегида **15**. Кроме того, рассмотрена реакция взаимодействия 28-О-ацетил-бетулина **17** и диметилсульфоксида, активированного уксусным ангидридом, сопровождающаяся образованием 3-оксо-28-О-ацетил-бетулина **18** и 3-О-метилтиометил-28-О-ацетил-бетулина **19**.

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что наличие гидроксильных групп и двойной связи в изопропенильном фрагменте обуславливает способность бетулина вступать в реакции окисления, характерные как для спиртов, так и для алкенов. Следует подчеркнуть, что в результате превращений, затрагивающих изопропенильную группу, образуются не только продукты с сохраненным С-3-фрагментом, но и норсоединения.

## **1.2 Модификация лупановых производных под действием соединений поливалентного иода**

Литературные данные о превращениях бетулина под действием иодозильных соединений ограничены несколькими сообщениями, в связи с этим, в данном разделе будут рассмотрены найденные на данный момент

реакции окисления ПТ лупанового ряда с использованием соединений поливалентного йода.

Окисление бетулина фенилиодозоацетатом **20** в присутствии катализатора 1,5-диметил-9-азанорадамантан-N-оксила (DMN-AZADO) в среде метиленхлорида приводит к получению бетулинового альдегида **15** с выходом 97%. Совместно с соединением **15** образуется незначительное количество бетулонового альдегида **12** (Схема 16) [33]:

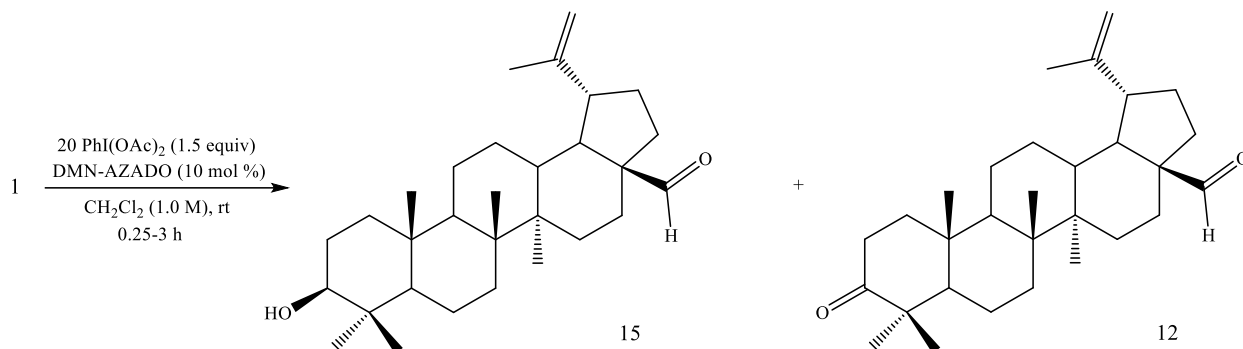


Схема 16 – Окисление бетулина ФИА в присутствии DMN-AZADO

В патенте [34] предложен способ получения бетулиновой кислоты **16** из бетулина **1**. В качестве окислителя используется ФИА **20**, катализатором процесса выступает (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил (ТЕМПО), средой служит дихлорметан. Выход соединения **16** составляет 90%, побочным продуктом является бетулиновый альдегид **15** (Схема 17):

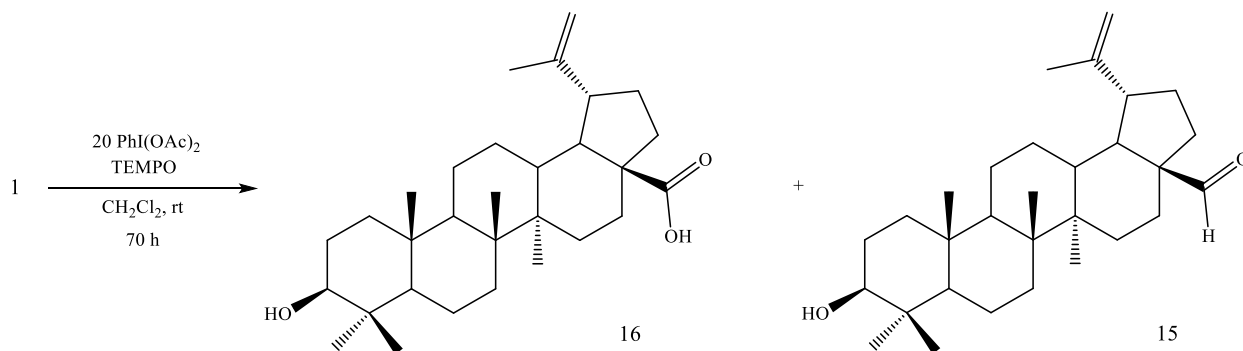


Схема 17 – Окисление бетулина ФИА в присутствии ТЕМПО

Несмотря на активное исследование трансформаций лупановых производных, окислительные превращения данных веществ под действием соединений поливалентного йода остаются малоизученными. В свою очередь, известные реакции взаимодействия вышеуказанных субстратов и

реагентов проводятся в присутствии добавок катализаторов. Так, при использовании фенилиодозодиацетата **20** и DMN-AZADO осуществляется селективное окисление соединения **1**, основным продуктом которого является бетулиновый альдегид **15**. Реакция бетулина **1** и ФИА **20** с применением ТЕМПО в роли катализатора сопровождается образованием бетулиновой кислоты **16** и бетулинового альдегида **15**. Отдельно отметим, что примеры окисления ДАБ действием соединений поливалентного иода не были найдены.

### 1.3 Модификация алкенов под действием соединений поливалентного иода

В разделе рассматриваются реакции окисления некоторых соединений, имеющих в своей структуре двойную связь, с применением арилиодозокарбоксилатов как наиболее распространенных представителей соединений поливалентного йода.

Так, при использовании фенилиодозодиацетата **20** в качестве окислителя в стехиометрических количествах происходит дигидроксилирование алкенов **21**. В роли катализатора процесса выступает раствор бромид лития с концентрацией 20 мол. % (Схема 18) [35]:

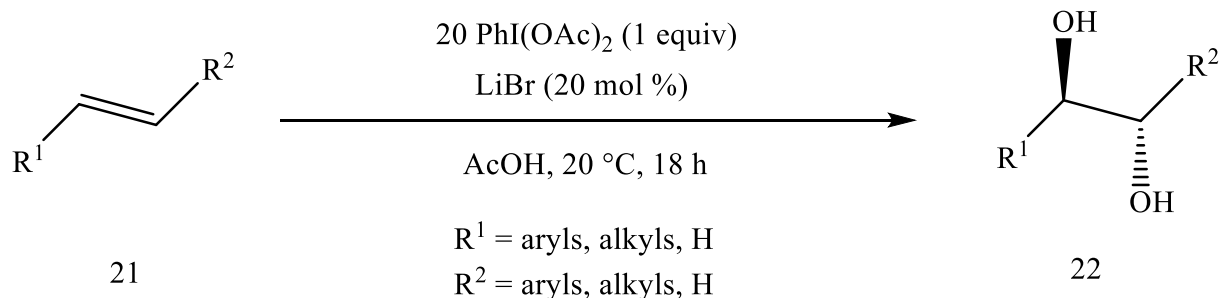


Схема 18 – Окисление алкенов ФИА с катализатором LiBr

В процессе окисления алкенов **23** фенилиодозодиацетатом **20** в среде  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOH с применением в качестве катализатора 10 мол. % раствора трифлата меди (II) осуществляется диацетоксилирование субстрата (Схема 19) [36]:

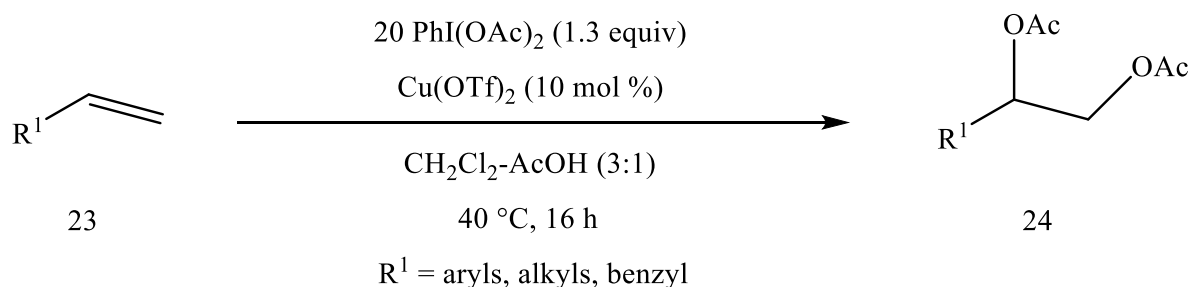


Схема 19 – Окисление алкенов ФИА с катализатором Cu(OTf)<sub>2</sub>

Смесь фенилиодозодиацетата **20** и триметилсилилазида (TMS-N<sub>3</sub>, TMCA) реагируют с 1-метокси-4-винилбензолом **25** с образованием α-азидокетона **26** (Схема 20) [37]:

