

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

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Синтез и исследование фенольных гликозидов 3,4-дигидроксibenзилового спирта УДК <u>547.918:547.56:615.3</u>

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ91	Мухамеджанова Айжан Кудабаетна		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Степанова Елена Владимировна	К.Х.Н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Якимова Татьяна Борисовна	К.Т.Н.		

По разделу «Социальная ответственность»

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

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Пестряков А.Н.	Д.Х.Н.		

Томск – 2021 г.

Планируемые результаты освоения ООП
«Перспективные химические и биомедицинские технологии»

Код компетенции	Наименование компетенции
Общекультурные (универсальные) компетенции	
УК(У)-1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий
УК(У)-2	Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
УК(У)-3	Способен организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
УК(У)-4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном (-ых) языках (-ах), для академического и профессионального взаимодействия
УК(У)-5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
УК(У)-6	Способен определить и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1	Готовность к коммуникации в устной и письменной формах на русском и иностранном языках для решения задач профессиональной деятельности;
ОПК(У)-2	Готовность руководить коллективом в сфере своей профессиональной деятельности, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия;
ОПК(У)-3	Способность к профессиональной эксплуатации современного оборудования и приборов в соответствии с направлением и профилем подготовки
ОПК(У)-4	Готовность к использованию методов математического моделирования материалов и технологических процессов, к теоретическому анализу и экспериментальной проверке теоретических гипотез;
ОПК(У)-5	Готовность к защите объектов интеллектуальной собственности и коммерциализации прав на объекты интеллектуальной собственности
Профессиональные компетенции выпускников	
ПК(У)-1	Способность организовывать самостоятельную и коллективную научно-исследовательскую работу, разрабатывать планы и программы проведения научных исследований и технических разработок, разрабатывать задания для исполнителей
ПК(У)-2	Готовность к поиску, обработке, анализу и систематизации научно-технической информации по теме исследования, выбору методик и средств решения задачи
ПК(У)-3	Способность использовать современные приборы и методики, организовывать проведение экспериментов и испытаний, проводить их обработку и анализировать их результаты
ПК(У)-18	Способность и готовность к созданию новых экспериментальных установок для проведения лабораторных практикумов
ПК(У)-19	Готовность к разработке учебно-методической документации для реализации образовательных программ
ДПК(У)-1	Готовность к созданию химических соединений, материалов и изделий биомедицинского назначения и (или) их физико-химического анализа с учетом требований охраны здоровья и безопасности труда, защиты окружающей среды.

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

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий

Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель ООП

18.04.01 Химическая технология

_____ А.Н. Пестряков

15.03.2021 г.

ЗАДАНИЕ

на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ91	Мухамеджановой Айжан Кудабаявны

Тема работы:

Синтез и исследование фенольных гликозидов 3,4-дигидроксибензилового спирта

Утверждена приказом директора (дата, номер)	35-23/с от 04.02.2021
---	-----------------------

Срок сдачи студентом выполненной работы:	11.06.2021 г.
--	---------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе <i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i>	Объектом исследования являются фенольные гликозиды 3,4-дигидроксибензилового спирта. Сырьё – химические реактивы, требования к продукту – чистота и соответствие структуре.
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов,</i>	1. Литературный обзор 2. Объект и методы исследования 3. Экспериментальная часть 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение 5. Социальная ответственность

<i>подлежащих разработке; заключение по работе).</i>		6. Заключение 7. Литературный обзор на английском языке
Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>		Приложение Б. Спектры ЯМР
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i>		
Раздел	Консультант	
Социальная ответственность	Романова Светлана Владимировна, ст. преподаватель ООД	
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Якимова Татьяна Борисовна, доцент ОСГН	
Раздел ВКР на иностранном языке	Кобзева Надежда Александровна, доцент ОИЯ	
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:		
Химический синтез природных фенольных гликозидов: каллерианин, его свойства, аналоги и способы их получения. Литературный обзор		

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	15.03.2021 г.
---	---------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Степанова Елена Владимировна	к.х.н.		15.03.2021 г.

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ91	Мухамеджанова Айжан Кудабиевна		15.03.2021 г.

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

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
Уровень образования магистратура
Период выполнения весенний семестр 2020/2021 учебного года

Форма представления работы:

магистерская диссертация

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

Срок сдачи студентом выполненной работы:	11.06.2021 г.
--	---------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
22.03.2021 г.	Разработка раздела «Введение»	10
05.04.2021 г.	Разработка раздела «Химический синтез природных фенольных гликозидов: каллерианин, его свойства, аналоги и способы их получения. Литературный обзор»	10
19.04.2021 г.	Разработка раздела «Экспериментальная часть»	10
10.05.2021 г.	Разработка раздела «Разработка схемы синтеза каллерианина»	10
24.05.2021 г.	Разработка разделов «Социальная ответственность» и «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	10
04.06.2021 г.	Оформление ВКР	10
16.06.2021 г.	Представление ВКР	40

Составил преподаватель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Степанова Е.В.	к.х.н.		15.03.2021

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Пестряков А.Н.	д.х.н.		15.03.2021

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

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ91	Мухамеджанова Айжан Кудабаетна

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

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

1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	Стоимость выполняемых работ, материальных ресурсов в соответствии с рыночными ценами. Оклады в соответствии с окладами сотрудников «НИ ТПУ»
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	- районный коэффициент- 1,3; - накладные расходы – 16%; - норма амортизации 10%.
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	Общий налоговый режим. Отчисления во внебюджетные фонды – 30.2 %

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. <i>Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ</i>	Анализ потенциальных потребителей, анализ конкурентных технических решений, оценка готовности проекта к коммерциализации
2. <i>Разработка устава научно-технического проекта</i>	Определение целей и результатов проекта, организационной структуры проекта
3. <i>Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок</i>	Формирование плана и графика проекта: определение структур работ; определение трудоемкости работ; разработка диаграммы Ганта. Формирование бюджета затрат проекта.
4. <i>Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности</i>	Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Карта сегментирования рынка
2. Оценочная карта для сравнения конкурентных разработок
3. Матрица SWOT
4. График проведения и бюджет НТИ
5. Сравнительная эффективность разработки

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	15.03.2021
---	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Якимова Татьяна Борисовна	К.Э.Н		15.03.2021

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ91	Мухамеджанова Айжан Кудабаетна		15.03.2021

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ91	Мухамеджанова Айжан Кудабаявна

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

Тема ВКР:

Синтез и исследование фенольных гликозидов 3,4-дигидроксibenзилового спирта	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<i>Объектом исследования является разработка метода синтеза фенольных гликозидов 3,4-дигидроксibenзилового спирта. Данные фенольные гликозиды обладают целым рядом уникальных фармакологических свойств, в связи с этим могут применяться в качестве лекарственных средств. Рабочей зоной является лаборатория №109 НЦИК, представляющей собой сухое отапливаемое помещение с хорошей освещенностью и вентиляцией.</i>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: — специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; — организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.	<i>Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 09.03.2021). ГОСТ-12.2.033-78. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования.</i>
2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия	<i>2.1 Во время работы на сотрудника могут влиять следующие вредные и опасные факторы: - отклонения показателей микроклимата -повышенный уровень шума; -недостаточная освещенность рабочей зоны; - воздействие вредных веществ; - повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека; -повышенная или пониженная температура поверхностей</i>

	<i>оборудования, материалов.</i>
3. Экологическая безопасность:	<i>Защита атмосферы от влияния выбросов газов, паров органических соединений Защита гидросферы от влияния производственных сточных вод; Защита литосферы от влияния действия химических веществ на почву.</i>
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	<i>Возможные ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения: -пожары, взрывы оборудования; поражение током; получение химического и термического ожогов Наиболее типичная ЧС: является возникновение пожара в связи с неаккуратной работой с ЛВЖ, неисправностью оборудования или повреждением электропроводки здания.</i>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	15.03.2021
---	-------------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ст.преподаватель ООД	Романова Светлана Владимировна		15.03.2021	

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ91	Мухамеджанова Айжан Кудабиевна	15.03.2021	

Реферат

Выпускная квалификационная работа: 97 с., 3 рис., 26 табл., 69 источника, 2 прил.

Ключевые слова: фенольные гликозиды, производные 3,4-дигидроксibenзилового спирта, гликозилирование, каллерианин, тетраацетат каллерианина

Объект исследования: фенольные гликозиды.

Цель работы: разработка методов синтеза природных фенольных гликозидов, производных 3,4-дигидроксibenзилового спирта.

В процессе исследования проводились деметилирование ванилина, гликозилирование 3,4-дигидроксibenзальдегида, восстановление альдегидной группы до спиртовой.

В результате исследования разработаны методы синтеза и на их основе получены ацилированные арилгликозиды, производные ванилинового спирта и их аналоги.

Область применения: Фармакология, медицина, химия углеводов соединений, фитохимия.

Значимость работы: Впервые были синтезированы ацилированные арилгликозиды, производные ванилинового спирта и их аналоги. Разработанные в данной работе схемы синтеза дают возможность наработки необходимого количества арилгликозидов с потенциальной фармакологической активностью для фармакологического изучения. В будущем планируется на основе разработанной схемы синтеза получить новые арилгликозиды с потенциальной фармакологической активностью и провести исследования на биологическую активность ранее известных и новых соединений.

Список сокращений

TMSOTf – триметилсилил трифлат

ТБАБ (ТВАВ) – тетрабутиламмоний бромид

ЦТМАБ (СТМАВ) – цетилтриметиламмоний бромистый

Ac – ацетильная группа ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$)

Me – метил (CH_3-)

Ar – арил (ароматический радикал)

Et – этил (CH_3CH_2-)

Pu – пиридин

Ph – фенил (C_6H_5-)

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

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ТСХ – тонкослойная хроматография

УФ – ультрафиолетовый

ВКР – выпускная квалификационная работа

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ЛС – лекарственное соединение

БАД – биологически активные добавки

НТИ – научно-техническое

ПДК – предельно допустимая концентрация

ГХ-МС – газовая хроматография масс спектрометрия

Оглавление

Введение	14
1.Химический синтез природных фенольных гликозидов: каллерианин, его свойства, аналоги и способы их получения. Литературный обзор	16
1.1 Природный гликозид каллерианин и его аналоги: нахождение в природе и биологическая активность.....	16
1.2 Способы синтеза природных гликозидов и их производных	19
1.2.1 Гликозилирование фенолов.....	19
1.2.2 Восстановление альдегидной группы	22
1.2.3 Ацетилирование с синтезе фенольных гликозидов	23
1.2.4 Удаление ацетильных защитных групп	24
2. Разработка схемы синтеза каллерианина.....	25
2.1 Ретросинтетический анализ каллерианина	25
2.2 Полный синтез каллерианина	26
2.2.1 Синтез 3,4-дигидроксибензальдегида	26
2.2.2 Гликозилирование 3,4-дигидроксибензальдегида	27
2.2.3 Восстановление альдегидной группы	28
3. Экспериментальная часть	30
4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение ..	33
4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	33
4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования	33
4.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	35
4.1.3 SWOT-анализ	36

4.1.4	Оценка готовности проекта к коммерциализации	39
4.1.5	Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования	41
4.1.6	Организационная структура проекта.....	43
4.2	Планирование научно-исследовательских работ	43
4.2.1	Структура работ в рамках научного исследования	43
4.2.2	Определение трудоемкости выполнения работ	45
4.2.3	Разработка графика проведения научного исследования....	45
4.2.4	Бюджет научно-технического исследования (НТИ).....	47
4.2.4.1	Расчет материальных затрат НТИ	48
4.2.4.2	Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	49
4.2.4.3	Основная заработная плата исполнителей темы	50
4.2.4.4	Дополнительная заработная плата исполнителей темы	52
4.2.4.5	Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления).....	53
4.2.4.6	Накладные расходные.....	53
4.2.4.7	Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта.	54
4.3	Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования .	54
	Заключение по разделу	57
5.	Социальная ответственность	58
5.1	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	58
5.2	Производственная безопасность.....	60
5.2.1	Отклонения показателей микроклимата.....	61

5.2.2	Повышенный уровень шума	63
5.2.3	Недостаточная освещенность рабочей зоны	63
5.2.4	Воздействие вредных веществ	68
5.2.5	Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека	69
5.2.6	Повышенная или пониженная температура поверхностей оборудования, материалов.....	71
5.3	Экологическая безопасность	72
5.4	Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований, и ЧС, которые могут произойти на рабочем месте.....	73
5.4.1	Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС	74
	Заключение по разделу	76
	Выводы	77
	Список использованных источников	78
	Список публикаций.....	85
	Приложение А	86
	Приложение Б. ЯМР-спектры.....	96

Введение

Актуальность работы. В настоящее время внимание исследователей привлекают фармацевтические препараты, основанные на лекарственных растениях. Фенольные гликозиды перспективны для биологических исследований и последующего медицинского применения, так как обладают широким спектром действия, низким уровнем токсичности и высокой биодоступностью.

При этом, выделение таких соединений из растительного сырья затруднено высоким содержанием других органических веществ, но низким содержанием целевых, в то время как химический синтез позволяет получать индивидуальные соединения в чистом виде с высокими выходами.

Целью работы: разработка методов синтеза природных фенольных гликозидов, производных 3,4-дигидроксibenзилового спирта.

Объект исследования: фенольные гликозиды.

Предмет исследования: фенольные гликозиды, которые содержат в структуре агликony, производные 3,4-дигидроксibenзилового спирта.

Научная новизна. Впервые разработана схема синтеза природных фенольных гликозидов, производных 3,4-дигидроксibenзилового спирта. Впервые осуществлен синтез этих соединения по этой схеме.

Практическая значимость. Фенольные гликозиды, имеющие различные фенольные остатки в качестве агликона, являются вторичными метаболитами растений и обладают обширным спектром биологической активности. Отдельные представители фенолгликозидов способны селективно ингибировать специфические ферменты, и практически все обладают биологической активностью: жаропонижающими, противовоспалительными, антидиабетическими, противораковыми и свойствами. Таким образом, синтезированные фенолгликозиды — индивидуальные соединения с потенциально широким спектром медицинского применения, пригодные для биологических тестов и фитохимического анализа растений.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2020 г.).

1. Химический синтез природных фенольных гликозидов: каллерианин, его свойства, аналоги и способы их получения.

Литературный обзор

1.1 Природный гликозид каллерианин и его аналоги: нахождение в природе и биологическая активность

Фенольные гликозиды — природные соединения, которые состоят из фрагмента моносахарида и фенола в качестве агликона. Исторически, термин фенольные гликозиды стал применяться только к соединениям, состоящим из ядра, которое содержит остаток салицилового спирта и β -D-глюкопиранозы с полуацетальной связью между фенольной гидроксильной группой и аномерным гидроксилем глюкозы. Такие соединения представляют собой биологически активные вещества, могут быть выделены из множества растений и привлекательны для использования в медицине [1].

Простые фенольные соединения растений редко встречаются в свободном состоянии. Они существуют в виде сахарных конъюгатов. Со времени открытия салицина в 1828 г [2] из растений было выделено, и идентифицировано несколько сотен фенольных гликозидов [3]. Фенольные гликозиды семейства ивовых в течение 100 лет обращали на себя внимание фотохимиков благодаря фармацевтической значимости в качестве противовоспалительных средств. Например, 4-(гидроксиметил)фенил- β -D-глюкопиранозид), известный фенольный гликозид, исследуется в Китае для лечения цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Биологическая активность фенолгликозидов и дигликозидов в первую очередь тесно связана с природой агликона. В качестве агликона фенольные гликозиды могут иметь простые фенолы, например, салигенин (О-гидроксibenзиловый спирт) и катехол, или могут содержать конденсированные кольцевые системы [5]. Многие клинические эффекты салицилатов объясняются их способностью нарушать клеточные взаимодействия, предотвращая активацию нейтрофилов и других клеток, участвующих в первом этапе воспаления и свертывания крови [6]. Фенольные

гликозиды играют важную роль в жизнедеятельности растений [7]: они защищают растения от микробов, травоядных животных и насекомых [8].

Присоединение сахарной составляющей к соответствующему агликону приводит к изменению активности родительских молекул, и имеет решающее значение для их физико-химических свойств, а в некоторых случаях улучшает фармакокинетические параметры [9]. В частности, гликозиды более растворимы в воде, чем соответствующие агликоны и увеличение гидрофильности приводит к увеличению активности [10].

Фенольные гликозиды известны не только противовоспалительными свойствами. Они проявляют антиоксидантные свойства, которые важны в профилактике множества патологий, особенно сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Результаты исследований в области фармацевтики показывают, что препараты на основе растений имеют хорошую адаптацию к физиологии организма, то есть вызывают малое количество побочных эффектов [12].