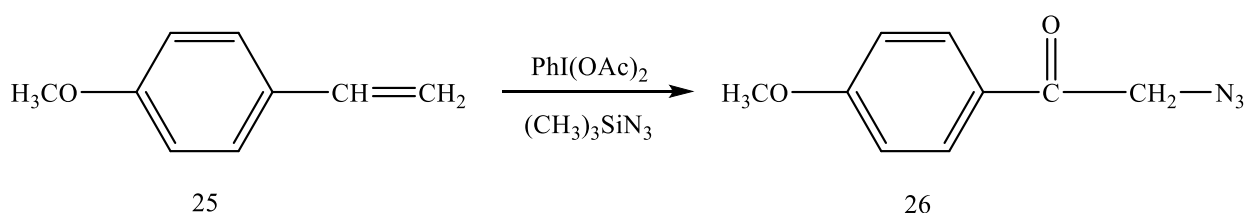
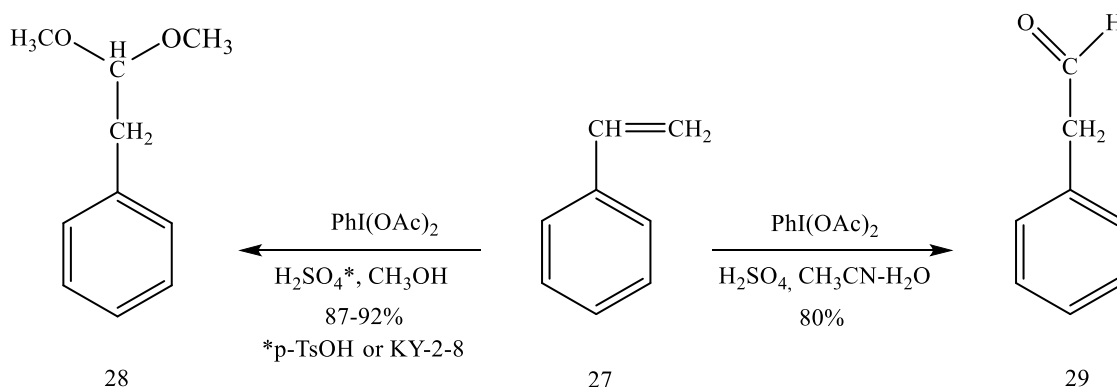


Схема 20 – Окисление 4-метоксистирола смесью ФИА и TMS-N<sub>3</sub>

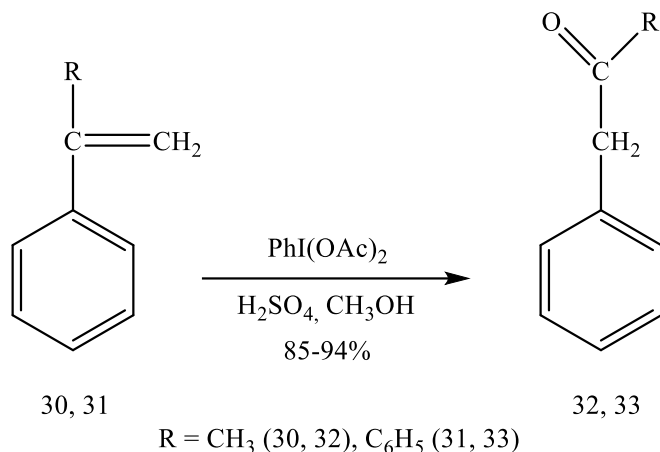
В работе [38] было установлено, что алкены под действием ФИА **20** и минеральных (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) или органических кислот (p-TsOH, КУ-2-8) в интервале температур от –20°C до 25°C претерпевают окислительные перегруппировки в соответствующие карбонильные соединения и их ацетали. При действии на смесь фенилиодозодиацетата **20** и стирола **27** 50%-ным метанольным раствором серной кислоты в течение 20 минут легко протекает окислительная перегруппировка с образованием ацетала фенилацетальдегида **28**, а в ацетонитриле с 50%-ной водной серной кислотой образуется фенилацетальдегид **29** (Схема 21):





### Схема 21 – Окисление стирола ФИА

Окисление  $\alpha$ -метилстирола **30** и 1,1-дифенилэтена **31** с использованием ФИА **20** и  $\text{H}_2\text{SO}_4$  сопровождается образованием кетонов **32** и **33** (Схема 22) [38]:



### Схема 22 – Окисление $\alpha$ -метилстирола и 1,1-дифенилэтена смесью ФИА и $\text{H}_2\text{SO}_4$

Проанализировав вышеизложенную информацию, следует отметить, что в источниках не описано случаев применения фенилиодозодиацетата **20** в качестве самостоятельного окислителя для алкенов без добавок катализаторов. Так, дигидроксилирование алкенов **21** осуществляется под действием ФИА **20** и катализатора LiBr. Диацетоксилирование алкенов **23** производится под влиянием окислителя ФИА **20** с катализацией процесса трифталатом меди. При проведении окисления стирола **27** до ацетала фенилацетальдегида **28** и фенилацетальдегида **29** используется смесь соединения **20** и  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Кроме того, примером использования многокомпонентного окислителя служит ФИА+ТМСА в реакции превращения 1-метокси-4-винилбензола **25** в  $\alpha$ -азидокетон **26**. Окисление  $\alpha$ -метилстирола **30** и 1,1-дифенилэтена **31** фенилиодозодиацетатом **20** и  $\text{H}_2\text{SO}_4$  приводит к получению кетонов **32** и **33**.

## 1.4 Модификация спиртов под действием соединений поливалентного йода

В разделе рассматриваются реакции окисления некоторых спиртов с использованием арилиодозокарбоксилатов вследствие структурного подобия активных функциональных групп бетулина **1**, а именно – гидроксильных.

Окисление первичных и вторичных спиртов **34** стехиометрическим количеством иодозилбензола в присутствии каталитических количеств ТЕМПО, KBr и поверхностно-активного вещества – лаурилсульфата натрия (додецилсульфат натрия, SDS) приводит к образованию соответствующих карбонильных соединений **35**. Процесс протекает в воде при комнатной температуре, давая продукты с превосходными выходами и высокой селективностью без переокисления до карбоновых кислот (Схема 23) [39]:

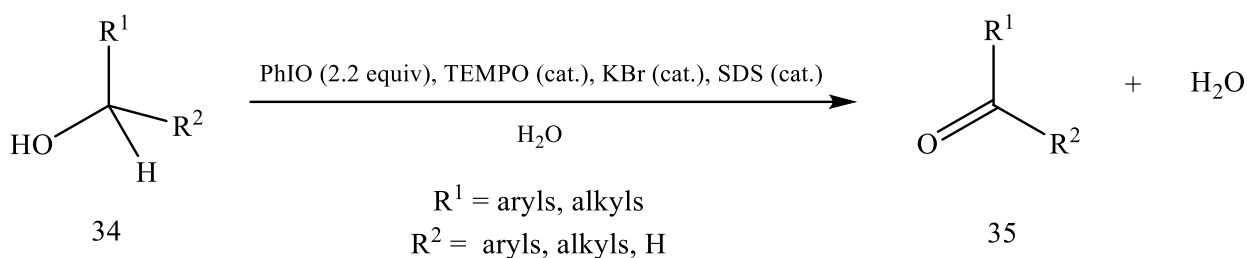
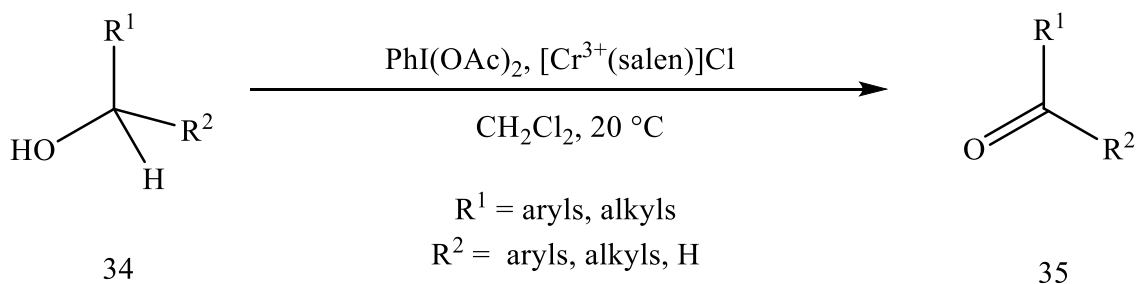


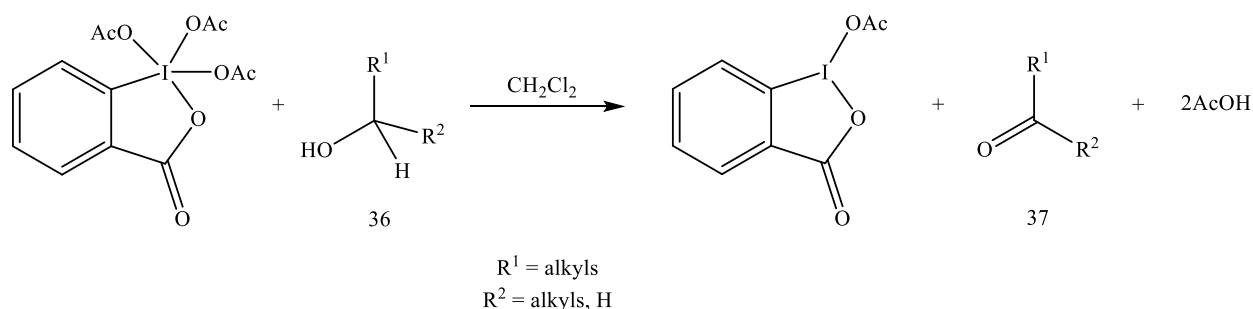
Схема 23 – Окисление спиртов иодозилбензолом в присутствии смеси катализаторов

Хемоселективное окисление спиртов **34** фенилиодозодиацетатом **20** в среде дихлорметана с применением  $[\text{Cr}^{3+}(\text{salen})]\text{Cl}$  в качестве катализатора приводит к образованию соответствующих альдегидов и кетонов **35**. Соотношение субстрат : катализатор : реагент составляет 1 : 0.1 : 1.5 (Схема 24) [40]:



#### Схема 24 – Окисление спиртов ФИА в присутствии $[\text{Cr}^{3+}(\text{salen})]\text{Cl}$

Эффективным и очень мягким окислителем для первичных и вторичных спиртов является соединение пятивалентного йода - периодинан Десса-Мартина (DMP). В ходе реакции с использованием DMP спирты **36** окисляются до соответствующих карбонильных соединений **37** (Схема 25) [41]:



#### Схема 25 – Окисление спиртов периодинамом Десса-Мартина

Таким образом, действие соединений поливалентного йода на первичные и вторичные спирты приводит к получению альдегидов или кетонов соответственно. Так, в результате действия иодозилбензола или фенилиодозодиацетата **20** в присутствии различных катализаторов спирты окисляются до соответствующих карбонильных соединений. Использование такого химического реагента, как периодинан Десса-Мартина, также приводит к образованию альдегидов или кетонов **37** в зависимости от строения исходного вещества **36**.