На сегодняшний день более 100 различных описанных фенольных гликозидов содержатся в разных концентрациях в растениях семейства Ивовые [13], Камнеломковые [14], Толстянковые [15], Вересковые [16]. Некоторые из фенольных гликозидов представлены на рисунке 1.

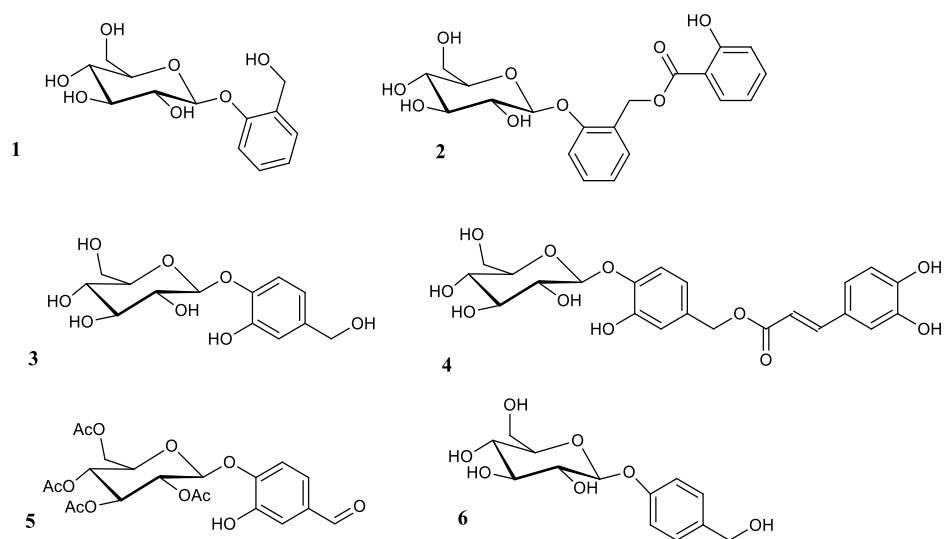


Рисунок 1. Структура и название фенолгликозидов: 1 — салицин; 2 — салицилоилсалицин; 3 — каллерианин; 4 — 7-О-транс-кофеоилкаллерианин; 5 — гликозид протокатехового альдегида, 6 — гастродин

Каллерианин **3** обнаружили в составе листа *Prunus Lusitanica*. Последующие исследования показали, что эфир кофейной кислоты этого гликозида **4** содержится в листьях и коре растений рода *Pyrus*. [17].

В растениях *Origanum* семейства *Lamiaceae* обнаружили фенольные гликозиды гастродин **6** и каллерианин **4**. Было выявлено, что эти соединения проявляют антиоксидантную, противовоспалительную активность [18].

В работе [19] упоминается об антиоксидантных, противовоспалительных и противораковых свойствах каллерианина **4** и гастродина **6**, которые выделили из растения *Oregano*. Содержание фенольных гликозидов и флаваноидов позволяет использовать этот вид растений для лечения воспалительных заболеваний, респираторных и пищеварительных расстройств, головной боли, ревматизма, сахарного диабета и других.

Achyrocline satureioides (Lam.) DC, из надземных частей которого выделили сложный эфир каллерианина с кофейной кислотой **4**, принадлежит к семейству сложноцветных, произрастает в Южной Америке. В бразильской народной медицине его чай используется как спазмолитическое, противовоспалительное, отхаркивающее и противодиарейное средство. Он популярен при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, и его противовоспалительное действие подтверждено фармакологическими исследованиями [20].

В ходе исследования в работе [21] доказали структуру и противовоспалительную активность каллерианина **4**, выделенного из корней растения *Astragalus membranaceus*, которое является тонизирующим средством традиционной китайской медицины и способствует выделению гноя и разрастанию новой ткани, произрастает на всей территории Монголии, Шаньси, Синьцзяна Китая.

Во всех этих работах помимо каллерианина **4** в экстрактах обнаруживается большое число разнообразных органических соединений, зачастую с похожими структурами [17-26]. Эти исследования также показывают низкое содержание индивидуальных фенолгликозидов в растениях. Для получения необходимых для исследований количеств веществ

приходится тратить значительные объёмы сырья, времени и органических растворителей. Химический состав экстрактов также зависит от сезона и места сбора растений, способа обработки и сушки сырья, и самого метода выделения, из-за чего не всегда можно утверждать о наличии выделенного соединения в составе самого растения [27]. Поэтому выделение таких соединений из природных источников — сложный и малоэффективный процесс.

1.2 Способы синтеза природных гликозидов и их производных

К синтезу фенольных гликозидов исследователи проявляют значительное внимание из-за разнообразных биологических свойств и фармацевтического потенциала этого класса соединений [28].

Деятельность в этой области была направлена на эффективность метода О-гликозилирования. Обычно её оценивают по химическим выходам, региоселективности и стереоселективности. Достижение высокой региоселективности удалось добиться селективной защитой гидроксильной группы гликозильного акцептора (ацетаты, ацетали, кетали, хлорацетаты, бензоаты, силиловые, бензиловые, кремний содержащие и аллиловые эфиры). Новый прогресс в методах гликозилирования начался после 1980 года [29].

До настоящего времени синтез каллерианина в литературе описан не был: только экстракция из растений [30]. Упоминается синтез 4-формил-2-гидроксифенил- β -D-глюкопиранозида — предшественника каллерианина [31].

1.2.1 Гликозилирование фенолов

Стереоселективность — основная причина, по которой реакция гликозилирования считается одной из самых сложных в современной синтетической химии. В природе протекание таких реакций контролируется специфичностью и селективностью фермента. Разнообразные защитные группы, необходимые для этих синтезов, уже известны в большом количестве.

Тем не менее основное препятствие заключается в формировании гликозидных связей [32].

Метод Фишера. Общий метод превращения сахаров в смеси изомерных гликозидов с использованием минеральных кислот (H_2SO_4 , HClO_4) в качестве катализаторов. Этим методом в основном получают простые алкильные и арильные гликозиды (схема 1) [33].

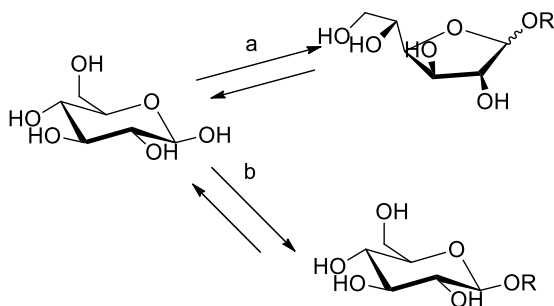


Схема 1. Механизм реакции гликозилирования по Михаэлю

a — быстро; *b* — медленно

Длительное время реакции, равновесное образование α - и β - аномеров пираноз и фураноз являются основными недостатками этой реакции [34].

Метод Михаэля. Одна из первых реакций гликозилирования была проведена Михаэлем в 1879 году. В ходе неё получен *O*-ацетилированный фенилгликозид из тетраацетил-*O*- α -D-глюкопиранозилхлорида и фенолята натрия в этаноле [35]. Метод включает конденсацию спирта или фенола с гликозильным донором под действием щёлочи в качестве промотора, который облегчает замещение уходящей группы, связанной с аномерным углеродом донора [36].

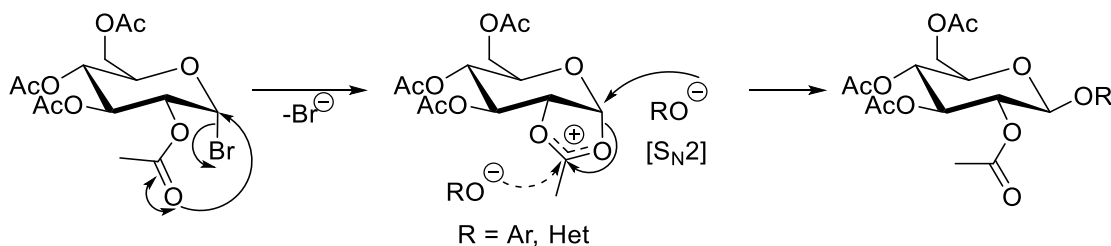


Схема 2. Механизм реакции гликозилирования по Михаэлю

Недостаток реакции Михаэля — получение целевых гликозидов с низкими выходами, в связи с образованием побочных продуктов — ортоэфиров (пунктирная стрелка, схема 2), и гидролизом сложноэфирных связей углевода.

Метод Кёнигса-Кнорра. Отличие от предыдущего метода состоит в условиях проведения реакции: оксиды серебра и ртути (II) координируются с легко уходящей группой гликозилирующего агента [37]. Это реакция гликозилирования, с использованием в качестве гликозильных доноров аномерных бромидов и хлоридов, которая стала классическим подходом для синтеза различных соединений начиная от простых гликозидов до сложных олигосахаридов (схема 3) [38]. Существуют модификации этого метода, когда реакция проводится в бифазной системе для связывания гликозильных бромидов кислотными нуклеофилами [39].

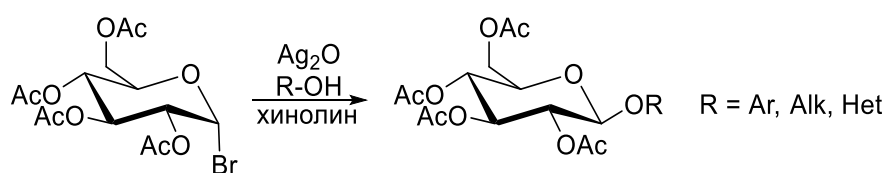


Схема 3. Реакция гликозилирования по Кёнигсу-Кнорру

Недостатком является дороговизна соединений серебра.

Катализ кислотами Льюиса. Катализаторы на основе кислоты Льюиса требуют несколько большей загрузки катализатора, по сравнению с другими металлоорганическими катализаторами. [40]. Условия реакции, такие как температура и время во многих случаях зависят от уходящей группы. В качестве кислот Льюиса могут использоваться соли на основе Fe, Sn или Cu или органические активаторы (TMSOTf или $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) [41]. Гликозилирование при промотировании трифторидом бора представлена на схеме 4.

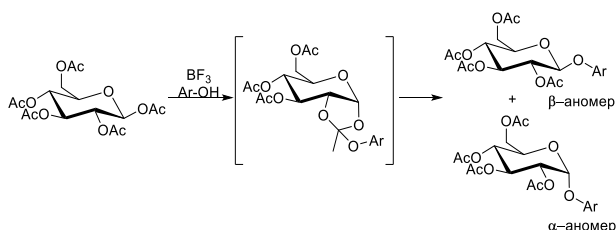


Схема 4. Гликозилирование при промотировании трифторидом бора

В результате реакции образуются гликозиды довольно с высокими выходами и стереоселективностью. Недостатком метода является невозможность для гликозилирования фенолов с альдегидной группой [42].

Межфазное гликозилирование. О-гликозилирование проходит в двухфазной системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ с использованием межфазного катализатора, например, тетрабутиламмоний бромида (ТБАБ) [43]. Реакция межфазного гликозилирования представлена на схеме 5.

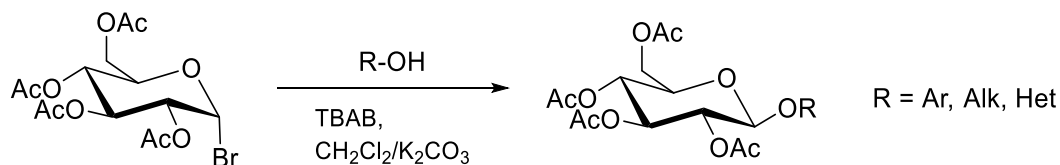


Схема 5. Межфазное гликозилирование с применением ТБАБ

Преимущество в этом случае — получение целевых продуктов с высокими выходами, способность межфазного катализатора легко транспортировать агликон в органическую фазу и отсутствие гидролиза ацетильных защитных групп.

1.2.2 Восстановление альдегидной группы

Чаще всего в природе встречаются агликоны, содержащие спиртовую группу, хотя их синтез напрямую невозможен, что будет подробнее рассмотрено в главе «Ретросинтетический анализ». Однако спирты можно получать из альдегидов, подходящие методы представлены ниже.

Верлей и Меервейн и Шмидт обнаружили, что альдегидная группа может быть восстановлена до спиртовой путем обработки этоксидом алюминия в присутствии этанола и ацетальдегида [44]. Реакция восстановления альдегидной группы до спиртовой представлена на схеме 6

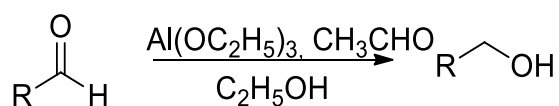


Схема 6. Восстановление альдегидной группы до спиртовой путем обработки алюминиевым этоксидом

Реакция обратима, но равновесие может быть смещено в точку полного восстановления путем удаления ацетальдегида с потоком водорода или азота, что также предотвращает образование побочных продуктов [45].

Существует возможность восстановления альдегидной группы до спиртовой с помощью борогидрида натрия в двухфазной системе хлороформ-вода с использованием катализаторов фазового переноса, например, цетилтриметиламмоний бромид (ЦТМАБ), реакция представлена на схеме 7.

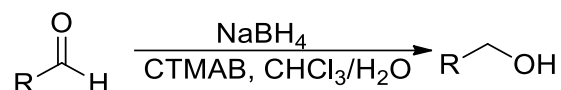


Схема 7. Восстановление альдегидов до спиртов в условия межфазного катализа

Эта реакция селективна по отношению к карбонильной группе и не влияет на сложноэфирные и гликозидные. Было обнаружено, что реакция в органическом растворителе и в условиях межфазного катализа протекает с высокими выходами и без формирования каких-либо побочных продуктов [46].

1.2.3 Ацетилирование в синтезе фенольных гликозидов

Ацильные группы принимают участие в реакции гликозилирования, в результате это приводит к образованию β-аномера. При использовании других защитных групп образуется смесь аномеров [47].

Для защиты гидроксильных групп моносахаридов применяют методы этерификации первичных и вторичных спиртов. Ацетилирование гидроксильных групп спиртов и фенолов возможно с использованием уксусного ангидрида в пиридине [48]. Реакция показана на схеме 8.

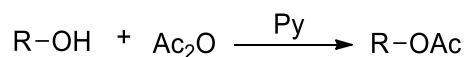


Схема 8. Ацетилирование спиртов в условия межфазного катализа

Тетрафторборат меди (II) эффективно катализирует ацетилирование структурно разнообразных фенолов и спиртов со стехиометрическими

количествами уксусного ангидрида в условиях без растворителя и при комнатной температуре (схема 9). В литературных источниках также упоминается использование в качестве катализатора $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$, при этом получались продукты с высокими выходами [49].

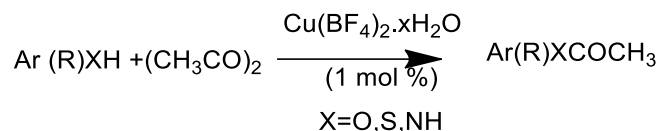


Схема 9. Ацетилирование с использованием тетрафторбората меди (II)

В связи с проведением реакции без растворителя, можно признать данный метод «экологически чистым» [50].

1.2.4 Удаление ацетильных защитных групп

Методика Земплена основана на обработке ацетилированных субстратов в метаноле с каталитическим количеством метоксида натрия при комнатной температуре для эффективного удаления ацетилзащитных групп (схема 10) [51].

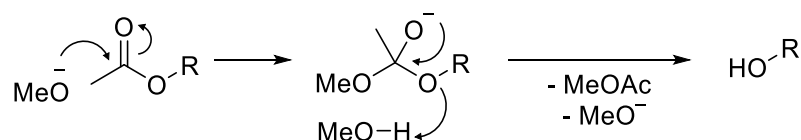


Схема 10. Дезацетилирование методом Земплена

Реакция почти всегда занимает лишь несколько часов, приводит к количественным выходам, и не разрушает гликозидную связь. При этом, однако, она неселективная, и поэтому пригодна только для получения полностью незащищённых продуктов. В литературе также упоминаются модификации этого метода когда для катализа применяют щелочи и основные анионные смолы [52].

Система из водного раствора HCl , смешанного с этанолом (EtOH) и хлороформом (CHCl_3), в объёмном соотношении 3:1, разработанная в нашей научной группе, позволяет селективно удалять защитные ацетильные группы в присутствии других ацильных групп [53].