## 2 Экспериментальная часть

Данная глава включает описание использованных приборов и выполненных исследований.

### 2.1 Приборы

Спектры ЯМР записывали на Фурье-спектрометре Avance AV 400 (Bruker) в растворах  $\text{CDCl}_3$  при 400 МГц ( $^1\text{H}$ ) и 100 МГц ( $^{13}\text{C}$ ).

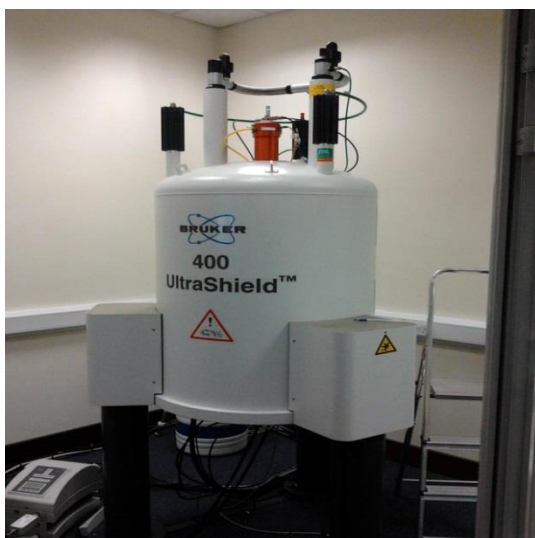


Рисунок 1 – ЯМР-Фурье-спектрометр

Регистрацию ИК-спектров синтезированных соединений записывали на спектрометре фирмы Agilent Technologies марка Cary 600 Series FTIR Spectrometer в таблетках KBr в диапазоне от 3600 до 400  $\text{cm}^{-1}$ .



Рисунок 2 – Спектрометр Agilent Technologies Cary 600 Series FTIR Spectrometer

Температура плавления веществ определялась с помощью прибора Melting Point System MP50 Mettler Toledo.



Рисунок 3 – Внешний вид прибора Melting Point System MP50 Mettler Toledo

Контроль реакции и индивидуальность соединений проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на стандартных пластинках Sorbfilc использованием элюирующих систем – хлороформ : этилацетат = 1:20 (А), гексан : этилацетат = 4:1 (Б), хлороформ : бензол : ацетон = 5 : 5 : 1 (В), 1,2-дихлорэтан (Г). Детектирование пятен осуществляли УФ лампой и опрыскиванием пластин – модифицированным реактивом Эрлиха (п-диметиламинобензальдегид :  $\text{H}_2\text{SO}_4$  :  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) с последующим нагреванием пластин в течение 2–3 мин.

## 2.2 Приготовление исходных субстратов и реагентов

Для осуществления химической модификации диацетата бетулина **5**, полученного по методике [42], нами был использован реагент поливалентного иода – фенилиодозодиацетат **20**, синтезированный по методике [18].

### 2.2.1 Экстракция бетулина из коры березы и его очистка

#### *Луп-20(29)-ен-3 $\beta$ ,28-диол (бетулин) I:*

Бетулин получали из измельченной бересты на водяной бане при температуре кипения водно-спиртовой смеси [2].

В колбу, снабженную обратным холодильником, помещали 15 г бересты, 450 мл этилового спирта и раствор щелочи, приготовленный растворением 27 г гидроксида калия в 105 мл воды. После кипячения в течение 4 ч, реакционную массу отфильтровывали от остатков негидролизованной бересты и получившийся фильтрат оставляли на ночь для кристаллизации бетулина в холодном месте при температуре +5°C. На следующий день осадок отфильтровывали, неоднократно промывая водой до нейтральной реакции промывных вод. Полученный технический бетулин выгружали на чашку Петри и сушили в сушильном шкафу при 100–105°C. Масса бетулина – 3 г, что в пересчете на сухую бересту составляет 20%.  $T_{пл}$  полученного бетулина составила 250-252°C.

Бетулин очищали перекристаллизацией из этанола. Сухой экстракт бетулина 1 массой 0.50 г (чистота 94%) растворяли в 40 мл этанола при нагревании и перемешивании, горячий раствор отфильтровывали, нерастворимый осадок удаляли, фильтрат охлаждали. Выпавший осадок фильтровали, сушили при температуре 80–90°C и получали бежевые кристаллы с  $T_{пл}$  254-255°C (257–258 °C [2]). После перекристаллизации был получен образец сухого экстракта бетулина с содержанием 96% основного вещества, что подтверждено методом хромато-масс-спектрометрии. Масса полученного образца бетулина 0.27 г, что составляет 54% от массы первоначальной субстанции.

Также можно очистить бетулин методом колоночной хроматографии с окисью алюминия. Для этого в качестве сорбента применяли  $Al_2O_3$ , а в качестве подвижной фазы – ацетон. Через заполненную сорбентом

хроматографическую колонку пропускали ацетон до полного набухания сорбента. Навеску неочищенного бетулина 2.5 г (чистота 94%) растворяли в 500 мл ацетона. Ацетоновый раствор бетулина переносили в хроматографическую колонку, затем вносили чистый ацетон. Собирали фракции, содержащие бетулин, с  $R_f = 0,4$  в системе Б, детектирование пятен осуществляли модифицированным реактивом Эрлиха. Из объединенных фракций отгоняли растворитель, остаток сушили. В итоге получали белое кристаллическое вещество массой 1.5 г (60%),  $T_{пл}$  257–259 °С (257–258 °С [2]) с содержанием бетулина 98% согласно данным метода хромато-масс-спектрометрии.

*3 $\beta$ ,28-Дигидрокси-20(29)-лупен (бетулин) 1:*

ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3359 (O–H), 3078 ( $=\text{CH}_2$ ), 2944, 2870 (C–H), 1695, 1644 (C=C), 1457 ( $\text{CH}_2$ ), 1374 ( $\text{CH}_3$ ), 1029 (C–O) (Приложение А).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 442 ( $\text{M}^+$ , 6), 411 (16), 363 (16), 203 (56), 189 (100), 135 (74), 121 (80), 95 (90), 69 (56), 55 (67) (Приложение Б).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.65–2.15 (комплекс,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , CH), 2.38 (1H, dt, H-19,  $J = 11.5$  и  $6.3$ ), 3.18 (1H, dd, H-3,  $J = 11.2$  и  $5.4$ ), 3.32 и 3.79 (2H, 2d, H-28,  $J = 10.8$ ), 4.58 и 4.68 (2H, s, H-29) (Приложение В).

### 2.2.2 Синтез диацетата бетулина и его очистка

*3 $\beta$ ,28-Диацетокси-20(29)-лупен (диацетат бетулина) 5:*

Диацетат бетулина получали из бетулина **1** при кипячении в уксусном ангидриде [42].

В плоскодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным воздушным холодильником, загружали 1 г (2.259 ммоль) бетулина и 10 мл уксусного ангидрида. Полученную смесь кипятили в течение 1 ч при перемешивании. После кипячения колбу с горячей массой охлаждали сначала на воздухе, потом в емкости с холодной водой (до  $\sim 80^\circ\text{C}$ ), затем реакционную смесь выливали в стакан, содержащий 50 мл дистиллированной

воды, при постоянном перемешивании. Полученные гранулы (или хлопья) отфильтровывали, промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции, выгружали на чашку Петри и сушили на воздухе (или при 50°C в сушильном шкафу). Масса технического ДАБ составила 1.095 г (выход 92%).

Технический диацетат бетулина очищали методом колоночной хроматографии с использованием  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в качестве сорбента и ацетона – в качестве элюента. Через заполненную сорбентом хроматографическую колонку пропускали ацетон до полного набухания сорбента. Масса неочищенного ДАБ составляла 1.095 г (чистота 89%), навеску растворяли в 60 мл ацетона. Ацетоновый раствор ДАБ переносили в хроматографическую колонку, затем вносили чистый ацетон. Собирали фракции, содержащие ДАБ  $R_f = 0.66$  в системе Б, проявление пятен осуществляли модифицированным реактивом Эрлиха. Из объединенных фракций отгоняли растворитель, остаток сушили. Масса полученного остатка 0.613 г, что составило 56% от массы первоначальной субстанции,  $T_{\text{пл}}$  215–219°C (223–224 °C [42]), а содержание ДАБ в полученном образце составило 95% согласно данным метода хромато-масс-спектрометрии.

ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3066 ( $=\text{CH}_2$ ), 2946, 2869 (C–H), 1733 (C=O), 1457 ( $\text{CH}_2$ ), 1367 ( $\text{CH}_3$ ), 1241 (C–O) (Приложение Г).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 526 (1), 466 (38), 423 (45), 363 (30), 227 (21), 203 (38), 189 (100), 161 (47), 135 (69), 121 (83), 91 (74), 67 (42), 53 (11) (Приложение Д).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 4.62 и 4.71 (2H, 2s, H-29), 4.45 (1H, dd, H-3), 4.25 и 3.84 (2H, 2d, H-28), 2.44 (1H, dt, H-19), 0.78-2.0 (комплекс,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , CH) (Приложение Е).

### 2.2.3 Синтез фенилиодозодиацетата

*Фенилдиацетокси- $\lambda^3$ -иодан (фенилиодозодиацетат, ФИА) 20:*

ФИА получали по методике [18].



В погруженной в водяную баню колбе, снабженной мешалкой, обратным холодильником и термометром, осторожно смешали 150 мл уксусного ангидрида и 35 мл 30%-ную перекись водорода, довели температуру бани до 40°C и выдерживали реакционную смесь при этой температуре 2.5 ч. Затем добавляли 14 мл (0.1256 моль) йодбензола **38**, перемешивали еще 1 ч, после этого оставляли на ночь при комнатной температуре. На следующий день реакционную смесь разбавляли двойным объемом воды со льдом, выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Получили белые кристаллы в количестве 13.4781 г. Выход ФИА – 33%,  $T_{пл}$  160–165°C (лит.  $T_{пл}$  158°C [43]).

ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 1643 (C=O), 1625 (C–C, Ar), 1294, 1272 (C–O), 664, 667 (C–I) (Приложение Ж).

## **2.3 Исследование химической трансформации диацетата бетулина под действием фенилиодозоацетата**

### **2.3.1 Синтез 30-гидрокси- и 30-ацетоксидиацетатов бетулина**

### **3 Обсуждение результатов**

#### **3.1 Исследование реакции диацетата бетулина с ФИА**

#### **3.2 Прогноз биологической активности 30-гидрокси- и 30-ацетокси- 3 $\beta$ ,28-ди-О-ацетилбетулинов**

## **4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение**

### **4.1 Общая характеристика НИР**

Основной объект исследований – диацетат бетулина, являющийся ацилпроизводным природного вещества – бетулина (пентациклический тритерпеноид ряда лупана), который обладает уникальными фармакологическими свойствами и прочими преимуществами по сравнению с другими биологически активными соединениями.

Промышленным источником бетулина служит кора березы, из которой он добывается путем экстракции; его содержание в данном виде сырья варьируется от 10 до 40% по массе. Совокупность этих данных является основой для формирования ресурсоэффективной и ресурсосберегающей политики: сырьё характеризуется низкой стоимостью, доступностью и естественной возобновляемостью, также существует возможность организации безотходных производств.

Кроме того, актуальность работы обуславливается широким спектром биологической активности соединений класса тритерпеноидов. Так, бетулин, используемый в качестве исходного сырья, изначально проявляет иммуностимулирующие, гепатопротекторные, противовоспалительные, противовирусные, антисептические и противоопухолевые свойства. В свою очередь, объект исследований, представленный диацетатом бетулина, обладает гипополипидемическим, желчегонным и антиоксидантным действием. Оксо-соединения, образующиеся в результате окисления бетулина и его ацилпроизводных, являются многообещающими БАВ. Например, бетулиновая и бетулоновая кислоты рассматриваются в качестве противораковых агентов. Бетулиновый и бетулоновый альдегид в настоящее время остаются малоизученными соединениями, однако, существуют исследования, подтверждающие их противовирусную активность.

Следует отметить, что на основе бетулина и его производных разрабатываются новые биологически активные добавки и лекарственные препараты, что делает их востребованными на рынке. По данным экспортеров, цена 1 кг неочищенного бетулина составляет \$3,000 – 4,000. Бетулин со степенью очистки 90% стоит до \$30,000 за 1 кг. Бетулиновая кислота такой же степени очистки продается за 90,000 – 110,000 \$ USA за 1 кг [45].

Базируясь на вышеприведенной информации, можно сделать вывод о том, что конкурентоспособность и коммерческая привлекательность научно-исследовательской работы на тему «Исследование реакций ацилпроизводных бетулина с арилидозокарбоксилатами» определяется нижеуказанными факторами:

- экологичность, ресурсоэффективность и ресурсосбережение;
- ценовая политика;
- востребованность на рынке новых лекарственных препаратов (ЛП) с улучшенными свойствами;
- вероятность того, что ЛП на основе диацетата бетулина и его производных станут прорывом в области лечения тяжелых и неизлечимых на данный момент заболеваний.

#### **4.2 Анализ конкурентных технических решений с точки зрения ресурсоэффективности и ресурсосбережения**

Анализ конкурентных технических решений в рамках данной научно-исследовательской работы осложняется тем, что в ходе опытов осуществляется лишь химическая трансформация диацетата бетулина, а тематика биологической активности остаётся нераскрытой. Тем не менее, идентификация конкурентов, работающих в области модификации пентациклических тритерпеноидов, и оценка конкурентной среды на рынке данной продукции являются возможными.

В связи с тем, что бетулин и его ацилпроизводные обладают различными фармакологическими свойствами, подробный анализ конкуренции биоаналогов проводится среди производств, работающих в направлении разработки препаратов биологического и медицинского назначения. С этой целью были отобраны следующие лекарственные препараты, эффективность которых подтверждена клиническими испытаниями: «Бевиримат» - первый в своем классе ингибитор созревания ВИЧ на основе бетулиновой кислоты (Б2) [14]; «Бетулавит» - гепатопротектор, улучшающий функциональное состояние желчного пузыря и желчевыводящих путей, также оказывает гипополипидемическое действие (Б3) [46]. В качестве собственных образцов предложены: производные продукты с диацетатом бетулина (Б1).

Анализ конкурентных технических решений с точки зрения ресурсосбережения и ресурсоэффективности осуществлен с использованием оценочной карты, представленной в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных разработок

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентноспособность		
		Б1	Б2	Б3	К1	К2	К3
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
Эффективность	0.25	3	3	4	0.75	0.75	1
Безопасность	0.15	4	4	5	0.6	0.6	0.75
Побочные эффекты	0.2	4	4	5	0.8	0.8	1
Экономические критерии оценки эффективности							
Цена продукта	0.1	3	2	4	0.3	0.2	0.4
Стоимость сырья	0.15	3	2	4	0.45	0.3	0.6
Финансирование научной разработки	0.1	3	4	5	0.3	0.4	0.5
Срок хранения продукта	0.05	5	5	5	0.25	0.25	0.25
Итого	1				3.45	3.3	4.5

Позиции разработки и конкурента оцениваются по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять 1 [47].

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле (1):

$$K = \sum B_i \cdot \text{Б}_i, (1)$$

где  $K$  – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

$B_i$  – вес показателя (в долях единицы);

$\text{Б}_i$  – балл  $i$ -го показателя.

### 4.3 SWOT – анализ

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

Таблица 4.3.1 – Первый этап SWOT-анализа

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>С1. Квалифицированный персонал</p> <p>С2. Селективность реакций</p> <p>С3. Экономичность и энергоэффективность синтеза</p> <p>С4. Потенциально широкий спектр биологических эффектов и низкая токсичность</p> <p>С5. Высокие объемы рынка фармакологической группы</p> <p>С6. Низкая стоимость сырья</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1. Необходимость проведения сложных видов анализа</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Продолжение таблицы 4.3.1

Возможности: В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ В2. Появление дополнительного спроса на продукт		
Угрозы: У1. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования со стороны государства У2. Развитая конкуренция технологий производства У3. Долгий срок поставки реактивов У4. Отсутствие оборудования для анализа		

Второй этап состоит в выявлении соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды. В рамках данного этапа были построены интерактивные матрицы проекта. Их использование помогает разобраться с различными комбинациями взаимосвязей областей матрицы SWOT.

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

Сильные стороны проекта							
Возможности		C1	C2	C3	C4	C5	C6
проекта	B1	+	-	+	-	-	+
	B2	+	+	-	+	+	+

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

Слабые стороны проекта		
Возможности проекта		Сл1
	B1	+
	B2	+

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

Сильные стороны проекта							
Угрозы проекта		C1	C2	C3	C4	C5	C6
	У1	-	0	-	+	0	+
	У2	+	0	+	+	+	+
	У3	0	+	+	+	0	+
	У4	-	-	-	-	-	0

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

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

В рамках третьего этапа составлена итоговая матрица SWOT-анализа (Таблица 4.3.6).

Таблица 4.3.6 – Итоговая матрица SWOT-анализа

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>С1. Квалифицированный персонал</p> <p>С2. Селективность реакций</p> <p>С3. Экономичность и ресурсоэффективность синтеза</p> <p>С4. Потенциально широкий спектр биологических эффектов и низкая токсичность</p> <p>С5. Высокие объемы рынка фармакологической группы</p> <p>С6. Низкая стоимость сырья</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1. Необходимость проведения сложных видов анализа</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Продолжение таблицы 4.3.6

Возможности: В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ В2. Появление дополнительного спроса на продукт	Наличие у продукта расширенного спектра биологического действия влечёт за собой возникновение дополнительного спроса на него. Новейшее оборудование позволяет реализовать экономичный и ресурсоэффективный органический синтез	Присутствие современной аппаратуры в ТПУ позволяет сократить время и упростить процесс проведения анализа
Угрозы: У1. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования со стороны государства У2. Развитая конкуренция технологий производства У3. Долгий срок поставки реактивов У4. Отсутствие оборудования для анализа	Экономичность и ресурсоэффективность синтеза регулируют проблему задержки поступления реактивов	При отсутствии приборов для анализа дальнейшее развитие проекта не является возможным

В результате проведения SWOT-анализа были обнаружены возможности и проблемы данной технологии. Для настоящего проекта, как и для любой продукции характерен баланс сильных сторон и возможностей (низкая стоимость сырья, появление дополнительного спроса на продукт и т.д.), а также слабых сторон и угроз (необходимость проведения сложных видов анализа, долгий срок поставки реактивов и т.д.). Следовательно, разрабатываемая технология находится в достаточно устойчивых и стабильных условиях.