2. Разработка схемы синтеза каллерианина

2.1 Ретросинтетический анализ каллерианина

Одна из задач в разработке методики синтеза природных фенольныхгликозидов, производных 3,4-дигидроксибензилового спирта — использование легкодоступных и распространенных субстратов. Для того, чтобы определить, какие субстраты подходят для этой работы, мы провели ретросинтетический анализ каллерианина **3** (схема 11). Он может быть напрямую синтезирован из глюкозы **7** и 3,4-дигидроксибензилового спирта **8** по методу Фишера (путь а). Недостатком является низкая селективность из-за свободных гидроксильных групп спирта **8**, при этом первичная гидроксильная группа более активна. По методу Фишера также образуется смесь α - и β -аномеров пираноз и фураноз.

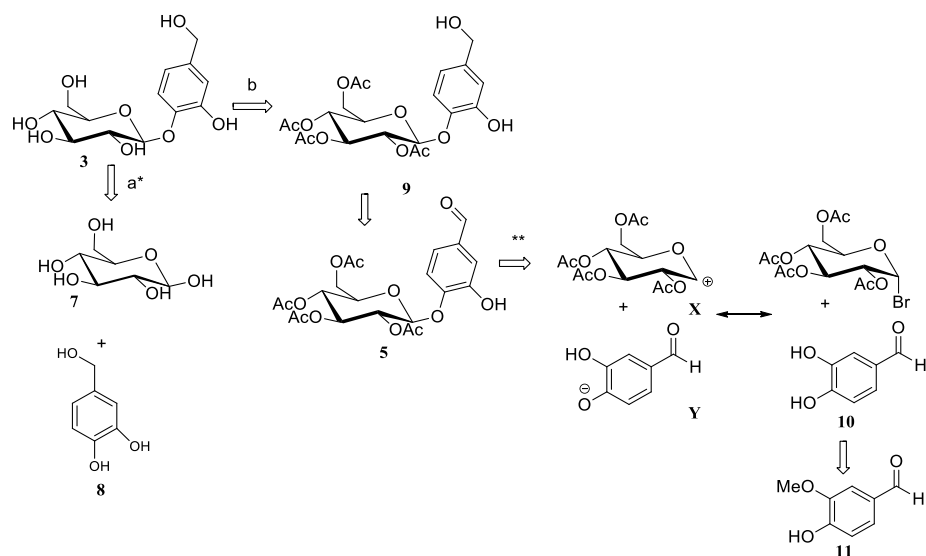


Схема 11. Ретросинтетический анализ каллерианина

Другой подход (путь b) — гликозирование альдегида с последующим восстановлением альдегидной группы до спиртовой, например, через гликозид **5**. Его синтонами могут быть гликозидный донор **X** и некоторый фенолоальдегид **Y**.

Реакция конденсации таких соединений — гликозирование — может протекать в условиях реакции Кёнигса-Кнора [37] или Михаэля [33]. В обоих случаях чаще всего применяют α -АБГ, преимущество использования которой — высокая стереоселективность в этих реакциях, а именно — образование β -

гликозидов, к которым относится и каллерианин **3**. Сам этот гликозидный донор получают непосредственно из глюкозы, распространённого природного соединения.

Далее мы отметили, что гликозид **5** содержит свободный гидроксил в положении **3**, а значит синтону **Y** соответствует только протокатеховый альдегид **10**, который можно получить деметилированием ванилина **11**, ещё одного распространённого природного вещества. Стоит отметить, что в альдегиде **10** содержится сразу две OH-группы, а значит селективность реакции гликозилирования именно по *пара*-положению должна быть важным критерием при выборе метода гликозилирования. В литературе упоминается такой синтез по методу Михаэля, однако не отмечена его селективность [31].

Таким образом целевой продукт каллерианин **4** может быть получен из двух легкодоступных субстратов: ванилина **11** и глюкозы **7**. Основные стадии синтеза при этом следующие: получение α -АБГ из глюкозы, деметилирование ванилина **11**, гликозилирование протокатехового альдегида **10**, восстановление альдегидной группы гликозида до спиртовой **5**, деацетилирование тетраацетата каллерианина **9**.

2.2 Полный синтез тетраацетата каллерианина

2.2.1 Синтез 3,4-дигидроксibenзальдегида

Для получения 3,4-дигидроксibenзальдегида **10** (протокатехового альдегида) проводили деметилирование ванилина **11** под действием пиридина и хлорида алюминия. Выход составил 79%. Реакция представлена на схеме 12.

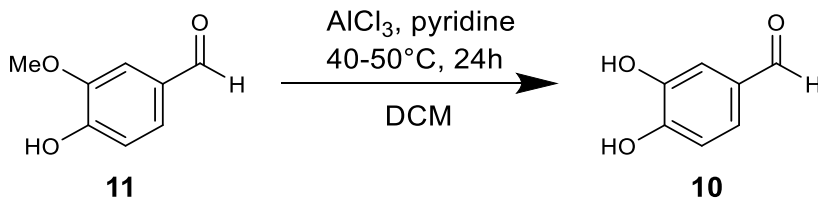


Схема 12. Синтез 3,4-дигидроксibenзальдегида

Механизм реакции представлен на схеме 13 [54].

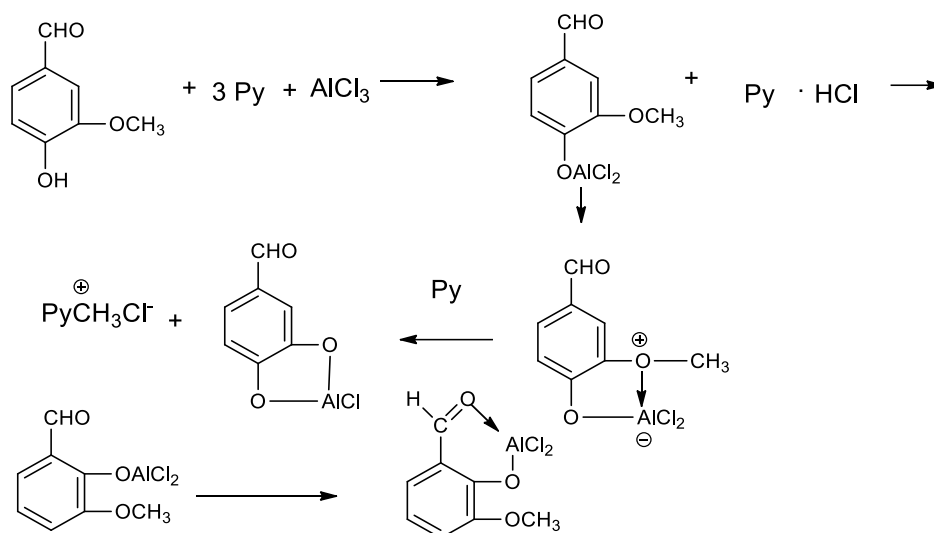


Схема 13. Механизм реакции деметилирования ванилина

Данный метод применяется к соединениям, содержащим свободный гидроксил в *орто*-положении по отношению к эфирной группе. В ходе реакции образуется промежуточный сольватированный пятичленный гетероцикл. *O*-ванилин в данных условиях не подвергается расщеплению, так как образуется комплекс алюминия с кислородом соседней карбонильной группы, а не с менее основной метоксильной группой.

2.2.2 Гликозилирование 3,4-дигидроксибензальдегида

Применение метода Кёнигса-Кнора и его модификаций не представляется возможным из-за воздействия Ag(I) на протокатеховый альдегид **10**, который легко превращается в 1,2-хинон в таких условиях. Поэтому для гликозилирования 3,4-дигидроксибензальдегида **10** мы применяли метод Михаэля, по механизму нуклеофильного замещения, который к тому же затрудняет образование хинонов из дифенола **10** и дешевле метода Кёнигса-Кнора (схема 14).

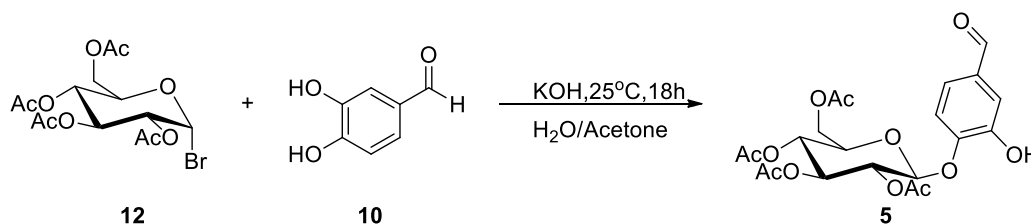


Схема 14. Гликозилирование 3,4-дигидроксибензальдегида

Контролируя по ТСХ течение реакции при комнатной температуре, установившейся в пределах 20-22°C, мы обнаружили, что при полной конверсии АБГ в смеси остаётся значительное количество исходного альдегида, образуются продукты распада углеводного донора, но лишь незначительные количества целевого гликозида **5**. Тогда мы применили термостатирование реакционной смеси, нагрев её до 25°C. В этом случае наблюдалась конверсия обоих субстратов а на ТСХ детектировался единственный фенольный продукт. В ходе реакции при этом образовывался осадок хроматографически чистого гликозида **5**. Такое явление удешевляет процесс синтеза этого соединения и делает его более «зелёным»: достаточно отфильтровать осадок и промыть его водой, а не использовать органические растворители для экстракции, тем самым сократить их расход.

Поскольку в структуре протокатехового альдегида **10** содержится два свободных гидроксила, то мы допускали возможность неселективного течения реакции. Однако, ранее опубликованный синтез тетраацетата **5** не содержит упоминаний об образовании побочного продукта замещения по 3-ОН [30]. Для установления точной структуры продукта мы воспользовались спектроскопией ЯМР. Данные полученные по результатам анализов ^1H и ^{13}C (приложение А), совпадают с литературными [31] и доказывают, что образовавшийся чистый продукт — гликозид **10** с замещённым гидроксилом в *пара*-положении агликона. Мы предполагаем, что селективность реакции связана с электроноакцепторным эффектом карбонильной группы, которая усиливает нуклеофильные свойства гидроксила в *пара*-положении альдегида **10**, а не в *мета*-.

2.2.3 Восстановление альдегидной группы

Для восстановления альдегидной группы до спиртовой полученного соединения **5** использовали борогидрид натрия, катализатор фазового переноса цетилтриметиламмоний бромистый (ЦТМАБ). Реакцию проводили в двухфазной системе хлористый метилен-вода (схема 15).

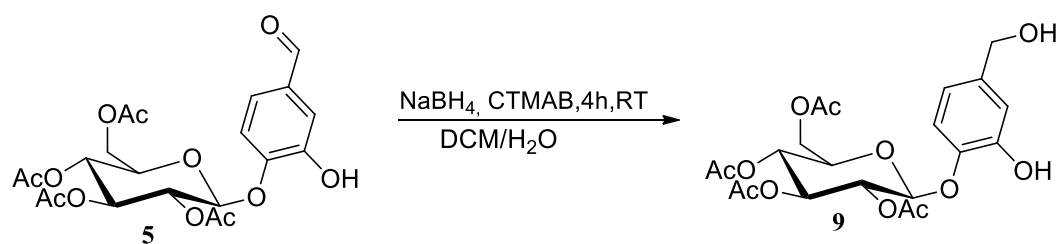


Схема 15. Восстановление альдегидной группы до спиртовой борогидридом натрия

В результате реакции происходит полная конверсия альдегидной группы (выход 82%). Межфазовые условия позволяют селективно восстанавливать альдегидные группы и при этом не допустить гидролиз сложноэфирных связей.

4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Органическая химия в медицине играет важную роль. Применение этой науки внесло много инноваций в развитие фармацевтической промышленности. Она также активно способствует стремительному развитию новых технологий лечения.

Фенольные гликозиды обладают широким диапазоном фармакологического действия и являются распространёнными компонентами многих лекарственных препаратов традиционной медицины. Так, практически все фенольные гликозиды обладают жаропонижающими и противовоспалительными свойствами, кроме того, они обладают целым рядом уникальных фармакологических свойств от антидиабетических и противораковых до криопротекторных при заморозке биологических тканей и селективного ингибирования специфических ферментов

В данной работе разрабатывается проект разработки синтеза природных фенольных гликозидов, производных 3,4-дигидроксibenзилового спирта и его аналогов, которые в дальнейшем можно будет применять для внедрения в фармацевтическую промышленность.

Цель экономического анализа заключается в определении материальных затрат, которые необходимы в ходе получения фенольных гликозидов.

4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Коммерческая привлекательность научного исследования определяется с одной стороны превышением технических параметров над предыдущими разработками, с другой - наличием рыночного спроса на продукт. Последнее предполагает наличие заинтересованных потребителей в лице частных лиц.

Получить представленные в работе фенольные гликозиды синтетическим путём ранее никому не удавалось. Синтетически полученные гликозиды могут быть использованы в качестве эталонных соединений для фитохимического анализа растений, а также при определении их таксономической принадлежности.

Разница в фармацевтическом и фитохимическом сегменте будет заключаться лишь в необходимом количестве фенольного гликозида. Большинство методов анализа, которые применяются в фитохимии нетребовательны: эталонного соединения обычно достаточно иметь в количестве нескольких миллиграмм на одно растение. В фармацевтике для изготовления ЛС и БАД предугадать количество требуемого фенольного гликозида на одну лекарственную единицу (например, таблетку) без проведения биологических испытаний затруднительно, однако, поскольку фармацевтическая промышленность направлена на массовое производство, желаемый объём фенольных гликозидов может находиться в пределах от нескольких килограмм до нескольких тонн в год.

		Биологически-активные соединения			
		Способ получения	Изучение биологической активности	Чистота полученного продукта	Многостадийность
Фен. гликозиды	Природные				
	Синтетические				
		Выделение из природных источников		Синтетические методы получения	

Рисунок 2. Карта сегментирования рынков услуг по получению фенольных гликозидов

По данным, приведенным на рисунке 2 можно сделать вывод, что получение биологически активных компонентов из природного сырья – достаточно трудоемкий процесс, а содержание действующих веществ очень

мало, что не дает возможности для их полного физико-химического и фармакологического изучения. Поэтому весьма актуальным является разработка синтетических путей получения данных соединений.

4.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

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

Расчет показателя конкурентоспособности производился по следующей формуле 1.

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

где B_i – бал i -го показателя;

V_i – вес показателя (в долях единицы).

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

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

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

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

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

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

Таблица 1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы		Конкурентоспособность	
		Б _с	Б _п	К _с	К _п
1	2	3	4	2	3
Химические критерии оценки ресурсоэффективности					
1. Выход продукта	0.20	5	3	1.00	0.60
2. Стадийность получения/ сложность выделения	0.05	4	4	0.20	0.20
3. Чистота полученного арилгликозида	0.25	5	4	1.25	1.00
4. Энергоемкость процесса	0.15	5	4	0.75	0.60
5. Доступность исходных продуктов	0.20	5	3	1.00	0.60
6. Экологичность	0.15	3	5	0.45	0.75
Итого	1			4.65	3.75
Индексы: с – синтетический способ, п – выделение из природного сырья.					

Согласно вышеприведенному расчету видно, что получение ариликозидов синтетическим путем имеет более высокий показатель конкурентоспособности $K = 4.65$. Это обусловлено высоким выходом продукта, чистотой полученного соединения, а также доступностью необходимых реактивов для осуществления синтеза.

4.1.3 SWOT-анализ

SWOT – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта.

SWOT–анализ проводится в несколько этапов. На первом этапе оцениваются сильные и слабые стороны проекта, возможности и угрозы.

Следующий этап состоит в выявлении соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды, для чего составляются интерактивные матрицы.

Данные по анализу разработки данной исследовательской работы проиллюстрированы в таблице 2.

Таблица 2 – Матрица SWOT

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Заявленная экономичность и ресурсоэффективность технологии С2. Поэтапная разработка синтеза С3. Получение продукта из простых и доступных субстратов С4. Более низкая стоимость производства по сравнению с другими технологиями С5. Собственная уникальная технология	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Отсутствие прототипа научной разработки Сл2. Сложность выделения полупродукта Сл3. Отсутствие необходимых условий и оборудования для углубленного изучения биологических свойств Сл4. Длительное время разработки синтеза
Возможности: В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ В2. Возможность фармацевтического изучения полученного фенольного гликозида В3. Появление дополнительного спроса на новый продукт В4. Расширение диапазона товаров В5. Повышение стоимости конкурентных разработок		
Угрозы: У1. Отсутствие спроса на новые технологии производства У2. Развитая конкуренция технологий производства		

У3. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования		
У4. Введения дополнительных требований к сертификации продукции		
У5. Ограничение возможности вхождения на российский рынок		

SWOT-анализ показан в таблице 3.

Таблица 3 – SWOT-анализ

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Заявленная экономичность и ресурсоэффективность технологии С2. Поэтапная разработка синтеза С3. Получение продукта из простых и доступных субстратов С4. Более низкая стоимость производства по сравнению с другими технологиями С5. Собственная уникальная технология	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Отсутствие прототипа научной разработки Сл2. Сложность выделения полупродукта Сл3. Отсутствие необходимых условий и оборудования для углубленного изучения биологических свойств Сл4. Длительное время разработки синтеза
Возможности: В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ В2. Возможность фармацевтического изучения полученного фенольного гликозида В3. Появление дополнительного спроса на новый продукт В4. Расширение диапазона товаров В5. Повышение стоимости конкурентных разработок	Разработка схемы получения производных фенольных гликозидов и использование полученного продукта при изготовлении лекарственных препаратов	Несмотря на достоинства разработки и на наличие возможностей ее реализации имеется большая конкуренция. Для решения этой проблемы необходимо большее количество оборудования, которое позволит ускорить исследование материалов, При тщательном изучении синтеза и получения конечного синтеза, будет получена возможность изучения фармакологического эффекта продукта. Для этого будет широко использована инфраструктура ТПУ

Продолжение таблицы 3

Угрозы: У1. Отсутствие спроса на новые технологии производства У2. Развитая конкуренция технологий производства У3. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования У4. Введения дополнительных требований к сертификации продукции У5. Ограничение возможности вхождения на российский рынок	Из-за большого импорта лекарственных средств ограничено вхождение на российский рынок. Следует усиленно продвигать разработку с целью создания спроса и получения финансирования для дальнейшего развития. Дальнейшее углубленное изучение материалов позволит улучшить безопасность нового продукта. За счет уникальности и получения продукта из легкодоступных субстратов продукт сможет конкурировать на рынке и способен ослабить влияние перечисленных угроз	Следует выработать маркетинговую стратегию в области продвижения разработки на рынок. При обнаружении полезных фармакологических свойств у продукта, возникнет спрос на данный продукт, а так же будут устранены некоторые недочеты в схеме синтеза и появится спрос на технологи производства
---	--	--

Из приведенной таблицы 3 можно сделать следующий вывод: новому продукту достаточно тяжело входить на рынок, но после проведения дополнительных исследований и разрешения на использовании его в фармацевтической промышленности, возможно расширение лекарственных препаратов, которые будут активно использоваться потребителями. Были приняты стратегии: усиленно продвигать разработку с целью создания спроса; поиск финансирования для дальнейшего развития разработки; наладить сотрудничество с научными группами, занимающимися подобными разработками.

4.1.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации

Для оценки готовности проекта составлена таблица 4. Система измерения по каждому направлению (степень проработанности научного проекта, уровень имеющихся знаний у разработчика) отличается. Так, при оценке степени проработанности научного проекта 1 балл означает не проработанность проекта, 2 балла – слабую проработанность, 3 балла –

выполнено, но в качестве не уверен, 4 балла – выполнено качественно, 5 баллов – имеется положительное заключение независимого эксперта.

Для оценки уровня имеющихся знаний у разработчика система баллов принимает следующий вид: 1 означает не знаком или мало знаю, 2 – в объеме теоретических знаний, 3 – знаю теорию и практические примеры применения, 4 – знаю теорию и самостоятельно выполняю, 5 – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Таблица 4 – Бланк оценки готовности научного проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1	2	3	4
1.	Определен имеющийся научно-технический задел	4	4
2.	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического раздела	5	5
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	5	4
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	5	5
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	2	2
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	0	0
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	0	0
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	0	0
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	0	0
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	1	1
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	3	2
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	5	4
13.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	0	0
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	3	3
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	2	2
	ИТОГО БАЛЛОВ	35	33

Оценка готовности научного исследования определяется по формуле 2.

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i, \quad (2)$$

где $B_{\text{сум}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению;

B_i – балл по i -му показателю.

По результатам оценки готовности научного проекта к коммерциализации можно сделать вывод о том, что перспективность разработки находится на среднем уровне.

4.1.5 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

При детальном рассмотрении преимуществ и недостатков основных методов коммерциализации, можно сделать вывод, что самостоятельное использование разработки или организация собственного предприятия предусматривает выведение разработки на рынок. При использовании данного метода коммерциализации мы обладаем всеми правами на разработку, получаем максимально возможный доход в случае успешного позиционирования и продвижения продукта на рынке. К недостаткам метода относятся следующие позиции: очень высокие риски, большой срок окупаемости, наличие высоких стартовых затрат для организации собственного производства.

Следующие методы коммерциализации, как продажа патентных лицензий, франчайзинг, подряда на совместную разработку, ноу-хау имеют общие преимущества и недостатки. Достоинства метода: невысокие затраты при осуществлении деятельности, небольшие риски в связи с переуступкой части прав собственности, возможен выход на рынок за счет других компаний. Недостатки этих способов коммерциализации заключаются в основном в довольно низких доходах и в существовании высокого риска нарушения наших патентных прав.

Полная передача интеллектуальных прав на разработку подразумевает отчуждение от прав (безвозвратная передача авторских прав) или продажу патентных прав (передача полностью всех прав лицензиату на установленный

срок). К преимуществам такого подхода относят низкие уровни затрат и рисков, быструю окупаемость. Основными недостатками являются высокие затраты на поиск и привлечение покупателя прав, затраты на юридические консультации, риск недополучения значительных доходов от использования разработки в будущем.

Ещё один вариант – инжиниринг. Как самостоятельный вид коммерческих операций он предполагает предоставление на основе договора инжиниринга одной стороной, именуемой консультантом, другой стороне, именуемой заказчиком, комплекса или отдельных видов инженерно-технических услуг. Преимуществами в этом случае выступают наше непосредственное участие в жизни проекта и возможно получения максимальной прибыли от его реализации. Недостатками могут оказаться сложности в поиске заказчика таких услуг и связанные с этим трудозатраты.

Исходя из представленного анализа методов коммерциализации, наиболее выгодным для нас является *организация совместных производств либо инжиниринг*.

Инициация проекта – первоочередной этап деятельности, касающийся проекта. В рамках процессов инициации проекта выполняется определенный набор работ для его успешного запуска. Для этого выявляются изначальные цели и содержание разработки, также фиксируются финансовые ресурсы. В рамках процессов инициации определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать и влиять на общий результат научного проекта.

Заинтересованные стороны проекта представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Научный руководитель	Получение фенольных гликозидов с целью изучения их биологических и фармакологических свойств
Студент, выполняющий научную работу	Исследования методов получения и модифицирования фенольных гликозидов

Цели и результаты исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Цели и результаты исследования

Цели проекта	Разработка методов синтеза фенольных гликозидов 3,4-дигидроксibenзилового спирта
Ожидаемые результаты проекта	Оформление результата в форме научной работы, с выходом научных статей
Критерии приемки	Наличие характеристики полученного объекта с применением инструментальных способов
Требования к результату проекта	Удобство использования Высокое качество продукта Относительная простота изготовления и хранения

4.1.6 Организационная структура проекта

При проведении организации проекта, необходимо определить участников, входящих в рабочую группу проекта, определить их роли, прописать функции, выполняемые каждым из участников и определить их трудозатраты (таблица 7).

Таблица 7 – Рабочая группа проекта

ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции
к.х.н. Степанова Е.В., доцент ИШХБМТ ТПУ	Руководитель	Распределение обязанностей, выдвижение плана исследований, корректировка действий по срокам, бюджету
Мухамеджанова А.К., магистрант ИШХБМТ ТПУ	Исполнитель	Подбор условий и разработка метода получения фенольных гликозидов

4.2 Планирование научно-исследовательских работ

4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

В данном разделе составляется перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования, провести распределение исполнителей по видам работ. НИР включает в себя:

1. Подготовительный этап. Проведение сбора и изучение литературных данных, составление литературного обзора по исследуемой тематике.

2. Проведение экспериментов.

3. Выводы и обсуждение результатов по исследуемой работе.

4. Завершающий этап. Написание отчета, защита ВКР.

Примерный порядок составления этапов и работ, распределение исполнителей по данным видам работ приведен в таблице 8.

Таблица 8 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка ТЗ	1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель, исполнитель
Выбор темы и объекта исследования	2	Подбор и изучение материалов по теме	Руководитель, исполнитель
	3	Выбор направления исследований	Руководитель, исполнитель
	4	Календарное планирование работ по теме	Руководитель, исполнитель
Экспериментальная часть	5	Построение макетов (моделей) и проведение экспериментов	Исполнитель
Анализ полученного материала	6	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Руководитель, исполнитель
	7	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	Руководитель, исполнитель
Обобщение и оценка результатов	8	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, исполнитель
	9	Определение целесообразности проведения ОКР	Руководитель, исполнитель
<i>Проведение ОКР</i>			
Разработка технической документации и проектирование Оформление магистерской диссертации	10	Составление пояснительной записки (эксплуатационно-технической документации)	Руководитель, исполнитель
	11	Окончательное оформление магистерской диссертации	Руководитель, исполнитель

4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ожі}$ используется следующая формула 3.

$$t_{ожі} = \frac{3t_{mini} + 2t_{maxi}}{5}, \quad (3)$$

где $t_{ожі}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i -ой работы чел.-дн.;

t_{mini} – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы, чел.-дн.;

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

Формула 4 для определения продолжительности работ в рабочих днях.

$$T_{pi} = \frac{t_{ожі}}{ч_i}, \quad (4)$$

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

$t_{ожі}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.-дн.;

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

4.2.3 Разработка графика проведения научного исследования

Формула 5 для перевода рабочих дней в календарные.

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

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

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

$k_{кал}$ – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле 6.

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

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

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

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

$$k_{\text{кал}} = \frac{365}{365 - 52 - 14} = 1,22$$

Таблица 9 – Временные показатели проведения НИ

Название Работы (Этапы)	Трудоёмкость работ			Исполни тели	Длитель ность работ в рабочих днях T_{pi}	Длитель ность работ в календа рных днях T_{ki}
	$t_{\min}$, чел- дни	$t_{\max}$, чел- дни	$t_{\text{ож}}i$, чел- дни			
Разработка технич. задания	8	49	24,6	Руков., Исполн.	12,3	15
Выбор темы и объекта исследования	8	49	24,6	Руков., Исполн.	12,3	15
Экспериментальная часть	133	824	409,8	Исполн.	409,8	500
Обобщение и оценка результатов	7	31	16,4	Руков., Исполн.	8,2	10
Разработка технической документации и проектирование	4	14	8,2	Руков., Исполн.	4,1	5
Оформление магистерской диссертации.	8	49	24,6	Руков., Исполн.	12,3	15
Итого				Руков.	57	70
Итого				Исполн.	467	570

Диаграмма Ганта - горизонтальный ленточный график, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работы (таблица 10).

Таблица 10 – График Ганта

№ Р.	Вид работы	Исполн.	Т, кол.д н.	Продолжительность выполнения работ																							
				Сент., 2019			Окт., 2019			...		Фев., 2021			Март, 2021			Апр., 2021			Май, 2021			Июнь, 2021			
				1	2	3	1	2	3				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Разработка ТЗ	Рук.	15	■																							
		Исп.			■																						
2	Выбор направл. исслед.	Исп.	15			■																					
		Рук.				■																					
3	Эксперим. исслед.	Исп.	500				■																				
4	Анализ получ. материала	Исп.	10																			■					
		Рук.																				■					
5	Обобщение и оценка результ.	Исп.	10																				■				
		Рук.																					■				
6	Разработ.. тех.докум. и проектир.	Исп.	5																					■			
		Рук.																						■			
7	Оформл. магистер.. диссерт.	Исп.	15																						■		
		Рук.																							■		

Исполнитель



Руководитель



В результате видно, что для выполнения работы требуется всего 2 человека, и работа выполняется в течение 570 дней.

4.2.4 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

Цель раздела: рассчитать бюджет по основным видам затрат. В процессе формирования бюджета научно-технического исследования (НТИ) используется следующая группировка затрат по различным статьям.

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

- материальные затраты НТИ;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;

- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- накладные расходы.

4.2.4.1 Расчет материальных затрат НТИ

Для выполнения данной ВКР требуются материальные затраты на:

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

Материальные затраты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена за ед., Р	Затраты на материалы, (З _м), Р
Уксусный ангидрид	л	0,033	60,00	1,98
Глюкоза	кг	0,008	284,84	2,28
Серная кислота	кг	0,00123	57,25	0,07
Трибромид фосфора	кг	0,012	45998,66	551,98
Диэтиловый эфир	кг	0,035	782,04	27,37
Толуол	л	1	9270,38	9270,38
Этиловый спирт	л	0,5	12777,57	6388,79
Ванилин	кг	0,005608	10490,00	58,83
Хлористый метилен	л	0,3	156,73	47,02
Хлорид алюминия	кг	0,004788	2200,00	10,5336

Продолжение таблицы 11

Пиридин	л	0,0001	1061,7	0,11
2,4динитрофенил-гидразин	кг	0,01	6500	65
Гидроксид калия	кг	0,005838	257,59	1,50
Ацетон	л	2	130,84	261,68
Соляная кислота	кг	0,00412	102,22	0,42
Этилацетат	л	0,1	183,99	18,40
Хлорид натрия	кг	0,2	19,6	3,92
Сульфат натрия	кг	0,1	11006,89	1100,69
Ортофосфорная кислота	кг	0,01	380	3,8
Тетрагидроборат натрия	кг	0,001	11,146	0,011
Цетилтриметиламмоний бромид	кг	0,0000045	26312,00	0,11
Соляная кислота	кг	0,00412	102,22	0,42
Хлороформ	л	1,078	9954,06	10730,48
Метанол	л	0,0106	436,13	4,62
Метилат натрия	кг	0,00025	541,8	1,352
Гексан	л	0,5	421,13	210,57
Итого:				28762,74

4.2.4.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

В данный раздел входят все затраты, связанные с приобретением специального оборудования, необходимого для проведения работ по выбранной теме. Стоимость оборудования, используемого при выполнении конкретного НТИ и имеющегося в данной научно-технической организации, учитывается в калькуляции в виде амортизационных отчислений.

Амортизация оборудования рассчитывается по формуле 7.

$$A = \frac{C_n \cdot H_a \cdot n}{100 \cdot k}, \quad (7)$$

где C_n – первоначальная стоимость оборудования;

H_a – норма амортизации, %;

n – количество дней использования оборудования;

k – количество рабочих дней в году (2021 год – 247 раб. дней).

Результаты расчетов затраты на оборудования приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Расчет бюджета затрат на приобретение спецоборудования для научных работ

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, руб.
1.	Электрическая плита	1	26000
2.	Весы аналитические	1	4012
3	Сушильный шкаф	1	34000
4	ВЭЖХ	1	711000
5	ГХ/МС	1	2500000
6	УФ лампа	1	23500
7	Роторный испаритель	1	214320
8	Термостат электрический суховоздушный	1	26198
Итого			3539030

Расчет амортизации оборудования представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Расчет амортизации оборудования

№ п/п	Наименование оборудования	С _п , руб	Н _а , %	п, дн	А, руб
1.	Электрическая плита	26000	10	60	631,57
2.	Весы аналитические	4012	10	50	81,21
3	Сушильный шкаф	34000	10	65	894,74
4	ВЭЖХ	711000	10	10	2878,54
5	ГХ/МС	2500000	10	10	10121,45
6	УФ лампа	23500	10	40	390,04
7	Роторный испаритель	214320	10	30	2603,07
8	Термостат Электрический суховоздушный	26198	10	15	159,09
Итого:					17759,71

4.2.4.3 Основная заработная плата исполнителей темы

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НТИ, (включая премии и доплаты) и дополнительную заработную плату. Также включается премия,

выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20 – 30 % от тарифа или оклада. Рассчитывается по формуле 8.

$$З_{зп} = З_{осн} + З_{доп} , \quad (8)$$

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

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

Основная заработная плата ($З_{осн}$) руководителя от предприятия рассчитывается по следующей формуле 9.

$$З_{осн} = З_{дн} \cdot Т_p, \quad (9)$$

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

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

$Т_p$ – продолжительность работ, выполняемых научно – техническим работником, раб. дни (таблица 9).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле 10.

$$З_{дн} = \frac{З_m \cdot M}{F_d}, \quad (10)$$

где $З_m$ – месячный должностной оклад работника, Р;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года;

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

В таблице 14 приведен баланс рабочего времени каждого работника НТИ.

Таблица 14 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	44	48
- праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени		
- отпуск	48	24
- невыходы по болезни	1	2
Действительный годовой фонд рабочего времени	258	273

Месячный должностной оклад работника рассчитывается по формуле 11.

$$З_{\text{м}} = З_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}}, \quad (11)$$

где $З_{\text{тс}}$ – заработная плата по тарифной ставке, руб.