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

#### 4.4 Определение возможных альтернатив при проведении исследований

Таблица 4.4.1 – Морфологическая матрица для синтеза производных диацетата бетулина

	1	2	3
А. Количество окислителя (ФИА), г	0.1222	0.2444	0.3000
Б. Температура реакционной смеси, °С	200	250	300
В. Время синтеза, мин	30	20	15

#### 4.5 Планирование научно-исследовательской работы

##### 4.5.1 Структура работ в рамках научного исследования

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа в составе: студент бакалавриата, научный руководитель, консультант по экономической части (ЭЧ) и консультант по части социальной ответственности (СО) выпускной квалификационной работы. В данном разделе приведен перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования и распределение исполнителей по видам работ (Таблица 4.5.1.1).

Таблица 4.5.1.1 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель, консультант ЭЧ, консультант СО, бакалавр

#### Продолжение таблицы 4.5.1.1

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Выбор направления Исследований	2	Подбор и изучение материалов по теме	Бакалавр
	3	Ознакомление с экспериментальными данными	Бакалавр
	4	Патентный обзор литературы	Бакалавр
	5	Выбор направления исследований	Научный руководитель, бакалавр
	6	Календарное планирование работ по теме	Научный руководитель, бакалавр
Теоретические и экспериментальные исследования	7	Проведение лабораторных анализов	Бакалавр
	8	Проведение расчетов и их обоснование на основании экспериментальных данных	Бакалавр
	9	Сопоставление результатов с теоретическими исследованиями	Научный руководитель, бакалавр
Обобщение и оценка результатов	10	Оценка эффективности полученных результатов	Научный руководитель, бакалавр
	11	Определение целесообразности проведения ВКР	Научный руководитель, бакалавр
Проведение ВКР			
Разработка технической документации и проектирование	12	Оценка эффективности применения используемого метода синтеза	Консультант по ЭЧ, бакалавр
	13	Разработка социальной ответственности	Консультант по СО, бакалавр
Оформление комплекта документации по ВКР	14	Составление пояснительной записки	Бакалавр

#### 4.5.2 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.

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, так как зависит от множества факторов, трудно поддающихся учету. Для

определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости  $t_{ож\ i}$  используется формула (2):

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

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

$t_{\min\ i}$  – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$  – ой работы (оптимистическая оценка: в предположении наиболее благоприятного стечения обстоятельств), чел. – дн.;

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

Результаты вычислений представлены в таблице 4.7.1.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, по формуле (3) определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях  $T_p$ , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями:

$$T_{p\ i} = \frac{t_{ож\ i}}{\text{Ч}_i}, (3)$$

где  $T_{p\ i}$  – продолжительность одной работы, раб.дн.;

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

$\text{Ч}_i$  – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

Результаты представлены в таблице 4.5.3.1.

### **4.5.3 Разработка графика проведения научного исследования**

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

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

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

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

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

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

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

Результаты вычислений представлены в таблице 4.5.3.1.

Коэффициент календарности определяется по формуле (5):

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

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

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

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

Следовательно, коэффициент календарности равен:

$$k_{\text{кал}} = \frac{366}{366 - 67} = 1.22$$

Таблица 4.5.3.1 - Временные показатели проведения научного исследования

№	Название работ	Трудоёмкость работ			Исполнители	$T_{pi}$ , раб. дн.	$T_{ki}$ , кал. дн.
		$t_{\min i}$ , чел.-дн.	$t_{\max i}$ , чел.-дн.	$t_{\text{ож } i}$ , чел.-дн.			
		Исп. 1-3	Исп. 1-3	Исп. 1-3		Исп.	Исп.
1	Составление и утверждение технического задания	1	2	1.4	Б	0.35	0.43
		1	2	1.4	Р	0.35	0.43
		1	2	1.4	К <sup>1</sup>	0.35	0.43
		1	2	1.4	К <sup>2</sup>	0.35	0.43
2	Подбор и изучение материалов по теме	12	17	14	Б	14	17
3	Ознакомление с экспериментальными данными	7	10	8.2	Б	8.2	10

Продолжение таблицы 4.5.3.1

№	Название работ	Трудоёмкость работ			Исполнители	$T_{pi}$ , раб. дн.	$T_{ki}$ , кал. дн.
		$t_{\min i}$ , чел.-дн.	$t_{\max i}$ , чел.-дн.	$t_{ож i}$ , чел.-дн.			
		Исп. 1-3	Исп. 1-3	Исп. 1-3		Исп.	Исп.
4	Патентный обзор литературы	4	6	4.8	Б	4.8	5.9
5	Выбор направления исследований	1	2	1.4	Б	0.7	0.85
		1	2	1.4	Р	0.7	0.85
6	Календарное планирование работ по теме	1	2	1.4	Б	0.7	0.85
		1	2	1.4	Р	0.7	0.85
7	Проведение лабораторных анализов	18	22	19.6	Б	19.6	24
8	Проведение расчетов и их обоснование на основании экспериментальных данных	7	10	8.2	Б	8.2	10
9	Сопоставление результатов с теоретическими исследованиями	3	4	3.4	Б	1.7	2.1
		3	4	3.4	Р	1.7	2.1
10	Оценка эффективности полученных результатов	1	2	1.4	Б	0.7	0.85
		1	2	1.4	Р	0.7	0.85
11	Определение целесообразности проведения ВКР	3	5	3.8	Б	1.9	2.3
		3	5	3.8	Р	1.9	2.3
12	Оценка эффективности применения используемого метода синтеза	5	7	5.8	Б	2.9	3.5
		5	7	5.8	К <sup>1</sup>	2.9	3.5
13	Разработка социальной ответственности	4	6	4.8	Б	2.4	2.9
		4	6	4.8	К <sup>2</sup>	2.4	2.9
14	Составление пояснительной записки	22	28	24.4	Б	24.4	29.8
Итого							
Количество кал. дней для выполнения выпускной работы (Р)						7.4	
Количество кал. дней для выполнения выпускной работы (Б)						110.5	
Количество кал. дней для выполнения выпускной работы (К <sup>1</sup> )						3.9	
Количество кал. дней для выполнения выпускной работы (К <sup>2</sup> )						3.3	

Б – бакалавр;





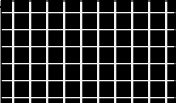
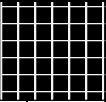



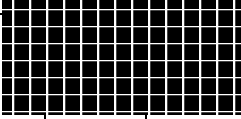
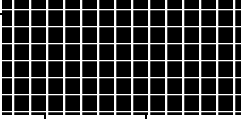

Р – руководитель;

К<sup>1</sup> – консультант по экономической части;

К<sup>2</sup> – консультант по социальной ответственности.

На основе таблицы 4.5.3.1 строится календарный план-график (Таблица 4.5.3.2).



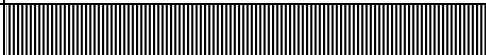
Таблица 4.5.3.2 – Календарный план-график проведения работ

№ раб.	Вид работ	Исполнители	$T_{ki}$ , кал. дн.	Продолжительность выполнения работ											
				Февраль			Март			Апрель			Май		
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель, консультант ЭЧ, консультант СО, бакалавр	0.43												
			0.43												
			0.43												
			0.43												
2	Подбор и изучение материалов по теме	Бакалавр	17												
3	Ознакомление с экспериментальными данными	Бакалавр	10												
4	Патентный обзор литературы	Бакалавр	5.9												
5	Выбор направления исследований	Научный руководитель, бакалавр	0.85												
6	Календарное планирование работ по теме	Научный руководитель, бакалавр	0.85												
			0.85												
7	Проведение лабораторных анализов	Бакалавр	24												
8	Проведение расчетов и их	Бакалавр	10												



	обоснование на основании экспериментальных данных														
9	Сопоставление результатов с теоретическими исследованиями	Научный руководитель, бакалавр	2.1 2.1												
10	Оценка эффективности полученных результатов	Научный руководитель, бакалавр	0.85 0.85												
11	Определение целесообразности проведения ВКР	Научный руководитель, бакалавр	2.3 2.3												
12	Оценка эффективности применения используемого метода синтеза	Консультант по ЭЧ, бакалавр	3.5 3.5												
13	Разработка социальной ответственности	Консультант по СО, бакалавр	2.9 2.9												
14	Составление пояснительной записки	Бакалавр	29.8												

Условные обозначения к таблице:

Бакалавр	Научный руководитель	Консультант по ЭЧ	Консультант по СО
			

## 4.6 Бюджет научно – технического исследования

В процессе формирования бюджета проводимого исследования используется следующая группировка затрат по статьям [47]:

- материальные затраты;
- затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- накладные расходы.

### 4.6.1 Расчёт материальных затрат

Данная статья включает стоимость всех материалов, используемых при разработке проекта [47]:

- приобретаемые со стороны сырьё и материалы, необходимые для создания научно-технической продукции;
- покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты, используемые в качестве объектов исследований и для эксплуатации, технического обслуживания и ремонта изделий – объектов испытаний.

Расчёт материальных затрат осуществляется по формуле (6):

$$Z_m = (1 + k_T) \cdot \sum_{i=1}^m C_i \cdot N_{\text{расх } i}, \quad (6)$$

где  $m$  – количество видов материальных ресурсов, потребляемых при выполнении научного исследования;

$N_{\text{расх } i}$  - количество видов материальных ресурсов  $i$ -го вида, планируемых к использованию при выполнении научного исследования (шт, кг и т.д.);

$C_i$  – цена приобретения единицы  $i$ -го вида потребляемых материальных ресурсов (руб./шт., руб./кг. и т.д.);

$k_T$  – коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы.

Примем транспортные расходы равными 15% от стоимости материалов.

Материальные затраты, необходимые для данной разработки, и затраты на оборудование для данного исследования представлены в таблицах 4.6.1.1 и 4.6.2.1.

Таблица 4.6.1.1 - Материальные затраты

Наименование	Ед. изм.	Количество			Цена за ед. для исп. 1-3, руб.	Затраты на материалы (З <sub>м</sub> ), руб.		
		Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3		Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
Бетулин	г	1	1	1	41	47.2	47.2	47.2
Фенилиодозодиацетат	г	0.1222	0.2444	0.3	143	20.1	40.2	49.3
Уксусный ангидрид	л	0.01	0.01	0.01	10000	115	115	115
Ацетон	л	1	1	1	240	276	276	276
Хлороформ	л	1	1	1	299	344	344	344
Бензол	л	1	1	1	570	656	656	656
1,2-дихлорэтан	л	1	1	1	540	621	621	621
Дихлорметан	л	1	1	1	750	863	863	863
Этанол	л	1	1	1	730	840	840	840
Набор для приготовления реактива Эрлиха	шт.	1	1	1	900	1035	1035	1035
Лабораторная химическая посуда								
Плоскодонная колба на 100 мл	шт.	1	1	1	26	30	30	30
Коническая колба на 100 мл	шт.	2	2	2	50	115	115	115
Пипетка градуированная на 10 мл	шт.	1	1	1	27	31.1	31.1	31.1
Мерный цилиндр на 25 мл	шт.	2	2	2	70	161	161	161
Мерный цилиндр на 100 мл	шт.	1	1	1	130	150	150	150
Мерный стакан (стеклянный) на 100 мл	шт.	2	2	2	21	48	48	48
Чашка выпарная на 50 мл	шт.	4	4	4	100	460	460	460

Продолжение таблицы 4.6.1.1

Наименование	Ед. изм.	Количество			Цена за ед. для исп. 1-3, руб.	Затраты на материалы (З <sub>м</sub> ), руб.		
		Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3		Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
Стеклянный капилляр 75 мм	шт.	10	10	10	0.5	5.8	5.8	5.8
Флакон пенициллиновый на 10 мл	шт.	10	10	10	4	46	46	46
Щипцы тигельные 350 мм	шт.	1	1	1	410	472	472	472
Пробирки химические на 15 мл	шт.	5	5	5	1.2	6.9	6.9	6.9
Бумага фильтровальная	уп.	1	1	1	226.2	260	260	260
Пластины для ТСХ	шт.	15	15	15	108	1863	1863	1863
Итого						8466.1	8486.2	8495.3

#### 4.6.2 Расчёт затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

Стоимость оборудования, используемого при выполнении конкретного НТИ и имеющегося в данной научно-технической организации, учитывается в калькуляции в виде амортизационных отчислений. Линейная амортизация определяется по формуле:

$$A = \frac{C}{T_{об\ i}}, (7)$$

где  $C$  – стоимость оборудования;

$T_{об\ i}$  – норма использования оборудования, лет.

Таблица 4.6.2.1 – Затраты на оборудование для всех исполнений

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Первоначальная стоимость единицы оборудования, руб.	Норма использования оборудования, лет	Кол-во дней использования	Амортизационные отчисления, руб.
1	Дистиллятор лабораторный	1	14026	5	17.4	133.7
2	Весы аналитические (класс точности 0,0001 г.	1	95820	10	17.4	456.8
3	Анализатор температуры плавления Melting Point System MP50 Mettler Toledo	1	696350	10	3	572.3
4	Нагревательная плитка	1	35866	3	17.4	569.9
5	ЯМР-Фурье-спектрометр Avance AV-300 (Bruker)	1	8900000	8	1	3047.9
Итого						4780.6

### 4.6.3 Основная заработная плата исполнителей темы

В настоящую статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. Заработная плата исполнителя рассчитывается по формуле 8 [47]:

$$З_{зп} = З_{осн} + З_{доп}, (8)$$

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

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

Основная заработная плата руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия рассчитывается по формуле 9:

$$З_{осн} = З_{дн} \cdot T_p, (9)$$

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

$T_p$  – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн. (Таблица 4.5.3.1).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле 10:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}}, (10)$$

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

$M$  – количество месяцев работы без отпуска в течение года: при отпуске в 24 раб. дня получим значение  $M = 11.2$  месяца, 5-дневная неделя; при отпуске в 48 раб. дней:  $M = 10.4$  месяца, 6-дневная неделя;

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

Баланс рабочего времени для каждого работника приведен в таблице 4.6.3.1.

Таблица 4.6.3.1 – Баланс рабочего времени для каждого работника

Показатели рабочего времени	Бакалавр	Руководитель	Консультант ЭЧ	Консультант СО
Календарное число дней	366	366	366	366
Количество нерабочих дней - выходные дни - праздничные дни	67	67	67	67
Потери рабочего времени - отпуск - невыходы по болезни	24	48	48	48
Действительный годовой фонд рабочего времени	275	251	251	251

Месячный должностной оклад работника рассчитывается по формуле 11:

$$Z_{\text{м}} = Z_{\text{ТС}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}}, (11)$$

где  $Z_{\text{ТС}}$  – заработная плата по тарифной ставке, руб.;

$k_{\text{пр}}$  – премиальный коэффициент, равный 0.3 (т.е. 30% от  $Z_{\text{ТС}}$ );

$k_d$  – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0.2 – 0.5 (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: 15 – 20% от  $З_{ТС}$ );

$k_p$  – районный коэффициент, равный 1.3 (для Томска).

Расчет основной заработной платы исполнителей приведен в таблице 4.6.3.2.

Таблица 4.6.3.2 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	Разряд	З <sub>ТС</sub> , руб.	k <sub>пр</sub>	k <sub>д</sub>	k <sub>р</sub>	З <sub>м</sub> , руб.	З <sub>дн</sub> , руб.	T <sub>р</sub> , раб. дн.	З <sub>осн</sub> , руб.
Бакалавр	УВП1	12130	0.3	0.3	1.3	25230	1028	90.6	93137
Руководитель	УВП3	35120				73050	3027	6.1	18465
Консультант по ЭЧ	УВП3	35120				73050	3027	3.2	9686
Консультант по СО	УВП3	35120				73050	3027	2.7	8173
Итого									129461

#### 4.6.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Расчет дополнительной заработной платы ведется по формуле 12:

$$З_{доп} = k_{доп} \cdot З_{осн}, (12)$$

где  $k_{доп}$  – коэффициент дополнительной заработной платы, на стадии проектирования принимается равным 0.12 – 0.15. Принимаем  $k_{доп} = 0.15$ .

Дополнительная и суммарная заработные платы каждого участника работы приведены в таблице 4.6.4.1.

Таблица 4.6.4.1 – Расчет дополнительной и суммарной заработных плат

Исполнитель	$З_{осн}$ , руб.	$З_{доп}$ , руб.	$З_{сп}$ , руб.
Бакалавр	93137	13971	107108
Руководитель	18465	2770	21235
Консультант по ЭЧ	9686	1453	11139
Консультант по СО	8173	1226	9399
Итого		19420	148881

#### 4.6.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

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

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы 13:

$$З_{внеб} = k_{внеб} \cdot (З_{осн} + З_{доп}), (13)$$

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

Отчисления во внебюджетные фонды составляют 30,2% от суммарной заработной платы (в ТПУ). Результаты расчётов представлены в таблице 4.6.4.1.

Таблица 4.6.5.1 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	З <sub>зп</sub> , руб.
Бакалавр	107108
Руководитель	21235
Консультант по ЭЧ	11139
Консультант по СО	9399
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0.302
Величина отчислений во внебюджетные фонды, руб.	44962

#### 4.6.6 Накладные расходы

Накладные расходы позволяют учесть прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование графических материалов, оплата услуг связи, электроэнергии, транспортные расходы и т.д. Их величина определяется по следующей формуле 14:



$$З_{\text{накл}} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{\text{нр}}, (14)$$

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

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

#### 4.6.7 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Рассчитанная величина затрат 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 приведено в таблице 4.6.6.1.

Таблица 4.6.6.1 – Расчет бюджета затрат проводимого исследования

Наименование статьи	Сумма, руб.			Примечание
	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3	
1. Материальные затраты НТИ	8466.1	8486.2	8495.3	Таблица 4.6.1.1
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	4780.6	4780.6	4780.6	Таблица 4.6.2.1
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	129461	129461	129461	Таблица 4.6.3.2
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	19420	19420	19420	Таблица 4.6.4.1
5. Отчисление во внебюджетные фонды	44962	44962	44962	Таблица 4.6.5.1
6. Затраты на научные и производственные командировки	-	-	-	-

Продолжение таблицы 4.6.6.1

Наименование статьи	Сумма, руб.			Примечание
	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3	
7. Контрагентские расходы	-	-	-	-
8. Накладные расходы	33134	33138	33139	16% от суммы статей 1 – 7
9. Бюджет затрат НТИ	240223.7	240247.8	240257.9	Сумма статей 1 – 8

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

Определение эффективности производится на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности [47].