$k_{\text{пр}}$ – премиальный коэффициент, равный 0,3;

$k_{\text{д}}$ – коэффициент доплат и надбавок (0,2 – 0,5);

$k_{\text{р}}$ – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Основная заработная плата исполнителей приведена в таблице 15.

Таблица 15 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	$З_{\text{б}}, \text{Р}$	$k_{\text{пр}}$	$k_{\text{д}}$	$k_{\text{р}}$	$З_{\text{м}}, \text{Р}$	$З_{\text{дн}}, \text{Р}$	$T_{\text{р. раб. Дн.}}$	$З_{\text{осн}}, \text{Р}$
Руководитель	35120	0,3	0,4	1,30	77615,2	3128,7	57	178335,9
Магистрант	16140	0	0	1,30	20928	797,25	467	372315,7
Итого								550651,6

4.2.4.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы

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

Расчет дополнительной заработной платы ведется по формуле 12.

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

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

Общая заработная плата исполнителей приведена в таблице 16.

Таблица 16 – Общая заработная плата исполнителей

Исполнитель	$Z_{осн}, \text{Р}$	$Z_{доп}, \text{Р}$	$Z_{зп}, \text{Р}$
Руководитель	178335,9	21400,30	199736,2
Магистрант	372315,7	44677,88	416993,6

4.2.4.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

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

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

где $k_{внеб}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды. Для учреждений, осуществляющих образовательную и научную деятельность равен 30,2%.

Отчисления во внебюджетные фонды представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Руководитель проекта	178335,9	21400,30
Инженер	372315,7	44677,88
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,302	
Итого: 186252,4		

4.2.4.6 Накладные расходы

Величина накладных расходов определяется по следующей формуле 14.

$$Z_{накл} = (Z_{осн} + Z_{доп}) \cdot k_{накл} \quad (14)$$

$$Z_{накл} = (550651,6 + 66078,2) \cdot 0,16 = 98676,77 \text{ руб}$$

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

Величину коэффициента накладных расходов можно взять в размере 16%.

4.2.4.7 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Расчет бюджета затрат НТИ представлен в таблице 18

Таблица 18 – Расчет бюджета затрат НТИ

Наименование статьи	Сумма, руб.	Примечание
1. Материальные затраты НТИ	28762,74	Пункт 4.2.4.1
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	17759,71	Пункт 4.2.4.2
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	550651,6	Пункт 4.2.4.3
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	66078,18	Пункт 4.2.4.4
5. Отчисления во внебюджетные фонды	186252,4	Пункт 4.2.4.5
6. Накладные расходы	98676,77	16 % от суммы ст. 3-4
7. Бюджет затрат НТИ	948181,4	Сумма ст. 1- 6

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

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

Интегральный финансовый показатель разработки определяется по формуле 15.

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

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

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

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат

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

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.1}} = \frac{948181,4}{2158007,59} = 0,44$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.2}} = \frac{2158007,59}{2158007,59} = 1$$

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности:

$$I_{p1} = (0,25+0,15+0,20) \cdot 5 + (0,25+0,15) \cdot 4 = 4,6$$

$$I_{p2} = (0,25+0,25+0,15+0,15) \cdot 4 + 0,20 \cdot 5 = 4,2$$

Расчет интегрального показателя эффективности:

$$I_{\text{исп1}} = \frac{4,6}{0,44} = 10,45$$

$$I_{\text{исп2}} = \frac{4,2}{1} = 4,2$$

Расчет сравнительной эффективности вариантов исполнения:

$$\mathcal{E}_{\text{ср1}} = \frac{10,45}{10,45} = 1$$

$$\mathcal{E}_{\text{ср2}} = \frac{4,2}{10,45} = 0,4$$

Все данные для расчёта интегральных показателей эффективности и результаты их обработки сведены в таблицы 19–21.

Таблица 19 – материальные затраты для разных исполнений работы: исп. 1 – синтетический подход, исп. 2 – выделение гликозидов из растительного сырья

Исполнение №	Сырье, материалы (за вычетом возвратных отходов), покупные изделия и полуфабрикаты	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	Затраты на заработную плату	Итоговые затраты
1	28762,74	17759,71	901658,95	948181,4
2	113009,69	654586,90	1390411,00	2158007,59

Таблица 20 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования: получение фенольных гликозидов			
Критерии	Весовой коэффициент параметра	Исполнение 1	Исполнение 2
1. Удобство эксплуатации	0,25	5	4
2. Доступность	0,15	4	4
3. Воспроизводимость	0,20	5	5
4. Материалоёмкость	0,25	4	4
5. Экологичность	0,15	5	4
Итого	1		

Таблица 21 – Сравнительная эффективность разработки

№п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,44	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,6	4,2
3	Интегральный показатель эффективности	10,45	4,2
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,4

Таким образом, синтетический подход к получению фенольных гликозидов, является более выгодным, чем получение тех же соединений из природных источников, поскольку синтетический подход является менее материалоёмким, более надёжным и доступным, а также, в этом случае получается более чистый продукт, который проще эксплуатировать.

Заключение по разделу

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

5. Социальная ответственность

При разработке синтеза фенольных гликозидов, производных ванилинового спирта и его аналогов немаловажным является обеспечение надежной и безопасной работы в химической лаборатории, включая аварийные ситуации, и разработка системы мероприятий, позволяющих максимально снизить или полностью исключить возможность угрозы для жизни и здоровья человека и окружающей среды. В связи с этим были учтены вопросы выполнения требований к безопасности и гигиене труда, к промышленной безопасности, охране окружающей среды и ресурсосбережению согласно ГОСТ Р ИСО 26000 «Руководство по социальной ответственности [57]. Работа выполнялась в колбе под вытяжным шкафом. В ходе выполнения синтеза использовались следующие электрические приборы: электрическая плитка, насос роторного испарителя и сушильный шкаф, вакуумная станция, компрессор.

5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

Трудовой кодекс РФ включает в себя права и обязанности работника и работодателя, регулирует вопросы охраны и нормирования труда, порядок разрешения трудовых споров. В производстве запрещается применение вредных или опасных веществ, материалов, продукции, товаров, токсикологическая (санитарно-гигиеническая, медико-биологическая) оценка которых не проводилась. В случае использования новых или не применявшихся у работодателя ранее вредных или опасных веществ он обязан до начала использования указанных веществ разработать меры по сохранению жизни и здоровья работников.

На работах с вредными и (или) опасными условиями труда, а также на работах, выполняемых в особых температурных условиях или связанных с загрязнением, работникам бесплатно выдаются прошедшие обязательную сертификацию или декларирование соответствия специальная одежда, специальная обувь и другие средства индивидуальной защиты, а также

смыывающие и (или) обезвреживающие средства в соответствии с типовыми нормами, которые устанавливаются в порядке, определяемом Правительством Российской Федерации.

Размеры, порядок и условия предоставления гарантий и компенсаций работникам, занятым на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, устанавливаются в порядке, предусмотренном статьями 92, 117 и 147 Кодекса. Повышенные или дополнительные гарантии и компенсации за работу на работах с вредными и (или) опасными условиями труда могут устанавливаться коллективным договором, локальным нормативным актом с учетом финансово-экономического положения работодателя.

В соответствии с трудовым кодексом РФ государство гарантирует работникам защиту их права на труд в условиях, соответствующих требованиям охраны труда. Условия труда, предусмотренные трудовым договором, должны соответствовать требованиям охраны труда. При отказе работника от выполнения работ в случае возникновения опасности для его жизни и здоровья (за исключением случаев, предусмотренных настоящим Трудовым кодексом РФ и иными федеральными законами) работодатель обязан предоставить работнику другую работу на время устранения такой опасности. В случае необеспечения работника в соответствии с установленными нормами средствами индивидуальной и коллективной защиты работодатель не имеет права требовать от работника исполнения трудовых обязанностей и обязан оплатить возникший по этой причине простой в соответствии с трудовым Кодексом [58].

Рабочее место для выполнения работ стоя организуют при физической работе средней тяжести и тяжелой, а также при технологически обусловленной величине рабочей зоны, превышающей ее параметры при работе сидя. Конструкция, взаимное расположение элементов рабочего места (органы управления, средства отображения информации и т.д.) должны соответствовать антропометрическим, физиологическим и психологическим требованиям, а также характеру работы.

Стандарт ГОСТ 12.2.033-78 устанавливает общие эргономические требования к рабочим местам при выполнении работ в положении стоя при проектировании нового и модернизации действующего оборудования и производственных процессов. При проектировании оборудования и организации рабочего места следует учитывать антропометрические показатели женщин и мужчин индивидуально; если оборудование обслуживают мужчины и женщины — общие средние показатели мужчин и женщин. Конструкцией производственного оборудования и организацией рабочего места должно быть обеспечено оптимальное положение работающего, которое достигается регулированием: высоты рабочей поверхности, представляющая собой расстояние по вертикали от пола до горизонтальной плоскости (реально существующей или воображаемой), в которой выполняются основные трудовые движения. Регулируемые параметры в зависимости от тяжести труда и роста работающего следует выбирать по номограмме, указанной в стандарте [59].

5.2 Производственная безопасность

При работе на производстве могут возникать опасные и вредные факторы, которые способны вызывать снижение работоспособности, появление острых и хронических отравлений и заболеваний, влиять на рост заболеваемости с временной утратой трудоспособности или другие отрицательные последствия. К производственной безопасности относятся организационные мероприятия и технические средства защиты от поражения электрическим током, защита от механических травм движущимися механизмами, подъемно-транспортными средствами, обеспечение безопасности систем высокого давления, методы и средства обеспечения пожаровзрывобезопасности и т.д.

Идентификация потенциальных опасных и вредных факторов, приведена в таблице 22, которая проводится по ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация» [60].

Таблица 22 – Возможные опасные и вредные факторы

Факторы ГОСТ 12.0.003-2015	Этапы работ			Нормативные документы
	разраб отка	изготовл ение	эксплуатац ия	
Отклонения показателей микроклимата	+	+		СанПиН 2.2.4.548-96
Повышенный уровень шума		+		ГОСТ 12.1.003–83
Недостаточная освещенность рабочей зоны	+	+		СанПиН 1.2.3685-21
Воздействие вредных веществ		+		СанПиН 1.2.3685-21
Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека		+		ГОСТ 12.1.019-2017
Повышенная или пониженная температура поверхностей оборудования, материалов		+		ГОСТ 12.4.011-89 ССБТ

5.2.1 Отклонения показателей микроклимата

Санитарные правила устанавливают гигиенические требования к показателям микроклимата рабочих мест производственных помещений с учетом интенсивности энерготрат работающих, времени выполнения работы, периодов года и содержат требования к методам измерения и контроля микроклиматических условий. Показатели микроклимата должны обеспечивать сохранение теплового баланса человека с окружающей средой и поддержание оптимального или допустимого теплового состояния организма. Оптимальные микроклиматические условия установлены по критериям

оптимального теплового и функционального состояния человека. Они обеспечивают общее и локальное ощущение теплового комфорта в течение 8-часовой рабочей смены при минимальном напряжении механизмов терморегуляции, не вызывают отклонений в состоянии здоровья, создают предпосылки для высокого уровня работоспособности и являются предпочтительными на рабочих местах.

Показателями, характеризующими микроклимат в производственных помещениях, являются: температура воздуха; температура поверхностей; относительная влажность воздуха; скорость движения воздуха; интенсивность теплового облучения.

Допустимые микроклиматические условия установлены по критериям допустимого теплового и функционального состояния человека на период 8-часовой рабочей смены. Они не вызывают повреждений или нарушений состояния здоровья, но могут приводить к возникновению общих и локальных ощущений теплового дискомфорта, напряжению механизмов терморегуляции, ухудшению самочувствия и понижению работоспособности.

Оптимальные и допустимые нормы микроклимата в лаборатории показаны в таблице 23.

Таблица 23 – Оптимальные и допустимые нормы микроклимата в лаборатории [61].

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

Работа в лаборатории относится к категории 2а, это работа средней тяжести, связанная с постоянной ходьбой, перемещением мелких (до 1 кг) изделий или предметов в положении стоя или сидя.

Борьба с неблагоприятным влиянием производственного микроклимата осуществляется с использованием архитектурно-планировочных, инженерно-технологических, санитарно-технических, медико-профилактических и организационных мероприятий.

5.2.2 Повышенный уровень шума

Шумовое загрязнение среды на рабочем месте неблагоприятно воздействует на работающих: снижается внимание, увеличивается расход энергии при одинаковой физической нагрузке, замедляется скорость психических реакций и т.п. В результате снижается производительность труда и качество выполняемой работы.

В лаборатории источником шума и вибрации являются приточно-вытяжная вентиляция, сушильный шкаф. Для помещений в котором занимаются научной деятельностью, допустимый уровень звукового давления составляет 50 дБА [62].

К средствам коллективной защиты можно отнести звукоизоляцию, а для индивидуальной защиты от шумов эффективны противошумные наушники или вкладыши.

5.2.3 Недостаточная освещенность рабочей зоны

Недостаточное освещение рабочего места затрудняет длительную работу, вызывает повышенное утомление и способствует развитию близорукости. Слишком низкие уровни освещенности вызывают апатию, сонливость, а в некоторых случаях способствуют развитию чувства тревоги. Длительное пребывание в условиях недостаточного освещения сопровождается снижением интенсивности обмена веществ в организме и ослаблением его реактивности. К таким же последствиям приводит

длительное пребывание в световой среде с ограниченным спектральным составом света и монотонным режимом освещения.

Излишне яркий свет слепит, 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

К нормативным показателям световой среды относятся:

а) средняя освещенность на рабочей поверхности - отношение светового потока, падающего на элемент поверхности, к площади этого элемента, лк;

б) коэффициент пульсации освещенности- критерий оценки относительной глубины колебаний освещенности в результате изменения во времени светового потока источников света, Кп, %;

в) объединенный показатель дискомфорта критерий оценки дискомфортной блескости, вызывающей неприятные ощущения при неравномерном распределении яркостей в поле зрения;

г) коэффициент естественной освещенности, КЕО - отношение естественной освещенности, создаваемой в некоторой точке заданной плоскости внутри помещения светом неба (непосредственным или после отражения), к одновременному значению наружной горизонтальной освещенности, создаваемой светом полностью открытого небосвода, выражается в процентах. Используется для нормирования при проектировании и строительстве;

д) яркость освещения - отношение силы света в данном направлении к площади проекции излучающей поверхности на плоскость, перпендикулярную к данному направлению.

В химической лаборатории недостаточная освещенность может возникнуть из-за малого количества окон, или их неудобном расположении, при котором в помещение попадает малое количество дневного света. Для

нормализации освещения во время работы используется искусственный свет, создаваемый лампами накаливания

Нормы освещения в химической лаборатории представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Нормируемые показатели освещения в лаборатории органической химии [63].

Рабочая поверхность и плоскость нормирования КЕО и освещенности (Г - горизонтальная, В вертикальная) И высота плоскости над полом, м	Естественное освещение		Совмещенное освещение		Искусственное освещение				
	КЕО _{ен} , %		КЕО _{ен} , %		Освещенность, лк				
	При верхнем или комбинированном освещении	При боковом освещении	При верхнем или комбинированном освещении	При боковом освещении	При комбинированном освещении		При общем освещении	Объединенный показатель дискомфорта, UGR, не более	Коэффициент пульсации освещенности, Кп, %, не
Г-0,8	3,5	1,2	2,1	0,7	всего	от общего			
					500	300	400	21	10

Для оптимизации условий труда имеет большое значение освещение рабочих мест. Задачи организации освещённости рабочих мест следующие: обеспечение различаемости рассматриваемых предметов, уменьшение напряжения и утомляемости органов зрения. Производственное освещение должно быть равномерным и устойчивым, иметь правильное направление светового потока, исключать слепящее действие света и образование резких теней.

Освещение нормируется СНиП 23.05-95* «Естественное и искусственное освещение» [64], по освещенности относится к IVa разряду (работа со средней точностью), наименьший размер объекта различения свыше 0,5-1,0 мм, величина нормируемой освещенности равна 300 лк общего освещения. Размеры помещения 18×15×6 м. Высота рабочей поверхности составляет 0,9 м. Коэффициент отражения стен $\rho_c = 30 \%$, потолка $\rho_n = 50 \%$

(Табл. 12) [65]. Коэффициент запаса (для помещения со средним выделением пыли, таблица 11) $k = 1,8$, коэффициент неравномерности $Z = 1,1$ (для люминесцентных ламп) [65].

Рассчитываем систему общего люминесцентного освещения.

Выбираем светильники типа ОД, $\geq \lambda = 1,3$ (Табл.9) [65].

Площадь помещения рассчитывается по формуле 16 [65].

$$S = A \cdot B \quad (16)$$

где A – длина помещения;

B – ширина помещения.

$$S = 18 \text{ м} \cdot 15 \text{ м} = 270 \text{ м}^2$$

Уровень от рабочей поверхности до потолка рассчитывается по формуле 17 [65].

$$h = H - h_p \quad (17)$$

где H – высота помещения;

h_p – высота рабочей поверхности, м.

$$h = 6 \text{ м} - 0,9 \text{ м} = 5,1 \text{ м}$$

Выбранные лампы типа ЛБ, мощностью 40 Вт, со световым потоком 2800 лм (табл. 1) [65].

Расстояние между светильниками L определяется по формуле 18 [65].

$$L = \lambda \cdot h \quad (18)$$

где λ – оптимальное соотношение световых потоков.

$$L = 1,3 \cdot 5,1 \text{ м} = 6,63 \text{ м}$$

Соответствующее число рядов светильников (n), как отношение ширины помещения к расчетной длине между светильниками, находится по формуле 19 [65].

$$n = \frac{B}{L} \quad (19)$$
$$n = \frac{15 \text{ м}}{6,63 \text{ м}} = 2,26$$

Индекс помещения рассчитывается по формуле 20 [65].

$$i = \frac{S}{(A+B) \cdot n} \quad (20)$$

$$i = \frac{270 \text{ м}^2}{(18 \text{ м} + 15 \text{ м}) \cdot 2} = 4,09$$

Коэффициент использования находим по табл.13 [65].

$$\eta = 0,59$$

Необходимое число необходимых ламп для освещения находится по формуле 21 [65], которая выражается из уравнения светового потока светильников по формуле 22 [65].

$$N = \frac{E \cdot S \cdot Z \cdot k}{\Phi \cdot \eta} \quad (21)$$

$$\Phi = \frac{E \cdot S \cdot Z \cdot k}{N \cdot \eta} \quad (22)$$

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

$$N = \frac{300 \text{ лк} \cdot 270 \text{ м}^2 \cdot 1,1 \cdot 1,8}{5600 \cdot 0,59} = 48$$

В помещении два ряда светильников типа ОД. В соответствии с расчетом, в ряду 12 светильников. При длине светильника 1,23 м, их общая длина составляет 14,76 м. Расстояние между светильниками в ряду равно 20 см. По выполненным расчетам в лаборатории достаточно освещения. Расположение и количество светильников соответствует требованиям.

Схема расположения светильников представлена на рисунке 3.

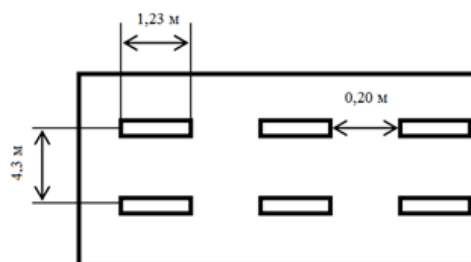


Рисунок 3. Схема расположения светильников

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

5.2.4 Воздействие вредных веществ

Источником опасности в виде утечки токсичных и вредных веществ в атмосферу является испарение этих веществ при их переливании, смешивании, измерении объема и загрузки в установку.

В организм промышленные химические вещества могут проникать через органы дыхания, желудочно-кишечный тракт и неповрежденную кожу. Однако основным путем их поступления являются легкие. Помимо острых и хронических профессиональных интоксикаций промышленные яды могут вызывать снижение устойчивости организма и повышение общей заболеваемости.

В таблице 25 приведены предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в воздухе рабочей зоны, которые используются при синтезе фенольных гликозидов.

Таблица 25 – Характеристика вредных веществ, используемых в синтезе фенольных гликозидов [63].

Номер вещества	Наименование вещества	Регистрационный номер CAS	Формула	Величина ПДК, мг/м ³	Преимущество агрегатное состояние в воздухе в условиях производства	Класс опасности	Особенности действия на организм
1	Пропан-2-он (ацетон)	67-64-1	C ₃ H ₆ O	800/200	п	4	
2	Уксусный ангидрид	108-24-7	C ₄ H ₆ O ₃	3	п	3	

Продолжение таблицы 25

3	Этоксизтан (диэтиловый эфир)	60- 29-7	$C_4H_{10}O$	900/300	п	4	
4	Метилбензол (толуол)	108- 88-3	C_7H_8	150/50	п	3	
5	Этанол (этиловый спирт)	64- 17-5	C_2H_6O	2000/1000	п	4	
6	Дихлорметан (хлористый метилен)	75- 09-2	CH_2Cl_2	100/50	п	4	
7	Пиридин	110- 86-1	C_5H_5N	5	п	2	
8	Гидрохлорид (водород хлорид; хлоргидрат)	7647- 01-0	HCl	5	п	2	О
9	Этилацетат	141- 78-6	$C_4H_8O_2$	200/50	п	4	
10	Трихлорметан + (Хлороформ)	67- 66-3	$CHCl_3$	10/5	п	2	

Для минимизации получения травм открывать, наливать, разбавлять вещества такого типа необходимо в перчатках, халате, защитных очках и не вынимая сосуд с реагентом из рабочего пространства вытяжного шкафа.

5.2.5 Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека

В случае нашей работы источником опасных факторов является повышенное напряжение в электрической цепи электрооборудования, используемое в процессе проведения экспериментов. При выполнении данной

работы использовались следующие электрические приборы: электрическая плитка, насос роторного испарителя и сушильный шкаф, вакуумная станция, компрессор. Источниками электрической опасности могут быть: оголенные части проводов или отсутствие изоляции, замыкания

Для организации системы питания приборов лаборатории используются щиты, имеющие разделительные трансформаторы и подключенные к вводу с помощью защитно-отключающих устройств. Не допускается использование самодельных приборов или применение имеющегося оборудования с нарушением правил эксплуатации. Все устройства или механизмы, которые во время работы находятся под напряжением, должны заземляться. Запрещается использовать для этой цели водяные трубы или батареи. Штепсельные вилки, предназначенные для включения в розетки с мощностью 42 Ватт, должны конструктивно отличаться от других соединителей, что позволит предотвратить перегрузку сети. Рекомендуются провести маркировку розеток и указать характеристики подаваемого напряжения.

Для предотвращения случайных прикосновений все части электрического оборудования должны быть закрыты защитными приспособлениями. Во время работы приборов запрещается размещать рядом с ними легковоспламеняющиеся вещества и материалы. Не допускается транспортировка включенного оборудования, при возникновении неисправностей устройства должны быть обесточены. Электронагревательные приборы оснащаются специальными ножками и подставками для теплоизоляции. Следует помнить, что в химической лаборатории должен поддерживаться определенный уровень влажности, также важно контролировать наличие паров кислот в воздухе

Допустимые уровни напряжений прикосновения и токов приведены в таблице 26.

Таблица 26 – Допустимые уровни напряжений прикосновения и токов [66].

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

Для устранения данного фактора перед началом работы необходимо проверить исправность токопроводящих проводов. Приборы должны содержаться в чистоте. В местах, представляющих опасность поражения электрическим током вывешены указатели напряжения. По окончании работы необходимо отключить электроустановки от силовой сети.

5.2.6 Повышенная или пониженная температура поверхностей оборудования, материалов

В результате неосторожного обращения с оборудованием, имеющим повышенную или пониженную температура поверхностей, можно нанести вред своему здоровью в виде получения ожога об нагретые поверхности установок, или же получение ожога от установок или веществ с очень низкой температурой (жидкий азот). К средствам защиты от пониженных или повышенных температур поверхностей оборудования, материалов и заготовок относятся устройства: оградительные; автоматического контроля и сигнализации; термоизолирующие; дистанционного управления.

При выполнении работы использовалась электрическая плита, которая имеет энергонезависимую защиту от перегрева и индикатор горячей поверхности, работающий и при отключенном сетевом выключателе. При отключении плиты сохраняются установки последнего режима работы. В целях безопасности необходимо использовать средства защиты от повышенных или пониженных температур поверхностей оборудования, материалов, заготовок, такие как перчатки, асбестовое одеяло и другие теплоизолирующие материалы [67].

5.3 Экологическая безопасность

Основными загрязнителями атмосферного воздуха являются углеводороды, кислоты, щелочи, растворы солей, органическая и неорганическая пыль и т.д. Ряд загрязняющих веществ выбрасывается в атмосферный воздух или сбрасывается в природные водоемы в относительно небольших по массе количествах, но характеризующихся высокой токсичностью. Общие санитарно-эпидемиологические правила и нормативы приведены в СанПиН 2.1.7.1322-03 [68].

При работе в лаборатории образуются специфические отходы химических веществ, преимущественно в виде различных сливов и остатки химических реактивов, не подлежащие дальнейшему использованию. Применяется отдельный сбор отходов (4-6 наименований), так как данный вид сбора признан основным стратегическим способом снижения остроты экологических проблем. Сбор отходов без учета особенностей последующей утилизации приводит к неоправданному увеличению стоимости утилизации, возрастанию объемов не утилизируемых или трудно утилизируемых отходов.

Для снижения загрязнения необходимо проводить работу в вытяжном шкафу при включенной вентиляции, обеспечивать герметичность тары и установки с помощью посуды с притертыми шлифами. Организация отдельного сбора и хранения органических отходов, обезвреживание кислых и щелочных стоков производится согласно утвержденным инструкциям. Регенерация растворителей позволяет максимально снизить выбросы в гидросферу

При разливах высокотоксичных веществ с высокой испаряемостью следует немедленно выключить вытяжную вентиляцию, покинуть помещение и оповестить соответствующие аварийные службы. Следует соблюдать особую осторожность при работе с химическими веществами в количествах, превышающих границы, допускающие самостоятельное обезвреживание разлива.

5.4 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований, и ЧС, которые могут произойти на рабочем месте

В зоне места проведения работ могут возникнуть чрезвычайные ситуации техногенного характера, которые связаны с производственной деятельностью человека и могут протекать с загрязнением и без загрязнения окружающей среды. Практически все органические вещества в той или иной степени ядовиты, а многие из них – огнеопасны и взрывоопасны. Поэтому при соблюдении правил предосторожности можно избежать различные ЧС, которые происходят по причине пренебрежения или незнания правил техники безопасности.

Также могут возникнуть независящие от производственной деятельности чрезвычайные ситуации, например, внезапное обрушение зданий, аварии на коммунальных системах жизнеобеспечения, аварии на канализационных системах с массовым выбросом загрязняющих веществ и т.п.

Кроме техногенных могут возникать ЧС следующих типов:

1. К природным ЧС относятся геофизические опасные явления: землетрясения, метеорологические и агрометеорологические опасные явления, такие как крупный град, сильный мороз, сильная метель, заморозки.
2. Социальные связаны с инфекционными заболеваниями людей, а также групповые случаи опасных инфекционных заболеваний.
3. Экологические – критические ситуации, связанные с загрязнением окружающей среды, чрезвычайные ситуации, связанные с изменением состояния гидросферы (водной среды), резкая нехватка питьевой воды вследствие истощения вод или их загрязнения, чрезвычайные ситуации, связанные с изменением состояния гидросферы (водной среды), чрезвычайные ситуации, связанные с резким изменением состояния биосферы.

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

Для минимизации возможности возникновения ЧС организации обязаны:

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

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

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

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

Наиболее вероятной ЧС в химической лаборатории является возникновение пожара, например, в следствие неосторожных действий сотрудников, или воздействия других ЧС (таких как землетрясение). Далее приведены меры по обеспечению пожаровзрывобезопасности и устранению возможных источников пожаров и взрывов:

- запрещается держать ЛВЖ и горючие вещества вблизи открытого огня, в теплом месте или вблизи нагревательных приборов;

- запрещается нагревать ЛВЖ и горючие вещества на открытом огне, на сетке, вблизи огня или открытых сосудах, а только на водяной бане с обратным холодильником;

- запрещается хранить ЛВЖ в тонкостенной посуде с плотно закрытой пробкой;

- при проливе значительного количества легковоспламеняющихся жидкостей в лаборатории необходимо погасить все источники открытого

пламени, отключить все электронагревательные приборы, открыть окна и собирать пролитую жидкость тряпкой или полотенцем;

- при возникновении пожара необходимо отключить электрическое оборудование во всей лаборатории. В первую очередь необходимо отключить вытяжную вентиляцию;

- обязательным является наличие противопожарных средств в лаборатории: огнетушитель, песок, асбестовое одеяло или плотная стеклоткань;

- обязательным является наличие автоматических средств сигнализации;

- средства пожаротушения необходимо размещать на видном и доступном месте;

- запрещается загромождать в лаборатории выходы из помещения и проходы к средствам пожаротушения;

- работники, принимающие участие в ликвидации аварий, должны использовать индивидуальные средства защиты: перчатки, резиновую обувь, противогазы;

- при возгорании одежды на человеке, тушить асбестовым одеялом. Горящую поверхность тушить песком, огнетушителем (пенным, углекислотным);

- в случае пожара эвакуация людей проводится согласно плану эвакуации [69].

Заключение по разделу

В ходе выполнения раздела «Социальная ответственность» были установлены правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности, вредные и опасные факторы, которые могут возникнуть при разработке, изготовлении и эксплуатации объекта исследования. Определено влияние данного исследования на экологию и окружающую среду. Выполнен анализ возможных чрезвычайных ситуаций, представлены мероприятия и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС.

Оценили уровень отрицательных воздействий используемых веществ на организм человека, их соответствие нормативным требованиям. Выбрали рациональный способ снижения воздействия на окружающую среду.

Выводы

- 1 Разработана методика синтеза каллерианина;
- 2 Определены оптимальные условия гликозилирования протокатехового альдегида без дополнительной обработки;
- 3 Получен прекурсор природного гликозида каллерианина — тетраацетат каллерианина.

Список использованных источников

1. Boeckler, G. A., Gershenzon, J., Unsicker, S. B. Phenolic glycosides of the Salicaceae and their role as anti-herbivore defenses. *Phytochemistry*, **2011**, 72 (13), 1497—1509
2. Hedner, T., Everts, B. The Early Clinical History of Salicylates in Rheumatology and Pain. *Clinical Rheumatology*, **1998**, 17, 17–25
3. Chen, F., Liu, C., Timothy, J. Genomics of Secondary Metabolism in *Populus*: Interactions with Biotic and Abiotic Environments. *Critical Reviews in Plant Sciences*, **2009**, 28(5), 375—392
4. Zeng, X., Zhang, S., Zhang, L., Zhang, K., Zheng, X. A. Study of the Neuroprotective Effect of the Phenolic Glucoside Gastrodin during Cerebral Ischemia in vivo and in vitro. *Planta Med*, **2006**, 72 (15), 1359—1365
5. Hopkinson, S. M. The chemistry and biochemistry of phenolic glycosides. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1969**, 23 (1), 98—124
6. Kim, C. S., Subedi, L., Park, K. J. Salicin derivatives from *Salix glandulosa* and their biological activities. *Fitoterapia*, **2015**, 106, 147—152
7. Keefover-Ring, K., Ahnlund, M., Abreu, I. N., Jansson, S., Moritz, T., Albrechtsen, B. R. No Evidence of Geographical Structure of Salicinoid Chemotypes within *Populus Tremula*. *Plos one*, **2014**, 9 (10), 1—10
8. Ruuhola, T., Julkunen-Tiitto, R., Vainiotalo, P. In vitro degradation of willow salicylates. *J. Chem. Ecol.*, **2003**, 29 (5), 1083—1097
9. Kren, V. Glycoside vs. Aglycon: The Role of Glycosidic Residue in Biological Activity. *Enzymes and Their Biotechnological Applications*, **2008**, 2589—2644
10. Davydov, V. Ya., Gonzalez, M. E., Kiselev, A. V. Correlation between the retention of cardiac glycosides in reversed-phase high-performance liquid chromatography a diphenylsilyl stationary phase, the structure of their molecules and their biological activity. *Journal of Chromatography*, **1982**, 248 (1), 49—62