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования определяется по формуле 15:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп } i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}, (15)$$

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

$\Phi_{pi}$  – стоимость  $i$ -го варианта исполнения;

$\Phi_{\text{max}}$  – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта.

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп } i} = \frac{240223.7}{240257.9} = 0.99986$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп } i} = \frac{240247.8}{240257.9} = 0.99996$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп } i} = \frac{240257.9}{240257.9} = 1$$

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее

численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить по формуле 16:

$$I_{pi} = \sum_{i=1}^n a_i \cdot b_i, (16)$$

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

$a_i$  – весовой коэффициент  $i$ -го варианта исполнения разработки;

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

$n$  – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности представлен в таблице 4.7.1.

Таблица 4.7.1 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
1. Экспрессность синтеза	0.15	3	4	5
2. Расход окислителя	0.35	5	4	3
3. Энергосбережение	0.2	3	4	5
4. Материалоемкость	0.3	5	4	3
Итого	1	-	-	-
$I_{pi}$		4.3	4	3.7

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки ( $I_{исп.i}$ ) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле 17:

$$I_{\text{исп.}i} = \frac{I_{p-\text{исп.}i}}{I_{\text{финр}}^{\text{исп}i}}, (17)$$

$$I_{\text{исп.}1} = \frac{4.3}{0.99986} = 4.3006$$

$$I_{\text{исп.}2} = \frac{4}{0.99996} = 4.0002$$

$$I_{\text{исп.}3} = \frac{3.7}{1} = 3.7000$$

Сравнительная эффективность проекта рассчитывается по формуле 18:

$$\mathcal{E}_{\text{ср}i} = \frac{I_{\text{исп.}i}}{I_{\text{исп.}3}}, (18)$$

Сравнение значений интегральных показателей эффективности вариантов исполнения разработки позволяет определить сравнительную эффективность проекта и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных. Критерии эффективности проекта обобщены в таблице 4.7.2.

Таблица 4.7.2 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0.99986	0.99996	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4.3	4	3.7
3	Интегральный показатель эффективности	4.3006	4.0002	3.7
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1.16	1.08	1

## Вывод

В ходе работы над данным разделом был выполнен комплексный анализ научно-исследовательской разработки. Определена конкурентоспособность разработки, составлен график проведения исследований, установлен объем затрат по каждой из статей, а также общий объем затрат. На основании вышеуказанной информации можно заключить, что была создана рентабельная и конкурентоспособная разработка, представленная в исполнении 1.

## 5 Социальная ответственность

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

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

Выпускная квалификационная работа на тему «Исследование реакций ацилпроизводных бетулина с арилиодозокарбоксилатами» проводилась в химической лаборатории Национального исследовательского Томского политехнического университета. Объектом исследования является ацилпроизводное бетулина – диацетат бетулина. Работа сводится к о-ацетилированию исходного сырья – бетулина до диацетата бетулина с последующим введением полученного продукта в реакцию окисления с арилиодозокарбоксилатами.

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

Одной из основных задач является внедрение на предприятиях и рабочих местах современных и надежных технических средств безопасности,

создание безвредных условий труда, обеспечение надлежащих санитарно-гигиенических условий, снижающих вероятность производственного травматизма и риск развития профессиональных заболеваний. Не менее значимой задачей представляется выявление всех потенциально опасных и вредных факторов для оценки их влияния на сотрудника.

Выполнение выпускной квалификационной работы по данной тематике требует строгого соблюдения правил техники безопасности и охраны труда работников: при работе с химическими реактивами, едкими и ядовитыми веществами; при работе с электрическим оборудованием и т.п.

## **5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности**

### **5.1.1 Специальные правовые нормы трудового законодательства**

В соответствии с ТК РФ от 30.12.2001 N 197-ФЗ, каждый работник имеет право на:

- нормальную продолжительность рабочего времени, которая не может превышать 40 часов в неделю;
- рабочее место, соответствующее требованиям охраны труда;
- обязательное социальное страхование от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний в соответствии с федеральным законом;
- отказ от выполнения работ в случае возникновения опасности для его жизни и здоровья вследствие нарушения требований охраны труда, за исключением случаев, предусмотренных федеральными законами, до устранения такой опасности;
- обеспечение средствами индивидуальной и коллективной защиты в соответствии с требованиями охраны труда за счет средств работодателя;

- повышенный размер оплаты труда работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда;
- гарантии и компенсации, установленные в соответствии с ТК, коллективным договором, соглашением, локальным нормативным актом, трудовым договором, если он занят на работах с вредными и (или) опасными условиями труда;
- защиту персональных данных работника от неправомерного их использования или утраты в соответствии с ФЗ;
- досрочный выход на пенсию в соответствии с ТК РФ.

### **5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя**

К научно – исследовательским химическим лабораториям применимы следующие требования:

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

## **5.2 Профессиональная социальная безопасность**

### **5.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования**

В ходе исследовательской работы используются вредные и опасные химические соединения, способные воздействовать на все системы

человеческого организма. Например, ангидриды карбоновых кислот, органические растворители, органические и минеральные кислоты. Так, в состав реактива Эрлиха входят серная и уксусная кислоты, известные как едкие вещества, способные вызывать химические ожоги. Значительная часть применяемых растворителей (бензол, ацетон, хлороформ и др.) представляет собой токсичные для человека вещества, поэтому существует риск получить химическое отравление. Уксусный ангидрид, являясь сильным раздражителем, при нагревании выделяет ядовитые пары, которые могут взрываться при контакте с пламенем. Для устранения рисков и минимизации возможного вреда здоровью необходимо принять следующие меры безопасности при работе в лаборатории [48]:

- использование средств индивидуальной защиты (халат из плотной ткани, прорезиненный или полиэтиленовый фартук, защитные очки, перчатки, противогазы или респираторы и т.д.);
- соблюдение санитарно-гигиенических норм (чистота и порядок на рабочем месте, запреты на курение в лаборатории и нахождение пищевых продуктов рядом с реактивами, мытье рук после окончания работы);
- проведение опытов с токсичными веществами только в исправных вытяжных шкафах;
- правильное размещение и хранение реактивов (герметичность упаковки, контроль срока годности).

### **5.2.2 Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований**

При проведении исследований в лаборатории, а также при разработке или эксплуатации проектируемого решения существует вероятность возникновения следующих вредных и опасных факторов (Таблица 5.2.2.1).



Таблица 5.2.2.1 – Возможные вредные и опасные факторы

Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Этапы работ			Нормативные документы
	Разрабо тка	Изготов ление	Эксплуа тация	
1. Отклонение показателей микроклимата	+	+	+	СанПиН 2.2.4.548–96
2. Превышение уровня шума		+	+	ГОСТ 12.1.003-2014 ССБТ
3. Недостаточная освещенность рабочей зоны	+	+	+	СП 52.13330.2016
4. Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека	+	+	+	ГОСТ 12.1.019-2017 ССБТ
5. Повышенный уровень токсичных (ядовитых) веществ в воздухе		+	+	ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ
6. Электромагнитное поле	+	+	+	ГОСТ 12.1.006-84 ССБТ

### 5.2.3 Обоснование мероприятий по защите исследователя от действия опасных и вредных факторов

Микроклимат производственных помещений – это климат внутренней среды данных помещений, который определяется совместно действующими на организм человека температурой, относительной влажностью и скоростью движения воздуха, а так - же интенсивностью теплового излучения [49]. Метеорологические условия рабочей среды (микроклимат) оказывают влияние на процесс теплообмена и характер работы. Длительное воздействие

на человека неблагоприятных метеорологических условий способно резко ухудшить его самочувствие, способствует снижению производительности труда и приводит к заболеваниям. Высокая температура воздуха способствует быстрой утомляемости работающего, может вызывать перегрев организма, тепловой удар или развитие профессиональных заболеваний. Низкая температура воздуха может спровоцировать местное или общее охлаждение организма, стать причиной простудного заболевания. Высокая влажность в комбинации с высокой температурой воздуха способствует гипертермии, при низкой же температуре она усиливает теплоотдачу с поверхности кожи, что ведет к гипотермии. Низкая влажность вызывает пересыхание слизистых оболочек дыхательных путей работающего. Подвижность воздуха эффективно способствует теплоотдаче организма человека и положительно проявляется при высоких температурах, но отрицательно при низких [50].

В помещении, где проводилась работа, средняя температура воздуха находилась в пределах 22°C, относительная влажность воздуха – 55%, скорость движения воздуха – 0,1 м/с. Опираясь на данные, приведенные в СанПиН 2.2.2.542-96, можно сделать вывод о том, что метеоусловия являются оптимальными, то есть обеспечивают ощущение теплового комфорта и создают предпосылки для высокого уровня работоспособности.

Одним из вредных производственных факторов является шум – беспорядочное сочетание звуков различной частоты и интенсивности, возникающих при механических колебаниях в твердых, жидких и газообразных средах. Шум отрицательно влияет на организм человека, в первую очередь на его центральную нервную и сердечно-сосудистую системы. Длительное воздействие шума снижает остроту слуха и зрения, повышает кровяное давление, утомляет центральную нервную систему, в результате чего ослабляется внимание, увеличивается количество ошибок в действиях работающего, снижается производительность труда. Основными источниками шума в химической лаборатории являются вентиляция и

системный блок компьютера. Гигиенические нормативы шума регламентированы в ГОСТ 12.1.003-2014 ССБТ «Шум. Общие требования безопасности» и СН 2.2.4/2.1.8.562-96 «Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории застройки».