11. Jung, H. J., Song, Y. S., Lim, C. J., Park, E. H. Anti-angiogenic, anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of vanillyl alcohol. *Arch Pharm Res*, **2008**, 31(10), 1275—1279
12. Конюхова, О. М., Масленникова, К. А., Канарский, А. В. Фенолгликозиды растений семейства Salicaceae. *Вест. Казан. технол. унив.*, **2014**, 22, 222—225
13. Harding, S. A., Jarvie, M. M., Lindroth, R. L. A comparative analysis of phenylpropanoid metabolism, N utilization, and carbon partitioning in fast- and slow-growing *Populus* hybrid clones. *J. Exp. Bot.*, **2009**, 60, 3443—3452
14. Huang, D., Jiang, Y., Chen, W. New phenolic glycosides isolated from *Penthorum chinense* Pursh. *Phytochemistry Letters*, **2015**, 11, 163—167
15. Chen, S., Zhang, D., Xia, T. Determination of salidroside in medicinal plants belonging to the *Rhodiola* L. genus originating from the Qinghai–Tibet Plateau, *Chromatographia*, **2008**, 68, 299—302
16. Bao, G. H., Wang, L. Q., Cheng, K. F. Diterpenoid and phenolic glycosides from the roots of *Rhododendron molle*. *Planta medica*, **2003**, 69 (05), 434—439
17. Challice, J. S., Loeffler, R. T., Williams, A. H. Structure of calleryanin and its benzylic esters from *Pyrus* and *Prunus*. *Phytochem.*, **1980**, 19, 2435—2437
18. González, M. D., Lanzelotti, P. L., Luis, C. M. Chemical Fingerprinting by HPLC-DAD to Differentiate Certain Subspecies of *Origanum vulgare* L. *Food Analytical Methods*, **2016**, 10(5), 1460—1468
19. Gutiérrez-Grijalva, E., Picos-Salas, M., Leyva-López, N., Criollo-Mendoza, M., Vazquez-Olivo, G., Heredia, J. (2017). Flavonoids and Phenolic Acids from Oregano: Occurrence, Biological Activity and Health Benefits. *Plants*, **2017**, 7(1), 1—23
20. Gonçalves, G. G., Ferreira, M. I., Ming, L. C. *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. *Medicinal and Aromatic Plants of South America*, **2018**, 81—88
21. Wang, Q. H., Han, N. R., Dai, N. Y., Wang, X. L., Ao, W. L. (2014). Anti-inflammatory effects and structure elucidation of two new compounds from

Astragalus membranaceus (Fisch) Bge. var. *mongholicus* (Bge) Hsiao. *Journal of Molecular Structure*, **2014**, 1074, 284—288

22. Kim, S. Y., Song, N. Y., Cho, J.G., Kwon, J. H., Song, M. C., Ahn, E. M., Baek, N. I. Phenylglycosides from the Stems of *Spiraea prunifolia* var. *simpliciflora*. *Chemistry of Natural Compounds*, **2015**, 51(5), 873—876

23. Chen, X. Y., Han, J. X., Liu, Y. S., Hajiakber, A., Yuan, T. Chemical constituents from traditional Uighur herbal medicine *Elaeagnus angustifolia* flowers. *China academic Journal*, **2018**, 43(9), 1749—1753

24. Zhang, D., Zhuoyang, C., Xiaoxiao, H. A review of phytochemistry and pharmacology perspectives of *Gentiana rhodantha* Franch. ex Hemsl. *Asian Journal of Traditional Medicines*, **2020**, 15 (4), 202—210

25. Yue, Y. D., Xiang, Z. N., Chen, J. C. Two new compounds with anti-inflammatory activity from *Alangium chinense*. *Natural Product Research*, **2020**, 1—5

26. Arshad, A., Rehman, T., Saleem, H., Khan, S., Saleem, M., Tousif, M. I., ... Mahomoodally, F. M. In vitro enzyme inhibition, antibacterial, UHPLC-MS chemical profiling and in silico studies of *Indigofera argentea* Burm. f. for potential biopharmaceutical application. *South African Journal of Botany*, **2020**, 1—8

27. Julkunen-Tiitto, R. The enzymatic decomposition of salicin and its derivatives obtained from salicaceae species. *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55 (9), 1204—1212

28. Yan, S., Ren, S., Ding, N. Concise total synthesis of acylated phenolic glycosides vitexnegheteroin A and ovatoside D. *Carbohydrate Research*, **2018**, 460, 41—46

29. Toshima, K., Tatsuta, K., Recent progress in O-glycosylation methods and its application to natural products synthesis, *Chem. Rev.*, **1993**, 93 (4), 1503—1531

30. Kissling, J., Ioset, J., Marston, A., Hostettmann, K. Bio-guided Isolation of Cholinesterase Inhibitors from the Bulbs of *Crinum powellii*, *Phytotherapy Research*, **2005**, 19 (11), 984—987

31. Krohn, K., Thiem, J. Three Syntheses of Lacticolorin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1186—1190
32. Wulff, G., Rohle, G. Results and Problems of O-Glycoside Synthesis. *Chem. Internat. Edit.*, **1974**, 13(3), 157—216
33. Fischer, E. Ueber die Glucoside der Alkohole. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, 26, 2400—2412
34. Garegg, P. J., Johansson K. J., Konradsson and P. Anomerization of Methyl Glycosides by Acid-Catalysed Methanolysis: Trapping of Intermediates. *Carbohydr. Chem.*, **1999**, 18 (1), 31—40
35. Fischer, E., Armstrong, E.F. Über die isomeren Acetohalogen-Derivate der Zucker und die Synthese der Glucoside III Untersuchungen. Über Kohlenhydrate und Fermente, **1909**, 826—828
36. Yang, Y., Zhangb, X., Yu, B. O-Glycosylation methods in the total synthesis of complex natural glycosides. *Natural Product Reports*, **2015**, 32 (9), 1331—1355
37. Koenigs, W., Knorr, E. Ueber einige Derivate des Traubenzuckers und der Galactose. *Chem. Ber.*, **1901**, 34 (1), 957—981
38. Demchenko, A. V. 1,2-cis O-Glycosylation: Methods, Strategies, Principles. *Current Organic Chemistry*, **2003**, 7 (1), 35—79
39. Lemieux, R. U., Hendriks, K. B., Stick, R. V., James, K. Halide ion catalyzed glycosidation reactions. Syntheses of .alpha.-linked disaccharides. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97 (14), 4056—4062
40. Bauer, B. Transition metal catalyzed glycosylation reactions – an overview. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18 (45), 9160—9180
41. Matthew, J., Nguyen, H. Recent Advances in Transition Metal-Catalyzed Glycosylation. *ACS Catal.* **2012**, 2 (8), 1563—1595
42. Schmidt, R. R., Michel, J. Facile synthesis of α - and β -O-glycosyl imidates; preparation of glycosides and disaccharides. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, 19, 731—732

43. Chen, C. Y., Sun, J. G. Synthesis and biological evaluation of glycosylated psoralen derivatives. *Tetrahedron Letters*, **2012**, 68 (12), 2598—2606
44. Cohen, R., Graves, C. R., Nguyen, S. T. The mechanism of aluminum-catalyzed Meerwein-Schmidt-Ponndorf-Verley reduction of carbonyls to alcohols. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126 (45), 14796—14803
45. Wilds, A. L. Reduction with Aluminum Alkoxides (The Meerwein-Ponndorf-Verley Reduction). *Organic Reactions*, **2004**, 2, 179—202
46. Mahdavi, H., Haghani, E., Malakian, B. Cross-linked poly (diallyldimethylammonium chloride) as an efficient solid–liquid phase transfer catalyst in reduction of carbonyl compounds with sodium borohydride. *Reactive & Functional Polymers*, **2006**, 66, 1033–1040
47. Donohoe, T. J., Flores, A., Bataille, C. J. Synthesis of (-)-Hygromycin A: Application of Mitsunobu Glycosylation and Tethered Aminohydroxylation *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 6507—6510
48. Маслов М.А., Морозова Н.Г. Основы химии углеводов. Часть 1. Строение, стереохимия, защитные группы. Учебное пособие. М.: МИТХТ им. М.В. Ломоносова – 2005.— 29 с.
49. Chakraborti, A. K., Gulhanea, R. Perchloric acid adsorbed on silica gel as a new, highly efficient, and versatile catalyst for acetylation of phenols, thiols, alcohols, and amines. *Chem. Commun.*, **2003**, 15, 1896—1897
50. Chakraborti, A. K., Gulhanea, R. Copper(II) Tetrafluoroborate-Catalyzed Acetylation of Phenols, Thiols, Alcohols, and Amines. *Synthesis*, **2004**, 1, 111—115
51. Zemplén, G., Kunz, A. Über die Natriumverbindungen der Glucose und die Ver-seifung der acylierten Zucker. *Ber.*, **1923**, 56 (7), 1705—1710
52. Ren, B., Wang, M., Liu, J. Zemplén transesterification: a name reaction that has misled us for 90 years. *Green Chem.*, **2015**, 17 (3), 1390—1394
53. Belyanin, M. L., Stepanova, E. V., Ogorodnikov, V. D. First total chemical synthesis of natural acyl derivatives of some phenolglycosides of the family *Salicaceae*. *Carbohydr. Res.*, **2012**, 363, 66—72

54. Lange, R. G. Cleavage of Alkyl O-Hydroxyphenyl Ethers. *J. Org. Chem.*, **1962**, 27(6), 2037—2039
55. Jianga, Y., Lua, Y., Zhangb, Y.-Y., Chena, D.-F. Anti-complementary constituents of *Houttuynia cordata* and their targets in complement activation cascade. *Nat. Prod. Res.*, **2014**, 28 (6), 407—410
56. Williams, P. J., Strauss, C. R., Wilson, B., Massy-Westropp, R. A. Novel Monoterpene Disaccharide Glycosides of *Vitis Vinifera* Grapes and Wines. *Phytochem.*, **1982**, 21 (8), 2013—2020
57. ГОСТ Р ИСО 26000–2012. Руководство по социальной ответственности. Введ. 29.11.2012 г. – Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии, 2012 г. – 126 с.
58. "Трудовой кодекс Российской Федерации" от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 05.02.2018)
59. ГОСТ-12.2.033-78. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования. Введ. 01.01.1979 г. – Государственный комитет стандартов Совета Министров СССР, 1978. – 7 с.
60. ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация»
61. СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений
62. ГОСТ 12.1.003–83. Шум. Общие требования безопасности. Введ. 01.07.1984 г. – Министерство здравоохранения РФ, 1984. – 10 с.
63. СанПиН 1.2.3685-21 "Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания"
64. СНиП 23-05-95* Естественное и искусственное освещение
65. Безопасность жизнедеятельности. Расчёт искусственного освещения. Методические указания к выполнению индивидуальных заданий для студентов дневного и заочного обучения всех направлений и специальностей ТПУ. – Томск: Изд. ТПУ, 2008. – 20 с.

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

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

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

69. СНИП 21-01-97. Пожарная безопасность зданий и сооружений. Введ. 01.01.1998 – Постановление Минстроя России, 1997 г.

Список публикаций

1. Мухамеджанова А. К. Разработка метода синтеза каллерианина и его производных // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л. П. Кулёва и Н. М. Кижнера, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А. Г. Стромберга, 21—24 сентября 2020 г., г. Томск. — Томск: ТПУ, 2020. — С. 207-208

Приложение А

Раздел 1

Химический синтез природных фенольных гликозидов: каллерианин, его свойства, аналоги и способы их получения. Литературный обзор

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ91	Мухамеджанова Айжан Кудабаетна		

Консультант ИШХБМТ:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Степанова Елена Владимировна	К.Х.Н.		

Консультант – лингвист ОИЯ:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОИЯ	Кобзева Надежда Александровна	К.П.Н.		

1. Chemical synthesis of natural phenolic glycosides: calleryanin, its properties, analogues and methods for producing. Literature review

1.1 Natural glycoside calleryanin and its analogues: being in nature and biological activity

Phenolic glycosides are natural compounds that consist of a monosaccharide and phenol fragment as an aglycone. Historically, the term phenolic glycosides began to be applied only to compounds consisting of a core that contains the residue of salicylic alcohol and β -D-glucopyranose with a hemiacetal bond between the phenolic hydroxyl group and the anomeric hydroxyl of glucose. Such compounds are biologically active substances, which can be extracted from a variety of plants and are attractive to use in medicine [1].

Simple phenolic compounds of plants are rarely found in a free state. They exist in the form of sugar conjugates. Several hundred phenolic glycosides have been extracted and identified from plants [3] since the discovery of salicin in 1828 [2]. Phenolic glycosides of the *Salicaceae* family for 100 years paid attention to photo chemicals thanks to pharmaceutical significance as anti-inflammatory funds. For example, 4- (hydroxymethyl) phenyl- β -d-glucopyranoside), well-known phenolic glycoside, is investigated in China for the treatment of cerebrovascular and cardiovascular diseases [4].

The biological activity of phenol glycosides and diglycosides is closely related to the nature of aglycone. Phenolic glycosides can have simple phenols as aglycone, for example, saligenine (O-hydroxybenzyl alcohol) and catechol, or may contain condensed ring systems [5]. Many clinical effects of salicylate are explained by their ability to disrupt cellular interactions, preventing the activation of neutrophils and other cells involved in the first stage of inflammation and blood coagulation [6]. Phenolic glycosides play an important role in the vital activity of plants [7]: they protect plants from microbes, herbivores and insects [8].

The addition of the sugar component to the corresponding aglycone leads to a change in the activity of the parent molecules, and is crucial for their physico-

chemical properties, and in some cases improves the pharmacokinetic parameters [9]. In particular, glycosides are more soluble in water than the corresponding aglycones, and an increase in hydrophilicity leads to an increase in activity [10].

Phenolic glycosides are known not only by anti-inflammatory properties. They exhibit antioxidant properties that are important in the prevention of many pathologies, especially cardiovascular diseases [11]. The results of research in the field of pharmaceuticals show that plant-based preparations have a good adaptation to the physiology of the body, that is, they cause a small amount of side effects [12].

To date, more than 100 different described phenolic glycosides are contained in different concentrations among representatives of families *Salicaceae*[13], *Saxifragaceae* [14], *Crassulaceae* [15], *Ericaceae* [16]. Some of the phenolic glycosides are shown in figure 1.

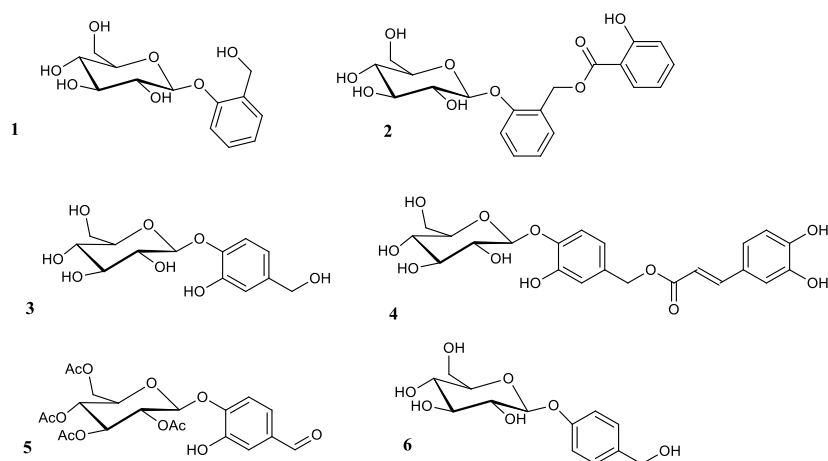


Figure 1. Structure and name of phenolglycosides:

1 — salicin; 2 — salicylylsalicin; 3 — calleryanin; 4—7-O-trans-caffeoyl-calleryanin; 5 — glycoside of protocatechuic aldehyde 6 — gastrodin

Calleryanin **3** was found in the leaf of *Prunus Lusitanica*. Subsequent studies have shown that the caffeic acid ester of this glycoside **4** is found in the leaf and bark of plants genus *Pyrus* [17].

The phenolic glycosides gastrodin **6** and calleryanin **4**. were found in *Origanum* plants of the *Lamiaceae* family. It was found that these compounds exhibit antioxidant, anti-inflammatory activity [18].

The antioxidant, anti-inflammatory and anti-cancer properties of calleryanin **4** and gastrodin **6**, which are isolated from the *Oregano* plant, are mentioned in the work of Gutiérrez-Grijalva [19]. The content of phenolic glycosides and flavonoids allows to use this type of plant for the treatment of inflammatory diseases, respiratory and digestive disorders, headaches, rheumatism, diabetes, and others.

Calleryanin ester with caffeic acid **4**, isolated from the aerial parts of *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC, which belongs to the *Compositae* family, native to South America. Its tea is used as an antispasmodic, anti-inflammatory, expectorant and antidiarrheal agent in Brazilian ethnoscience. It is popular in the treatment of diseases gastrointestinal tract, and its anti-inflammatory effect is confirmed by pharmacological studies [20].

Astragalus membranaceus is a tonic of traditional Chinese medicine and promotes the release of pus and the growth of new tissue, it grows throughout Mongolia, Shanxi, Xinjiang, China. The structure and anti-inflammatory activity of calleryanin **4** has been proven [21].