Недостаточное освещение рабочего места затрудняет длительную работу, вызывает повышенное утомление и способствует развитию близорукости. Слишком низкие уровни освещенности вызывают апатию и сонливость, а в некоторых случаях способствуют развитию чувства тревоги. Излишне яркий свет снижает зрительные функции, приводит к перевозбуждению нервной системы, уменьшает работоспособность, нарушает механизм сумеречного зрения. Воздействие чрезмерной яркости может вызывать фотоожоги глаз и кожи, кератиты, катаракты и другие нарушения. Согласно СНиП 23-05-95\* нормируемыми параметрами для систем искусственного освещения являются освещенность рабочей поверхности  $E$ , показатель ослепленности  $P$  и коэффициент пульсации  $K_p$ .

Все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям электробезопасности при работе с электроустановками по ГОСТ 12.1.019-2017 ССБТ «Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты». Для отключения электросетей на вводах должны быть рубильники или другие доступные устройства. Все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям пожарной безопасности по ГОСТ 12.1.004-91 и иметь средства пожаротушения по ГОСТ 12.4.009-83.

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

- соблюдение соответствующих расстояний до токоведущих частей или путем закрытия;
- ограждения токоведущих частей;

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

Выполнение ВКР тесно связано с использованием потенциально опасных химических соединений. Так, некоторые применяемые реактивы и растворители служат источниками токсичных веществ. Нарушение техники безопасности при обращении с ними влечет за собой серьезные последствия в виде химических ожогов, отравлений или профессиональных заболеваний. С целью предотвращения нанесения вреда здоровью работы с применением вредных химических веществ (фиксирование материала, розлив бензола, дихлорметана, ацетона, хлороформа, концентрированных кислот, приготовление реактивов, прокаливание, выжигание, измельчение) должны проводиться в вытяжном шкафу. Работающие должны быть обеспечены спецодеждой и средствами индивидуальной защиты. Список требований и мероприятий изложен в ПНД Ф 12.13.1 – 03 [51].

Излучения электромагнитного диапазона при определённых уровнях могут оказывать отрицательное влияние на организм человека. Так, в результате длительного воздействия электромагнитного поля (ЭМП) происходит нарушение функций нервной, иммунной, эндокринной и половой систем. Биологический эффект ЭМП в условиях многолетнего воздействия накапливается, вследствие чего возможно развитие отдаленных последствий дегенеративных процессов в центральной нервной системе, новообразований, гормональных заболеваний [52]. В лаборатории источником электромагнитного излучения является компьютер, а именно монитор и системный блок.

Работа в условиях облучения электрическим полем с напряженностью  $20 \div 25$  кВ/м продолжается не более 10 мин. При напряженности не выше 5 кВ/м присутствие людей в рабочей зоне разрешается в течение 8 часов [53].

### **5.3 Экологическая безопасность**

#### **5.3.1 Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду**

Сам объект – диацетат бетулина – не несет непосредственной опасности для окружающей среды. Исходное сырье – бетулин – также не обладает токсичностью и относится к IV классу опасности.

#### **5.3.2 Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду**

При выполнении исследовательской работы осуществляется взаимодействие с токсичными и потенциально опасными веществами, способными оказывать негативное влияние на окружающую среду.

Проведение органического синтеза сопровождается эмиссией паров растворителей, которые относятся к летучим органическим веществам (этанол, хлороформ, ацетон), в атмосферу.

Удаление органических и неорганических отходов через водосток приводит к загрязнению сточных вод, что отрицательно сказывается на состоянии гидросферы.

В процессе проведения опытов образуются и твердые отходы в виде бытового мусора (бумажные полотенца, разбитые колбы и т.д.), которые выбрасывается в урну.

### 5.3.3 Обоснование мероприятий по защите окружающей среды

Загрязнение атмосферы может стать причиной заболевания, аллергии и даже смерти для человека, а также нанести вред другим живым организмам, таким как животные и продовольственные культуры. Кроме того, низкое качество воздуха может нанести ущерб естественной или искусственной экосистеме, вызвать изменения климата и образование озоновых дыр [54]. Для борьбы с загрязнением воздуха следует использовать как можно меньшие значения расходов вредных веществ. Опыты с токсичными реагентами должны проводиться в вытяжном шкафу, оборудованном фильтром, при включенной вентиляции, обеспечивающей непрерывность очистки. Емкости с данными веществами должны отвечать требованиям герметичности и предохранять их от испарения, просыпания или вытекания.

Сточные воды бытовой сферы и сточные воды разнообразных предприятий загрязняют природные воды и тем самым наносят вред всей экосистеме, в том числе, и человеку. Так, активное разложение органических остатков в воде аэробными бактериями приводит к уменьшению в ней количества кислорода [55]. Для предотвращения загрязнения гидросферы отработанные реактивы необходимо сливать в отдельные склянки для последующей переработки или передачи в организации, занимающиеся утилизацией химических веществ [56]. Если сточные воды, подлежащие сбросу в канализационную сеть населенных пунктов, содержат вредные вещества в концентрациях, превышающих установленные нормы, то их следует подвергать предварительной очистке [57].

Последствия загрязнения почвы могут носить необратимый характер, так как процесс самоочищения литосферы происходит намного медленнее загрязнения [58]. Так, происходит постепенное сокращение объема плодородных почв, изменение химического состава почвы и накопление в ней вредных веществ. Работа по защите литосферы должна проводиться по следующим направлениям: раздельный сбор мусора, переработка твердых

отходов, утилизация токсичных отходов специализированными компаниями, имеющими лицензию на право обращения с отходами I – IV классов опасности.

## **5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях**

### **5.4.1 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований**

В силу своих свойств диацетат бетулина не может стать причиной чрезвычайной ситуации.

### **5.4.2 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований**

Выполнение ВКР тесно связано с использованием токсичных и потенциально опасных химических соединений. Несоблюдение техники безопасности при обращении с ними влечет за собой серьезные последствия в виде химических ожогов, отравлений или профессиональных заболеваний.

При работе с электроприборами, спиртовками, легковоспламеняющимися жидкостями существует вероятность возникновения пожаров и взрывов. Она зависит от физико-химических свойств и количества имеющихся в лаборатории материалов, веществ, от конструктивных особенностей и режима работы оборудования, а также от наличия источников возгорания и условий для быстрого распространения огня.

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

Наиболее вероятной при выполнении дипломной работы может стать чрезвычайная ситуация, связанная с замыканием проводки и возгоранием. При обнаружении пожара следует уведомить о происшествии руководителя и пожарную часть. Если загорание возникло в электроприборе, в первую очередь следует обесточить его, выдернуть вилку шнура питания из сетевой розетки, либо полностью обесточить лабораторию. Если очаг пожара небольшой (не более 1 м<sup>2</sup>), нужно использовать доступные средства для тушения (огнетушитель, песок). В случае присутствия явной угрозы жизни необходимо произвести эвакуацию из горящего помещения [59].

В соответствии с ФЗ-123 от 2008 г. помещение лаборатории относится к категории Ф5.1 по функциональной пожарной опасности. Средствами пожаротушения в лаборатории являются: огнетушитель; ведро или ящик с чистым мелким песком; войлок, шерстяное одеяло или листовой асбест; четыреххлористый углерод; пожарный рукав [60].

Соблюдение общих требований пожарной безопасности в химической лаборатории, регулярный мониторинг состояния электрического оборудования и электросети способствуют предотвращению возникновения чрезвычайных ситуаций.

### **Вывод**

В данном разделе были рассмотрены правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности при работе в химической лаборатории. Также были выявлены все вредные и опасные факторы, которые могут возникнуть во время выполнения выпускной квалификационной работы, а именно: отклонения показателей микроклимата, повышенный уровень шума, недостаточная освещенность рабочей зоны, вероятность поражения



электрическим током, повышенный уровень токсичных веществ в воздухе помещения и электромагнитное поле. Были приведены основные правовые документы, регламентирующие допустимые значения для каждого из факторов, обоснованы мероприятия по защите сотрудников лаборатории. Проведен анализ вероятных чрезвычайных ситуаций, а также представлены и обоснованы мероприятия по их предотвращению и разработан порядок действий в случае их возникновения.

## **Заключение**

## **Список использованных источников**

**Приложение А. ИК-спектр луп-20(29)-ен-3 $\beta$ ,28-диола (бетулина) 1**

**Приложение Б. Масс-спектр луп-20(29)-ен-3β,28-диола (бетулина) 1**

**Приложение В. ПМР-спектр луп-20(29)-ен-3 $\beta$ ,28-диола (бетулина) 1**

**Приложение Г. ИК-спектр 3 $\beta$ ,28-диацетокси-20(29)-лупена (диацетата бетулина) 5**

**Приложение Д. Масс-спектр 3 $\beta$ ,28-диацетокси-20(29)-лупена (диацетата бетулина) 5**



**Приложение Е. ПМР-спектр 3 $\beta$ ,28-диацетокси-20(29)-лупена (диацетата бетулина) 5**

**Приложение Ж. ИК-спектр фенилдиацетокси- $\lambda^3$ -иодана (фенилиодозодиацетата) 20**

**Приложение И. ПМР-спектр 30-гидрокси-3 $\beta$ ,28-диацетокси-20(29)-лупена 8 и 3 $\beta$ ,28,30-триацетокси-20(29)-лупена 39**

**Приложение К.  $^{13}\text{C}$ -спектр 30-гидрокси-3 $\beta$ ,28-диацетокси-20(29)-лупена 8 и 3 $\beta$ ,28,30-триацетокси-20(29)-лупена 39**