A large number of various organic compounds with similar structures are found in all these above works [17-26] in addition to calleryanin **4**. These studies also show the low content of individual phenol glycosides in plants. Significant volumes of raw materials, time and organic solvents must be spent to obtain the amounts of substances required for research. The chemical composition of the extracts also depends on the season and plants collection sites, the method of processing and drying the raw materials, and the method of isolation itself, which is why it is not always possible to assert the presence of a selected compound in the plant itself [27]. Therefore, the allocation of such compounds from natural sources is a complex and ineffective process.

1.2 Methods for the synthesis of natural glycosides and their derivatives

The researchers show significant attention to the synthesis of phenolic glycosides due to the diverse biological properties and pharmaceutical potential of this class of compounds [28].

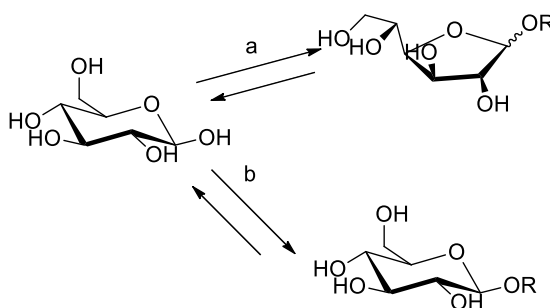
The activity in this area was aimed at the effectiveness of the O-glycosylation method. It is usually evaluated by chemical yields, recipe selectivity and stereo selectivity. The achievement of high reguselectivity was achieved by the selective protection of the hydroxyl group of the glycosyl acceptor. New progress in glycosylation methods began after 1980 [29].

To date, the synthesis of calleryanin in the literature was not described: only extraction from plants [30]. The synthesis of calleryanin has not been described in the literature until now: only extraction from plants [30]. 4-formyl-2-hydroxyphenyl- β -D-glucopyranoside, a precursor of calleryanin, was synthesized [31].

1.2.1 Glycosylation of phenols

Stereo selectivity is the main reason why the glycosylation reaction is considered one of the most complex in modern synthetic chemistry. The flow of such reactions is controlled in nature by the specificity and selectivity of the enzyme. A variety of protecting groups needed for these synthesis are already known in large quantities. Glycosidic bond formation is the main obstacle [32].

Fisher's method. The overall method of converting sugars in a mixture of isomeric glycosides using mineral acids (H_2SO_4 , HClO_4) as catalysts. This method is mainly obtained by simple alkyl and aryl glycosides (scheme 1) [33].

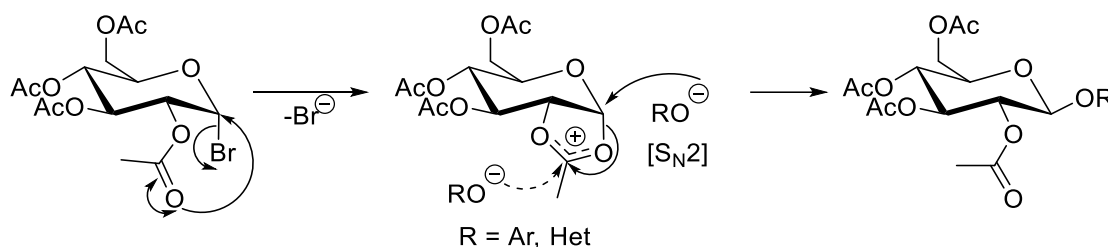


Scheme 1. The mechanism of the glycosylation reaction according to Michael

a — fast; b — slow

For a long time of the reaction, the equilibrium formation of α - and β - anomers pyranoses and furanoses is the main disadvantages of this reaction [34].

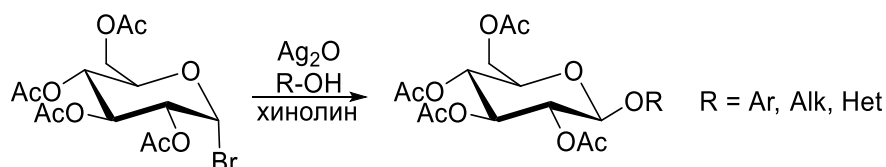
Michael's method. One of the first glycosylation reactions was carried out by Michael in 1879. *O*-acetylated phenyl glycoside was obtained from tetraacetyl-*O*- α -D-glucopyranosyl chloride and sodium phenolate in ethanol [35]. The method includes the condensation of alcohol or phenol with a glycosyl donor, under the action of alkali as a promoter, which facilitates the replacement of the outgoing group associated with the donor anomeric carbon [36].



Scheme 2. The mechanism of the Michael glycosylation reaction

The lack of a Michael reaction is to obtain target glycosides with low outputs, because by-products, ortho esters, are formed (dotted arrow, scheme 2), and hydrolysis of carbohydrate ester bonds occurs.

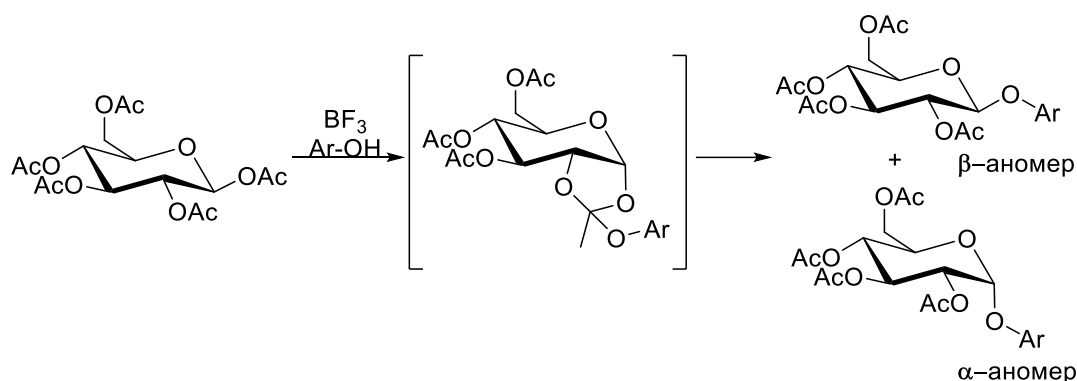
Koenigs-Knorr method. The difference between this method and the previous one lies in the reaction conditions: silver and mercury oxides (II) are coordinated with an easily leaving group of the glycosylation agent [37]. This is a glycosylation reaction, using anomeric bromide and chlorides as glycosyl donors, which has become a classic approach to the synthesis of various compounds ranging from simple glycosides to complex oligosaccharides (scheme 3) [38]. There are modifications of this method, when the reaction is carried out in a biphas system for binding glycosyl bromide acidic nucleophiles [39].



Scheme 3. Glycosylation reaction by Koenigs-Knorr

The disadvantage is the high cost of silver compounds.

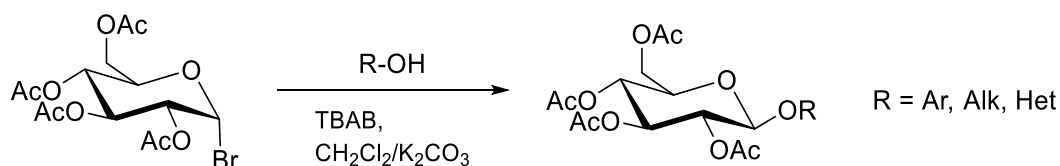
Catalysis with Lewis acids. Lewis acid catalysts require a slightly larger catalyst load, compared to other organometallic catalysts. [40]. Reaction conditions, such as temperature and time in many cases depend on the outgoing group. Salts based on Fe, Sn or Cu or organic activators (TMSOTF or $\text{BF}_3 \cdot \text{ET}_2\text{O}$) [41] can be used as Lewis acids. Glycosylation by boron trifluoride promotion is shown in the scheme 4.



Scheme 4. Glycosylation by boron trifluoride promotion

As a result of the reaction, glycosides are formed quite with high yields and stereo selectivity, but the selection of the method is required to separate the resulting mixture of α- and β-anomers [42].

Interfacial glycosylation. O-glycosylation takes place in the two-phase $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ system using an interfacial catalyst, for example, tetrabutylammoniumbromide (TBAB) [43]. The reaction of interfacial glycosylation is presented in scheme 5.



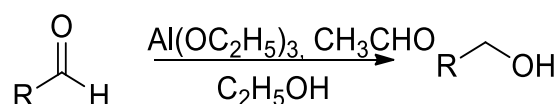
Scheme 5. Interfacial glycosylation using TBAB

Obtaining target products in high yields, the ability of the phase-transfer catalyst to easily transport the aglycone into the organic phase and the absence of hydrolysis of acetyl protecting groups is an advantage.

1.2.2 Reduction of aldehyde group

Aglycones containing an alcohol group are found most often in nature, although their synthesis is not directly possible, which will be discussed in more detail in the chapter "Retrosynthetic analysis". However, alcohols can be obtained from aldehydes, suitable methods are presented below.

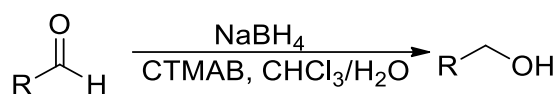
Wehrley, Meerwein and Schmidt found that the aldehyde group can be reduced to the alcohol group by treatment with aluminum ethoxide in the presence of ethanol and acetaldehyde [44]. The reduction reaction of the aldehyde group to the alcohol group is shown in scheme 6



Scheme 6. Reduction of the aldehyde group to an alcohol group by treatment with aluminum ethoxide

The reaction is reversible, but the equilibrium can be shifted to the point of complete reduction by removing acetaldehyde with a stream of hydrogen or nitrogen, which also prevents the formation of by-products [45].

It is possible to reduce the aldehyde group to an alcohol group using sodium borohydride in a two-phase chloroform-water system using phase transfer catalysts, for example, cetyltrimethylammonium bromide (CTMAB), the reaction is shown in scheme 7



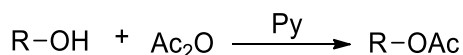
Scheme 7. Reduction of aldehydes to alcohols under conditions of interphase catalysis

This reaction is selective for the carbonyl group and does not affect the ester and glycosidic bonds. The reaction in an organic solvent and under conditions of phase transfer catalysis proceeds in high yields and without the formation of any by-products [46].

1.2.3 Acetylation in the synthesis of phenolic glycosides

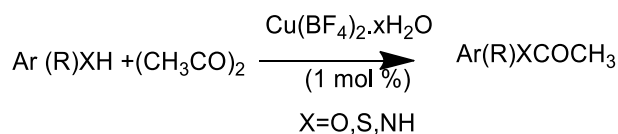
Acyl groups take part in the glycosylation reaction, which results in the formation of the β -anomer. A mixture of anomers is formed when other protecting groups are used [47].

Methods of esterification of primary and secondary alcohols are used to protect the hydroxyl groups of monosaccharides. Acetylation of hydroxyl groups of alcohols and phenols is possible using acetic anhydride in pyridine [48]. The reaction is shown in scheme 8



Scheme 8. Reduction of aldehydes to alcohols under conditions of phase transfer catalysis

Copper tetrafluoroborate (II) effectively catalyzes acetylation of structurally varied phenols and alcohols with stoichiometric amounts of acetic anhydride under conditions without a solvent and at room temperature (scheme 9). The use of HClO_4 - SiO_2 as a catalyst is mentioned in the literature, the products were obtained in high yields [49].

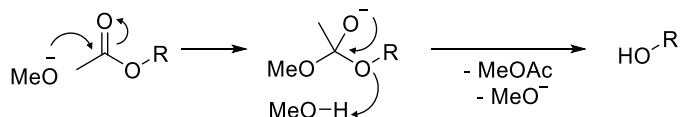


Scheme 9. Acetylation using copper tetrafluoroborate (II)

The reaction is carried out without a solvent; this method can be considered “environmentally friendly” [50].

1.2.4 Removal of acetyl protective groups

The Zemplen method is based on the treatment of acetylated substrates in methanol with a catalytic amount of sodium methoxide at room temperature for the effective removal of acetyl-protective groups (scheme 10) [51].



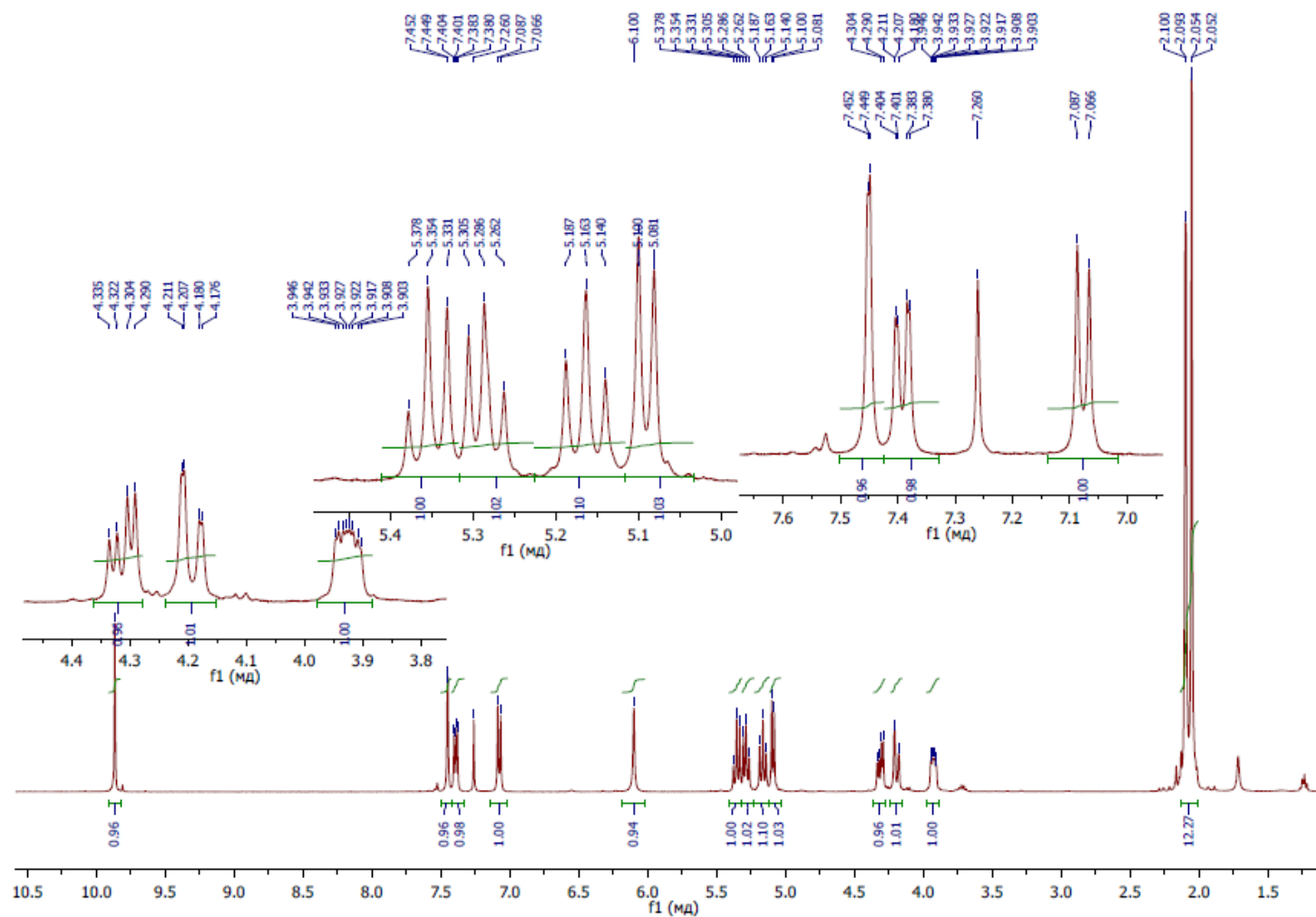
Scheme 10. Deacetylation by the Zemplen method

The reaction almost always takes only a few hours, leads to quantitative yields, and does not destroy the glycosidic bond. But it is not selective, and therefore only suitable for obtaining completely unprotected products. modifications of this method are mentioned in the literature when alkalis and basic anionic resins are used for catalysis [52].

The system of an aqueous solution of HCl mixed with ethanol (EtOH) and chloroform (CHCl_3), in a volume ratio of 3:1, developed in our research group, allows selectively removing protective acetyl groups in the presence of other acyl groups [53].

Приложение Б. ЯМР-спектры

^1H -ЯМР спектр тетраацетата гликозида протокатехового альдегида 5



^{13}C -ЯМР спектр тетраацетата гликозида протокатехового альдегида 5

